

Espectro clínico-genético del síndrome de QT largo en la población pediátrica de Asturias

C. MARTÍNEZ GARCÍA¹, L. RODRÍGUEZ-NORIEGA BÉJAR¹, M. PERSINAL MEDINA², A. IBÁÑEZ FERNÁNDEZ³,

I. RIAÑO GALÁN¹, B. FERNÁNDEZ BARRIO³

¹Área de Gestión Clínica de la Infancia y la Adolescencia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Universidad de Oviedo. ³Unidad de Cardiología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

El síndrome del QT largo (SQTL) es una canalopatía hereditaria que favorece el desarrollo de arritmias ventriculares. Se han descrito hasta 17 genes involucrados en el desarrollo del SQTL, de manera que se asocia a un amplio espectro clínico que dificulta su manejo terapéutico. Este trabajo estudia la población pediátrica asturiana diagnosticada de SQTL para describir sus características, espectro fenotípico-genético y tratamiento.

Se identificaron 27 casos de SQTL en el Área Sanitaria IV, la población afectada fue mayoritariamente masculina, de etnia gitana e identificada a través de otros familiares afectados. Los principales espectros fueron SQTL1-KCNQ1, SQTL2-KCNH2 y SQTL3-SCN5A, siendo de más alto riesgo los dos primeros. Hubo predominancia del SQTL2-KCNH2 debido a la mutación *p.Gly262AlafsTer98*, muy bien conservada en la etnia gitana y que se describe por primera vez en esta población. Estos pacientes recibieron tratamiento con beta-bloqueantes, principalmente bisoprolol y propranolol.

Este estudio destaca la diversidad genética y fenotípica del SQTL en Asturias, enfatizando la necesidad de una vigilancia y tratamiento adecuados para la prevención de eventos letales.

Palabras clave: Síndrome QTL; QTc; Canalopatía; Beta-bloqueantes.

CLINICAL-GENETIC SPECTRUM OF LONG QT SYNDROME TYPE 1 AND 2 IN THE PEDIATRIC POPULATION OF ASTURIAS

ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is a hereditary channelopathy that predisposes individuals to the development of ventricular arrhythmias. Up to 17 genes have been described as involved in the development of LQTS, resulting in a wide clinical spectrum that complicates its therapeutic management. This study examines a population of Asturian children diagnosed with LQTS to describe their characteristics, associated genetic and phenotypic spectra, and treatments.

A total of 27 cases of LQTS were identified in Health Area IV; the affected population was predominantly male of gypsy ethnicity and identified through other affected family members. The main genetic spectra identified were LQT1-KCNQ1, LQT2-KCNH2, and LQT3-SCN5A, with the first two being at higher risk. The most prevalent spectrum was LQT2-KCNH2 due to the well-conserved mutation *p.Gly262AlafsTer98* in gypsy population, which is reported here for the first time in this population. The treatment for these patients included β -blockers, primarily bisoprolol and propranolol.

This study highlights the genetic and phenotypic diversity of LQTS in Asturias, emphasizing the need for

Correspondencia: cris2498@hotmail.es (Cristina Martínez García)

© 2025 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

<https://doi.org/10.63788/qth2fy93>

appropriate surveillance and treatment to prevent lethal events in these patients..

Keywords: Long QT syndrome; QTc; Channelopathy, Genetic spectrum; Beta blockers.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad arritmogénica hereditaria que aparece en ausencia de una cardiopatía estructural y cuya etiología se asocia a mutaciones en genes que codifican los canales iónicos y otras proteínas reguladoras. Las canalopatías se caracterizan por alteraciones eléctricas del ritmo cardíaco que favorecen la presencia de arritmias que ponen en riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) al paciente. Se han descrito muchas canalopatías, siendo el síndrome de QT largo la más prevalente (1:2.000-1:7.000 nacidos vivos)⁽¹⁻³⁾.

Dada la variabilidad del intervalo QT, en la práctica clínica se suele tomar como referencia el intervalo QT corregido (QTc), cuyo valor normal es entre 400 y 440 ms (milisegundos), calculado según la fórmula de Bazett^(4,5).

La clínica del SQTL se caracteriza por episodios sincopales provocados por taquicardias ventriculares polimorfas, que pueden desencadenar arritmias malignas y MSC⁽⁶⁾. Este síndrome afecta a niños y adultos jóvenes, y se caracteriza por su manifestación a edades tempranas^(7,8). El síntoma de inicio más frecuente es el síncope asociado a situaciones de estrés físico o emocional que aumentan la frecuencia cardíaca.

El diagnóstico del SQTL es fundamentalmente clínico, y se basa en la presencia de síntomas de origen cardíaco por causas no explicadas, las alteraciones del ECG (QTc alargado y alteración de la onda T) y la presencia de una mutación patogénica asociada al SQTL⁽⁹⁾. Además, se ha descrito la puntuación de Schwartz (tabla I) para apoyar el diagnóstico del SQTL; esta escala permite estratificar el riesgo de padecer un SQTL y de sufrir un evento cardíaco letal⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Cuando un paciente presenta una puntuación de Schwartz de alta probabilidad ($\geq 3,5$ puntos), la posibilidad de que la prueba genética de SQTL sea positiva es de aproximadamente el 80%^(9,10). Mencionar el criterio adicional de Sy et al., que propone añadir a los criterios de Schwartz la evaluación de la fase de recuperación del ejercicio, puntuando 1 punto en caso de que el QTc al cuarto minuto sea igual o superior a 480 ms⁽¹¹⁾.

Existen muchas variantes de SQTL, cada una asociada a una mutación deletérea específica en genes que codifican para canales iónicos o proteínas asociadas.

En la actualidad, el SQTL se clasifica en función de las alteraciones genéticas encontradas. Hasta el momento se

TABLA I. Puntuación de Schwartz (Guía ESC 2022).

Hallazgos		Puntos	
ECG	QTc	≥ 480 ms	3,5
		460-479 ms	2
		450-459 ms (en varones)	1
		≥ 480 ms durante el cuarto minuto de recuperación tras ergometría	1
	TdP	2	
	Alternancia de la onda T	1	
	Melladuras en la onda T en 3 derivaciones	1	
	Frecuencia cardíaca baja para la edad	0,5	
Antecedentes	Síncope	Con estrés	2
		Sin estrés	1
Antecedentes familiares	Familiare(es) con SQTL confirmado		1
	Familiar de primer grado con MSC de origen desconocido a los < 30 años		0,5
Genética	Mutación patogénica		3,5

han identificado alrededor de 17 genes y más de 200 mutaciones, que representan casi el 85% de todos los casos de SQTL⁽¹²⁻¹⁴⁾. El 80% de los casos se explican por la mutación de tres genes (*KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*) que codifican la proteína principal de los poros de los canales de potasio (*KCNQ1*, *KCNH2*) y sodio (*SCN5A*)^(6,15). El 5% restante de casos apenas son explicados por el resto de las mutaciones en genes menores, que, además, dependen de la población estudiada ya que puede variar según edad, sexo o raza⁽¹⁴⁾.

En Pediatría, el manejo más efectivo consiste en dos estrategias: cribado familiar en niños con familiares afectos y estudios electrocardiográficos cuando aparecen signos de alarma⁽¹⁶⁾. Una vez confirmado el diagnóstico, el siguiente paso es iniciar el tratamiento de forma precoz para evitar eventos adversos, generalmente con β -bloqueantes, o desfibrilador automático implantable (DAI) en casos con alto riesgo de MSC y/o síncope recurrente a pesar del tratamiento farmacológico. La simpatectomía izquierda está recomendada para pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento con betabloqueantes cuando el DAI es rechazado o está contraindicado, o cuando tienen múltiples descargas del DAI⁽¹⁶⁾.

El pronóstico generalmente es bueno y pueden llevar una vida normal siguiendo recomendaciones de estilo de vida, evitando actividades de riesgo relacionadas con el desencadenamiento de arritmias y MSC, y con buena adherencia al tratamiento. La estratificación del riesgo de arritmias potencialmente mortales basada en la duración del intervalo QT y

el genotipo se ha integrado en una calculadora: *SQTL 1-2-3 Risk calculator*⁽¹⁷⁾.

La tasa de mortalidad de los SQTL es del 21% para los pacientes sintomáticos que no reciben tratamiento en el transcurso de un año desde el primer síncope⁽⁶⁾.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es describir el espectro clínico-genético del SQTL tipo 1 y 2 en la población pediátrica asturiana. Como objetivos secundarios se plantean identificar otros subtipos de SQTL, las mutaciones patogénicas asociadas, la puntuación de Schwartz y el tratamiento administrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

La población de estudio fueron pacientes menores de 19 años a fecha del 31/12/2023, pertenecientes al Área Sanitaria del Principado de Asturias, atendidos por Cardiología Pediátrica (CardioPed) del Área de Gestión Clínica de la Infancia y la Adolescencia del HUCA (Hospital Universitario Central de Asturias). De estos, se seleccionaron pacientes en cribado familiar por presentar antecedentes familiares (AF) de SQTL, y los pacientes atendidos por presentar síntomas de origen cardíaco y/o alteraciones en el ECG. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos descritos en la [tabla II](#).

Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas.

Todos los procedimientos realizados se ajustan a las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones. Este estudio y sus procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Statistics versión 22 (IBM Corp, Nueva York, EE. UU.). Los datos se resumieron mediante media (desviación estándar, DE) y mediana (primer y tercer cuartil) en el caso de variables cuantitativas y mediante frecuencias relativas y absolutas (en %) en el caso de variables categóricas. La distribución normal de los datos se estudió mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre los grupos se examinaron mediante las pruebas Chi-cuadrado, ANOVA o *t* de Student para muestras independientes, según correspondiera. La comparación de medias cuando la variable no siguió una distribución normal se realizó utilizando las pruebas no paramétricas ANCOVA o U de Mann Whitney, según correspondiera.

TABLA II. Criterios para el diagnóstico del SQTL (Priori et al., 2015).

	Nivel	Clase
QTc \geq 480 ms en un ECG de 12 derivaciones repetidos o puntuación de riesgo de SQTL $>$ 3	I	C
Presencia de una mutación patogénica confirmada, independientemente de la duración del QT	I	C
Presencia de un QTc \geq 460 ms en un ECG de 12 derivaciones en pacientes con un episodio de síncope inexplicable en ausencia de causas secundarias de prolongación del QT	Ila	C

RESULTADOS

Se seleccionaron 31 pacientes, de los cuales 27 fueron incluidos para este estudio y 4 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Características de la muestra: etnia, género, edad y fenotipo-genotipo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la etnia, género y motivo de estudio (ME) ($p > 0,05$). La edad media de los casos de la muestra es $11,4 \pm 4,5$ años (IC 95%: 9,6-13,2).

La muestra no presenta una distribución normal en sus características: etnia, género, ME y edad ($p < 0,05$). Sin embargo, la edad sí sigue una distribución normal ($p > 0,05$) en las etnias caucásica ($13,0 \pm 1,3$ años) y gitana-romaní ($10,4 \pm 1,1$ años), que presentaron medias similares entre ambas etnias ($p = 0,460$) y entre sus géneros dentro de cada grupo étnico ($p_2 > 0,05$).

De los 27 casos seleccionados, 24 presentaron fenotipo inicial de SQTL, que fue posteriormente confirmado con un subtipo concreto: SQTL1, SQTL2 y SQTL3 en el 72,8% de los casos de etnia caucásica con proporción 3:3:2 respectivamente, y SQTL2 en el 81,3% de los casos de etnia gitana.

Los 3 casos restantes fueron diagnosticados finalmente con SQTL, pero no se asoció con ninguno de sus subtipos.

La edad al diagnóstico fue de media $6,5 \pm 4,5$ años (IC 95% 4,7- 8,3), siguió una distribución normal en la muestra estudiada ($p_1 > 0,05$) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las etnias ($p = 0,171$) ni entre los géneros para cada etnia ($p_2 > 0,05$).

Los 11 casos de ascendencia europea (caucásica) presentaron un patrón de mutaciones patogénicas variado: gen *KCNQ1* (27,3 %), gen *KCNH2* (27,3%), gen *SCN5A* (18,2%) y el 27,3% en genes menores (*TRPM4*, *AKAP9* y *MCEP2*). En los 16 casos de población romaní, el 75%

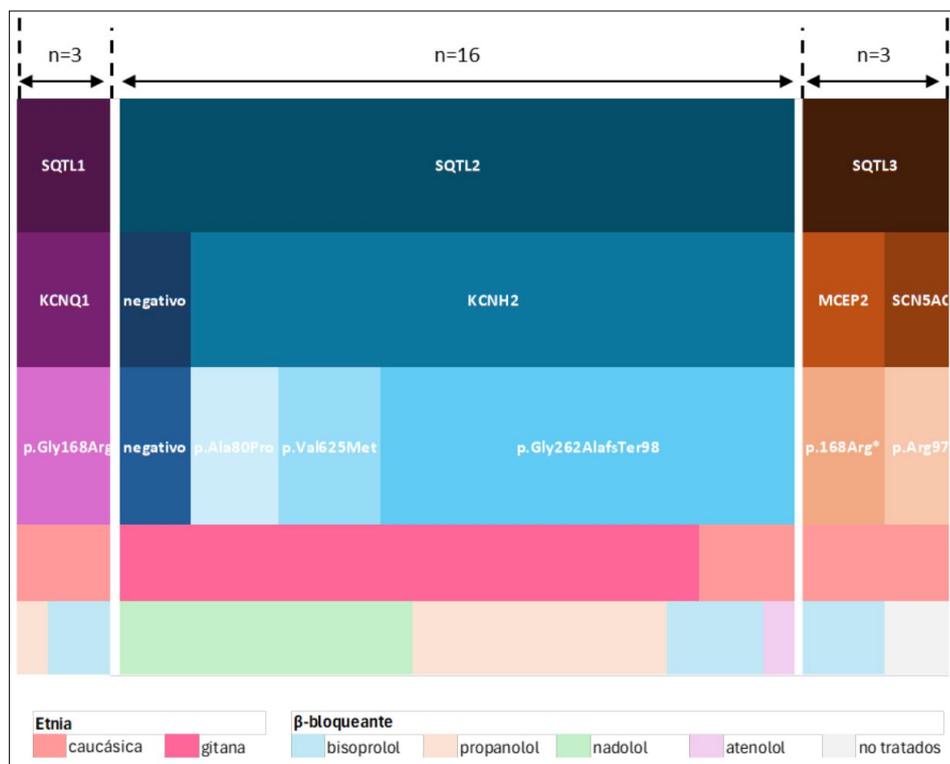


Figura 1. Representación gráfica de frecuencias absolutas (%): fenotipos, genotipos, variantes mutadas, etnia y tipo de β-bloqueante.

presentaron mutación del gen *KCNH2*, siendo el resto mutaciones de genes menores o no identificadas.

Características clínicas, QTc y puntuación de Schwartz

El QTc siguió una distribución normal en la muestra ($p_1 > 0,05$) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre etnia caucásica ($479,0 \pm 41,6$ ms) y romaní ($497,9 \pm 32,7$ ms) ($p = 0,240$), ni entre los géneros para cada etnia ($p_2 > 0,05$).

En tres casos con gen *KCNH2* mutado se observó la alteración de la onda T.

La bradicardia para la edad se observó en dos casos con gen *KCNQ1* mutado.

Todos los casos ingresados del cribado familiar presentaron AF y su mutación genética fue la misma que en sus predecesores. Los antecedentes de MSC en familiares no fueron frecuentes (18,5%).

La puntuación de Schwartz siguió una distribución normal solo en la etnia caucásica ($p_1 > 0,05$) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre etnia caucásica ($3,0 \pm 1,6$) y romaní ($3,7 \pm 1,2$) ($p = 0,245$) ni entre los géneros para cada etnia ($p_2 > 0,05$).

Espectros fenotípico-genéticos

Los subtipos del SQTL más frecuentes fueron: SQTL1, SQTL2 y SQTL3 (figura 1).

El SQTL1 se asoció con la mutación del gen *KCNQ1* en la totalidad de los casos, que presentó la variante de mutación "p.Gly168Arg", la edad media al diagnóstico fue $8,3 \pm 4,6$ años, su QTc medio fue $487,0 \pm 7,0$ ms, su puntuación de Schwartz media fue $4,0 \pm 0,5$ y están tratados con β-bloqueantes: bisoprolol (66,7%) y propranolol (33,3%).

El SQTL2 se asoció con la mutación del gen *KCNH2* en el 93,8% de los casos, que presentó tres tipos de variantes siendo la más frecuente la mutación "p.Gly262AlafsTer98" en el 81,3% de los casos. La edad media al diagnóstico fue $6,3 \pm 4,5$ años, su QTc medio fue $502,4 \pm 31,1$ ms, su puntuación de Schwartz media fue $4,1 \pm 0,7$ y están tratados con β-bloqueantes: propranolol en la mayoría de los casos (53,8%), seguido de nadolol (23,1%) y bisoprolol (15,4%).

El SQTL3 se asoció con la mutación de los genes *MCEP2* y *SCN5AC*, este último fue el más frecuente (66,6%), la edad media al diagnóstico fue $7,3 \pm 1,5$ años, su QTc medio fue $441,0 \pm 43,1$ ms, su puntuación de Schwartz media fue $1,33 \pm 1,5$ y está tratado con β-bloqueantes solo en el caso de *MCEP2* mutado.

La edad al diagnóstico no mostró diferencia estadísticamente significativa según el fenotipo (SQTL1, SQTL2, SQTL3) ($p = 0,761$) ni el genotipo (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5AC*) ($p = 0,839$). Se observó que el QTc fue mayor y la puntuación de Schwartz fue menor, significativamente, en

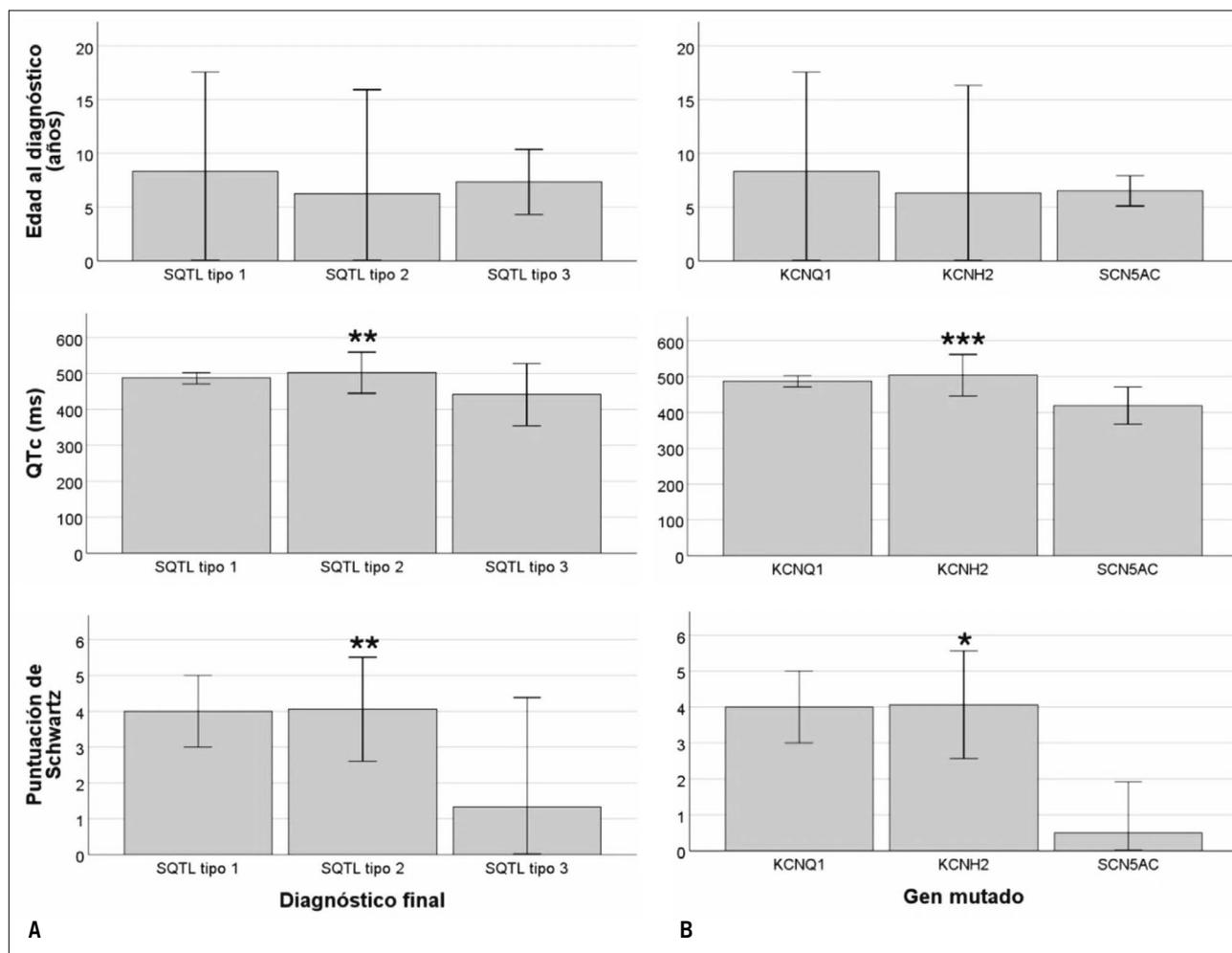


Figura 2. Comparación de la edad al diagnóstico, el QTc y la puntuación de Schwartz entre los fenotipos (A) y genotipos (B) más frecuentes de la muestra. Significación estadística: * $p < 0,05$ ** $p \leq 0,01$ y *** $p \leq 0,001$.

el SQT3 ($p_{QTc} = 0,003$ y $p_{Schwartz} = 0,009$) y SCN5AC ($p_{QTc} < 0,001$ y $p_{Schwartz} = 0,022$) respecto al SQT2 y KCNH2. No se observaron diferencias entre los fenotipos SQT1-SQT2 y los genotipos KCNQ1-KCNH2 en el QTc ($p_{SQT1-2} = 0,190$ y $p_{KCNQ1-H2} = 0,172$) y la puntuación de Schwartz ($p_{SQT1-2} = 0,907$ y $p_{KCNQ1-H2} = 0,591$) (figura 2).

DISCUSIÓN

Existen tres fenotipos predominantes del síndrome de QT largo (SQT1, SQT2 y SQT3) que se han correlacionado con la mutación de tres genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A* en el 80% de los casos.

El presente trabajo estudia los 27 casos de SQT con diagnóstico confirmado en el Principado de Asturias. Los pacientes de la muestra estudiada fueron mayoritaria-

mente de etnia gitana-romaní ($n = 16$), varones (55,6%), diagnosticados durante el seguimiento del SQT en su familia (66,7%), con la edad media al momento de este estudio de $11,4 \pm 4,5$ años (IC 95% 9,6-13,2) y edad media al diagnóstico de $6,5 \pm 4,5$ años (IC 95% 4,7-8,3). A pesar de lo observado en nuestra muestra, se ha descrito ampliamente que existe un ligero predominio fenotípico femenino en el SQT, siendo el sexo femenino un factor de riesgo para arritmias malignas después de la pubertad por el efecto negativo de los estrógenos (prolongan el QTc) frente al efecto protector de la testosterona que acorta el QTc⁽¹⁸⁾. No obstante, la falta de seguimiento de la muestra no permite valorar el cambio del QTc con la edad y el género. Por otra parte, un estudio de enfermedades raras realizado en Asturias entre 1996 y 2012 está en consonancia con nuestros resultados, ya que identificaron 30 casos desde 2008 hasta 2012, y observaron mayor frecuencia de SQT en varones (63,3%)⁽¹⁹⁾.

El fenotipo más frecuente fue el SQT2 (59,3%), seguido por el SQT1 (11,3%) y SQT3 (11,3%). Esto está en consonancia con estudios previos que afirman que los SQT 1 a 3 representan el 80% de los casos⁽¹²⁻¹⁴⁾; sin embargo, en nuestra población se observaron frecuencias en los subtipos 1 y 2 diferentes a las descritas por estos autores (SQT1 30-35% y SQT2 25-30%). Esta discordancia se explicaría por la alta representación de la etnia gitana en la muestra estudiada, con mayor natalidad con respecto a la población caucásica, y la alta penetrancia observada en la mutación patológica de *KCNH2* en relación a consanguinidad.

El SQT1 se asoció a la mutación del gen *KCNQ1* en el 100% de los casos. El espectro SQT1-KCNQ1 se identificó exclusivamente en la población caucásica (27,3%), y se explicó siempre por la mutación *p.Gly168Arg*. Clínicamente, el hallazgo más relevante fue la presencia de bradicardia para la edad en todas las mujeres, que se podría relacionar con el efecto hormonal asociado al sexo⁽¹⁸⁾.

El SQT2 se asoció a la mutación del gen *KCNH2* en el 93,8% de los casos. El espectro SQT2-KCNH2 fue predominante en la etnia gitana (81,3%) y en la población caucásica (27,3%) junto con el espectro SQT1-KCNQ1 (27,3%). Se identificaron distintas mutaciones del gen *KCNH2*, siendo la más relevante la variante *p.Gly262AlafsTer98*, ya que fue la de mayor frecuencia (92,3%). La mutación *KCNH2 p.Gly262AlafsTer98* aún no ha sido descrita en la literatura científica ni en bases de datos genómicas, y se conservó en todos los paciente de etnia gitana. La alta frecuencia de *KCNH2 p.Gly262AlafsTer98* se explicaría por la alta presencia de consanguinidad en las familias de etnia gitana.

Dado que todos los descendientes presentaron la mutación *KCNH2 p.Gly262AlafsTer98*, podemos asumir que la penetrancia fue del 100% y fue superior a la descrita por otros estudios (75%) Clínicamente destacó la presencia de melladuras en la onda T, en consonancia con lo descrito por otros autores en este subtipo de SQT2^(7,20-22).

El SQT1-KCNQ1 y el SQT2-KCNH2 mostraron características clínicas similares con intervalos QTc alargados patológicos y puntuación de Schwartz mayor de 3,5 ($p > 0,05$), por lo que se asume que estos pacientes presentaban un elevado riesgo de presentar SQT en el momento del diagnóstico, así como de sufrir eventos malignos y MSC.

Actualmente, el tratamiento con β -bloqueantes no cardiosselectivos y especialmente el propranolol y el nadolol se consideran la terapia de primera línea (recomendación clase I, nivel B según la guía ESC 2022)⁽¹⁶⁾, y reducen de 0,97 a 0,31 los eventos malignos por paciente y por año⁽²²⁾. Se ha demostrado que los β -bloqueantes en el SQT1 administrados desde el momento del diagnóstico y antes de la preadoles-

cencia son extremadamente eficaces evitando los síncope y la MSC debido a la alta sensibilidad simpática en este subtipo (23). En comparación con el SQT1, los pacientes con SQT2 tienen más eventos potencialmente mortales a pesar del tratamiento con β -bloqueantes, la mayoría de ellos paros cardíacos resucitados (6%-7%) o MSC antes de los 40 años^(24,25).

El SQT3 se asoció con la mutación del gen *SCN5AC* por la variante *p.Arg975Trp* (66,6%) y el gen *MCPE2* por la variante *p.168Arg** (33,3%). Se observaron diferencias entre los genes: el *MCEP2* mostró características clínicas más graves que el gen *SCN5AC*. La mutación del gen *MCEP2*, característica del síndrome de Rett⁽²⁶⁾, fue identificada en una paciente afecta de este síndrome, y recibió tratamiento con bisoprolol. Los pacientes con mutación del gen *SCN5AC* no están tratados, y se justifica por la presencia en estos pacientes de intervalos QTc normales (400,0 y 437,0 ms) y puntuaciones de Schwartz de bajo riesgo (1,0) o ningún riesgo (0,0). En las últimas guías publicadas en 2022 los β -bloqueantes deberían considerarse en pacientes con una mutación patogénica aunque tengan un intervalo QT normal (IIa, nivel B), estando así la mexiletina indicada en pacientes con SQT⁽¹⁶⁾.

El análisis de datos sostiene las evidencias descritas para nuestra población (QTc y Schwartz benignos), puesto que se confirmaron estadísticamente las diferencias con el gen *KCNH2* ($p < 0,05$), no siendo concluyente sus diferencias con respecto al *KCNQ1* ($p = 0,05$).

En 3 de los 27 pacientes no fue posible tipificar el SQT. Se trató de pacientes sin AF de SQT, cuyo diagnóstico fue en base a un QTc alargado en el contexto de otras alteraciones y se clasificaron dentro de un SQT genético.

CONCLUSIONES

En nuestra población existen tres espectros fenotípico-genéticos: SQT1-KCNQ1, SQT2-KCNH2 y SQT3-SCN5AC. Se ha identificado una nueva variante patogénica (*KCNH2 p.Gly262AlafsTer98*) en una gran familia de etnia gitana-romaní. Estudiando el QTc y la puntuación de Schwartz, se ha visto que los espectros SQT1-KCNQ1 y SQT2-KCNH2 son patológicos y de alto riesgo de eventos letales, mientras que el SQT3-SCN5A es benigno para la variante *p.Arg975Trp*. El diagnóstico temprano y el cribado en las familias con historia de SQT permitieron identificar estos espectros antes del debut de la enfermedad, posibilitando instaurar un tratamiento precoz que evitó el desencadenamiento de síncope, arritmias malignas y MSC en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Brugada R. Trastornos del ritmo cardíaco más frecuentes en pediatría: síndrome de QT largo. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(8): 617-21.
2. Baltogiannis G, Conte G, Sieira J, De Ferrari GM, Brugada P. Sudden cardiac death and channelopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 605834.
3. 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(18): 1761-7.
4. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022; 108(5): 332.
5. Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920; 353-70.
6. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: From genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(4): 868.
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(19): 1866-74.
8. 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(17): 2184-91.
9. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation*. 1993; 88(2): 782-4.
10. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006; 113(6): 783-90.
11. Schwartz PJ, Lia C. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124: 2181-4.
12. Kwok SY, Liu APY, Chan CYY, Lun KS, Fung JLF, Mak CCY, et al. Clinical and genetic profile of congenital long qt syndrome in hong kong: A 20-year experience in paediatrics. *Hong Kong Medical Journal*. 2018; 24(6): 561-70.
13. Zullo A, Frisso G, Detta N, Sarubbi B, Romeo E, Cordella A, et al. Allelic complexity in long QT syndrome: A family-case study. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1633.
14. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation*. 2020; 142(4): 324.
15. 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(6): 418.
16. 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(40): 3997.
17. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace*. 2021; 24: 697-8.
18. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Duru F. The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: From molecular basis to clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 644279.
19. Sistema de Información en Enfermedades Raras de Asturias. Dirección General de Salud Pública. Enfermedades raras en Asturias, 1996-2012 [Internet]. [citado 30 Abr 2024]. Disponible en: www.astursalud.es
20. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome clinical impact. *Circulation*. 1999; 99(4): 529-33.
21. Modell SM, Bradley DJ, Lehmann MH. Genetic testing for long QT syndrome and the category of cardiac ion channelopathies. *PLoS Curr*. 2012; 4: e4f9995f69e6c7.
22. Ono M, Burgess DE, Schroder EA, Elayi CS, Anderson CL, January CT, et al. Long QT syndrome type 2: Emerging strategies for correcting class 2 KCNH2 (HERG) mutations and identifying new patients. *Biomolecules*. 2020; 10(8): 1144.
23. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. High efficacy of β -blockers in long-QT syndrome type 1: Contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of β -blocker treatment 'failures'. *Circulation*. 2009; 119(2): 215-21.
24. 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.
25. Lorca R, Junco-Vicente A, Pérez-Pérez A, Pascual I, Persia-Paulino YR, González-Urbistondo F, et al. KCNH2 p.Gly262AlafsTer98: A new threatening variant associated with long QT syndrome in a Spanish cohort. *Life (Basel)*. 2022; 12(4): 556.
26. Cheng H, Charles I, James AF, Abdala AP, Hancox JC. Delayed ventricular repolarization and sodium channel current modification in a mouse model of Rett syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5735.