

EVALUACIÓN SISTEMÁTICA DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN VENTRICULAR IDIOPÁTICA Y ANÁLISIS DE LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ESTUDIO FAMILIAR JUNTO CON LOS TEST FARMACOLÓGICOS Y ESTUDIO GENÉTICO PARA CANALOPATÍAS

Autores:

- Juan Jiménez-Jáimez¹, Luis Tercedor Sánchez¹, Miguel Álvarez López¹
- José Ormaetxe²
- Rafael Peinado Peinado³

Centros de realización

1: Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

2: Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital de Basurto. Bilbao

3: Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Datos de contacto (*)

Dres. Juan Jiménez Jáimez/Luis Tercedor Sánchez

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda de las Fuerzas Armadas 2, 18014. Granada

e-mail: jimenez.jaimez@gmail.com Tfno: 667242021/958020563

luis.tercedor.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

Introducción

Las canalopatías cardiacas en relación con mutaciones en los genes que codifican proteínas de los canales iónicos pueden ser una causa de Fibrilación Ventricular Idiopática (FVI) debido a su baja penetrancia y/o expresión fenotípica variable. Datos preliminares en nuestra cohorte de pacientes sugieren una interesante rentabilidad diagnóstica (22,2 % de diagnósticos finales) mediante test genético y farmacológico. El objetivo de este proyecto es definir el perfil clínico de los pacientes que han sobrevivido a un episodio de parada cardiaca por fibrilación ventricular sin causa aparente (FVI) en una población multicéntrica nacional y estudiar la rentabilidad de un protocolo diagnóstico basado en los tests farmacológicos de provocación con epinefrina y flecainida, el estudio genético de Síndrome de QT largo y Brugada y taquicardia ventricular catecolaminérgica, y la evaluación sistemática de familiares de primer grado. Para ello analizaremos la prevalencia de diagnósticos finales de cardiopatía, y específicamente de canalopatías, en la muestra inicial de pacientes con criterios de FVI.

Material y Métodos

Se incluirán todos aquellos sujetos diagnosticados en los centros participantes de FVI. Los criterios diagnósticos de FVI incluyen la ausencia de una causa transitoria o corregible inductora del episodio arrítmico, junto con la ausencia de cardiopatía documentada en todos los casos por la normalidad del electrocardiograma basal, analítica, ecocardiograma y coronariografía. Además según los hallazgos y sospecha diagnóstica en casos seleccionados el estudio incluirá una cardioresonancia, prueba de esfuerzo, test de provocación de vasoespasmos, estudio electrofisiológico y cualquier otra prueba que se considere indicada.

A todos los pacientes con que cumplan criterios de FVI se les someterá a test farmacológicos con epinefrina y flecainida, así como estudio genético dirigido a secuenciar los genes con más frecuencia implicados en los Síndromes de QT largo, Brugada y TV catecolaminérgica: KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ8, CASQ2 y RyR2. Además se realizará un screening en familiares directos con electrocardiograma y ecocardiograma inicialmente añadiendo test farmacológicos y genético de forma dirigida en función de los hallazgos detectados en el caso índice.

Los resultados se analizarán con el paquete estadístico SPSS 17.0 utilizando variables descriptivas de tendencia central y de frecuencia, empleando test de comparación de media y proporción paramétricos para el estudio de las variables fenotípicas pronósticas.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación ventricular idiopática (FVI) en ausencia de cardiopatía estructural demostrable es una entidad infrecuente dado que los estudios complementarios cada vez más amplios permiten llegar al diagnóstico final en más casos.¹ Entre estos diagnósticos se encuentran miocardiopatías con baja expresividad clínica y canalopatías subclínicas con poca expresión fenotípica en electrocardiograma de superficie debido a baja penetrancia genética.²⁻³ Estas últimas pueden ser difíciles de diagnosticar en caso de no mostrar los típicos hallazgos electrocardiográficos o ser poco aparentes. Además, debido a que los hallazgos electrocardiográficos son con frecuencia de aparición intermitente⁴⁻⁶ es necesario recurrir a tests farmacológicos y otras maniobras para desenmascarar la enfermedad subyacente.

El diagnóstico de FVI se realiza por exclusión, una vez completadas una serie de pruebas diagnósticas sin hallazgo patológico que explique la situación de parada cardíaca sufrida por el paciente. Estas pruebas incluyen:

- Un electrocardiograma basal en ritmo sinusal y sin alteraciones de la conducción, isquemia, intervalo QTc (fórmula de Bazet) mayor de 360 ms y < 440 milisegundos en varones y < 460 milisegundos en mujeres y ausencia del patrón del Síndrome de Brugada (SB) en derivaciones precordiales derechas.
- Un ecocardiograma transtorácico que muestra normalidad en diámetros, grosor de paredes y fracción de eyección de ambos ventrículos, sin alteraciones anatómicas ni funcionales en válvulas
- Una angiografía coronaria o prueba de imagen alternativa que no muestre anomalías coronarias ni lesiones coronarias ateroscleróticas
- Ausencia de causas reversibles para la FVI como trastornos iónicos, trauma o intoxicación por fármacos.

La realización de los test farmacológicos con epinefrina o flecainida y la prueba de esfuerzo convencional están cobrando importancia recientemente para la detección de canalopatías subclínicas como el Síndrome de QT largo (SQTL), SB y Taquicardia Ventricular Polimorfa Catecolaminérgica (TVCP) respectivamente.⁶

A pesar de todas estas incorporaciones diagnósticas no son infrecuentes los casos de fibrilación ventricular en los que no se llega a saber la etiología de la misma. Así, en los estudios de Kranh et al ^{1,6} el porcentaje de pacientes con FVI tras un exhaustivo protocolo diagnóstico seguía siendo del 33 y 44 % respectivamente. Recientemente se

ha postulado por el grupo de Haissaguerre y colaboradores otra posible etiología de la FVI: el Síndrome de repolarización precoz⁷, consistente en una morfología característica del segmento ST con onda J prominente y elevación cóncava de ST en derivaciones inferolaterales.

La figura 1 resume el proceso diagnóstico empleado en dichos estudios y aconsejado por las Guías de Práctica Clínica ante un caso de Fibrilación Ventricular de etiología incierta. Como se puede apreciar, los protocolos actuales aconsejan un examen inicial con pruebas como el ecocardiograma y la angiografía coronaria para descartar las causas más frecuentes de arritmias ventriculares, que son la cardiopatía isquémica y las miocardiopatías. Una vez descartadas ambas es cuando nos enfrentamos a la “Muerte Súbita en el Corazón Estructuralmente Normal”⁸ Como se ha comentado anteriormente, las canalopatías de origen genético como el SQT, SB y TCVP juegan un papel fundamental en el origen de muchos de estos casos de FVI.

Dado que se trata de trastornos con base genética con penetrancia incompleta, es posible que la expresión fenotípica este ausente en electrocardiograma e incluso tras test farmacológicos, lo que explica que se puede padecer cualquiera de estas tres enfermedades e incluso sufrir arritmias ventriculares que causen un paro cardiaco, y a pesar de ello no se alcance el diagnóstico con los tests convencionales. Es por ello, que el estudio genético se postula como una prueba clave en el abordaje de estos pacientes, si bien hasta la fecha los trabajos publicados al respecto son pocos y con escaso tamaño muestral^{1,6}.

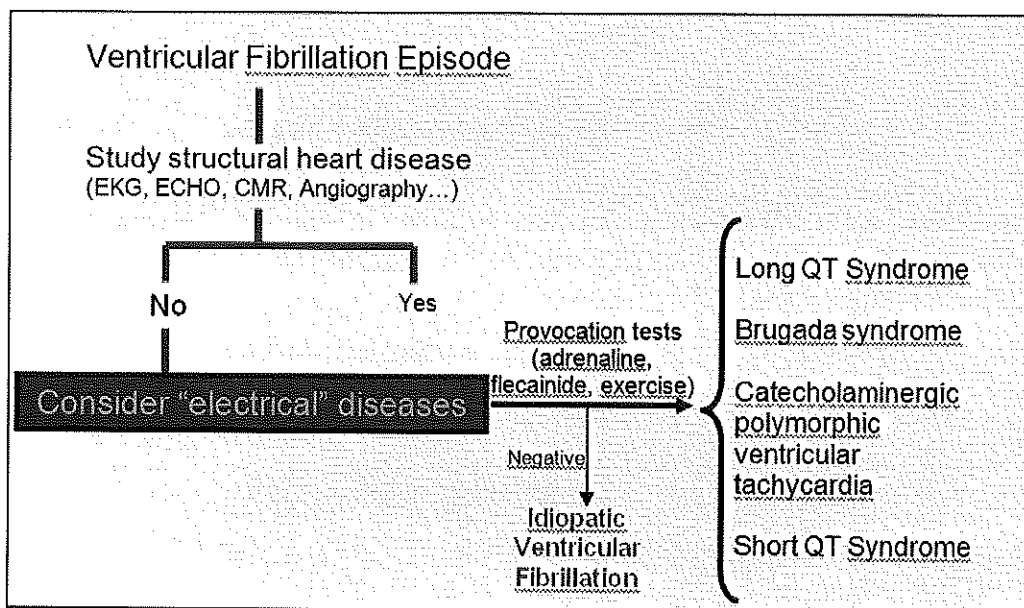


Figura 1: Esquema propuesto para el estudio de la fibrilación ventricular idiopática con diagnóstico final de FVI de exclusión.²

El registro CASPER¹, publicado por Khran y colaboradores en 2009 en *Circulation*, es la serie más extensa de FVI y demostró que empleando el protocolo indicado en la figura 1 asociado a secuenciación genética de los genes KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 y RyR2, se alcanzaba el diagnóstico final en un 56 % de los casos (n=63). De ellos, tan sólo se realizó test genético en 19 pacientes, ya que en la metodología de este estudio la secuenciación genética sólo se realizaba de forma dirigida en función de los hallazgos fenotípicos. En 9 de estos 19 pacientes el test genético fue determinante para la consecución del diagnóstico, encontrando 7 nuevas mutaciones *missense* con alta probabilidad patogénica para canalopatías (2 en KCNH2, 3 en SCN5A y 2 en RyR2). El resultado es que nada menos que el 44 % de pacientes permanecieron sin diagnóstico final. Es posible que una proporción de estos pudiera estar en relación con canalopatías subclínicas posiblemente detectables si la evaluación genética hubiese sido sistemática y no guiada por el fenotipo. Otra limitación del estudio es que no realizaron una evaluación sistemática de familiares como parte del protocolo diagnóstico. Tan solo se estudiaron a los familiares directos una vez alcanzado un diagnóstico en el caso índice. Estudios recientes han demostrado que el diagnóstico final se podría alcanzar con la evaluación sistemática de familiares de primer grado mediante test convencionales básicos y ampliada con estudios más amplios de forma dirigida en función de los hallazgos fenotípicos^{2,9}.

Datos preliminares en nuestra cohorte de pacientes con FVI sometidos a test genético para canalopatías y farmacológico dirigido, mostraron una rentabilidad del 22,2 % para alcanzar el diagnóstico final, tal y como se muestra en la figura 2.^{2,10}

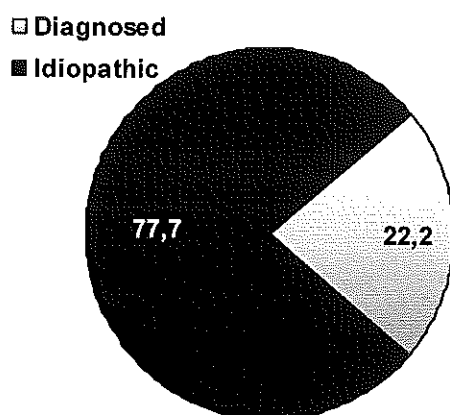


Figura 2: Rentabilidad diagnóstica en 9 casos diagnosticados de FVI. En un caso se detectaron 3 mutaciones *missense* en KCNH2 (SQTL) y en otro una mutación en SCN5A (SB)

En este trabajo fue estudiada la prevalencia de canalopatías subclínicas en pacientes de FVI y describimos la gran variedad fenotípica en familiares afectados por la misma mutación, con gran proporción de los mismos en situación de portadores silentes.

■ Patofisiología de las canalopatías subclínicas

Durante muchos años se consideró que todo paciente que sufría un SQTl o un SB debía presentar inequívocamente alteraciones electrocardiográficas propias (intervalo QTc prolongado en el SQTl y elevación de ST y punto J en V1-V3 en el SB). Ello equivalía a una penetrancia genética de casi el 100%, es decir, no se contemplaba la posibilidad de padecer la enfermedad si el ECG de superficie era normal¹¹⁻¹². La penetrancia genética representa la probabilidad de que una persona con genotipo afectado por una mutación causal muestre alteraciones fenotípicas identificables. Posteriormente, a raíz de varios estudios, esta penetrancia casi cercana al 100 % que implicaba una altísima sensibilidad del ECG de superficie, pasó a ser inferior al 90 % en la mayoría de trabajos, quedando demostrado por el hecho de que el 6 % de los miembros de una familia con SQTl portadores de mutación genética tenían un intervalo QTc normal y posteriormente desarrollaron síncope o parada cardíaca¹³. Asimismo, en el trabajo de Priori y colaboradores publicado en *Circulation* en 2005¹⁴ analizaron a 9 familias con genotipo positivo en el caso índice pero sin más casos detectados en familiares. Detectaron que el intervalo QTc en familiares portadores de la misma mutación era significativamente inferior respecto a los casos índice, indicando así una gran variabilidad fenotípica en cuanto al valor del intervalo QTc. En la figura 3 se aprecia el amplio margen del intervalo QTc en casos con genotipo positivo y el sustancial solapamiento con el valor en sujetos sanos.

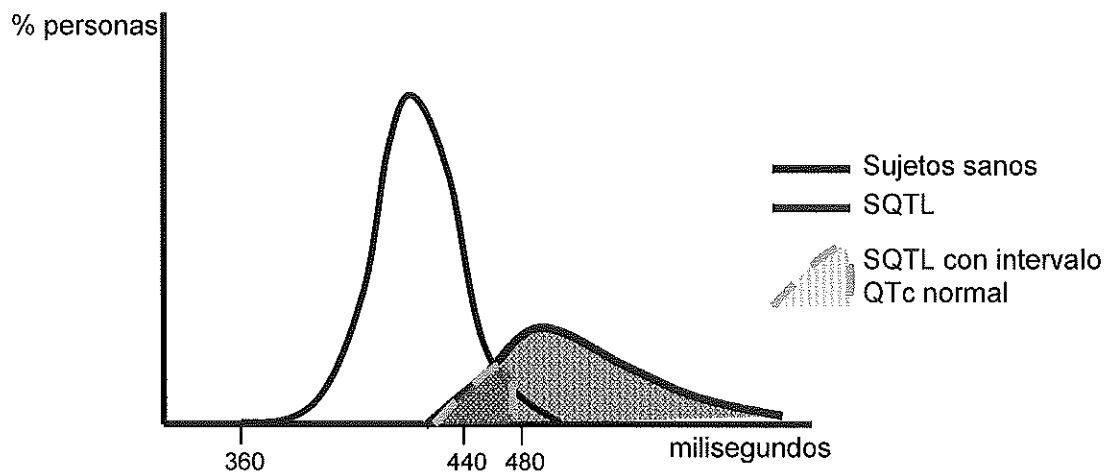


Figura 3: Esquema propuesto por Medeiros-domingo y colaboradores¹⁵ para la distribución del intervalo QTc en población con SQTL (área bajo la curva roja) y sujetos sanos (área bajo la curva azul). Nótese que existe una proporción no desdeñable de pacientes con SQTL que presentan un intervalo QTc < 460-4880 mseg. (área bajo la curva amarilla)

La razón fisiológica por la cuál ocurre la encontramos en el concepto de “reserva de reopolarización”, término acuñado por Roden DM¹⁶. Según este concepto, la repolarización miocárdica se lleva a cabo gracias a la intervención de múltiples tipos de canales cardíacos, principalmente de potasio, aportando un amplio margen de protección en caso de malfunción de alguno de ellos. Por lo tanto, en una situación ordinaria de correcto funcionamiento de todos estos canales la administración de un fármaco bloqueador de los canales de potasio o un hipopotasemia transitoria no daría lugar a prolongación del intervalo QTc ni a ningún problema arrítmico. En caso de mal función de algún subtipo de canal, el resto ejercerían un papel protector y la repolarización se llevaría a cabo sin mostrar alteración alguna en el ECG de superficie, si bien en situaciones de bloqueo de los canales de potasio se podría producir alargamiento del intervalo QTc y torsade de pointes.

Hasta la fecha se han descrito múltiples casos de pacientes con síncope y torsade de pointes en sujetos con genotipo de SQTL pero con intervalo QTc normal¹⁷.

Respecto al SB la explicación parece similar. Es de sobra conocido que el patrón de Brugada espontáneo o inducido por flecainida o ajmalina no posee una alta sensibilidad y es además variable en el tiempo. Es decir, es posible padecer la enfermedad y no mostrar hallazgo alguno en el ECG. La probabilidad de mostrar el patrón de Brugada tipo 1 en el ECG en pacientes genéticamente diagnosticados de SB oscila entre el 63 y el 85 % en los diferentes estudios (flecainida, ajmalina o procainamida)^{6,18}. Esto es un ejemplo de que los test de provocación farmacológicos tampoco tienen una sensibilidad

del 100 %, habiéndose descrito numerosos casos de SB genéticamente confirmado con test de flecainida o ajmalina negativo¹⁹.

Existen estudios que analizan la rentabilidad diagnóstica de un examen sistemático a estos pacientes con test farmacológicos, pero con bajo tamaño muestral. En el estudio publicado en 2005 por Khran y colaboradores⁶, analizaron a 18 sujetos con FVI y demostraron la utilidad para desenmascarar 2 SB y 10 TVCP, pero ningún SQTL. En ningún de los casos con estudio negativo analizaron a los familiares directos como una posible herramienta diagnóstica, al igual que ocurrió en el estudio de este mismo grupo publicado en 2009 (Registro CASPER)¹ como ya comentamos anteriormente.

■ Justificación y Objetivos del Proyecto

No existen datos en nuestra población acerca del perfil demográfico, clínico y evolutivo de los pacientes con FVI. Por otro lado, hasta la fecha no se ha evaluado la rentabilidad diagnóstica de un protocolo exhaustivo, que incluya la evaluación sistemática clínica, electrocardiográfica basal y con provocación farmacológica, así como genética, de todos los pacientes, junto con la evaluación clínica y electrocardiográfica de todos los familiares de primer grado.

Por tanto, los objetivos que se plantea este trabajo son tres:

1. Estudiar el perfil demográfico y clínico de la FVI en nuestro medio reuniendo una muestra representativa de esta entidad relativamente rara.
2. Evaluar la rentabilidad diagnóstica de un protocolo diagnóstico sistemático y exhaustivo.
3. Analizar los tratamientos farmacológico y no farmacológicos aplicados y los eventos en el seguimiento: descargas del DAI, arritmias, morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Criterios de inclusión:
 - Supervivientes a una parada cardiaca por fibrilación ventricular en ausencia de cardiopatía estructural, causa transitoria determinante o criterios diagnósticos de canalopatía.
 - ECG basal con intervalo QT normal (intervalo QTc < 440 ms en varones y < 460 ms en mujeres), en ausencia de patrón de Brugada en precordiales derechas y en ausencia de ondas Q patológicas.
 - Firma el consentimiento informado y acepta participar en el estudio.
- Criterios de exclusión:
 - Taquicardia ventricular monomórfica documentada.
 - Presencia de cardiopatía estructural o canalopatía en el probando o familiares de primer grado.
 - Evidencia de consumo de drogas, anomalía electrolítica severa, isquemia o bradicardia extrema como causa de la FV
 - Vasoespasmo demostrado.
 -

Durante un año se incluirán de forma prospectiva todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión evaluados en las Unidades de Arritmias participantes en el proyecto. Además, se recogerán los casos históricos con criterios de FVI y se les aplicará el protocolo diagnóstico en los casos que no se hubiera hecho previamente.

El protocolo a seguir tanto en los probandos (grupo 1) como en los familiares directos (grupo 2) se describe en la figura 3A y 3B.

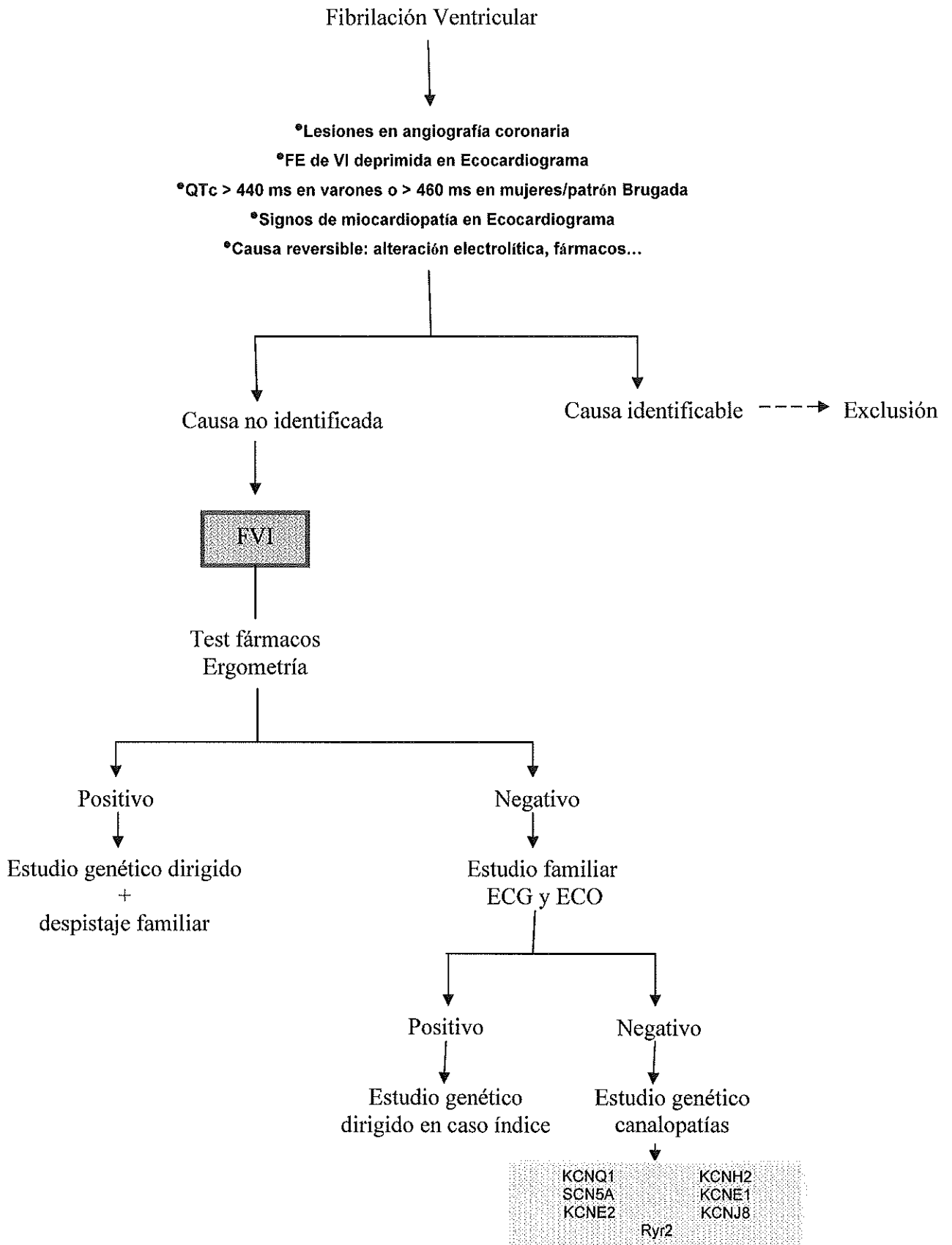


Figura 3A: Protocolo de esquema a seguir en el caso índice con FVI. Una vez descartadas la cardiopatía isquémica, la disfunción ventricular izquierda y las miocardiopatías o canalopatías aparentes en el ECG se procederá a estudiar con test de esfuerzo y de provocación. Nótese que en caso de negatividad de todas estas pruebas se realizará estudio genético completo para canalopatías en todos los sujetos.

En los familiares asintomáticos de primer grado (hermanos, padres e hijos, grupo 2) se realizará un estudio básico con ECG, ecocardiograma y test de esfuerzo tal y como indica la figura 3B. En los casos en que se detecte alguna alteración en alguna de estas pruebas se realizarán test farmacológicos y genético según lo indica la figura.

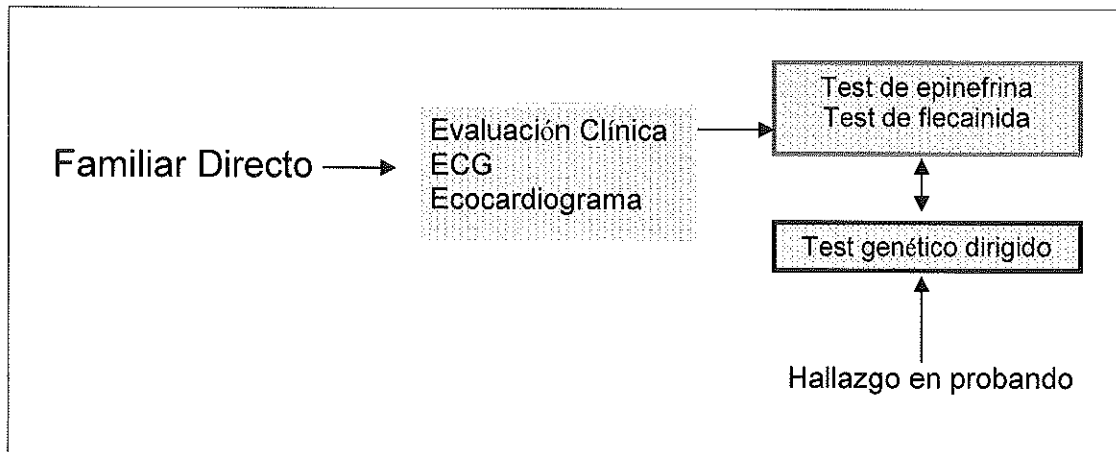


Figura 3B: Protocolo a seguir en los familiares directos del caso índice. Como indica la zona de la derecha de la figura, en caso de detectar un hallazgo genético de patogenicidad incierta en el probando sería planteable estudiar con test farmacológicos a lo familiares directos portadores de la mutación para estudiar la patología subyacente

Para la evaluación sistemática y descripción del perfil clínico y demográfico de estos sujetos emplearemos una base de datos con edad, sexo, nivel cultural, historia familiar de muerte súbita, historia personal de síncope o cualquier otro síntoma cardiovascular, examen físico. El electrocardiograma se analizará de forma detallada en busca de alteraciones específicas de alguna enfermedad concreta (QTc prolongado, signos de Brugada...) o inespecíficos pero que pudieran estar en relación con el proceso sufrido por el paciente (bloques de rama, alteración de la onda T, repolarización precoz, trastornos de conducción...). El ecocardiograma también examinará detalladamente motilidad global y segmentaria, FE de ventrículos izquierdos y derecho, anatomía y función valvular, tamaño de ambas aurículas, patrón de llenado de ventrículo izquierdo, flujo en tracto de salida de ventrículo izquierdo y grandes vasos.

■ Test farmacológicos

Los test farmacológicos con adrenalina o flecainida se llevarán a cabo a través de una vía intravenosa periférica con monitorización continua electrocardiográfica.

La adrenalina se infundirá a razón de 0,05 µg/Kg/min. durante diez minutos en perfusión continua o bien un bolo inicial de 0,10 µg/Kg seguido de infusión continua a 0,10 µg/Kg/min 10 minutos. Se realizará ECG de 12 derivaciones basal cada 2 minutos. Se terminará la infusión en caso de tensión arterial sistólica < 80 mm Hg o > 200 mm Hg, en caso de detectar TV no sostenida o TV polimórfica o alternancia de la onda T. El intervalo QT absoluto se medirá al final de cada intervalo de 5 minutos. La prolongación del intervalo QT > 50 ms se considerará anormal y consistente con SQTL²⁰. La aparición de extrasistolia ventricular pleomórfica o taquicardia ventricular bidireccional se considerará diagnóstica de taquicardia ventricular polimórfica de esfuerzo.

La flecainida a razón de 2 mg/Kg se infundirá en perfusión continua durante 10 minutos, realizando ECG basal y cada 2 minutos. En este caso se determinará el comportamiento del segmento ST en precordiales derechas, en busca de posibles signos de Síndrome de Brugada. El test se catalogará como positivo, negativo o indeterminado según los estándares previamente publicados: se considera positivo en caso de hallar elevación de ST > 1 mm en precordiales derechas con morfología típica del patrón de Brugada²¹.

■ **Test genéticos**

La secuenciación genética se realizará por métodos convencionales descritos a continuación para los genes responsables de SQTL, SB y TCVP. En todos los casos en que el estudio clínico y farmacológico haya sido negativo se secuenciarán los 7 genes mencionados en la figura 3A. El estudio genético será dirigido cuando los test farmacológicos o el estudio familiar sean indicativos de un tipo de canalopatía.

El procedimiento para la secuenciación de los genes descritos se hará siguiendo los pasos descritos a continuación:

- 1.- Extracción orgánica del ADN mediante fenol-cloroformo a partir de sangre total.
- 2.- Proceso de cuantificación del ADN extraído en geles de agarosa al 0.8%
- 3.- Amplificación mediante reacción de PCR del fragmento de interés
- 4.- Secuenciación del Producto Amplificado
(kit ABI PRISM BigDye v3.1. De Applied Biosystems).
- 5.- Análisis de los Resultados Mediante Electroforesis Capilar En Abi Prism 310

6.- Frecuencia de controles .

■ **Análisis estadísticos**

Emplearemos el programa estadístico SPSS 17.0 utilizando variables descriptivas de tendencia central y de frecuencia. Para el estudio comparativo de variables entre grupos (grupo 1 y 2, probando vs familiares asintomáticos) se emplearán test para una media (t de Student) y para proporción (χ^2)

El tamaño muestral a incluir vendrá determinado por la inclusión de pacientes por los centros participantes en el estudio. El número de sujetos estimado inicialmente será de n=60, sujeto a incremento en función de los Centros participantes en el estudio.

Bibliografía

1. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120:278-85
2. Jiménez-Jáimez J, Tercedor-Sánchez L, Álvarez-López Miguel, Galdeano Ricardo Sebastián, Melgares-Moreno Rafael. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of genetic screening for channelopathies. *International Academy of Cardiology; Proceedings of the 15TH World Congress on Heart Disease (in press)*
3. Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, Davies MJ, McKenna W. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003;362:1457–1459.
4. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000;101:510–515.
5. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the QT interval with exercise: a new marker for the long-QT syndrome? *Circulation*. 1997;96: 1551–1556.
6. Krahn AD, Gollob M, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Walker BD, Klein GJ. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*. 2005;112:2228–2234.
7. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358: 2016 –23.
8. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92:316-20

9. Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, Cerdán MC, Oliva MJ, García-Molina E et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol.* 2009;104:406-10.
10. Jiménez-Jáimez J, Tercedor-Sánchez L, Alvarez-López M, Martínez-Espín E, Sebastián Galdeano R, Almansa-Valencia I et al. Estudio genético en el Síndrome de QT largo en nuestro medio. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:71-4.
11. Jiang C, Atkinson DL, Towbin JA, Splawski I, Lehmann MH, Li H, et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat Genet.* 1994;8:141–147.
12. Towbin JA, Li H, Taggart RT, Lehmann MH, Schwartz PJ, Satler CA, et al. Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome: analysis of 23 families. *Circulation.* 1994;90:2635–2644.
13. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating MT. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:846–852.
14. Silvia G. Priori, Carlo Napolitano and Peter J. Schwartz. Low Penetrance in the Long-QT Syndrome : Clinical Impact. *Circulation* 1999;99:529-533
15. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:739-52.
16. Roden DM, Yang T. Protecting the heart against arrhythmias: potassium current physiology and repolarization. *Circulation* 2005; 112:1376– 8.
17. Boulet IR, Raes AL, Ottschytch N, Snyders DJ. Functional effects of a KCNQ1 mutation associated with the long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2006;70:466–74.

18. Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:210-7
19. Gavrielatos G, Letsas KP, Pappas LK, Efremidis M, Sideris A, Kardaras F. Sensitivity and specificity of sodium channel blocking test in the diagnosis of Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2010;141:e31-3.
20. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:633– 642.
21. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000;101:510 –515.