

# Síndrome de QT largo congénito: Revisión de la literatura

Alejandro Velasco-De La Cuesta\*  
Víctor Manuel Velasco-Caicedo\*\*

## RESUMEN

El síndrome de QT largo congénito es una patología transmitida de forma hereditaria, caracterizada por mutaciones en los canales iónicos de las células del miocardio que producen una prolongación anormal del intervalo QT, facilitando la presentación de arritmias potencialmente mortales. Sus manifestaciones clínicas principales son el síncope y la muerte súbita, con una edad promedio de aparición a los 12 años de edad. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, asociados a un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma y una posible historia familiar de síncope y muerte a temprana edad. La identificación por parte del médico tratante es de suma importancia debido a que los betabloqueadores han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con este síndrome, además es posible realizar modificaciones en el estilo de vida y controlar ciertos medicamentos potencialmente desencadenantes de arritmias. En caso de pacientes con muy alto riesgo, la terapia con cardioversor-defibrilador implantable está indicada. (MÉD.UIS. 2010;23(3):213-8).

Palabras clave: Síndrome QT largo. Arritmias cardíacas. Síncope. Muerte súbita. Canales iónicos cardíacos.

## SUMMARY

### The Congenital Long QT Syndrome: a literature review

The Long QT Syndrome is a congenital disorder transmitted genetically, characterized by mutations in cardiac ion channels that produce an abnormal QT duration in the electrocardiogram, facilitating the occurrence of lethal arrhythmias. The symptoms are syncope and sudden cardiac death, appearing at a mean age of 12 years. The diagnosis is based on clinical findings, a prolonged QT interval on the electrocardiogram and a positive familiar history of syncope and sudden death. It is of great importance that physicians identify patients with this syndrome due to the fact that beta-blockers have shown to reduce the mortality of people with this syndrome. Besides that, lifestyle modifications and control of certain drugs can decrease the incidence of arrhythmias in this group of patients. In very high risk patients an implantable cardioverter-defibrillator is indicated. (MÉD.UIS. 2010;23(3):213-18)

Key words: Long QT Syndrome. Cardiac arrhythmias. Syncope. Sudden Cardiac death. Cardiac ion channels.

## DEFINICIÓN

El Síndrome de QT Largo congénito (SQTL) es una patología transmitida de forma hereditaria, caracterizada por mutaciones en canales iónicos de las células del miocardio que producen una prolongación del intervalo QT anormal, facilitando la presentación de arritmias potencialmente mortales como taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsades des pointes* o fibrilación ventricular en un corazón estructuralmente sano<sup>1</sup>.

## HISTORIA

El SQTL fue descrito por primera vez en 1957 por los doctores noruegos Jervell y Lange Nielsen en una familia que presentaba el síndrome de manera autosómica recesiva. Se identificaron cuatro niños con

déficits auditivos, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y Muerte Súbita (MS) en tres de los cuatro niños<sup>2,3</sup>. Posteriormente Romano y Ward en 1964 describieron dos familias en la que varios miembros de estas heredaban de manera autosómica dominante un fenotipo con prolongación del intervalo QT, síncope y MS, sin relacionarse con déficit auditivos<sup>4,5</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la mutación ha sido descrita en rangos entre 1/5000 hasta 1/20 000 personas. Para presentar el fenotipo, la persona afectada debe heredar dos o más mutaciones de padres portadores asintomáticos no consanguíneos, este hecho hace pensar que la prevalencia de mutaciones silentes dentro de la población general sea mucho mayor<sup>6</sup>.

\*MD. Residente de Medicina Interna. Texas Tech University Health Sciences Center. Lubbock TX. USA.

\*\*MD. Departamento de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. Fundación Clínica Shaio. Bogotá. Colombia

Correspondencia: Dr. Alejandro Velasco. Diagonal 115 A No. 70 C – 75. Fundación Clínica Shaio. Bogotá. Colombia. Teléfono: 57-1-2717064. email: alejovela@hotmail.com

Artículo recibido el 25 de mayo de 2010 y aceptado para publicación el 1 de diciembre de 2010.

## FISIOPATOLOGÍA

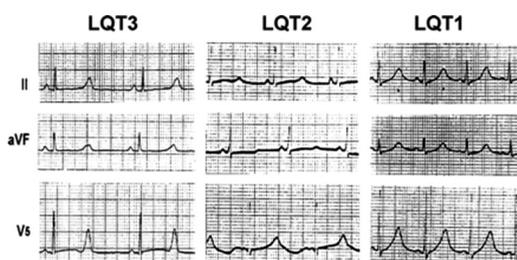
Es clave reconocer que el SQT1 gira en torno a la repolarización ventricular miocárdica prolongada ejemplificada en el electrocardiograma como un intervalo QT prolongado<sup>2</sup>. La repolarización prolongada genera arritmias por medio de cambios positivos al terminar la fase 3 del potencial de acción llamadas postdes-polarizaciones tempranas. Si las despolarizaciones alcanzan el umbral, se genera un nuevo potencial de acción ocasionando una arritmia por actividad engatillada que si se sostiene puede generar taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsades des pointes* y fibrilación ventricular.

En el modelo de potencial de acción del miocardio, existen corrientes rectificadoras y transitorias de potasio durante las fases de meseta y repolarización miocárdica. Alteraciones congénitas en los canales de potasio que disminuyen estas corrientes pueden prolongar la repolarización, de igual forma que canales defectuosos de sodio que permiten una entrada de sodio inapropiada durante la repolarización. Otras alteraciones han sido descritas en canales de calcio tipo L y proteínas de anclaje que interactúan con los canales iónicos.

Además de los cationes intra y extracelulares, se encuentran otros factores externos que pueden alterar el tiempo de repolarización miocárdica. La estimulación adrenérgica y la bradicardia pueden aumentar el intervalo QT, de ahí la importancia terapéutica de los betabloqueadores y marcapasos para acortar su duración<sup>7</sup>.

Los síndromes mejor caracterizados hasta el momento son el SQT1, el SQT2 y el SQT3. El SQT1 se relaciona con alteraciones en la subunidad alfa de la corriente lenta de potasio (Gen KCNQ1), mientras que el SQT2 se relaciona con la corriente rápida (Gen KCNH2). El SQT3 se relaciona con el canal de sodio (Gen SCN5A), el cual comparte este mismo gen con el Síndrome de Brugada y que dada su diferente etiología, conlleva diferentes características, como la aparición más frecuente de episodios arrítmicos asociados a bradicardia, su baja respuesta a los betabloqueadores y su respuesta a bloqueadores de sodio como la Mexiletina. Las diferencias entre los tres síndromes pueden ser visibles en el electrocardiograma como se muestra en la figura 1. Hasta el momento hay 12 síndromes descritos que se presentan en la tabla 1.

Figura 1. Morfología de la onda T según tipo de SQT1.



LQT3: Onda T picuda, mellada en AVF, aparece tarde en el período de repolarización. (QTc 573 mseg) LQT2: Onda T mellada. (QTc 583) LQT1: Onda T de base ancha (QTc 570 mseg). Tomado con permiso de<sup>19</sup>.

Tabla 1. Tipos de SQT1

Fenotipo	Gen	Proteína	Modo de herencia
SQT1	KCNQ1 (11p15.5)	Subunidad alfa del canal de potasio IK lenta	AD
SQT2	KCNH2 (7q35-q36)	Subunidad alfa canal de potasio IK Rápida	AD
SQT3	SCN5A (3p21)	Subunidad alfa canal de sodio (Nav1.5)	AD
SQT4	ANKB (3p21)	Anquirín B (Proteína de anclaje)	AD
SQT5	KCNE1 (21q22.1-q22.2)	Subunidad beta canal de potasio IK lenta (MiNK)	AD
SQT6	KCNE2 (21q22.1-q22.2)	Subunidad beta canal de potasio IK Rápida (MiRP)	AD
SQT7	KCNJ2 (17q23.1-24.2)	Canal de potasio IK1	AD
SQT8	CACNA1 (12p13.3)	Subunidad alfa canal de calcio	AD
SQT9	Cav3 (3p24)	Caveolin	AD
SQT10	SCN5A (3p21)	Subunidad alfa canal de sodio	AD
SQT11	AKAP9 (7q21-q22)	Proteína de anclaje kinasa A	AD
SQT12	SNTA1 (20q11.2)	Sintropina alfa1	AD

AD: Autosómico dominante. Adaptado de (11-16).

Actualmente, varios genes han sido relacionados con el síndrome y más de 300 mutaciones han sido descritas<sup>8</sup>. La penetrancia genética es baja y su modo de transmisión no es estrictamente mendeliano debido a una gran cantidad de portadores no afectados y un

predominio de transmisión hacia el género femenino<sup>9,10</sup>. Priori y colaboradores, han sugerido la hipótesis de la "doble dosis" donde un portador con una mutación y alteración subclínica de la repolarización necesita de otra mutación para manifestar el SQT1 en sus hijos<sup>6</sup>.

## CLÍNICA

Los síntomas cardinales son el síncope, el presíncope y la MS. Afecta en su mayoría a los jóvenes, y es raro que el primer síntoma se manifieste después de los 40 años. La edad promedio del primer síntoma es a los 12 años<sup>17</sup>. Una anamnesis del episodio sincopal es clave, su inicio es súbito sin pródromos, a diferencia de un síncope de origen vasovagal, el cual en la mayoría de los casos se acompaña de pródromos.

Los síntomas en el SQTL se asocian a estímulos físicos o auditivos. Actividades como la conducción de vehículos pueden asociarse al evento sincopal. Schwartz y cols, al probaron diferentes estímulos en 670 pacientes con el SQTL 1, 2 y 3, evidenciando que los pacientes con SQTL 1 son más propensos a desencadenar arritmias con estrés físico o emocional, el SQTL 2 con estrés físico y sonidos fuertes y SQTL 3 con la bradicardia y el sueño<sup>18</sup>.

Se deben descartar otras etiologías de arritmias ventriculares en personas jóvenes: Anomalías estructurales (cardiomiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arteria coronaria anómala, estenosis aórtica), procesos inflamatorios (miocarditis), anomalías eléctricas cardíacas (síndrome de Brugada, síndrome de QT corto y taquicardia ventricular polimórfica) y vías accesorias en el sistema de conducción cardíaco como el síndrome de Wolff Parkinson White. Para esto es importante una buena historia clínica, identificando factores desencadenantes, infecciones virales recientes, duración y recuperación del episodio sincopal.

Una historia familiar identificando familiares con MS y arritmias ventriculares a una edad temprana. Hallazgos positivos al examen físico como soplos o un punto de máximo impulso desplazado guían hacia un origen estructural. La interpretación del electrocardiograma permite identificar la presencia de vías accesorias, isquemia y alteraciones en la repolarización. El uso de ayudas diagnósticas como el ecocardiograma, la prueba de esfuerzo, la angiografía coronaria, la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada brindan información útil para descartar otras causas de arritmias.

## ELECTROCARDIOGRAFÍA

Es importante una medición adecuada del intervalo QT. Se debe medir desde el inicio del QRS hasta finalizar la onda T, el intervalo QT varía de acuerdo a la frecuencia cardíaca, de ahí la necesidad de utilizar la fórmula del QT corregido de Bazett  $QTc = QT/\sqrt{RR}$  (intervalo RR medido en segundos)<sup>19</sup>. Los valores máximos para el QTc son de 460 msec en mujeres y 440 msec en

hombres<sup>17</sup>, añadido a esto la bradicardia sinusal es otro hallazgo característico asociado.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en un caso de episodios sincopales más un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma es evidente. Sin embargo, cabe recordar causas adquiridas de QT prolongado: isquemia miocárdica, miocardiopatías, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipotermia y ciertos medicamentos<sup>19,20</sup>. Cuando el diagnóstico no es claro se puede utilizar la escala de Schwartz que se presenta en la tabla 2. Esta escala cuenta con una buena especificidad del 99% pero una muy baja sensibilidad del 19%. La herramienta más sensible para el diagnóstico es un QTc mayor a 430 msec<sup>21</sup>. La historia familiar es muy importante, un interrogatorio detallado puede revelar una larga historia de síncope y MS a temprana edad, en familiares de primer grado de consanguinidad e inclusive en familiares más remotos.

En cuanto a ayudas diagnósticas, el monitoreo Holter puede evidenciar episodios de bradicardia, prolongación del intervalo QT durante ciertas horas del día y episodios no sostenidos de taquicardia ventricular. La prueba de esfuerzo puede ayudar a identificar el comportamiento anormal del intervalo QT durante el ejercicio<sup>22</sup>. El test con infusión de epinefrina intravenosa puede evidenciar casos de SQTL 1 en portadores asintomáticos al mostrar una prolongación paradójica del QT<sup>23,24</sup>. El estudio electrofisiológico es un método invasivo y de escasa utilidad en esta patología.

En referencia a las herramientas genéticas, es importante enfatizar que su uso está limitado debido a su escasa disponibilidad, utilizada sólo en centros muy especializados. En un estudio de 571 pacientes remitidos al Laboratorio de Muerte Súbita en la clínica Mayo, se demostró que la correlación entre el análisis genético y la sospecha clínica era alta, alcanzando un 72% entre pacientes con alta sospecha clínica y de un 0% en pacientes con QT normal y baja sospecha clínica<sup>25</sup>. Por lo heterogéneo de los genes que se relacionan con QT largo, un examen genético negativo ante una sospecha clínica alta no descarta el diagnóstico. La caracterización genética puede ser útil para identificar el síndrome, además de posibles desencadenantes y guiar la estrategia terapéutica<sup>17</sup>. Una prueba genética positiva en un paciente asintomático con QT normal e historia familiar positiva para muerte súbita puede ser indicio de un SQTL silente y el paciente puede estar en riesgo de muerte ante condiciones que prolonguen el intervalo QT, además amerita un tamizaje minucioso en los demás miembros de la familia.

Tabla 2. Escala para diagnóstico SQTL

Hallazgo	Puntaje
ECG	-
QTc > 480mseg	3
QTc 460-470	2
QTc 450 en hombres	1
Torsades des pointes	2
Alternancia de la onda T	1
Muesca en la onda T en 3 derivaciones	1
Clínica	-
Síncope	-
Con Estrés	2
Sin Estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar con Síndrome QT largo	1
Muerte súbita familiar en menor de 30 años	0,5

\*1 punto: baja probabilidad, 2-3 puntos: probabilidad intermedia, ≥4 puntos: probabilidad alta. Adaptado de (21).

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

De acuerdo a la historia natural y el riesgo de MS en personas con SQTL, el registro internacional de QT largo (International LQTS Registry) sigue a pacientes con este síndrome desde 1979 y con base a este seguimiento se han podido elucidar importantes características de la historia natural de la enfermedad. Es posible que el riesgo varíe con el tiempo y se vea influenciado por muchos factores, entre ellos los más importantes son el género, la duración del QTc y la historia previa de síncope.

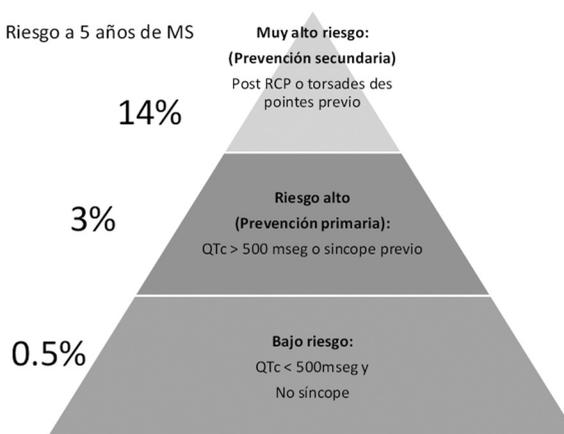
En cuanto al género, se ha visto que antes de la pubertad los hombres tienen mayor riesgo de tener episodios de MS, en la adolescencia las mujeres son más propensas, esto probablemente por un efecto hormonal<sup>26</sup>. La duración del QTc también brinda información pronóstica, aumentando el riesgo cuando el QTc es > 500 mseg<sup>27,28</sup>, como se muestra en la figura 2. Episodios de síncope o MS son una herramienta muy importante, estudios en adolescentes mostraron que sujetos con dos o más episodios tienen un riesgo 18,1 veces mayor, sujetos con un episodio en los dos últimos años un riesgo 11,7 veces mayor y sujetos con un episodio hace más de dos años un riesgo 2,7 veces mayor<sup>28</sup>. El genotipo del SQTL y el lugar de la mutación también han mostrado información pronóstica importante; sin embargo, su descripción escapa de los objetivos de esta revisión.

## TRATAMIENTO

En pacientes con diagnóstico de SQTL se recomienda evitar participación en deportes de competencia, en personas con SQTL 2 se debe evitar estimulantes auditivos como relojes despertadores que puedan desencadenar una arritmia. Además es muy importante para el médico tratante tener en cuenta esta condición para así evitar medicamentos que prolonguen el intervalo QT<sup>29</sup>.

Los betabloqueadores son los fármacos profilácticos de primera línea. Su uso reduce considerablemente los eventos cardiacos, sin embargo, hay una gran cantidad de eventos residuales posterior a la terapia con betabloqueadores y su efectividad en SQTL 2 y 3 es menor<sup>28,30,31</sup>.

Figura 2. Estratificación de riesgo de muerte súbita



Análisis basado en series de datos tomados de 869 pacientes con SQTL. El riesgo de muerte súbita incrementa con la presencia de síncope, segmento QTc mayor a 500 mseg, historia de reanimación cardiopulmonar y/o evidencia de taquicardia ventricular en torsades des pointes. Adaptado de (19).

El uso del cardiodesfibrilador implantable ha sido efectivo en pacientes de muy alto riesgo reduciendo considerablemente la mortalidad<sup>32</sup>. En pacientes de alto riesgo que persisten sintomáticos después de la terapia con betabloqueadores, el uso de betabloqueadores en conjunto con un cardiodesfibrilador implantable está indicado<sup>29</sup>. Cabe anotar que la implantación de un dispositivo a muy temprana edad puede traer complicaciones para el paciente como fibrosis, infección y varios cambios de generador durante su vida.

La denervación simpática vía quirúrgica por medio de la extirpación del ganglio estelar mayor cervical unilateral fue descrita en 1971<sup>33</sup>. En un estudio de 147 pacientes, utilizando una ablación de la mitad inferior del ganglio estrellado y de los ganglios T2 y T4 se redujo la aparición de eventos cardíacos por paciente en un 91% pero solo 46% permanecieron totalmente asintomáticos a los tres años<sup>34</sup>. Cabe anotar que existe un riesgo de una ligera ptosis palpebral o de un síndrome de Horner completo después de esta cirugía. Por consiguiente, se decidió recomendar esta opción para pacientes sintomáticos refractarios a los betabloqueadores y para disminuir la cantidad de eventos arrítmicos en pacientes con un cardiodesfibrilador previamente implantado.

## CONCLUSIONES

El síndrome de QT largo constituye una de las canalopatías congénitas, entre las que se encuentran el síndrome de Brugada, síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica<sup>35</sup>. Son entidades que pueden manifestarse por primera vez con MS a una temprana edad de manera devastadora para la familia y la sociedad. El reconocimiento clínico por parte del médico es importante debido a que puede iniciar un manejo apropiado para disminuir la mortalidad directamente. Creemos que en un futuro se tratarán de elucidar nuevas opciones diagnósticas y de tamizaje como intervenciones farmacológicas especializadas dirigidas directamente al sitio genético de la mutación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Genetics of cardiac arrhythmias. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. (eds). Braunwald's Heart Disease, 7th ed, 2004. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, p. 689-95.
2. Moss AJ. Long QT Syndrome. In Podrid PJ, Kowey PR. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms diagnosis And Management 2 nd ed, 2001. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins, p 1110-9.
3. Jervell A, Lange Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68.
4. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric Age. II. Syncopal Attacks Due To Paroxysmal Ventricular Fibrillation. (Presentation of 1st Case in Italian Pediatric Literature)] *Clin Pediatr (Bologna).* 1963;45:656-83.
5. Ward OC. A New Familial Cardiac Syndrome In Children. *J Ir Med Assoc.* 1964;54:103-6.
6. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1120-1.
7. Moss AJ, Kass RS. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2018-24.
8. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 2000;102:1178-85.
9. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99(4):529-33.
10. Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen IM, Latinen-Forsblom PJ, Napolitano C, et al. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2744-51.
11. Schwartz PJ, Priori SG. Long QT syndrome-phenotype genotype considerations. In Zipes DP, Jalife J (eds.) *Cardiac Electrophysiology*, 4 th ed, 2004. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 651-67.
12. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:9355-60.
13. Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20990-5.
14. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114:2104-12.
15. Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I, Lowe JS, Guicheney P, Caron L, Defining the cellular phenotype of ankyrin-B syndrome variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation.* 2007;115:432-41.
16. Prior SG, Napolitano C, Humphries SE, and Skipworth J. Genetics of Cardiovascular Diseases. In *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* 2 nd ed. 2009. Oxford University Press: p. 294-298.
17. Roden DM. Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:169-76.
18. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Bloise R, et al Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103(1):89-95.
19. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jun 17;51(24):2291-300.
20. Lista de drogas que prolongan el segmento QT disponible en CERT Arizona. [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org).
21. Hofman N, Wilde A, Kaab S, Van Langen I. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J.* 2007;28(5):575-80.
22. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KVLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):823-9.
23. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation.* 2006;113(11):1385-92.
24. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.*

- 2003;41(4):633-42.
25. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):764-8.
26. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998;97(22):2237-44.
27. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84(3):1136-44.
28. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006;296(10):1249-54.
29. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):e385-484.
30. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292(11):1341-4.
31. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2000;101(6):616-23.
32. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(4):337-41.
33. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med.* 1971;285(16):903-4.
34. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109(15):1826-33.
35. Velasco A, Velasco VM, Rosas F, Betancourt JF, Baena J, Alvarez A, et al. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev. Col. Cardiol.* 2009;16:71-5.