



UNIVERSIDAD LAICA “ELOY ALFARO” DE MANABI

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA

SINDROME DE QT LARGO

Docente:

Dr. Carlos Alberto García Escovar

Estudiante:

José David Pazmiño Zambrano

Curso:

4^{TO} “A”

Manta – Manabí – Ecuador

2016

Resumen:

El síndrome de QT largo es una canalopatía arritmogénica, caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente por una prolongación del intervalo QT, que predispone a la muerte súbita por arritmias ventriculares malignas, del tipo Torsade de pointes.

Fue la primera canalopatía arritmogénica descrita y quizá la mejor entendida hasta ahora. Transcurrida ya más de una década de la identificación de la primera mutación asociada al SQT, se ha hecho evidente que este trastorno es mucho más frecuente de lo que inicialmente se pensaba; los avances en el conocimiento de la fisiopatología molecular de esta enfermedad han permitido hacer una correlación genotipo–fenotipo, optimizando el tratamiento y permitiendo estratificar el riesgo en forma precisa. Se ha logrado entender con mayor detalle los efectos adversos de distintas drogas que interactúan con los canales iónicos, permitiendo así generar fármacos más seguros y, en su defecto, monitorizar de cerca aquellos que, a pesar de tener este efecto adverso, es necesaria su administración. Los avances son importantes, pero no todo está dicho, por lo que el SQT continúa siendo motivo de investigación.

Abstract:

Long QT syndrome is an arrhythmogenic canalopathy characterized by a serious alteration in the ventricular repolarization, translated electrocardiographically by a prolongation of the QT interval that predispose to sudden death caused by malignant ventricular arrhythmias tracing in torsades de pointes.

Was the first cardiac channelopathy described and is probably the best understood. After a decade of the sentinel identification of ion channel mutation in LQTS, genotype–phenotype correlations have been developed along with important improvement in risk stratification and genetic guided–treatment. Genetic screening has shown that LQTS is more frequent than expected and interestingly, ethnic specific polymorphism conferring increased susceptibility to drug induced QT prolongation and torsades de pointes have been identified. A better understanding of ventricular arrhythmias as an adverse effect of ion channel binding drugs, allow the development of more safety formulas and better control of this public health problem. Progress in understanding the molecular basis of LQTS has been remarkable.

Desarrollo:

Las enfermedades cardiovasculares genéticas sin cardiopatía estructural, son enfermedades de baja prevalencia, asociadas a mayor riesgo de arritmias ventriculares graves, síncope¹ y muerte súbita² (B. Van den Branden, E. Wever and L. Boersma 2010), debido a la aparición repentina con o sin presencia de síntomas previos.

El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad que se caracteriza por prolongación del tiempo de repolarización ventricular y predisposición a arritmias ventriculares potencialmente letales. La causa del SQTL puede ser congénita o adquirida. La forma congénita de este síndrome suele ser de origen genético, el adquirido es generado principalmente por la acción de fármacos que prolongan la duración del potencial de acción a expensas de la inhibición de los canales del sodio o del potasio y por trastornos hidroelectrolíticos, como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, los cuales generan una alta predisposición a presentar arritmias ventriculares malignas como la *Torsade de pointes*³ (Rosenbaum 2010), debido a estos problemas que podemos ocasionar se debe tener especial atención cuando se prescribe un medicamento y saber que el beneficio a obtener, preservar la vida del paciente, será mayor que el riesgo que se podemos causar.

A nivel epidemiológico constituye aproximadamente entre un 10 – 20% de las muertes súbitas cardíacas, producidas por enfermedades sin cardiopatía estructural, conocidas como canalopatías o enfermedades eléctricas primarias, dentro de las cuales las más representativas son: El síndrome de QT largo congénito o adquirido, el síndrome de Brugada, el síndrome de QT corto congénito y la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (Carreras Calvo et al. 2015). Estas canalopatías pueden presentar superposición de los fenotipos clínicos y electrocardiográficos.

El electrocardiograma (ECG) es de suma importancia para el diagnóstico, dado que estas mutaciones genéticas solo se encuentran en un porcentaje reducido de casos.

¹ Según el DRAE se entiende por síncope a la pérdida repentina del conocimiento y de la sensibilidad, debida a la suspensión súbita y momentánea de la acción del corazón.

² Según la Fundación Española del Corazón se entiende por muerte súbita al fallecimiento que se produce en la primera hora desde el inicio de los síntomas o el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana y que se encontraba bien en plazo de las 24 horas previas.

³ La "Torsade De Pointes" es una taquiarritmia ventricular potencialmente amenazante. Fue introducido en 1966 por Dessertenne y col, para identificar una forma particular de taquicardia ventricular que presentaba una progresiva variación en la morfología y amplitud de los complejos QRS en el electrocardiograma de superficie.

La prevalencia de estas enfermedades es muy baja y, por consiguiente, no existen resultados concluyentes basados en parámetros clínicos o genéticos, provenientes de grandes estudios prospectivos y randomizados⁴ (de Jesús Pérez et al. 2009). Por lo tanto, la estratificación del riesgo está basada en datos retrospectivos de registros multicéntricos.

La clasificación utilizada en el pasado se basa en la presentación homocigota o heterocigota de la enfermedad, que dan lugar a los síndromes de Jervell-Lange-Nielsen⁵ (con sordera) y Romano Ward⁶ (sin sordera), respectivamente (Jiménez-Candil et al. 2010). La clasificación actual enfatiza los hallazgos genéticos. En 1995 – 1996 se describieron los 3 principales genes asociados con la enfermedad que codifican para unidades formadoras del poro de los canales de potasio (I_{Ks} e I_{Kr}) y de sodio (I_{Na} v 1,5); explican cerca del 65% de los casos. Si bien en los años subsecuentes se han añadido siete genes más, a la lista, éstos explican tan sólo cerca del 5 % de los casos (Yilmaz et al. 2009).

En la actualidad se han descrito hasta 10 tipos del síndrome, basados en los canales iónicos, puesto que cada uno de ellos tiene una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan. La alteración en la unidad formadora del poro, conocida como alfa, genera los 3 subtipos más comunes de SQT: SQT1 (afección en el canal de potasio (I_{Ks})), SQT2 (afección en el canal de potasio (I_{Kr})) y SQT3 (afección en el canal de sodio) (Wong et al. 2010). La administración de β -bloqueantes se considera el tratamiento inicial de los pacientes con diagnóstico confirmado, y la reducción de eventos es especialmente pronunciada en los tipos uno y dos, en los que debido al defecto genético causal (mutaciones en la subunidad α del canal de potasio) los eventos se relacionan con las situaciones de estrés o actividad física (Tseng et al. 2012). Al ser los más frecuentes los subtipos uno, dos y tres, han sido mejor caracterizados clínicamente y genéticamente.

El síndrome llamado Jervell-Lange-Nielsen corresponde en la actualidad a las variedades de SQT 1 y 5. De manera característica, los pacientes cursan con sordera

⁴ Según Luis Jesús Galindo Cáceres en su libro "Técnicas de investigación en sociedad, cultura y comunicación" define a la randomización como un procedimiento para la asignación aleatoriamente, en los ensayos clínicos, de pacientes a tratamientos.

⁵ Según Silvia Borkoski B, Daniel Pérez P, Juan Carlos Falcón G, Ángel Ramos M. en su artículo Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen lo define como una forma poco frecuente de síndrome de QT largo. Su herencia es autosómica recesiva y se manifiesta con sordera neurosensorial.

⁶ Según Orphanet el síndrome de Romano-Ward (SRW) es una variante autosómica dominante del síndrome de QT largo (SQT, ver término), caracterizado por episodios sincopales y anomalías electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, anomalías de la onda T, y taquicardia ventricular con torsión de puntas (TdP)).

congénita y tienen mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas, que afectan a la corriente I_{Ks} . El síndrome de Romano Ward abarca desde la variedad SQT1 1 hasta la 10 y no cursa con sordera (Drezner et al. 2013).

En el síndrome de QT largo tipo 1 (SQT1), los pacientes suelen presentar episodios de arritmia ventricular al realizar ejercicio o a la estimulación simpática; la natación se ha descrito como un deporte disparador de arritmias en el SQT1 (van Gorp, Whyte and Isbister 2009). Es el subtipo más frecuente. El gen afectado es el $KvLQT1$ (o $KCNQ1$), localizado en el cromosoma 11 (11p15.5), codifica la subunidad α , del canal de potasio I_{Ks} (Rossenbacker and Priori 2007). Por lo que el potencial de acción se prolonga por una disminución de la corriente saliente de potasio (K^+) durante fase 3 del potencial de acción.

En el síndrome de QT largo tipo 2 (SQT2), suelen presentar arritmias ventriculares en respuesta al estrés emocional o estímulos auditivos súbitos, por ejemplo, al reloj despertador y con menos frecuencia durante el sueño o el ejercicio. Este subtipo es particularmente susceptible a presentar arritmias en el período posparto. En el SQT2, la onda T suele ser de baja amplitud, bífida, con muescas. El gen afectado es el $KCNH2$ o $HERG$, localizado en el cromosoma 7, el cual codifica la subunidad α del canal de potasio (I_{Kr}) (Rossenbacker and Priori 2007). La disfunción de este canal disminuye la corriente saliente de K^+ durante la fase 3 del potencial de acción, prolongando su duración.

En el síndrome de QT largo tipo 3 (SQT3) tienen un riesgo mayor de presentar arritmias malignas durante el reposo (sueño) o bradicardia (Jiménez-Candil et al. 2010). El ECG en el SQT3 suele mostrar onda T acuminada, de aparición tardía, que deja observar con claridad el alargamiento del segmento ST. Estos pacientes suelen ser menos sintomáticos que lo casos con SQT1 o SQT2, pero los eventos son característicamente más letales. El gen afectado en el SQT3 es el $SCN5A$, que codifica para la subunidad α del canal de sodio localizado en el cromosoma 3 (3p21-24) (Rossenbacker and Priori 2007). La inactivación defectuosa del canal permite la entrada sostenida de sodio (Na^+) durante la fase 2 del potencial de acción y prolonga su duración.

En el síndrome de QT largo tipo 4 es una variedad rara. Condiciona un SQT muy atípico con un gran espectro de arritmias que incluyen taquicardia ventricular

polimórfica catecolaminérgica⁷, fibrilación auricular, trastornos en la conducción intraventricular, disfunción del nódulo sinusal y bradicardia; con frecuencia, los casos tienen incluso el QT corregido (QTc) en los límites normales. El gen afectado es el *ANKB*, localizado en el cromosoma 4 (4q25-27), el cual codifica la síntesis de anquirina- β ⁸. Estas proteínas son: La bomba de sodio y potasio, el intercambiador sodio – calcio (Na/Ca) y el receptor de inositol trifosfato (InsP3R). Las mutaciones que causan pérdida de la función de anquirina- β , resultan en un incremento de la concentración de calcio intracelular, así como en una alteración en la expresión de N/K ATP-asa y en el intercambiador Na/Ca (Rossenbacker and Priori 2007). Estas alteraciones favorecen no sólo a la prolongación del intervalo QT, sino genera también despolarizaciones espontáneas y tardías que se asocian con frecuencia a disfunción del nodo sinusal y bradicardia.

El síndrome de QT largo tipo 5 (SQTL5) está condicionado por cambios de secuencia del gen *KCNE1* localizado en el cromosoma 21 (21q22.1-p22). Codifica la síntesis⁹ de la subunidad β del canal I_{Ks} , conocida también como subunidad minK que regula al canal I_{Ks} (Rossenbacker and Priori 2007).

En el síndrome de QT largo tipo 6 (SQTL6) el gen afectado es el *KCNE2* localizado en el cromosoma 21 (21q22.1). Codifica la subunidad β del canal de potasio, conocida también como subunidad MiRP1 que regula al canal I_{Kr} (Rossenbacker and Priori 2007).

El síndrome de QT largo tipo 7 o Andersen – Tawil¹⁰ (SQTL7) es causado por mutaciones en el gen *KCNJ2* localizado en el cromosoma 17 (17q23) que codifica la síntesis del canal Kir 2.1 (Rossenbacker and Priori 2007); este canal participa en la fase 4 del potencial de acción.

⁷ Según Orphanet define a la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno arritmogénico genético grave caracterizado por una taquicardia ventricular (TV) inducida por estímulo adrenérgico que se manifiesta por síncope y muerte súbita.

⁸ Según Rossenbacker, Tom and Silvia G. Priori. En su artículo “Nuevas Perspectivas En El Síndrome De QT Largo” definen a la anquirina- β como una proteína estructural que vincula proteínas de la membrana del cardiomiocito con proteínas del citoesqueleto

⁹ Según el DRAE define a la síntesis como el proceso de obtención de un compuesto a partir de sustancias más sencillas.

¹⁰ Según Orphanet define al síndrome de Anderson – Tawil como una enfermedad rara, caracterizada por una serie de síntomas como: Parálisis muscular periódica, prolongación del intervalo QT junto con una variedad de arritmias ventriculares (llegando incluso a tener predisposición a una muerte cardíaca repentina) y una serie de rasgos físicos característicos como estatura baja, escoliosis, orejas de implantación baja, hipertelorismo, raíz nasal amplia, micrognatia, clinodactilia, braquidactilia y sindactilia. El síndrome AS se hereda como un carácter autosómico dominante.

El síndrome de QT largo tipo 8 (SQTL8) resulta de mutaciones en el gen CACNA1 que codifica el canal de calcio tipo L Cav 1.2, localizado en el cromosoma 12 (12p13.3). Ocasiona el síndrome de Timothy¹¹ (Rossenbacker and Priori 2007).

En el síndrome de QT largo tipo 9 (SQTL9) la variedad resulta de mutaciones en el gen CAV3, localizado en el cromosoma 3 (3p25), que codifica la síntesis de caveolina¹² (de Jesús Pérez et al. 2009). La caveola es una invaginación de la membrana plasmática implicada en la endocitosis, la homeostasis de lípidos y la transducción de señales. Un importante componente de esta estructura es la caveolina, de la cual se conocen 3 subtipos; el subtipo 3 es específico de músculo esquelético y cardíaco. Algunos canales iónicos se localizan en la caveola, incluida la isoforma¹³ cardíaca de canal de sodio Nav1.5; recientemente se describieron diversas mutaciones en esta proteína que alteran las propiedades biofísicas del canal de sodio Nav1,5 in vitro, generando un fenotipo similar al observado en el SQTL3 (Tseng et al. 2012).

En el síndrome de QT largo tipo 10 (SQTL10) la variedad fue notificada en un caso muy grave con un QTc mayor de 600 ms, bradicardia fetal y bloqueo auriculoventricular (AV) 2f1. Resulta de mutaciones en el gen SCN4B, localizado en el cromosoma 11 (11q23) que codifica para la subunidad β -4 de canal de sodio. Se han descrito 4 distintos subtipos de subunidades β que interaccionan y regulan las diversas isoformas de canal de sodio, pero sólo el subtipo 4 se ha asociado hasta ahora con arritmogénesis (Yilmaz et al. 2009).

El SQTL se diagnostica por las manifestaciones clínicas como mareos, síncope recurrentes, paro cardíaco y muerte súbita (MS) y la herramienta clave es el ECG con la medición del segmento QT, el QT corregido (QTc) con la frecuencia cardíaca (FC) y los cambios morfológicos del segmento ST y la onda T. Los antecedentes familiares de paro cardíaco o MS, pueden contribuir a orientar el diagnóstico. El test genético, imposible de realizar hasta el momento en el nuestro país, permite confirmar el

¹¹ Según Orphanet el síndrome de Timothy es una enfermedad multisistémica que presenta ciertas características cardíacas, de la mano, faciales y del desarrollo neurológico, incluyendo una prolongación del intervalo QT, dedos palmeados (sindactilia cutánea) en manos y pies, tabique nasal aplanado, orejas de implantación baja, mandíbula superior reducida, labio superior fino y con autismo o trastornos del espectro autista. En todo el mundo existen menos de 20 casos.

¹² Las caveolinas son proteínas integrales de la membrana plasmática presentes en estructuras celulares denominadas caveolas. Estas estructuras son invaginaciones de la membrana plasmática de 50 a 100 nanómetros de diámetro, descritas por primera vez en 1953 por George Palade.

¹³ Bioquímicamente podemos definir a las isoformas como una de las distintas formas de la misma proteína.

diagnóstico sobre todo en el QTL sin QTL, identificar cada subtipo y estratificar el riesgo (Haïssaguerre et al. 2009) (Márquez 2012).

La medición del intervalo QT debe realizarse con el registro a 25 mm/s y amplitud de 10 mm/mV, en las derivaciones II, V5 o V6, desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T, en una media de 3 a 5 latidos (Jiang et al. 2013). El final de la onda T se define en el lugar donde su rama descendente cruza la línea isoeleétrica, su sitio de terminación puede ser difícil de determinar cuando existen onda T bifásicas, aplanadas o se asocian ondas U; estas últimas no deben ser incluidas en la medición, a menos que se encuentran fusionadas a la onda T o forman parte de su porción terminal (Venetucci et al. 2012).

Las variaciones en la anchura del complejo QRS, como sucede con los bloqueos de rama y uso fármacos antiarrítmicos, modifican la despolarización y pueden también modificar la repolarización, lo que hace inexacta la medición del segmento QT. El cálculo del punto J y T (JT) desde la S al final de la T pudiera ser la solución, pero estos valores no están bien establecidos (van der Werf et al. 2012). La variabilidad de los intervalos R-R y arritmias como la fibrilación auricular también pueden entorpecer el diagnóstico, por lo que debe realizarse la medición como mínimo en 10 complejos.

Los valores normales del QTc oscilan entre 350 y 450 milisegundos (ms) en los hombres y entre 360 y 460 ms en las mujeres. Las cifras superiores a 460 ms en los niños y jóvenes de 1 a 15 años, a 450 ms en los hombres y a 470 ms en las mujeres se consideran prolongadas (Watanabe et al. 2009) (Zayas Molina 2012), pero valores intermedios entre 430 ms y 470 ms pueden encontrarse tanto en sujetos sanos como en pacientes con SQTL, resultado de penetración variable, posibilidades de solapamiento, superposición, variabilidad de la duración del segmento QT y dificultades en las mediciones. El QTc 470 ms en los hombres y a 480 ms en las mujeres, debe considerarse como prolongado, aún en pacientes asintomáticos sin historia familiar. No es posible determinar el valor exacto de QTc que desencadenará una Torsade de pointes (TDP), pero el riesgo aumenta en la medida que se prolonga este intervalo.

Para definir el tratamiento debe descartarse el uso de fármacos, trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardias, pausas, disfunción

hepática o renal u otros factores que pudieran justificar la prolongación adquirida del QTc, en asociación o no con el SQTl congénito (HONG et al. 2012).

Los β -bloqueadores constituyen la primera línea de tratamiento, con una respuesta favorable en el SQTl1 y SQTl2; en el LQT3 pueden ser inefectivos, incluso tener un efecto perjudicial (Kimura et al. 2012).

Los suplementos de potasio y la espironolactona¹⁴, también pueden ser útiles sobre todo en el SQTl2 (Faggioni and Knollmann 2011).

La denervación simpática izquierda ha demostrado resultados favorables en el SQTl1 refractario a los bloqueadores beta (Priori and Chen 2011).

El uso de bloqueadores de los canales de Na como la mexiletina¹⁵, flecainide¹⁶ y ranolazina¹⁷ pueden tener un efecto beneficioso en el SQTl3, pero su uso sin la orientación genética pudiera ser dañino, en caso de asociación con otras entidades como el síndrome de Brugada (Ruesta 2016).

El verapamilo¹⁸, que es también un inhibidor de las corrientes tardías de Na⁺, pudiera reducir el QTL (Loma-Osorio et al. 2013).

Los marcapasos cardíacos son efectivos en las taquicardias centriculares pausa-dependientes (intervalos corto-largo-corto), bradicardias o bloqueos auriculoventriculares con o sin prolongación del intervalo QTc. Tienen mayor utilidad en el SQTl3. Su asociación con β -bloqueadores puede ser útil en los pacientes con alto riesgo (Ochoa Montes et al. 2012).

¹⁴ Según Goodman & Gilman en su libro "Las bases de la farmacología para la Terapéutica" define a la espironolactona como un medicamento usado como diurético el cual es un antagonista competitivo renal de la aldosterona y un diurético ahorrador de potasio, indicado en medicina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ascitis en pacientes con enfermedad hepática, hipertensión arterial de baja renina, hipopotasemia, hiperaldosteronismo primario bilateral y el síndrome de Conn.

¹⁵ Según Goodman & Gilman en su libro "Las bases de la farmacología para la Terapéutica" define a la mexiletina como Antiarrítmico de la clase Ib, eficaz, por vía oral, en la prevención y tratamiento de las taquiarritmias ventriculares y ciertos tipos de dolor crónico. Causa una disminución en la frecuencia de potenciales de acción mediante el alargamiento de la fase de la repolarización, a través del bloque de canales de sodio

¹⁶ Según Goodman & Gilman en su libro "Las bases de la farmacología para la Terapéutica" define a la flecainide como un agente antiarrítmico clase Ic usado para prevenir y tratar arritmias cardíacas. Se usa en el tratamiento de una diversidad de arritmias, incluyendo fibrilación auricular paroxística (palpitación episódica irregular originado en la cámara superior del corazón), taquicardia supraventricular paroxística (palpitación súbita episódica pero regular del atrio) y taquicardia ventricular (ritmos rápidos de la cámara inferior del corazón). La flecainida actúa regulando el flujo de sodio cardíaco, sin provocar una prolongación del potencial de acción cardíaco.

¹⁷ Según Goodman & Gilman en su libro "Las bases de la farmacología para la Terapéutica" define a la ranolazina como un medicamento para tratar la angina crónica (dolor u opresión en el pecho en curso que se siente cuando el corazón no recibe oxígeno suficiente). La ranolazina pertenece a una clase de medicamentos llamados antianginosos. La forma exacta en la que actúa la ranolazina no se conoce en este momento.

¹⁸ Según Goodman & Gilman en su libro "Las bases de la farmacología para la Terapéutica" define al verapamilo como un medicamento bloqueador de canales de calcio tipo L, indicado en medicina para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, trastornos del ritmo cardíaco y, recientemente, para los dolores de cabeza. El verapamilo también ha sido usado como vasodilatador durante la criopreservación de los vasos sanguíneos. Es un antiarrítmico de clase 4, más efectivo que la digoxina en controlar la velocidad de contracción cardíaca.

Conclusiones:

- ✚ El síndrome de QT largo puede afectar a personas que parecen encontrarse en muy buen estado de salud. Generalmente afecta a los niños y adultos jóvenes, pero también existe un mayor riesgo de padecer este síndrome si otros miembros de la familia sufren de este trastorno, habiendo predisposición genética a su descendencia.
- ✚ En algunos casos, los medicamentos utilizados para tratar problemas tales como la arritmia (antiarrítmicos) o la depresión (antidepresivos) también aumentan el riesgo de padecer SQT.
- ✚ Las personas que sufren de SQT no siempre tienen síntomas. Cuando hay síntomas, los más comunes son el desmayo y la arritmia. Las personas que sufren de este síndrome a menudo presentan un intervalo QT prolongado durante el ejercicio físico, en momentos de emoción intensa (p. ej. temor, ira o dolor) o en reacción a un sonido fuerte o alarmante.
- ✚ Las personas que sufren de SQT generalmente han tenido por lo menos un episodio de desmayo antes de cumplir los 10 años de edad. Otras pueden tener sólo uno o dos episodios de desmayo en la niñez y de allí no tener ningún episodio adicional.
- ✚ Algunas personas con SQT pueden no tener un intervalo QT prolongado todo el tiempo y, por consiguiente, no siempre se descubre el trastorno durante un chequeo de rutina. Por eso es importante conocer los antecedentes médicos familiares.

Bibliografía:

1. B. Van den Branden, E. Wever, and L. Boersma. 2010. "Torsade De Pointes With Short Coupling Interval". *Acta Cardiologica* 65 (3): 345-346. doi:10.2143/ac.65.3.2050353.
2. Rosenbaum, D. S. 2010. "Is Long QT Syndrome A Disease Of Abnormal Mechanical Contraction?". *Circulation* 122 (14): 1353-1354. doi:10.1161/circulationaha.110.980706.
3. Carreras Calvo, Fernando; Ramírez Lana, Lázaro; Perozo Panicello, Rut; Castellanos Rojas, Rolando; 2015. Síndrome del QT largo y muerte súbita cardiovascular. *Archivo Médico de Camagüey* 19: 279-287. E-ISSN: 1025-0255
4. de Jesús Pérez, Vinicio A., Francois Haddad, Randall H. Vagelos, William Fearon, Jeffrey Feinstein, and Roham T. Zamanian. 2009. "Angina Associated With Left Main Coronary Artery Compression In Pulmonary Hypertension". *The Journal Of Heart And Lung Transplantation* 28 (5): 527-530. doi:10.1016/j.healun.2008.12.008.
5. Jiménez-Candil, Javier, José Manuel González Matas, Ignacio Cruz González, Jesús Hernández Hernández, Ana Martín, Pedro Pabón, Francisco Martín, and Cándido Martín-Luengo. 2010. "Pronóstico Hospitalario Del Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación Del Segmento ST Determinado Por Una Nueva Escala De Riesgo Integrada Por Variables Electrocardiográficas Obtenidas Al Ingreso". *Revista Española De Cardiología* 63 (7): 851-855. doi:10.1016/s0300-8932(10)70188-3.
6. Yilmaz, Mehmet Birhan, Can Yontar, Alim Erdem, Filiz Karadas, Kenan Yalta, Okan Onur Turgut, Ahmet Yilmaz, and Izzet Tandogan. 2009. "Comparative Effects Of Levosimendan And Dobutamine On Right Ventricular Function In Patients With Biventricular Heart Failure". *Heart And Vessels* 24 (1): 16-21. doi:10.1007/s00380-008-1077-2.
7. Wong, J. A., L. J. Gula, G. J. Klein, R. Yee, A. C. Skanes, and A. D. Krahn. 2010. "Utility Of Treadmill Testing In Identification And Genotype Prediction In Long-QT Syndrome". *Circulation: Arrhythmia And Electrophysiology* 3 (2): 120-125. doi:10.1161/circep.109.907865.
8. Tseng, Ping-Tao, Yu Lee, Ya-En Lin, and Pao-Yen Lin. 2012. "Low-Dose Escitalopram For 2 Days Associated With Corrected QT Interval Prolongation In A

Middle-Aged Woman: A Case Report And Literature Review". *General Hospital Psychiatry* 34 (2): 210.e13-210.e15. doi:10.1016/j.genhosppsych.2011.10.005.

9. Drezner, Jonathan A, Michael J Ackerman, Bryan C Cannon, Domenico Corrado, Hein Heidbuchel, Jordan M Prutkin, and Jack C Salerno et al. 2013. "Abnormal Electrocardiographic Findings In Athletes: Recognising Changes Suggestive Of Primary Electrical Disease". *British Journal Of Sports Medicine* 47 (3): 153-167. doi:10.1136/bjsports-2012-092070.
10. van Gorp, Freek, Ian M. Whyte, and Geoffrey K. Isbister. 2009. "Clinical And ECG Effects Of Escitalopram Overdose". *Annals Of Emergency Medicine* 54 (3): 404-408. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.04.016.
11. Rossenbacker, Tom and Silvia G. Priori. 2007. "Nuevas Perspectivas En El Síndrome De QT Largo". *Revista Española De Cardiología* 60 (7): 675-682. doi:10.1157/13108271.
12. Haïssaguerre, Michel, Frederic Sacher, Akihiko Nogami, Nohiro Komiya, Anne Bernard, Vincent Probst, and Sinikka Yli-Mayry et al. 2009. "Characteristics Of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization". *Journal Of The American College Of Cardiology* 53 (7): 612-619. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.044.
13. Márquez, Manlio F. 2012. "El Síndrome De QT Largo: Una Breve Revisión Del Diagnóstico Electrocardiográfico Incluyendo La Prueba De Viskin". *Archivos De Cardiología De México* 82 (3): 243-247. doi:10.1016/j.acmx.2012.06.001.
14. Jiang, Wei, Eric J. Velazquez, Maragatha Kuchibhatla, Zainab Samad, Stephen H. Boyle, Cynthia Kuhn, and Richard C. Becker et al. 2013. "Effect Of Escitalopram On Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia". *JAMA* 309 (20): 2139. doi:10.1001/jama.2013.5566.
15. Venetucci, Luigi, Marco Denegri, Carlo Napolitano, and Silvia G. Priori. 2012. "Inherited Calcium Channelopathies In The Pathophysiology Of Arrhythmias". *Nature Reviews Cardiology* 9 (10): 561-575. doi:10.1038/nrcardio.2012.93.
16. van der Werf, C., I. Nederend, N. Hofman, N. van Geloven, C. Ebink, I. M. E. Frohn-Mulder, and A. M. W. Alings et al. 2012. "Familial Evaluation In Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Disease Penetrance And Expression In Cardiac Ryanodine Receptor Mutation-Carrying Relatives". *Circulation: Arrhythmia And Electrophysiology* 5 (4): 748-756. doi:10.1161/circep.112.970517.

- 17.**Watanabe, Hiroshi, Nagesh Chopra, Derek Laver, Hyun Seok Hwang, Sean S Davies, Daniel E Roach, Henry J Duff, Dan M Roden, Arthur A M Wilde, and Björn C Knollmann. 2009. "Flecainide Prevents Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia In Mice And Humans". *Nature Medicine* 15 (4): 380-383. doi:10.1038/nm.1942.
- 18.**Zayas Molina, Roberto. 2012. "Actualización Sobre El Síndrome De QT Largo Congénito". *Revista Cubana De Investigaciones Biomédicas* 31 (2). ISSN 0864-0300.
- 19.**HONG, ROBERT A., KAHEALANI K. RIVERA, ARKSARAPUK JITTIRAT, and JOON J. CHOI. 2012. "Flecainide Suppresses Defibrillator-Induced Storming In Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia". *Pacing And Clinical Electrophysiology* 35 (7): 794-797. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03421.x.
- 20.**Kimura, H., J. Zhou, M. Kawamura, H. Itoh, Y. Mizusawa, W.-G. Ding, and J. Wu et al. 2012. "Phenotype Variability In Patients Carrying KCNJ2 Mutations". *Circulation: Cardiovascular Genetics* 5 (3): 344-353. doi:10.1161/circgenetics.111.962316.
- 21.**Faggioni, M. and B. C. Knollmann. 2011. "Calsequestrin 2 And Arrhythmias". *AJP: Heart And Circulatory Physiology* 302 (6): H1250-H1260. doi:10.1152/ajpheart.00779.2011.
- 22.**Priori, S. G. and S. R. W. Chen. 2011. "Inherited Dysfunction Of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Handling And Arrhythmogenesis". *Circulation Research* 108 (7): 871-883. doi:10.1161/circresaha.110.226845.
- 23.**Ruesta, Víctor. 2016. "Una Forma Atípica De Síndrome De QT Largo. Heraldos De Muerte Súbita Cardíaca". *Gaceta Médica De Caracas* 116 (1). ISSN 0367-4762.
- 24.**Loma-Osorio, Pablo, Jaime Aboal, Maria Sanz, Ángel Caballero, Montserrat Vila, Victoria Lorente, José Carlos Sánchez-Salado, Alessandro Sionis, Antoni Curós, and Rosa-Maria Lidón. 2013. "Características Clínicas, Pronóstico Vital Y Funcional De Los Pacientes Supervivientes A Una Muerte Súbita Extrahospitalaria Ingresados En Cinco Unidades De Cuidados Intensivos Cardiológicos". *Revista Española De Cardiología* 66 (8): 623-628. doi:10.1016/j.recesp.2013.03.013.
- 25.**Ochoa Montes, Luis Alberto, Mileidys González Lugo, Nidia Tamayo Vicente, Héctor Gómez de Haz, Dennis Correa Azahares, Ramón Miguélez Nodarse, and José Fernández Britto Rodríguez. 2012. "Epidemiología De La Muerte Súbita Cardíaca". *Revista Cubana De Higiene Y Epidemiología* 50 (1). ISSN 1561-3003.