

## Canalopatías arritmogénicas como causa de muerte súbita en pediatría

### Arrhythmic canal diseases causing sudden death in children

Michel Cabrera Ortega,<sup>I</sup> Luis Mario Sollet López,<sup>II</sup> Francisco Javier Ozores Suárez<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Cardiología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Cardiocentro Pediátrico «William Soler». La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I y II Grado en Cardiología. Asistente de Pediatría. Cardiocentro Pediátrico «William Soler». La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I y II Grado en Cardiología. Instructor de Pediatría. Cardiocentro Pediátrico «William Soler». La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La muerte súbita cardíaca de niños con corazón estructuralmente sano está estrechamente relacionada con las canalopatías arritmogénicas. Se presenta una revisión actualizada sobre las canalopatías y la relación de éstas con la muerte súbita. Se analiza especialmente la aplicación del método clínico y la importancia del trazado electrocardiográfico como herramientas indispensables para el certero diagnóstico de estas entidades.

**Palabras clave:** Muerte súbita cardíaca, síndrome de muerte súbita del lactante, canalopatías arritmogénicas, síndrome de Brugada, síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

---

#### ABSTRACT

Cardiac sudden death in children with a heart structurally healthy is closely related to arrhythmic canal diseases. An update review on canal diseases and its relation to

the sudden death is presented. The application of clinical method is analyzed, as well as the significance of electrocardiographic recordings like essential tools for an accuracy diagnosis of these entities.

**Key words:** Cardiac sudden death, sudden death in newborn breastfeeding, arrhythmic canal diseases, Brugada's syndrome, long QT syndrome, catecholamine polymorphic ventricular tachycardia.

---

## INTRODUCCIÓN

La muerte súbita (MS) de cualquier paciente es un hecho perturbador, pero es aún más trágico cuando se trata de un niño. La identificación de los niños que presentan alto riesgo de muerte súbita supone uno de los mayores desafíos de la práctica pediátrica y, a pesar de la gran cantidad de estudios publicados, es un problema todavía hoy no resuelto.<sup>1</sup> La incidencia de la MS en este grupo de edad se estima entre 1 y 5 por cada 100 000 niños cada año.<sup>2</sup> La muerte súbita cardíaca (MSC) en la infancia se define como una muerte natural, de etiología cardíaca, que ocurre de minutos hasta 24 h tras el inicio de los síntomas,<sup>3</sup> y se excluyen los pacientes hospitalizados en el momento del inicio de la clínica.

Compilando los datos de varios estudios que analizan las causas de MS en este grupo de edad, la etiología cardíaca es responsable del 30 % de estos fallecimientos.<sup>2,3</sup> Muchas se explican por la identificación en la autopsia de miocarditis, miocardiopatía hipertrófica, anomalías congénitas de las arterias coronarias o disección aórtica; sin embargo, alrededor de la mitad de los casos presentan antecedentes de salud con ausencia de hallazgos anatomopatológicos. Estos fallecimientos han sido catalogados como el *síndrome de muerte súbita inexplicable* (SMSI) y aproximadamente 2000 casos de MS en la infancia se incluyen en el SMSI cada año.<sup>4-7</sup>

## ANTECEDENTES

En el pasado, los patólogos forenses especulaban que el desarrollo de arritmias cardíacas, como parte de un trastorno arritmogénico potencialmente letal, era la causa del SMSI.<sup>8</sup> Con la evolución vertiginosa de la biología molecular y la genética humana aplicada a la cardiología, se ha logrado establecer el sustrato genético en pacientes con MSC con corazón estructuralmente sano. Mediante el análisis de ligamientos genéticos, se encontró en 1991 el primer locus de una enfermedad autosómica dominante en el cromosoma 11,<sup>9</sup> relacionada con alteraciones de los canales iónicos en el síndrome de QT largo; aunque en investigaciones posteriores se evidenció que no era este el gen relacionado con la enfermedad,<sup>9,10</sup> sí facilitó el estudio y el descubrimiento mediante la «autopsia molecular» de las diferentes canalopatías relacionadas con el SMSI y aún más con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).

## CONCEPTO

Las canalopatías arritmogénicas son miocardiopatías genéticas primarias, que resultan de mutaciones en los genes responsables del correcto funcionamiento de los canales iónicos que generan el potencial de acción transmembrana (PA),<sup>11</sup> lo cual conlleva a defectos en la función (ganancia o pérdida) de dichos canales, alteraciones fisiológicas de la duración del PA y predisposición a desarrollar arritmias ventriculares malignas (AVM) en ausencia de cardiopatía estructural.

## TIPOS DE CANALOPATÍAS

La diversidad de mutaciones de los canales iónicos se expresan fenotípicamente a través de las diferentes canalopatías; estas incluyen el síndrome de Brugada (SB), el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de QT corto (SQTC) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).<sup>12</sup> Por su expresión clínica pueden ser diagnosticadas mediante un electrocardiograma (ECG) y representan del 10 al 15 % de las causas del SMSL.<sup>12</sup>

### Síndrome de Brugada

El SB es un síndrome clínico-electrocardiográfico, caracterizado por la probabilidad de presentar episodios sincopales o parada cardíaca causados por taquicardia ventricular polimórfica (TVP) o fibrilación ventricular (FV) durante el reposo o el sueño, con un patrón electrocardiográfico de aparente bloqueo de rama derecha y supradesnivel del segmento ST que cae con lentitud y finaliza en una onda T negativa en V1, V2 y V3, sin depresión en las derivaciones opuestas.<sup>13</sup>

Genéticamente se han identificado 5 tipos de SB, los más frecuentes, SB de tipo 1, relacionado con mutaciones en el gen *SCN5A*, que codifica los canales de Na<sup>+</sup> y el tipo 2 asociado al gen glicerol 3 fosfato deshidrogenada (*GPD1L*) que regula igualmente el funcionamiento de los canales de Na<sup>+</sup>.<sup>12</sup>

Aunque se estima que es responsable de al menos el 4 % de todas las muertes súbitas y del 20 % de aquellos con corazón estructuralmente sano,<sup>14</sup> la incidencia del SB en la niñez está pobremente definida. En un estudio de investigadores japoneses se encontró una prevalencia de 0,0098 %, <sup>15</sup> la cual es mucho más baja que en la población adulta. En las descripciones iniciales de la enfermedad, *Pedro* y *Josep Brugada* <sup>16</sup> reportaron 3 casos con AVM; al momento del diagnóstico 2 niños tenían 2 años de edad y 1 tenía 8 años. Desde entonces diferentes autores han reportado casos esporádicos. *Priori* y cols.<sup>17</sup> reportaron 5 casos rescatados de MSC; *Van Norstrand* y cols.<sup>18</sup> encontraron 3 pacientes de 221 fallecidos por SMSL, con mutaciones en el gen *GPD1L* (*E83K*, *I124V* y *R273C*); mientras que *Probst* y cols.<sup>19</sup> detectaron un infante con MSC de un total de 30 con SB, al realizar un estudio multicéntrico; a más de la mitad (17 de 30) de los casos se les realizó el diagnóstico durante un pesquiasaje familiar.

Esto significa que durante los más de 15 años que han transcurrido desde la descripción original del SB, menos de 3 niños han sido identificados en cada centro que participó en la investigación, en contraste con los 800 adultos con SB reportados por los mismos centros, lo cual demuestra la baja prevalencia e

incidencia de este síndrome en la infancia. Como características fundamentales en esta etapa se observa la no prevalencia del sexo masculino; las AVM se presentan en pacientes con un ECG basal espontáneo tipo 1 y dichas AVM o la MSC pueden ser desencadenadas durante episodios febriles, por lo que se recomienda la realización de un ECG durante estos episodios a los niños que tienen antecedentes personales de síncope, antecedentes familiares de SMSI o a los procedentes de zonas endémicas (suroeste asiático).

## Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo se caracteriza por una grave alteración en la repolarización ventricular traducida en el ECG por un alargamiento en el intervalo QT corregido (QTc) por fórmula de Bazett ( $QTc = QT/\sqrt{R}$ )  $\geq 460$  ms que predispone a AVM arritmia de puntas torcidas ('*torsades de pointes*') y MS,<sup>20</sup> el cual puede ser congénito y adquirido.

En 1957<sup>21</sup> *Anton Jervell y Fred Lange Nielsen* publicaron sus estudios en una familia de progenitores con 6 hijos, 4 de los cuales tenían sordera neuronal congénita y síncope, y 3 de ellos tuvieron MS. En 1964, *Romano y Ward* reportaron un síndrome caracterizado por síncope recurrente, antecedente familiar de muerte súbita y prolongación del intervalo QTc sin sordera neuronal.<sup>22</sup> Los estudios genéticos demostraron que el síndrome de Jervell y Lange Nielsen corresponde a mutaciones homocigotas, con un fenotipo muy grave y alto riesgo de MS. Por otro lado, el síndrome de Romano-Ward corresponde a mutaciones heterocigotas, los pacientes no presentan trastornos en la audición y la gravedad de la enfermedad es variable. En 1995 se describieron los 3 principales genes asociados; codifican para unidades formadoras del poro de los canales de potasio IKs e IKr y de sodio Nav 1,5 y explican cerca del 65 % de los casos.<sup>12</sup> Si bien en los años subsiguientes se han añadido 9 genes más a la lista, éstos explican tan sólo cerca del 5 % de los casos.

En los estudios iniciales se determinó que la incidencia de las AVM era mayor en la población infantil,<sup>23</sup> sobre todo en el sexo masculino, a diferencia del adulto. Estas observaciones permitieron establecer una relación estrecha entre la edad, el sexo, la duración del intervalo QTc y el genotipo del SQTl que influía en el curso clínico de la enfermedad. *Wojciech Zareba y cols.*,<sup>24</sup> en un estudio sobre la influencia de estas variables clínicas, determinaron que el genotipo influye en la probabilidad de desarrollar AVM con diferencias entre el sexo masculino y femenino, en la niñez. En esta etapa el riesgo es mayor en los varones con SQTl de tipo 1, y no existen diferencias significativas entre los pacientes con SQTl de tipo 2 o 3. Los episodios sincopales pueden empezar a edad temprana de la vida, a menudo durante la lactancia, lo cual indica un curso maligno, pero la frecuencia e intensidad de las crisis pueden disminuir al llegar a la edad adulta. La MS puede ocurrir con el primer episodio sincopal, aunque lo común es que exista el antecedente de síncope recurrente en enfermos con alto riesgo de muerte súbita. Cerca del 30 % de pacientes con síndrome de QT largo se identifican por presentar síncope inexplicable o son pacientes reanimados de paro cardíaco.<sup>25</sup> Las AVM son desencadenadas por diferentes estímulos en dependencia del genotipo: en el SQTl de tipo 1 por ejercicio en el 68 % de los casos, el 49 % por emociones en el SQTl de tipo 2 y el sueño o descanso en el 64 % de los casos en el SQTl tipo 3.<sup>26</sup>

En 1976 *Maron y cols.*<sup>27</sup> estudiaron a 42 matrimonios que habían tenido hijos con SMSL, en 11 de ellos encontraron un intervalo QTc prolongado. A partir de entonces se han reportado casos de SMSL con una prolongación del QTc en el ECG basal.<sup>28-31</sup> *Soutball y cols.*<sup>32</sup> describieron en 1979 un paciente fallecido a los 12 días de nacido,

el cual tenía en el trazado electrocardiográfico un QTc de 460 ms y un bloqueo auriculoventricular 2:1. En 1980 *Di Segni*<sup>33</sup> reportó un recién nacido de 24 horas con AVM. La hipótesis de la relación entre el SQTL y el SMSL fue estudiada por *Schwartz*<sup>29</sup> al realizar mediciones del QTc en la primera semana de vida de 33 000 recién nacidos. Tras el seguimiento, 34 niños fallecieron, 24 de ellos por SMSL. Estos últimos tenían un intervalo QTc más prolongado que el resto de los fallecidos y 12 de ellos un verdadero QTc prolongado. Se concluyó en este estudio que la prolongación del QTc en la primera semana de vida representaba un factor de riesgo mayor para el SMSL. *Arnestad* y cols.<sup>34</sup> estudiaron 7 genes asociados con el SQTL en 201 casos de muerte súbita del lactante y en 182 niños y adultos controles; encontraron que el 9,5 % de los lactantes que fallecieron súbitamente presentaba alguna de las mutaciones estudiadas y demostraron que el QT largo es una de las causas que contribuye de forma importante a la muerte súbita en el lactante. *Wang* y cols.<sup>35</sup>

estudiaron la asociación entre el SMSL y la presencia de QT largo; 5 variantes (S216L, T1304M, F1486L, F2004L y P2006A) presentaban alteraciones de los canales de Na<sup>+</sup>, típicas de la mutación SCN5A asociada con el SQTL. Los autores especularon con la posibilidad de realizar programas de cribado con ECG en los recién nacidos, lo cual ha generado una polémica a pesar de los resultados obtenidos por varios investigadores.<sup>36,37</sup> El hecho de que las formas malignas de SQTL se asocian a una prolongación marcada del intervalo QTc podría estimular a la realización de pesquisas mediante ECG en los neonatos, lo cual ayudaría no solo a considerar una terapia preventiva sino también a detectar miembros afectados en la misma familia. Cabe aconsejar su uso de forma seleccionada,<sup>36</sup> al menos en determinadas etnias (Magreb y Próximo Oriente e India-Pakistán) o si hay antecedentes familiares de MS o canalopatía genotipificada. Sería aconsejable que este ECG se realizara al mes de vida, preferiblemente en atención primaria.

### **Síndrome de QT corto**

El síndrome de QT corto es una canalopatía que se caracteriza por la presencia, en un trazado electrocardiográfico, de un intervalo QTc acortado ( $\leq 320$  ms), asociado desde el punto de vista clínico a una alta incidencia de MSC, síncope o fibrilación auricular.<sup>38</sup> Hasta el año 2007 no se había determinado aún la prevalencia/incidencia del SQTC debido a los escasos reportes sobre esta entidad.<sup>39</sup> Solamente se han identificado 3 pacientes niños, de los cuales 2 estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y el restante fue un neonato con un QTc de 210 ms con diagnóstico de SMSL.<sup>39,40</sup>

### **Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica**

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es un canalopatía caracterizada por un patrón morfológico electrocardiográfico de taquicardia ventricular bidireccional, desencadenada ante situaciones de estrés físico o emocional, que da lugar a episodios sincopales, FV o MSC antes de los 30 años de edad, y en ausencia de cardiopatía estructural demostrable.<sup>12</sup>

Dos variantes genéticas se han identificado, la mayoría de los casos expresados de forma autosómica dominante relacionados con mutaciones en el gen *RyR2*, que codifica al receptor de la rianodina y actúa como canal liberador de Ca<sup>++</sup> en la membrana del retículo sarcoplasmático en el miocito ventricular (TVPC1). Una minoría se relaciona a una forma recesiva, que causa una mutación en el gen

CASQ2, el cual codifica la calcecuestrina2, una proteína que sirve como mayor reservorio de Ca++ en el lumen del retículo sarcoplasmático (TVPC2).<sup>41</sup>

Fue descrita en 1975 por Reid,<sup>42</sup> en un niño, como una taquicardia ventricular bidireccional, y reconocida como una entidad clínica en 1995, tras los estudios de Leenhardt<sup>43</sup> y Coumel en 21 pacientes. Constituye una enfermedad rara, de la cual solo se han descrito alrededor de 60 casos, que comienza generalmente ante de los 30 años, con una edad promedio al diagnóstico de 10-14 años.<sup>12,41</sup> El 30 % de los casos fallecen en la infancia a causa de MSC. Swan y otros.<sup>44</sup> no reportaron episodios de MS antes de los 9 a 11 años de edad, mientras que otros investigadores reportan una edad de inicio entre 2 y 9 años para los portadores de mutaciones RyR2.<sup>12,45</sup> Postma y otros.<sup>46</sup> establecen una edad de comienzo entre los 7 y 11 años para los afectados con las mutaciones CASQ2. La relación de esta entidad con la MSC ha sido corroborada por Tester y otros.<sup>46</sup> al realizar la autopsia molecular en 49 fallecidos por SMSI, con una edad entre 2 y 34 años, y detectaron mutaciones RyR2 en el 14 % de ellos; el propio autor detectó

una mutación RYR2 asociada al SMSL.<sup>41</sup> Priori y otros.<sup>45</sup> demostraron que el sexo masculino tiene mayor riesgo de desarrollar episodios sincopales y MSC (riesgo relativo 4,2).

## TRATAMIENTO

Según el consenso de expertos,<sup>48</sup> el tratamiento preventivo y definitivo de la muerte súbita en las canalopatías lo constituye la implantación de un cardiodesfibrilador automático implantable (CDAI) en todo paciente con síncope, AVM o MSC. Sin embargo, existen peculiaridades en alguna de ellas; en el SQT1 están indicados los cambios en el estilo de vida; en el caso del SQT1 están contraindicados los deportes competitivos, en especial la natación; en el SQT2 se debe evitar la exposición a estímulos acústicos fundamentalmente durante el sueño (teléfono, despertador).<sup>20</sup> Los betabloqueadores: nadolol (0,5-1 mg/kg al día), propranolol (2-4 mg/kg al día), metoprolol (0,5-1 mg/kg al día) y atenolol (0,5-1 mg/kg al día) constituyen la primera línea de tratamiento en todo paciente con diagnóstico de SQT,<sup>49</sup> incluso en asintomáticos, pues reduce el riesgo de eventos hasta en un 64 %.<sup>12,20,49</sup> Son eficaces, en particular, en los pacientes con SQT1, modificando la dispersión del QTc más que el propio intervalo.<sup>20</sup> La implantación de marcapaso y la denervación ganglionar simpática izquierda son otras opciones terapéuticas en el SQT.<sup>48,49</sup>

En el caso del SQT y el SB se han experimentado el uso de fármacos antiarrítmicos, hasta ahora el de mejores resultados es la quinidina (30-60 mg/kg al día), ya que prolonga el período refractario efectivo ventricular y bloquea de manera efectiva los IKs, IKr, IK1 y los Ito, todo lo cual alarga el intervalo QTc y normaliza el segmento ST.<sup>12,40,50</sup> En el estudio de Probst y otros., 4 de los 30 niños con SB recibieron tratamiento con quinidina, todos con alto riesgo de desarrollar AVM; en 28 meses de seguimiento ninguno presentó TVP o FV.<sup>19</sup> Por su eficacia para prevenir recurrencias de TV/FV ha sido propuesta como «puente al CDAI» en niños sintomáticos,<sup>50</sup> y aunque es muy temprano para recomendar el uso profiláctico en asintomáticos, podría ser una opción para considerar.

En conclusiones, las canalopatías arritmogénicas constituyen una de las primeras causas de la MSC en corazón estructuralmente sano y han sido establecidas como causas del SMSL. Para su diagnóstico solamente se requiere un trazado electrocardiográfico y la aplicación de diferentes métodos clínicos a aquellos

pacientes con síncope inexplicable o antecedentes familiares de muerte súbita o canalopatía diagnosticada. El tratamiento preventivo y definitivo de la MS en estas entidades lo constituye la implantación de un CDAI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez G, Górritz J. Tasas de mortalidad infantil postnatal y síndrome de la muerte súbita del lactante en países europeos. Síndrome de la muerte súbita del lactante. Libro blanco. Madrid: Ergon; 1996. p: 3-11.
2. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: A strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology*. 2006;105:196-206.
3. Randall M. B. Pediatric Sudden Cardiac Death. *Northeast Florida Medicine*. 2006;1: 29-32.
4. Hofman N, Tan H, Clur SA. Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood. *Pediatrics*. 2007;120:e967-e973.
5. Ackerman M, Tester D, Driscoll D. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2001;22(2):105-11.
6. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*. 1996;334:1039-44.
7. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:118B-21B.
8. Davies MJ. The investigation of sudden cardiac death. *Histopathology*. 1999;34:938.
9. Morentin B, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden unexplained death among persons 1-35 years old. *Forensic Sci Int*. 2003;135:213-17.
10. Aguilera B, Suárez-Mier MP. Muerte súbita inexplicada: en busca de la autopsia molecular. *Rev Esp Patol*. 2004;37:44.
11. Zipes DP. Génesis de las arritmias cardíacas: consideraciones electrofisiológicas. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología*. 6<sup>ta</sup> ed. Vol I. Mexico: Edit McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 858-91.
12. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, *et al*. Inherited Arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus Report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene Mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007;116;2325-45.
13. Brugada P, Brugada J. Right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.

14. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, *et al.* Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*. 2005;111:659-70.
15. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T, Sumita S, *et al.* Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J*. 2004;68:27-59.
16. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *PACE*. 1991;14:746.
17. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*. 2000; 355: 808-809.
18. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ. Molecular and functional characterization of novel Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 Like Gene (GPD1-L). Mutations in Sudden Infant Death Syndrome. *Circulation*. 2007;116:2253-9.
19. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, *et al.* Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115:204-28.
20. Mederos-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman M. Clínica y genética del síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):739-52.
21. 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.
22. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr*. 1963;15:1155-64.
23. 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;97:2237-44.
24. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ, *et al.* Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:103-9.
25. Berul CI. Congenital Long-QT syndromes: who's at risk for sudden cardiac death? *Circulation*. 2008;117:2178-80.
26. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, *et al.* Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117:2184-91.
27. Maron BJ, Clark CE, Goldstein RE, Epstein SE. Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 1976;54:423-30.
28. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M *et al.* A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:262-7.



29. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, *et al.* Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2001;358:1342-3.
30. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, *et al.* Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2001;286:2264-9.
31. Rhodes TE, Abraham RL, Welch RC, Vanoye CG, Crotti L, Arnestad M *et al.* Cardiac potassium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44:571-81.
32. Southall DP, Arrowsmith WA, Oakley JR. Prolonged QT interval and cardiac arrhythmias in two neonates: sudden infant death syndrome in one case. *Arch Dis Child*. 1979;54:776-9.
33. DiSegni E, Klein HO, David D. Overdrive pacing in quinidine syncope and other long QT interval syndromes. *Arch Intern Med*. 1980;140:1036-40.
34. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, *et al.* Prevalence of long-QT syndrome gene Variants in Sudden Infant Death Syndrome. *Circulation* 2007;115:361-7.
35. Wang DW, Desai RR, Crotti L, Arnestad M, Insolia R, Pedrazzini M, *et al.* Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:368-76.
36. Schwartz PJ. Newborn ECG screening to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2006;11:1353-5.
37. Van Langen IM, Wilde AA. Newborn screening to prevent sudden cardiac death? *Heart Rhythm*. 2006;3:1356-9.
38. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*. 2005;68:230-4.
39. Morphet JA. The short QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Can J Cardiol*. 2007;23(2):105.
40. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, *et al.* Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006;27:2440-7.
41. Tester DJ, Arya P, Will M, Haglund CM, Farley AL, Makielski JC, *et al.* Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart Rhythm*. 2006;3:800-5.
42. Reid DS, Tynan M, Braidwood I, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J*. 1975;37:339-44.
43. Leenhardt A, Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.

44. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Heikkila P, Paavonen T, Kainulainen K, *et al.* Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42 q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2035-42.
45. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, *et al.* Clinical and molecular characterisation of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002;106:69-74.
46. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff J-M, Da Costa A, Sebillon P, *et al.* Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res.* 2002;91:216.
47. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1380-4.
48. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:247-346.
49. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H. Síndrome de QT largo en pediatría. *Rev Mex Pediatr* 2008;75(3):121-31.
50. Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1634-40.

Recibido: 30 de julio de 2009.

Aprobado: 26 de septiembre de 2009.

*Michel Cabrera Ortega.* Calle 100 y Perla. Altahabana. CP 10800. Boyeros. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [sollet@cardiows.sld.cu](mailto:sollet@cardiows.sld.cu)