

Características genéticas y clínicas de los pacientes con genotipo asociado al síndrome QT largo congénito. Experiencias durante un seguimiento a largo plazo

Genetic and Clinical Characteristics of Patients with Congenital Long QT Syndrome-Genotype. Experiences During Long-Term Follow-up

PAOLA SETTEPASSI¹, SOK YOO HYUN¹, FLORENCIA MUSCHIETTI¹, DANIEL ETCHEVERRY¹, HUGO GARRO¹, ANALIA PAOLUCCI¹, MARIO PRINCIPATO¹, JUSTO CARBAJALES¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de intervalo QT largo (SQTL) congénito es una canalopatía hereditaria con un gran espectro genético pero una manifestación fenotípica en común, el intervalo QT prolongado. Sin embargo, la presentación clínica y la historia natural es muy variable.

Objetivos: Definir el perfil de las características genéticas y clínicas de los pacientes con SQTL congénito durante un seguimiento a largo plazo.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con genotipo de SQTL congénito. Se definió la incidencia de eventos serios en el seguimiento. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartilo (RIC) y las cualitativas como frecuencia y porcentaje.

Resultados: Fueron incluidos 44 pacientes. El 30% tenía el genotipo de SQTL1, el 65% el de SQTL2 y 5% el de SQTL3. El 57% tenía la mutación *missense*, el 11% *nonsense* y el 32% *frameshift*. El intervalo QT corregido fue de 490 msec (RIC 462-498). El 66% manifestó el fenotipo, pero solo el 32% de manera permanente. El 39% tuvo episodios sincopales. El paro cardíaco fue la primera manifestación en el 7%. El 11% tuvo recurrencia de síncope aún luego de terapia farmacológica y el 5% padeció muerte súbita. Siete pacientes recibieron un cardiodesfibrilador implantable (CDI). De ellos, el 29% tuvo choques por taquicardia o fibrilación ventricular (TV/FV) y el 58% complicaciones asociadas a los dispositivos.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes tenían el genotipo de SQTL1 o SQTL2, el fenotipo intermitente y una buena respuesta al tratamiento. La edad temprana del implante y la elevada tasa de complicaciones asociadas al largo plazo exigen una evaluación personalizada al momento de indicar el CDI.

Palabras clave: Síndrome QT largo - Muerte súbita - Síncope - Mutación genética - Cardiodesfibrilador implantable

ABSTRACT

Background: Congenital long QT syndrome (LQTS) is an inherited channelopathy with a broad genetic spectrum but with a common phenotypic manifestation, the prolonged QT interval. However, its clinical presentation and natural history are highly variable.

Objectives: The aim of this study was to define the genetic and clinical characteristics of patients with congenital LQTS during a long-term follow-up.

Methods: Retrospective cohort study of patients with congenital LQTS genotype. The incidence of serious events at follow-up was defined. Quantitative variables are expressed as median and interquartile range (IQR) and qualitative variables as frequency and percentage.

Results: Forty-four patients were included. Thirty percent of patients had LQTS1 genotype, 65% LQTS2 genotype and 5% LQTS3 genotype; 57% of cases carried the missense mutation, 11% the nonsense mutation and 32% the frameshift mutation. The corrected QT interval was 490 msec (IQR 462-498). The phenotype was present in 66% of patients, but it remained permanently only in 32%. Syncopal episodes occurred in 39% of patients. Cardiac arrest was the first manifestation in 7% of cases. Syncope recurred in 11% of patients even after pharmacological therapy, and 5% suffered sudden death. Seven patients received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Among them, 29% received shocks due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation (VT/VF) and 58% presented device-related complications.

REV ARGENT CARDIOL 2025;93:117-123. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i2.20883>

Recibido: 05/12/2024 - Aceptado: 17/02/2025

Dirección para correspondencia: Paola Settepassi. Correo electrónico: paosettepassi@gmail.com

Este trabajo resultó ganador del Premio a la investigación SAC: "Cardiólogo Investigador Joven" en el 50 Congreso Argentino de Cardiología



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Conclusions: Most patients had the LQTS1 or LQTS2 genotype, the intermittent phenotype, and a good response to treatment. Implantation at an early age and the high rate of complications during long-term follow-up require careful evaluation when indicating an ICD.

Key words: Long QT syndrome - Sudden death - Syncope - Genetic mutation - Implantable automatic defibrillator - Implantable defibrillator

INTRODUCCIÓN

El SQTL congénito se caracteriza por la prolongación del potencial de acción del miocardio ventricular debido al aumento de las corrientes de entrada de sodio y calcio (I_{Na} e I_{Ca_L}) o la disminución de las corrientes de salida de potasio (I_{Ks} , I_{Kr} e I_{K1}). Hasta el momento se identificaron mutaciones en 20 genes diferentes que codifican los canales iónicos cardíacos y/o proteínas moduladoras que intervienen de manera directa o indirecta en la formación de estas corrientes. (1)

Con una prevalencia en la población general de 1 en 2000 individuos, ya no es una situación excepcional ver a un paciente con un intervalo QT prolongado en una consulta médica cotidiana para práctica de deporte, escolaridad o prelaboral. (2)

Con el avance de la tecnología informática e ingeniería genética, se han identificado centenares de variantes en cada uno de los genes involucrados en el SQTL que, a través de diferentes tipos de mutaciones alteran el funcionamiento de los canales iónicos de los miocitos. La mayoría de las mutaciones muestran un patrón de herencia autosómico dominante. De esta manera, los individuos nacen con la mutación causal de la enfermedad y conviven con ella a lo largo de toda su vida.

Todos los individuos afectados presentan una manifestación fenotípica en común, la prolongación de la duración de la repolarización ventricular. Sin embargo, la existencia de una amplia variabilidad clínica entre los pacientes plantea interrogantes sobre los factores epigenéticos que modulan su expresión fenotípica. Aun cuando los pacientes nacen con el genotipo patogénico, el fenotipo puede no manifestarse nunca, evidenciarse tardíamente o en algunos casos, sólo hacerlo de manera intermitente, expresándose sólo en determinados días y pudiendo permanecer por periodos prolongados de tiempo totalmente asintomáticos. Así mismo, el riesgo de padecer eventos cardíacos adversos puede variar entre los portadores de la misma variante genética y aún en la misma persona, dependiendo de la situación a la que fue expuesta. (3)

En este trabajo, hemos evaluado las características clínicas y genéticas de nuestros pacientes con diagnóstico de SQTL mediante un estudio genético con secuenciación masiva en paralelo y un seguimiento clínico a largo plazo por más de 10 años, pudiendo así valorar, tanto la historia natural de la enfermedad, como la aparición de eventos cardíacos adversos (síncope, taquiarritmia ventricular y/o muerte súbita cardíaca), la respuesta al tratamiento farmacológico y/o dispositivos antiarrítmicos implantables, y las complicaciones asociadas a ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo seleccionando a los individuos con sospecha de síndrome QT largo congénito que concurren al Hospital General de Ramos Mejía. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: hombres y mujeres con edad de 5 a 70 años; sospecha clínica de SQTL congénito (un intervalo QTc ≥ 480 milisegundos en el ECG o puntuación de Schwartz ≥ 3); identificación de una variante patogénica de SQTL congénito en estudio genético. Se excluyó a aquellos con alguno de los siguientes criterios: SQTL adquirido por medicamentos; negación a firmar el consentimiento informado; menores de 18 años, sin consentimiento de los progenitores o tutores legales; hallazgo negativo de estudio genético. De cada uno de ellos, se obtuvieron registros de ECG de 12 derivaciones simultáneas. Los intervalos QTc fueron corregidos en función de la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, en segundos).

Para el análisis de secuencias y las pruebas de delección/duplicación se utilizó el método de secuenciación masiva en paralelo (NGS) con un panel de más de 150 genes para arritmias y miocardiopatías (ABCC9, ACADVL, ACTC1, ACTN2, AGL, ALMS1, ALPK3, BAG3, BRAF, CACNA1C, CACNA1D, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CBL, CDH2, CPT2, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DNAJC19, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, ELAC2, EMD, EYA4, FHL1, FKBP, FKTN, FLNC, GAA, GATA4, GATA5, GJA5, GLA, HCN4, HRAS, JUP, KCNE1, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, KRAS, LAMP2, LMNA, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MRAS, MTO1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYL4, MYLK3, NF1, NKX2-5, NRAS, PCCA, PCCB, PKP2, PLN, PPA2, PPCS, PPP1CB, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RASA1, RBM20, RIT1, RYR2, SCN5A, SDHA, SGCD, SHOC2, SLC22A5, SOS1, SOS2, SPRED1, TAZ, TBX20, TCAP, TMEM43, TMEM70, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL, A2ML1, AKAP9, ANK2, ANKRD1, CACNA2D1, CACNB2, CALR3, CAV3, CHRM2, CTF1, CTNNA3, DTNA, FHL2, GATA6, GATAD1, GPD1L, HAND1, ILK, JPH2, KCNA5, KCND3, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KIF20A, KLF10, LAMA4, LDB3, LRRC10, MAP3K8, MED12, MYH6, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NPPA, PDLIM3, PLEKHM2, PRDM16, RANGRF, RASA2, RRAS, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SLMAP, SNTA1, TMPO, TXNRD2), desarrollado por Invitae® (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, EE. UU.). El ADN genómico obtenido de la muestra de sangre periférica se enriqueció para las regiones objetivo mediante un protocolo basado en hibridación y se secuenció con tecnología Illumina®. Todas las regiones objetivo se secuenciaron con una profundidad $\geq 50x$ o se complementaron con análisis adicionales. Las lecturas se alinearon con una secuencia de referencia (GRCh37) y los cambios de secuencia se identificaron e interpretaron en el contexto de una única transcripción clínicamente relevante. El enriquecimiento y el análisis se centraron en la secuencia codificante de las transcripciones indicadas, 20 pb de la secuencia intrónica flanqueante y otras regiones genómicas específicas que se demostró que eran causantes de la enfermedad en el momento del diseño del ensayo. Las variantes detectadas se evaluaron consultando las siguientes bases de

datos: dbSNP de NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), ExAC (*Exome Aggregation Consortium*, <https://exac.broadinstitute.org/>), gnomAD (*Genome Aggregation Database*, <https://gnomad.broadinstitute.org/>) y OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*, <https://omim.org/>). La patogenicidad de las variantes fue estimada mediante tres tipos diferentes de software de predicción: SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), PolyPhen-2 (<https://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) y Align-GVGD (<https://bio.tools/align-gvgd/>).

Las variantes se clasificaron como patogénica o probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna o benigna utilizando un sistema de puntuación de evidencia basado en el consenso del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. (4) Los resultados se clasificaron como positivos, negativos, portadores o inciertos según la clasificación de la variante identificada y el patrón de herencia de la afección asociada.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron expresadas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencia y porcentaje.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki, y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESULTADOS

Cuarenta y cuatro pacientes con diagnóstico genético de SQTL fueron seguidos durante 46 meses (RIC 35-175). De ellos, 26 (59 %) eran mujeres. La mediana de edad fue de 30 años (RIC 20-49). Treinta y cinco pacientes (80 %) refirieron antecedentes de muerte súbita (MS) en familiares de primer y segundo grado.

De los pacientes, 13 (30 %) correspondieron al genotipo de SQTL tipo 1 (gen KCNQ1), 29 (65 %) al de SQTL tipo 2 (gen KCNH2) y 2 (5 %) al de SQTL tipo 3 (gen SCN5A). La mutación puntual *missense* (con cambio de sentido) fue identificada en 25 pacientes (57 %). Cinco pacientes (11 %) eran portadores de una mutación *nonsense* (sin sentido). En 14 pacientes (32 %) se halló una mutación *frameshift* (con cambio de marco de lectura). El intervalo QT corregido fue de 490 mseg (RIC 462-498). En 29 pacientes (66 %) se observó la manifestación fenotípica de SQTL (QTc >480 mseg). Sin embargo, solo 14 individuos (32 %) manifestaban el fenotipo de manera permanente (Tabla 1).

Episodios sincopales fueron observados en 17 individuos (39 %), en especial durante la adolescencia. El paro cardíaco fue la primera manifestación clínica en 3 pacientes (7 %). La edad en la que comenzaron a manifestar los síntomas fue de 17 años (RIC 14-25).

El 93 % recibió tratamiento con betabloqueantes (un 72 % con propranolol). Dos pacientes (5 %) con diagnóstico de SQTL tipo 3 fueron tratados con un bloqueante sódico (flecainida). Cinco pacientes (11 %) tuvieron recurrencia del síncope aún luego de terapia

farmacológica instaurada. Dos individuos con SQTL tipo 2 (5 %) padecieron MS nocturna a los 17 y 66 años.

Por otro lado, siete pacientes requirieron del implante de un cardiodesfibrilador (CDI) a la edad de 18 años (RIC 16-26). De ellos, el 29 % tuvo choques por taquicardia o fibrilación ventricular (TV/FV) y el 58 % presentó complicaciones asociadas a los dispositivos implantables (infección o desplazamiento/fractura de catéter) durante el seguimiento de 161 meses (RIC 83-229) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El SQTL congénito descrito por Jervell y Lange-Nielsen en 1957 y por Romano y Ward en 1964 es una canalopatía hereditaria que se caracteriza por una alteración

Tabla 1. Características genéticas y clínicas n=44

Variable		
KCNQ1 (SQTL1)	13	30 %
KCNH2 (SQTL2)	29	65 %
SCN5A (SQTL3)	2	5 %
<i>Nonsense</i>	5	11 %
<i>Missense</i>	25	57 %
<i>Frameshift</i>	14	32 %
Familiar con MS	35	80 %
Síncopes	17	39 %
Paro cardíaco	3	7 %
QTc (mseg)	490 (RIC 462-498)	
QTc ≥480 mseg.	29	66 %
Fenotipo permanente	14	32 %

MS: muerte súbita

Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Tabla 2. Tratamiento y eventos cardíacos adversos durante el seguimiento n=44

Seguimiento		
Betabloqueantes	41	93 %
Bloqueantes sódicos	2	5 %
Recurrencia de síncope	5	11 %
MS	2	5 %
Implante CDI	7	16 %
Edad de implante (años)	18 (RIC 16-26)	
Recambio del CDI (n° dispositivos/ paciente)	2,1	
Choque x TV/FV	2	29 %
Infección asociada a CDI	2	29 %
Desplazamiento o fractura de catéter	2	29 %

CDI: cardiodesfibrilador implantable; FV: fibrilación ventricular; MS: muerte súbita; TV: taquicardia ventricular

Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC)

Los porcentajes de choque, infección y desplazamiento del catéter se refieren a los 7 pacientes que recibieron CDI

en la repolarización ventricular y se manifiesta por una prolongación anormal en la duración de intervalo QTc. Predispone a la aparición de las taquiarritmias ventriculares potencialmente letales (*torsade de pointes* y/o fibrilación ventricular) que suele ocurrir por el aumento del tono adrenérgico tras los estímulos auditivos, el ejercicio físico o estrés emocional. (5,6)

En los últimos 25 años, 20 genes fueron asociados con el SQTL congénito. Sin embargo, un análisis reciente clasificó nuevamente a varios de estos genes como de evidencia limitada o controvertida. (7) Este enfoque dejó siete genes con evidencia definitiva o sólida de causalidad (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2, CALM3 y TRDN). Todos estos genes codifican canales iónicos involucrados en la repolarización cardíaca o proteínas que regulan o modulan la función del canal iónico.

El 90% de los individuos con genotipo de SQTL son portadores de mutaciones en uno de los 3 genes principales de la enfermedad: el KCNQ1 (SQTL tipo 1), el KCNH2 (SQTL tipo 2) y el SCN5A (SQTL tipo 3), que codifican a las subunidades alfa de los canales iónicos Kv7.1 (*IKs*), Kv11.1 (*IKr*) y Nav1.5 (*INa*), respectivamente (Figura 1). (8,9)

Aproximadamente el 40% de las mutaciones corresponden a mutaciones sin sentido (*nonsense*), que consisten en una mutación puntual en una secuencia de ADN que da como resultado un codón de terminación prematura), o a mutaciones de cambio de marco de lectura (*frameshift*) causadas por la inserción o delección de nucleótidos en una secuencia de ADN, lo que genera un

marco de lectura completamente diferente del original. Estas mutaciones alteran la síntesis proteica y generan subunidades alfa defectuosas de los canales iónicos. El 60% restante, son mutaciones con cambio de sentido, de sentido erróneo o contrasentido (*missense*), donde un solo cambio de nucleótido altera un codón de un aminoácido (Figura 2). Estas mutaciones pueden alterar la permeabilidad del poro, la activación/desactivación o el tráfico intracelular de los canales iónicos. (10)

En nuestro estudio, los pacientes mostraron un perfil genético similar a los estudios mencionados. El 95% de los pacientes eran portadores del genotipo SQTL tipo 1 (KCNQ1) o de SQTL tipo 2 (KCNH2). Las variantes genéticas predominantes se debieron a mutaciones puntuales *missense* con cambio de un sólo aminoácido en la secuencia proteica.

Con frecuencia, el carácter intermitente de la manifestación del fenotipo de SQTL dificulta el diagnóstico de los pacientes. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (66%) manifestó el fenotipo de SQTL (QTc >480 msec) pero sólo un tercio tuvo el fenotipo permanente. Estos resultados fueron comparables a los resultados del estudio de Yoo et al., en el cual los pacientes con SQTL mostraron oscilaciones significativas del intervalo QT en diferentes mediciones realizadas y sólo el 20% mantuvo el fenotipo permanente. (11) Estos hallazgos sugieren que para el diagnóstico de SQTL congénito, los pacientes deben ser evaluados de manera minuciosa y continua mediante ECG seriados, ECG de esfuerzo o registro dinámico con monitoreo Holter de manera periódica. En estas circunstancias, el estudio

Fig. 1. Canales iónicos involucrados en SQTL tipo 1, tipo 2 y tipo 3. El gen KCNQ1 codifica a la subunidad alfa del canal de potasio voltaje dependiente Kv7.1 (responsable de corriente rectificadora *IKs*). El gen KCNH2 codifica a la subunidad alfa del canal de potasio voltaje dependiente Kv11.1 (responsable de corriente rectificadora *IKr*). El canal de sodio voltaje dependiente Nav1.5 (responsable de corriente *INa*) es codificado por gen SCN5A. Modificada de: Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005;85:1205-53. <https://10.1152/physrev.00002.2005>.

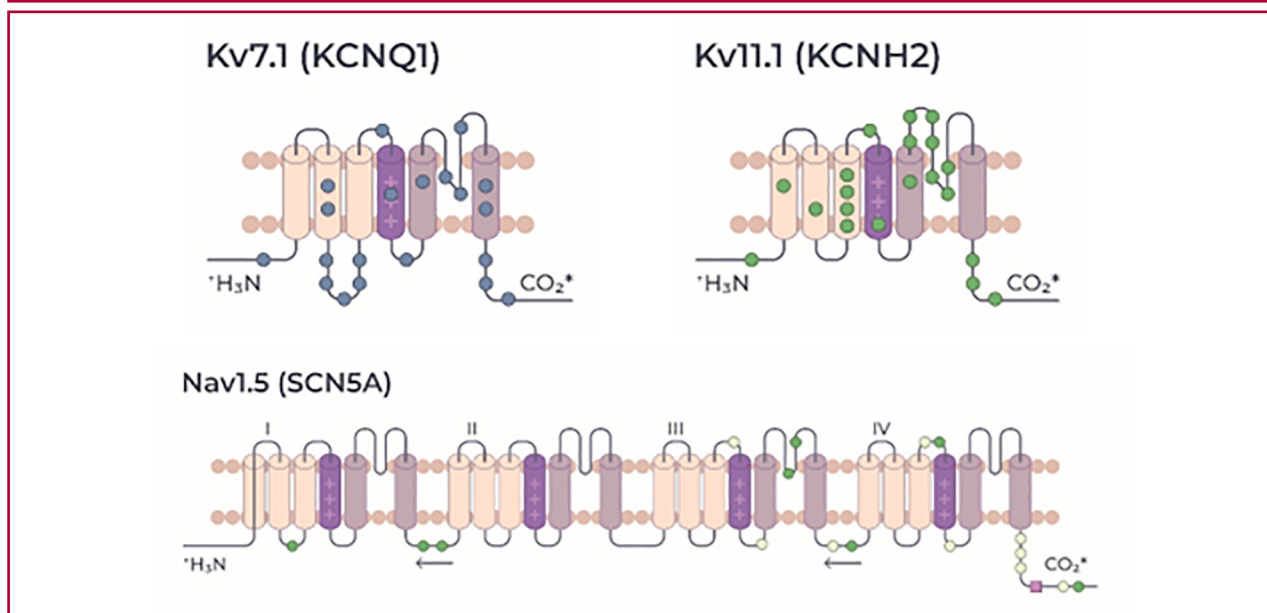
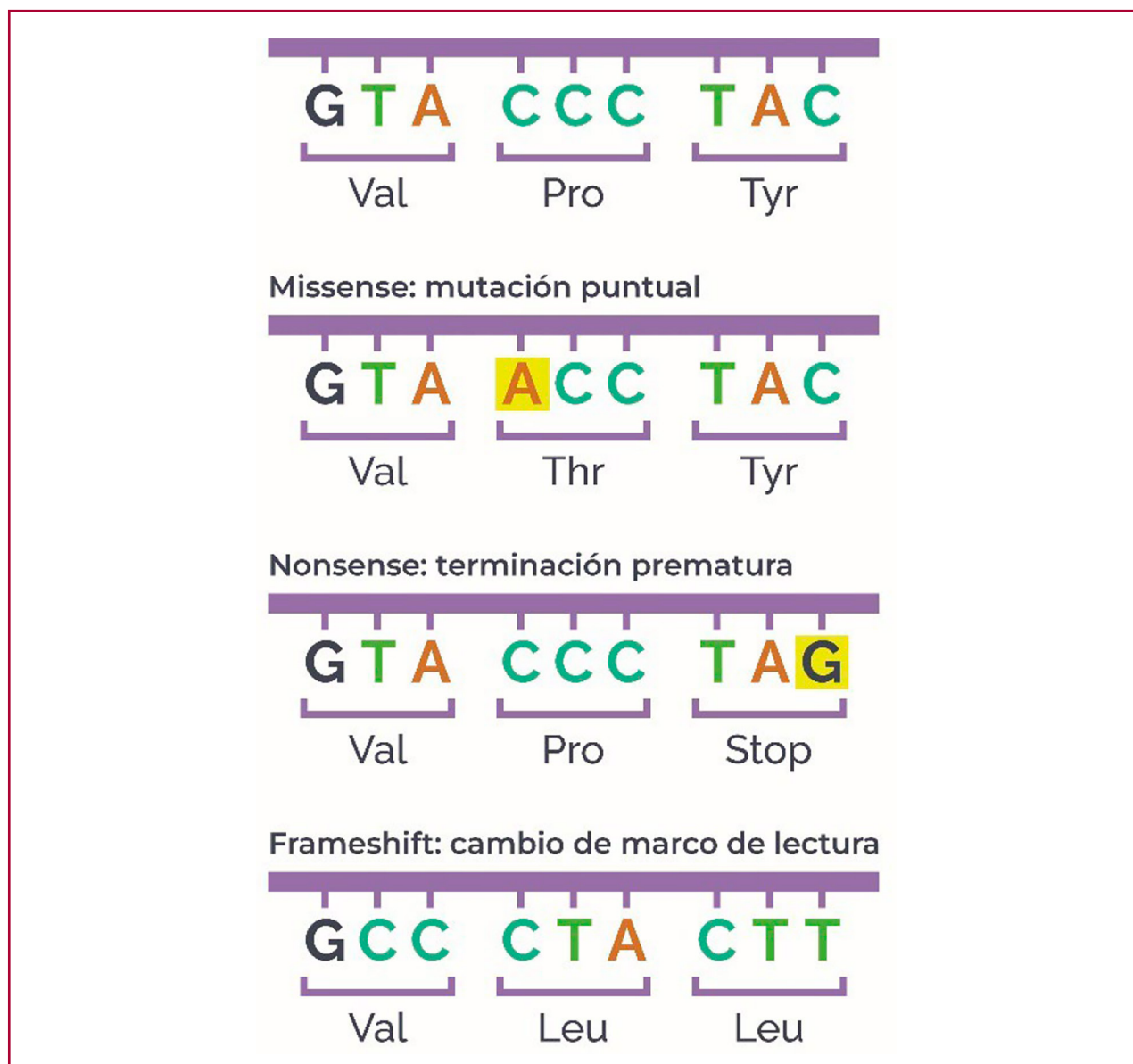


Fig. 2. Ejemplo de tipos de mutaciones. *Missense*: mutación puntual de ADN que cambia un aminoácido. *Nonsense*: mutación puntual de ADN que introduce un codón de terminación prematura. *Frameshift*: inserción o delección de ADN con cambio de marco de lectura. Modificada de: Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005;85:1205-53. <https://10.1152/physrev.00002.2005>



Secuencia de ADN: A: adenina; T: timina; C: citosina; G: guanina. Secuencia de aminoácidos: Ser: serina; Val: valina; Pro: prolina; Tyr: tirosina; Thr: treonina; Leu: leucina; Stop: codón de terminación prematura

genético para identificar la variante patogénica responsable se torna crucial para detectar a los pacientes con SQTl congénito de manera precisa y precoz.

A menudo, los individuos con SQTl suelen manifestar el fenotipo y padecer episodios sincopales y/o muerte súbita a edades tempranas. La mortalidad de los pacientes con SQTl oscila entre 1 a 2% en 5 años. (12) Los betabloqueantes son efectivos, especialmente en el SQTl1 en cual la TV/FV es gatillada por el esfuerzo. El incumplimiento del tratamiento y el uso de fármacos que prolongan el intervalo QT son respon-

sables principales de fracasos terapéuticos. (13,14) En el SQTl2 y el SQTl3, los eventos arrítmicos letales suelen desencadenarse en reposo o ante estímulo auditivo o emocional. (15,16) Entre los individuos con un cardiodesfibrilador implantable (CDI), la tasa de eventos recurrentes es de aproximadamente el 3% a 28% en 5 años. (17,18)

Existe aún la tendencia a considerar innecesaria la identificación del genotipo de los pacientes con SQTl, una vez efectuado el diagnóstico mediante los criterios clínicos. Esta conducta imposibilita el inicio del cribado

en cascada de la familia afectada. Considerando que la respuesta a los fármacos (betabloqueantes vs bloqueantes sódicos) y los estímulos que actúan como gatillo arritmogénico (esfuerzo, auditivo o emocional) son muy diferentes entre los genotipos, el desconocimiento de la causa genética dificulta brindar una terapia adecuada a los pacientes. Las consecuencias podrían resultar en la ocurrencia de muertes que podrían evitarse, en especial, entre los individuos con genotipo positivo y fenotipo negativo. De esta manera, la biología molecular ya no debe considerarse como campo exclusivo de investigación sino una herramienta médica esencial y cotidiana. (19)

En nuestro estudio, el implante de CDI fue indicado entre la segunda y tercera década de la vida. El motivo principal fue la ocurrencia de síncope recurrentes aún con terapia betabloqueante (prevención primaria). Las 2 mujeres (una con SQT1 y otra SQT2) que recibieron un CDI para prevención secundaria tuvieron terapias adecuadas por TV/FV luego de transcurrir 2 a 6 años del implante. Por otro lado, la tasa de complicaciones asociadas a los dispositivos (infección o desplazamiento/fractura de catéter durante el seguimiento a largo plazo) fue elevada. Según las guías vigentes, el implante de CDI está indicado para fines de prevención secundaria (en individuos que padecieron un paro cardíaco reanimado, clase I) y primaria (en aquellos con síncope recurrentes bajo tratamiento betabloqueante, clase IIa). (20) Evidentemente, la decisión de implantar el CDI salva la vida de los pacientes de alto riesgo de MS cardíaca. Sin embargo, en el SQT congénito, al igual que en otras canalopatías hereditarias, la edad muy temprana de diagnóstico e implante de los dispositivos y la elevada tasa (más de 20% en 5 a 10 años) de complicaciones asociadas (infección, perforación miocárdica, desplazamiento, desgaste y/o fractura del catéter, consecuencias psicológicas, etc) que ocurren a lo largo de la vida de los pacientes, sugieren que la decisión de indicar el CDI sea basada en una evaluación minuciosa y cautelosa. (21,22)

CONCLUSIONES

El perfil genético de nuestros pacientes coincide con lo reportado en la literatura. La identificación del genotipo permite pesquisar a los portadores asintomáticos que no expresan el fenotipo de manera permanente, logrando así un diagnóstico preciso y tratamiento precoz mediante la estrategia de cribado en cascada de los familiares. La mayoría de los pacientes responden favorablemente a los betabloqueantes. Sin embargo, existe un grupo de alto riesgo (TV/FV previas) que requiere el implante de un CDI para prevención de MS. La edad temprana del implante y la elevada tasa de complicaciones asociadas al largo plazo exigen una evaluación personalizada y minuciosa al momento de indicarlo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

(Véase formularios de conflictos de interés de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AA, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.044>
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209>
- Acunzo RS (2003). Las taquicardias ventriculares multiformes y los síndromes de intervalo QT prolongado. En Elizari MV y Chiale PA (Eds.). *Arritmias cardíacas. Fundamentos celulares, moleculares, diagnóstico y tratamiento*. (pp. 671-698). Editorial Panamericana.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0)
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr* 1963;15:1155-64.
- Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation* 2020;141:418-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132>
- Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2013;38:417-55. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001>
- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Napolitano J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;294:2975-80. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2975>
- Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev* 2017;97:89-134. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2016>
- Yoo HS, Sommi A, Konopka I, Principato M, Pizzarelli N, Tepper R, y cols. Variaciones espontáneas en la duración de los intervalos QTc en pacientes con síndromes de intervalo QT largo hereditarios. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:410-4.
- 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;101:616-23. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.6.616>
- 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;292:1341-4. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1341>
- Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009;119:215-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533>

15. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Düren DR, Hauer RN, van Langen IM, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:327-32. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00578-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00578-6)
16. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.89>
17. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3109-16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd089>
18. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter defibrillator and what happens to them? Data from the European long-QT syndrome implantable cardioverter-defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010;122:1272-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.950147>
19. Schwartz PJ. Practical issues in the management of the long QT syndrome: focus on diagnosis and therapy. *Swiss Med Wkly* 2013;143:13843. <https://doi.org/10.4414/smww.2013.13843>
20. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
21. Miyazaki S, Uchiyama T, Komatsu Y, Taniguchi H, Kusa S, Nakamura H, et al. Long-term complications of implantable defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;111:1448-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.295>
22. Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, Syska P, Kowalik I, Szwed H, et al. Long-term follow-up of children and young adults treated with implantable cardioverter-defibrillator: the authors' own experience with optimal implantable cardioverter-defibrillator programming. *Europace* 2010;12:1245-50. <https://doi.org/10.1093/europace/euq263>