

Utilidad de la Electrocardiografía Durante el Ejercicio en el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de QT Largo

James P. Daubert, MD

De la Unidad de Cardiología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Rochester, Rochester, NY

Datos de contacto:

James P. Daubert, MD

Electrophysiology Section,

Box 679-Cardiology Unit

601 Elmwood Avenue

University of Rochester Medical Center

Rochester, NY, USA 14642

Tel: 585-273-3614; Fax: 585-271-7667

E-mail: James_Daubert@URMC.Rochester.edu

Contenidos

1. Diagnóstico del LQTS
2. Fisiología usual e inusual relacionada con el ejercicio
3. Estratificación de riesgo para el LQTS
4. Correlaciones de genotipos
5. Tratamiento
6. Estudio de casos

Diagnóstico del LQTS

La ergometría es una de las varias modalidades electrocardiográficas que son útiles en el diagnóstico, la confirmación y el tratamiento del Síndrome de QT Largo [1,2,3]. Primero, con respecto al diagnóstico, algunos pacientes pueden ser definitivamente diagnosticados con el síndrome de QT largo en base a un único electrocardiograma. En muchos otros pacientes, sin embargo, se necesita más de un electrocardiograma para confirmar el diagnóstico. Trazados adicionales de ECG pueden resultar útiles para diagnosticar el síndrome de QT largo ya que diferentes subtipos de QT largo parecen demostrar diferencias en la adaptación a la frecuencia cardíaca del proceso de repolarización [1,2]. Además, algunos hallazgos del ECG pueden ser intermitentes, como latidos prematuros ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida, y taquicardia inducida por ejercicio y onda T alternante. Aunque estos resultados son intermitentes y raros, están asociados con un alto riesgo de muerte súbita. La ergometría a menudo es útil para aumentar o disminuir la sospecha de síndrome de QT largo en pacientes con intervalo QT limítrofe o ligeramente prolongado [4]. Es especialmente útil cuando hay ausencia de otros factores que favorecen un diagnóstico de síndrome de QT largo, como historia familiar o historia de síncope por esfuerzo. Se puede graduar la probabilidad de un diagnóstico de LQTS con un sistema de puntaje [5].

Fisiología habitual y no habitual relacionada con el ejercicio

Una cierta cantidad de autores ha estudiado el proceso de adaptación de la repolarización a la frecuencia cardíaca. Sisakova y cols. [6] comparó varios métodos de corrección de intervalos QT durante el ejercicio en el síndrome de QT largo familiar. El diagnóstico genéticamente establecido de LQTS se correlacionó mejor con los valores obtenidos con la corrección del QT mediante la fórmula de Bazett [7]. Todos los portadores de mutaciones fueron correctamente identificados con este método. Se descubrió que otros algoritmos de ajuste, tales como las fórmulas de Fridericia, Malik y Framingham, eran menos sensibles para el diagnóstico. La capacidad de varios algoritmos de corrección del QT es discutida por Zareba y Moss [8].

Algunos estudios han demostrado una frecuencia cardíaca reducida en respuesta al ejercicio y una frecuencia cardíaca reducida en el post-esfuerzo en pacientes con LQTS [9]. También se han descubierto frecuencias cardíacas más bajas en reposo en algunos pacientes con LQTS.

Dos grupos [10, 11] han informado que encontraron la aparición de ondas T con muescas en la fase de recuperación del ejercicio en la mayoría de los sujetos con LQTS, y sólo raras veces en controles sanos. Tal vez las muescas son sólo diagnósticas si se encuentran en 3 o más derivaciones, no por ejemplo solamente en las derivaciones V2-V3.

Varios autores han evaluado los efectos de los cambios en la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y durante la fase de recuperación después del ejercicio. Se ha informado que la prolongación inapropiada del intervalo QT durante la fase de recuperación, comparada con la misma frecuencia durante el ejercicio, era un fuerte criterio para el diagnóstico del síndrome de QT largo [12]. Krahn y cols. [12] se han referido a esto como histéresis de la repolarización. Krahn y cols. [13] también evaluaron pacientes con síndrome de QT largo en terapia con beta bloqueantes y descubrieron que la terapia con beta bloqueantes normalizaba la histéresis de QT en pacientes con LQTS. Se ha informado sobre el mismo efecto de histéresis con estimulación de marcapasos, donde el QT se adaptó más rápido a un aumento de la frecuencia que a una disminución de la misma [14]. La variación de los efectos del ejercicio y la recuperación en el intervalo QT son un aspecto de un grupo de observaciones relacionadas con la dinámica del QT. Por ejemplo, los intervalos QT parecen ser hasta alrededor de 30 msec más largos durante la noche que durante el día [15, 16, 17, 18]. Las influencias independientes de las frecuencias en el intervalo QT fueron revisadas por Coumel y Maison-Blanche [19].

Estratificación de riesgo en el LQTS

Cuando se ha establecido el diagnóstico de LQTS por medio de la tipificación genética, o el mismo es bastante fehaciente debido al grado de prolongación de QT, la historia familiar y/o síncope, como en el sistema de puntaje del LQTS [5], la prueba de esfuerzo aún puede ser útil para la estratificación de riesgo. Aunque no es común, observar una taquicardia ventricular polimórfica no sostenida, o aún más raro, una taquicardia ventricular polimórfica sostenida, puede confirmar la consideración de un CDI, especialmente si el paciente está en tratamiento con beta bloqueantes. Demostrar un grado más marcado de prolongación del QTc también aumenta el riesgo del paciente de presentar un evento letal [20], así como también el encontrar ondas T alternantes macroscópicas [21, 22, 23], aunque también es raro.

Correlaciones de genotipo

Diferentes subtipos de QT largo se manifestaron con un comportamiento diferente en la adaptación de la repolarización a los cambios de la frecuencia cardíaca. La variante 1 del síndrome de QT largo (LQT1), que involucra una mutación en el

componente lento de la corriente rectificadora tardía de potasio (I_{K_s}), parece mostrar la mayor prolongación relativa del intervalo QT con frecuencia cardíaca aumentada. El LQT1 se asocia con una respuesta cronotrópica reducida y una prolongación exagerada del intervalo QT luego del ejercicio [1]. La prolongación del intervalo QT corregido se puede demostrar con la prueba de esfuerzo o por el monitoreo Holter en diferentes situaciones autonómicas [24]. La variante 2 del síndrome de QT largo (LQT2), definido por mutaciones en el componente rápido de la corriente rectificadora tardía de potasio (I_{K_s}) también demuestra alguna anomalía y adaptación al aumento de la frecuencia cardíaca. La mayoría de los autores sostienen que esto no es tan marcado como en el caso de la mutación KVLQT1. Swan y cols. demostraron que los pacientes con LQT2 difieren de aquellos con LQT1 en que presentan un marcado acortamiento del intervalo QT y una respuesta normal de frecuencia cardíaca al ejercicio [1]. Takenaka y cols. [25] examinaron la morfología de la onda T y varios parámetros de repolarización en pacientes con LQT1 y LQT2 antes y durante las ergometrías. Tanto el QTc como el intervalo entre el pico en el final de la onda T (Tpe) fueron significativamente prolongados durante el ejercicio en LQT1 con un cambio morfológico que resultó en un patrón de onda T de base amplia. Por el contrario, el ejercicio produjo una muesca prominente en la rama descendiente de la onda T, sin cambios significativos en el QTc ni en el Tpe en el LQT2. Esto puede explicar parcialmente el hallazgo de que los eventos cardíacos fatales en el LQT1 se asocian más frecuentemente con el ejercicio [26]. Por lo tanto, los pacientes con LQT1 responden más dramáticamente a la terapia con beta bloqueantes. La variante 3 del síndrome de QT largo (LQT3), definida por una mutación en la corriente de entrada de sodio codificada por el gen SCN5A, mostró una adaptación relativamente normal del intervalo QT con el ejercicio. Quizás relacionado con este hecho, los pacientes con LQT3 son menos propensos a tener episodios de síncope o paro cardíaco durante el ejercicio, y algunos consideran que es menos probable que experimenten un efecto beneficioso con la terapia anti-adrenérgica.

Tratamiento

La ergometría es útil para confirmar si el tratamiento con beta-bloqueantes es adecuado. Mientras que la ausencia de taquicardia ventricular tiene un valor limitado porque aparece raras veces, una limitación apropiada de la frecuencia máxima en el ejercicio puede demostrar un beta-bloqueo terapéutico. Algunos datos recientes muestran que puede no ser necesario aumentar la terapia beta-bloqueante hasta altas dosis de 3 mg/kg de propranolol por día o su equivalente [27, 28]. La ergometría es especialmente útil en niños para ayudar al ajuste de la posología con el crecimiento somático. La prueba de esfuerzo, usualmente luego de concluir la detección o evaluar la terapéutica, puede emplearse para evaluar la máxima frecuencia sinusal para facilitar la programación de una frecuencia de corte en desfibriladores implantables empleados en

pacientes de alto riesgo con LQTS. Sin embargo, esto puede ser engañoso porque muchos pacientes llegan a frecuencias cardíacas máximas que son mucho más altas en otras ocasiones. Además, establecer una frecuencia de detección muy alta en estos pacientes con CDI típicamente jóvenes y activos es usualmente posible y seguro por la frecuencia rápida de la TV que se observa (es decir > 210 lpm).

Estudio de casos

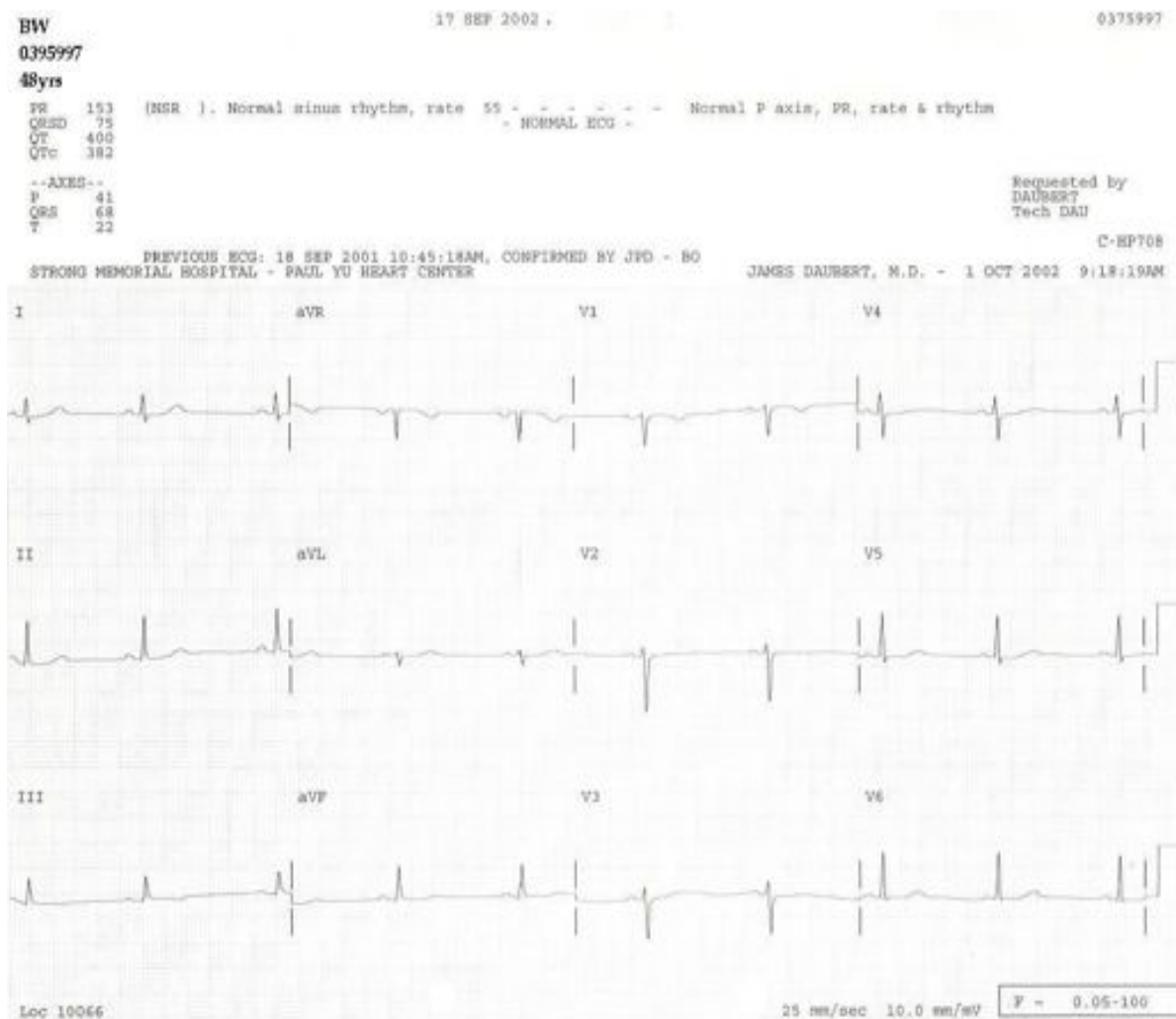


Figura 1: el panel A muestra un electrocardiograma en reposo de un paciente (BW). El intervalo QT corregido mide aproximadamente 0,44 segundos. La morfología de la onda T es apenas anormal y tiene un voltaje bajo en las derivaciones V2-4, lo que resulta en una medición difícil de la terminación de la onda T en estas derivaciones. Un diagnóstico firme del síndrome de QT largo es difícil de lograr con este ECG.

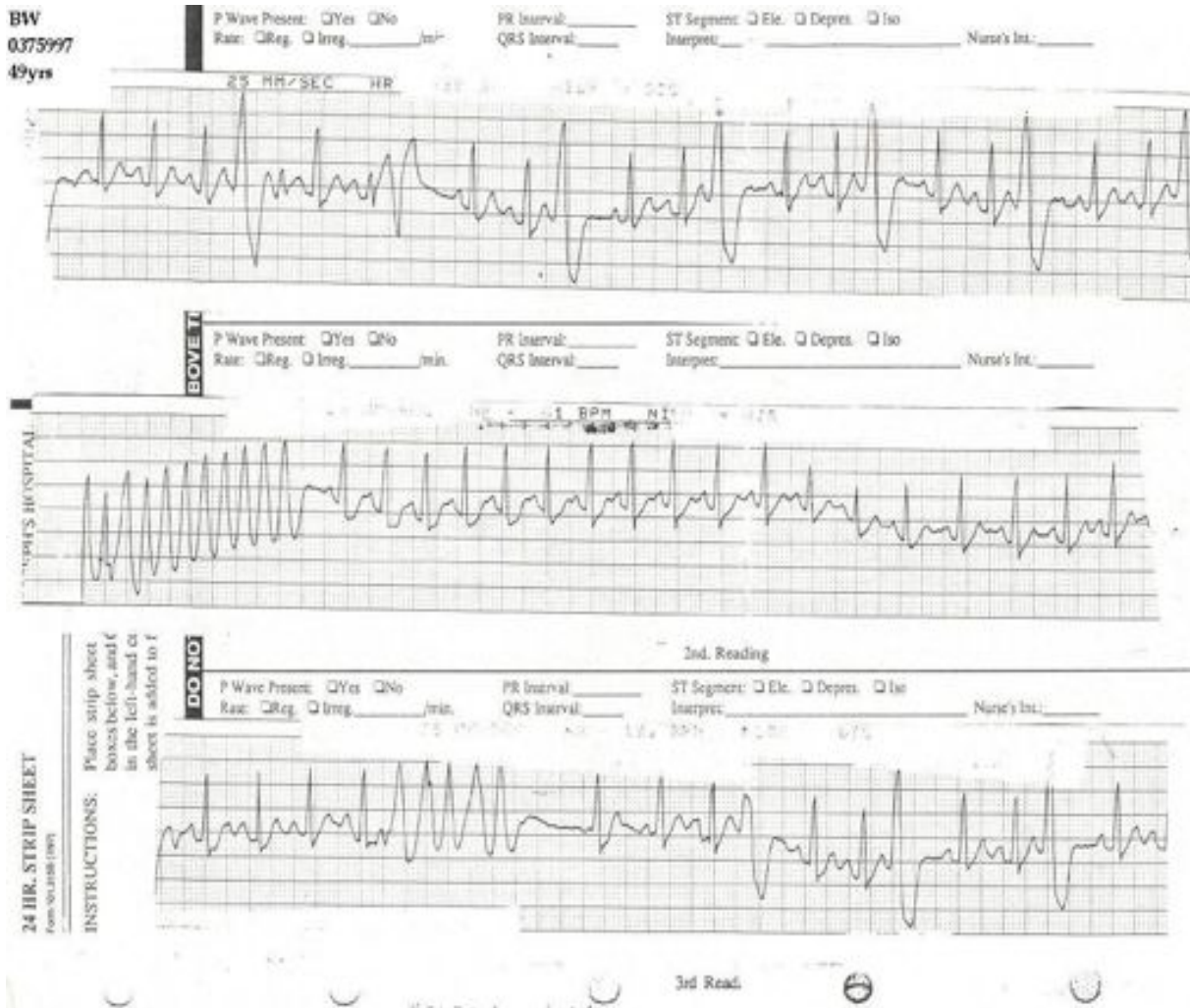


Figura 1. El panel B muestra trazados de telemetría con períodos de taquicardia ventricular polimórfica rápida y no sostenida. Durante los latidos sinusales, el intervalo QT corregido es anormal, al menos 0,47 seg. El final de la onda T se fusiona con la onda P y el QTc puede ser más prolongado que 0,47 seg.

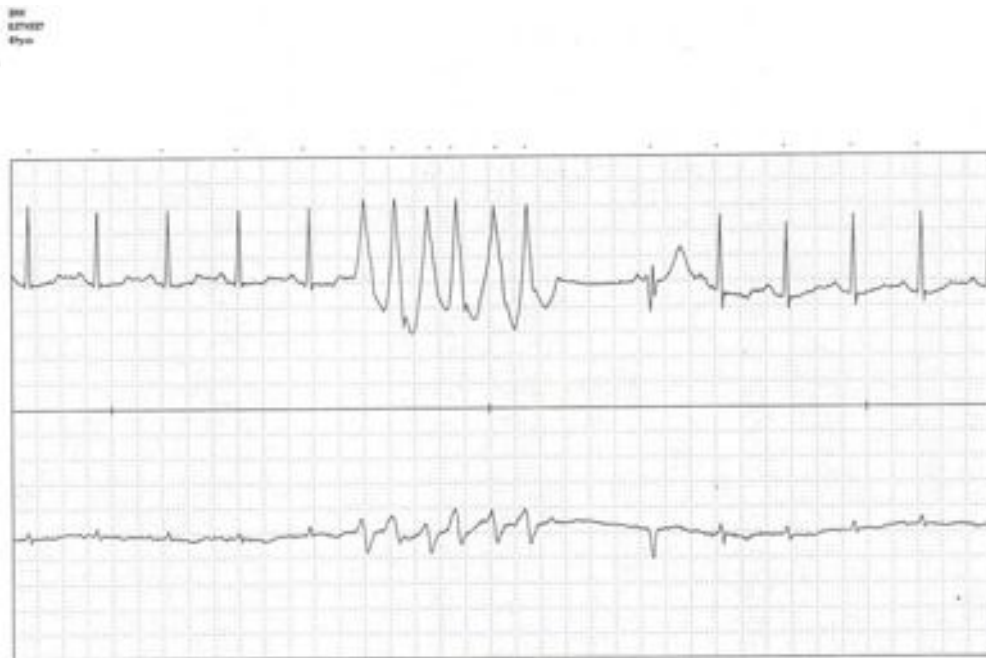


Figura 1. El panel C muestra un período adicional de taquicardia polimórfica no sostenida durante el monitoreo Holter.

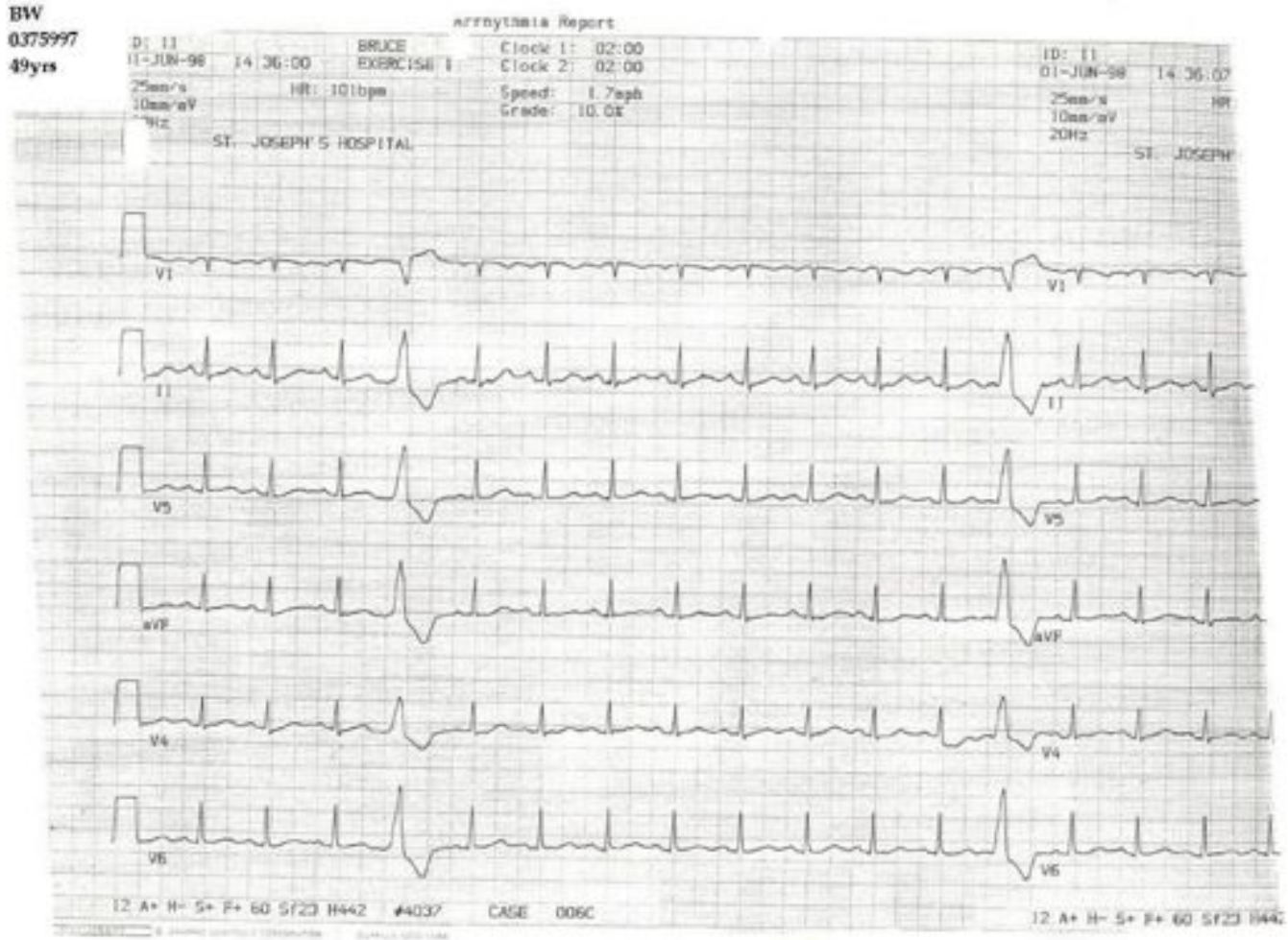


Figura 1. El panel D muestra un electrocardiograma durante el ejercicio en el mismo paciente (BW). Este ECG muestra el intervalo QT corregido de aproximadamente 0,47 segundos y EV.

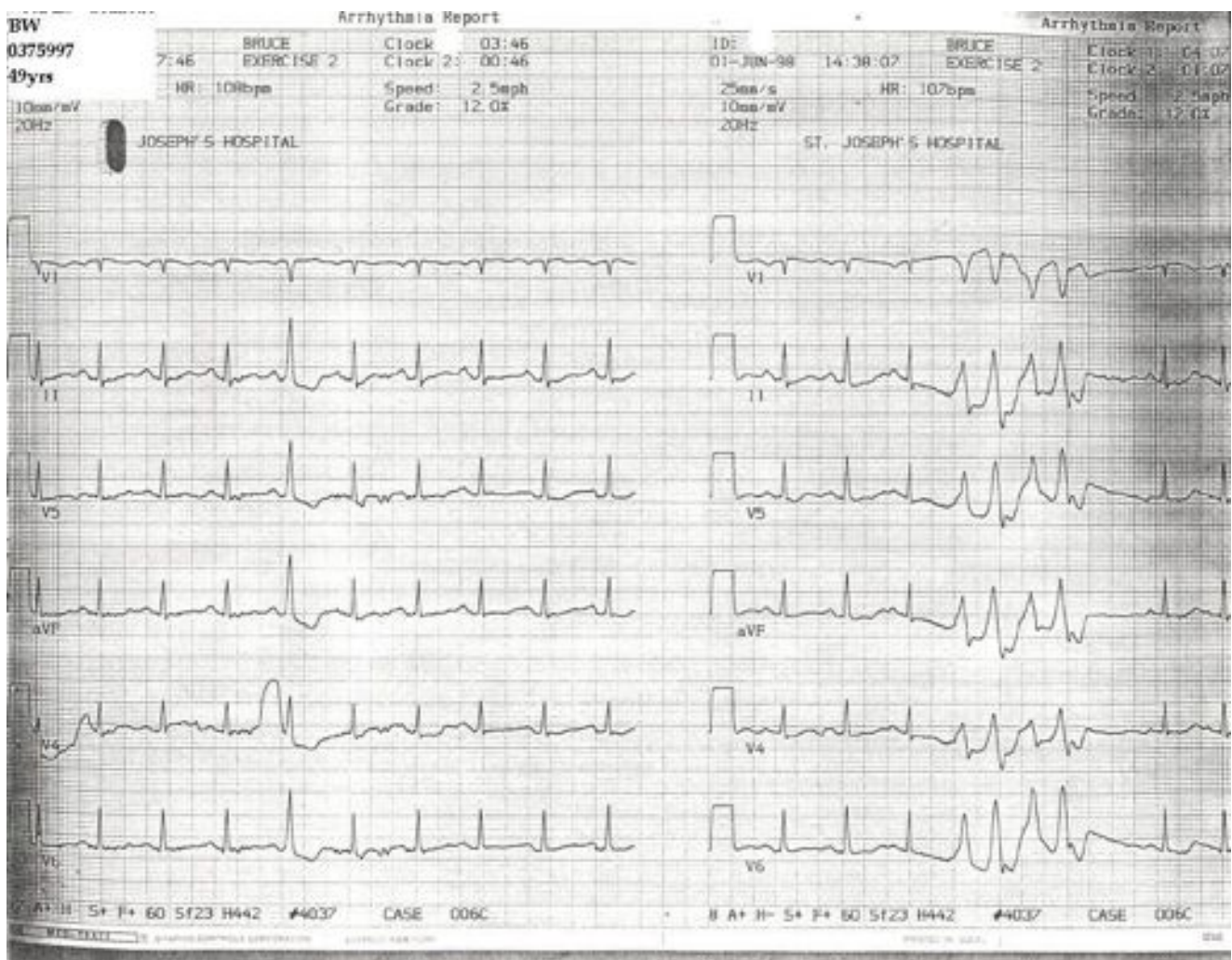


Figura 1. El panel E muestra la ergometría con taquicardia ventricular no sostenida. El ECG de reposo en este paciente puede no confirmar el diagnóstico de LQTS, pero el monitoreo Holter así también como la ergometría ofrecen información adicional que ayudó a confirmar el diagnóstico de síndrome de QT largo.

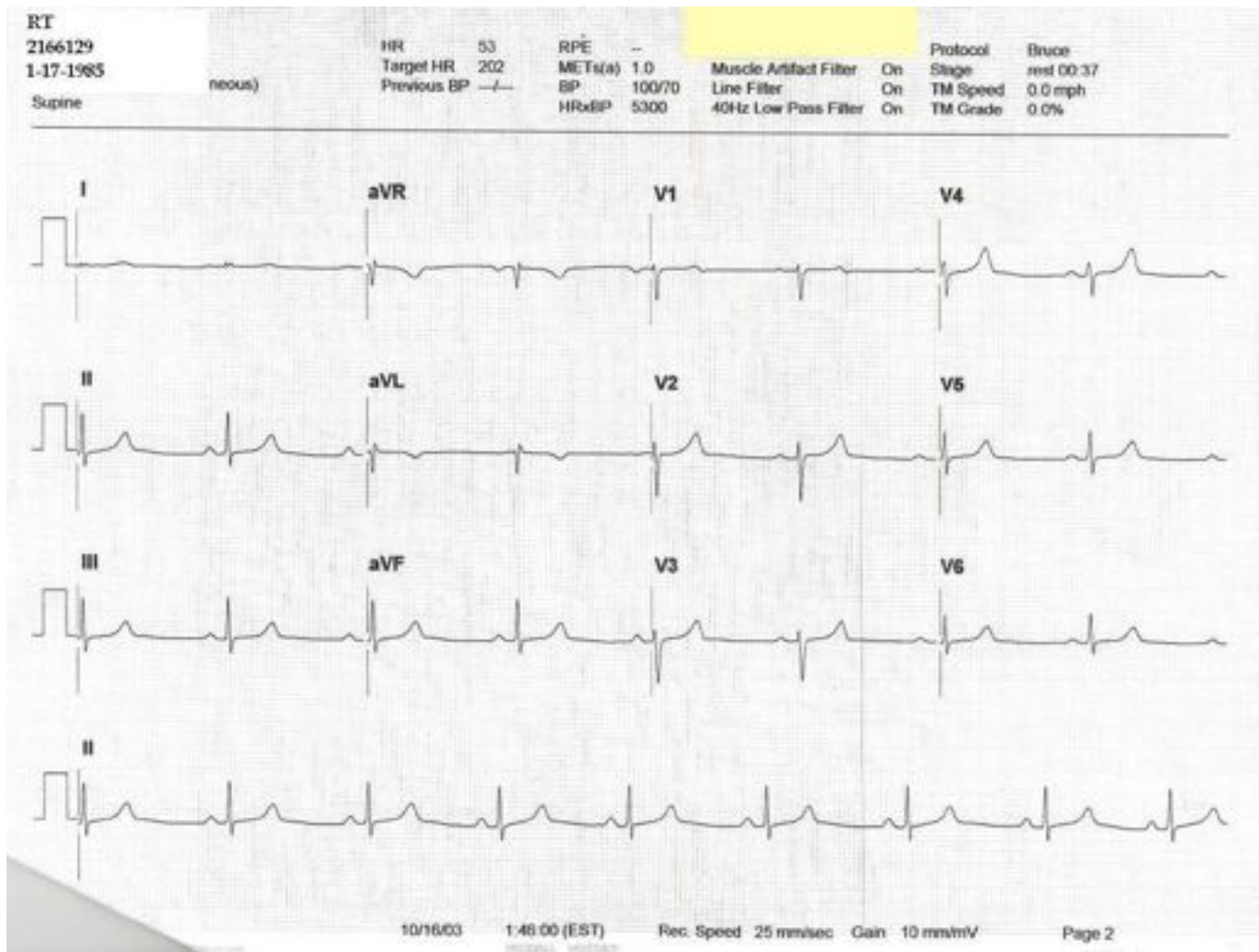


Figura 2: el panel A muestra el electrocardiograma de reposo antes de la ergometría. El intervalo QT mide 0,47 segundos con un intervalo RR de 1,16 segundos y un intervalo QT corregido de 0,44 segundos. Con el ejercicio, el QT es de 0,34 segundos con un intervalo RR de 0,52 segundos; el intervalo QT corregido es de 0,47 segundos y la morfología de la onda T es apenas anormal. En este paciente, con historia de síndrome de QT largo familiar, la ergometría fue muy útil para realizar un diagnóstico relativamente firme de síndrome de QT largo.

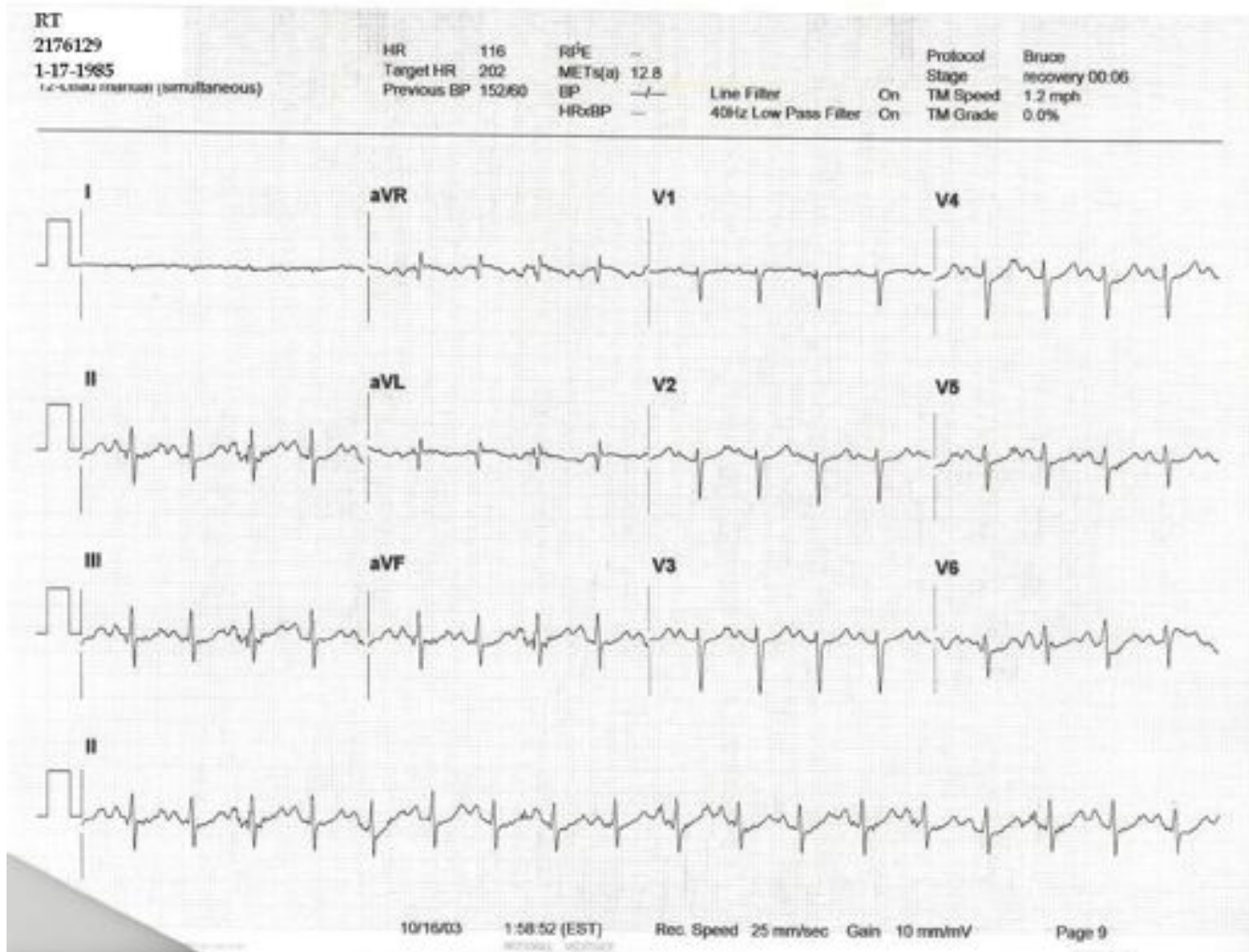


Figura 2 Panel B

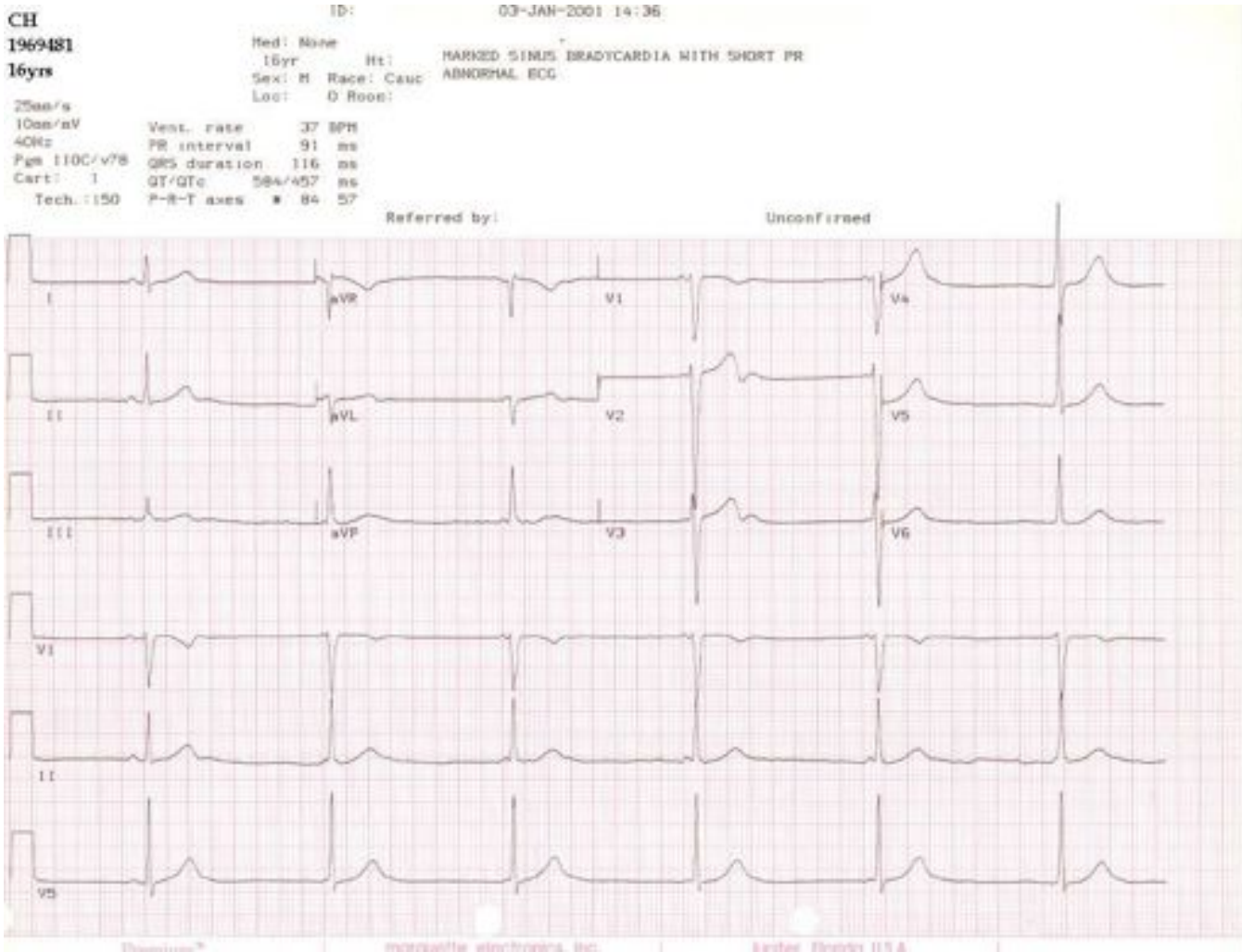


Figura 3: el panel A muestra un ECG de reposo con frecuencia sinusal de 37 latidos por minuto con el intervalo QT de 0,52 segundos. El intervalo RR fue de 1,6 segundos con intervalo QT corregido de 0,41 segundos. La morfología de la onda T es anormal con un patrón bifásico o trifásico en V2-V3. Esto puede ser normal especialmente en niños, pero si está presente en derivaciones precordiales más laterales, es compatible con repolarización anormal por LQTS. En presencia de bradicardia pronunciada, el intervalo QT corregido se encontró dentro de los límites normales.



Figura 3. Panel B. El trazado se tomó luego de una caminata por una corta distancia en el hall, y demuestra una taquicardia ventricular polimórfica incesante no sostenida. El intervalo QT es de 0,36 segundos y dado un intervalo RR de 0,4 segundos, el QTc es de 0,57 segundos luego del ejercicio. La bradicardia pronunciada en el ECG de reposo no permitió realizar un diagnóstico de LQTS en el muchacho de 16 años con una fuerte historia familiar de síndrome de QT largo. Presentó una prolongación del QTc con ejercicio junto con una taquicardia ventricular muy frecuente, que ayudó al diagnóstico de LQTS. Dada la historia familiar de muerte súbita y la taquicardia ventricular del paciente durante el ejercicio, se implantó un CDI. Como nota aparte, la bradicardia sinusal puede relacionarse con el síndrome de QT largo en este paciente.

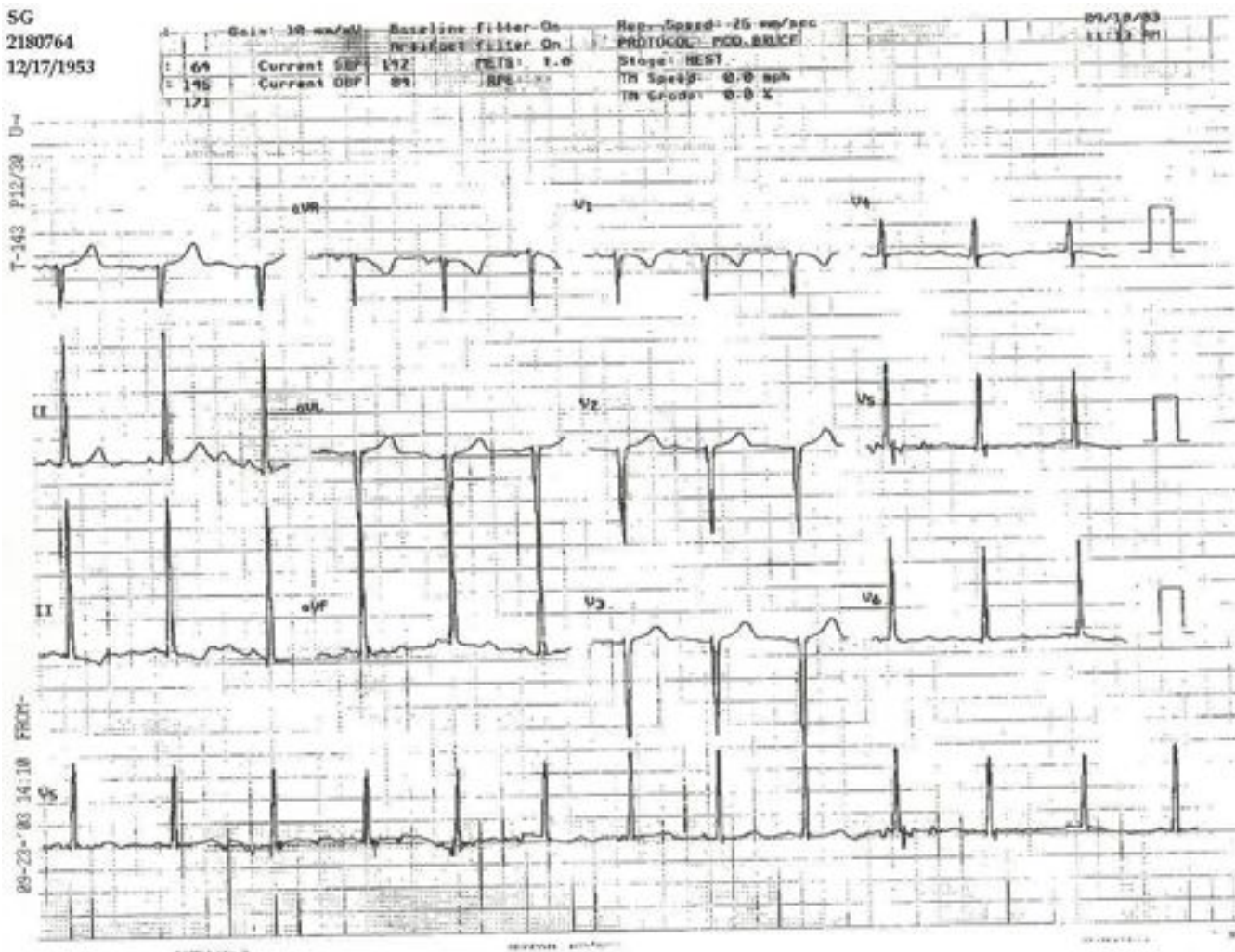


Figura 4: el panel A muestra un ECG de reposo previo al paréntesis de la ergometría (Paciente SG) y muestra un intervalo QT de 0,42 segundos con un intervalo RR de 0,84 segundos, produciendo un intervalo QT corregido de 0,46 segundos.

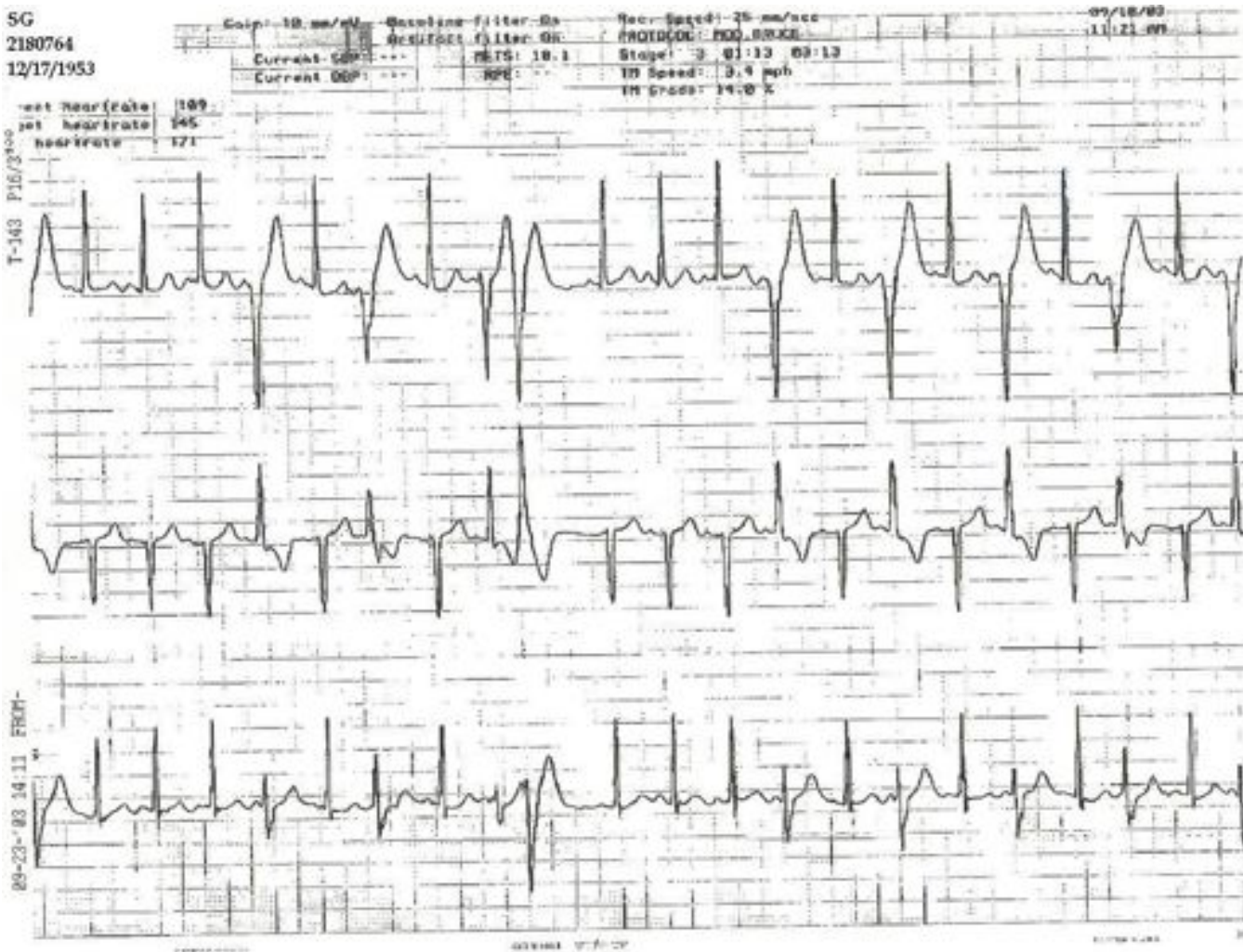


Figura 4. El panel B muestra el ECG durante el ejercicio en el mismo paciente: QT 0,36 seg, RR 0,48 seg and QTc 0,52 seg. El paciente también presentó taquicardia ventricular polimórfica frecuente. El QTc es más extenso con el ejercicio, pero se debe ser cauto con respecto a sobreinterpretar un QTc limítrofe o levemente anormal durante el ejercicio, especialmente en frecuencias cardíacas altas. En este caso, la frecuencia cardíaca es menor a 120 latidos por minuto, y probablemente represente un intervalo QT anormalmente prolongado. La ectopía ventricular puede deberse o no, al síndrome de QT largo [29]. Un mapeo intracardiaco previo en este paciente mostró múltiples focos de taquicardia ventricular que no respondían a la ablación con catéter. La ergometría confirmó el intervalo QT largo y brindó información adicional, como que la taquicardia ventricular es útil en la comprensión del riesgo general y la patología del paciente.

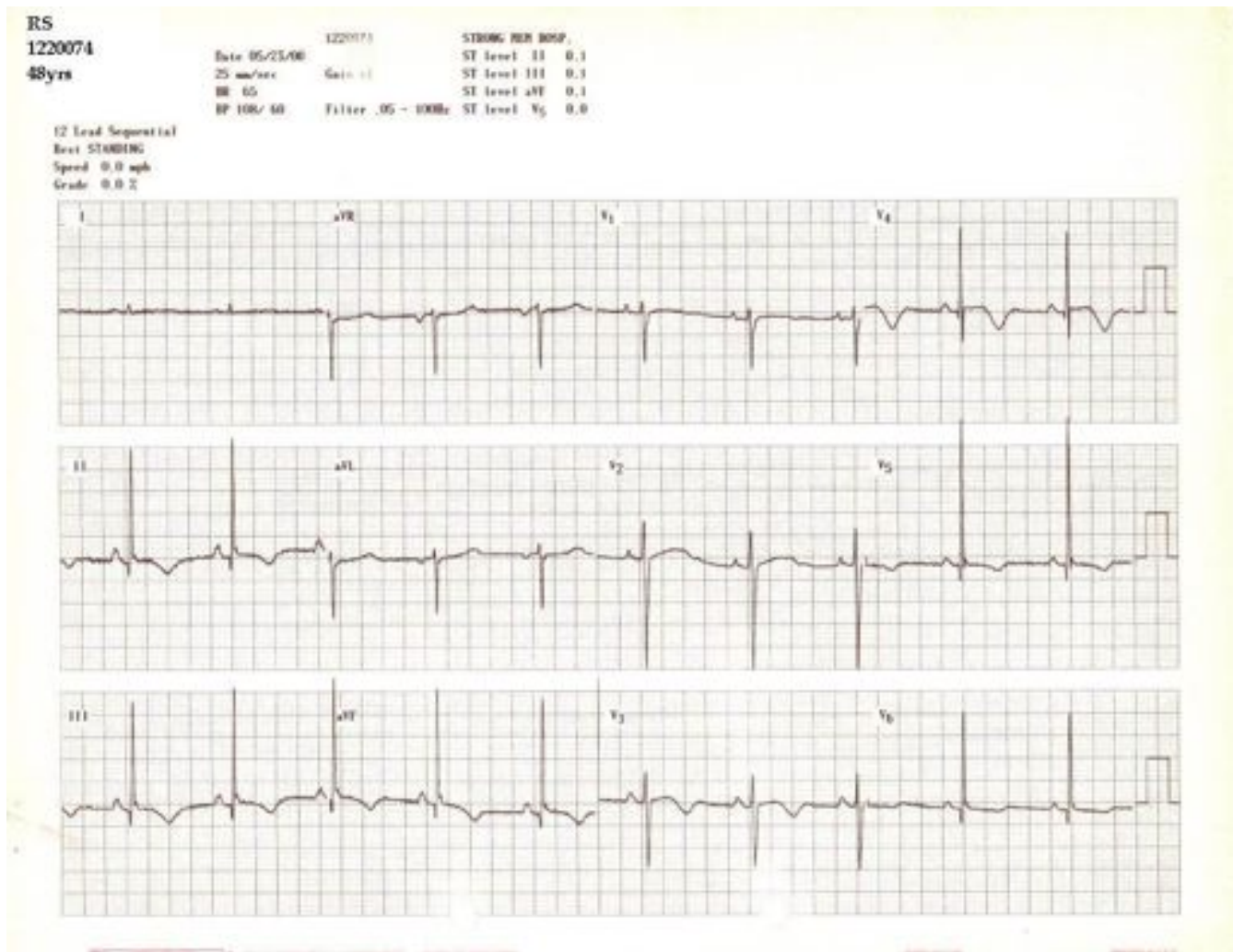


Figura 5: el panel A muestra un ECG de reposo (Paciente RS) con morfología anormal de la onda T, incluyendo ondas T invertidas inferior y lateralmente, así como también desde V1 a V3. El intervalo QT es de 0,52 segundos, lo que produce un intervalo QT corregido de 0,47 segundos. Aunque el QTc esté prolongado sólo en forma leve, dada la morfología de la onda T muy anormal, el sexo masculino (0,47 es menos probable en no portadores y en hombres) y la historia del paciente de síncope por esfuerzo, se realizó un diagnóstico de LQTS.

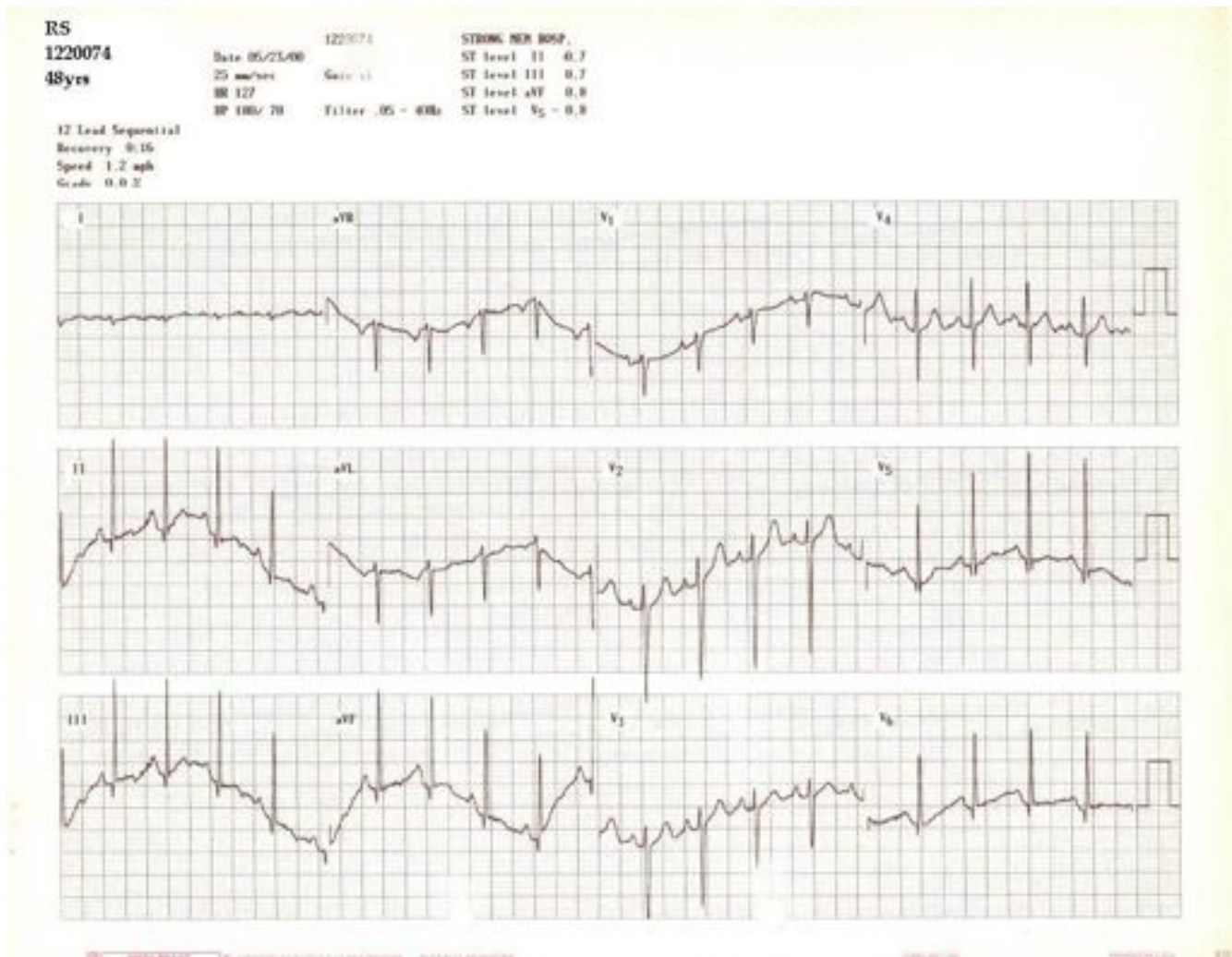


Figura 5. El panel B muestra el ECG durante el ejercicio en el mismo paciente durante la fase precoz de recuperación. El intervalo QT es difícil de medir por la onda T polifásica. El QT es de al menos 0,32 segundos con un intervalo RR de 0,74 segundos que resulta en un QT corregido de 0,37 segundos. Sin embargo, es probable que el intervalo QT esté subestimado dada la baja amplitud de las ondas T en algunas derivaciones y la onda T polifásica y las variaciones de la línea basal durante la ergometría.

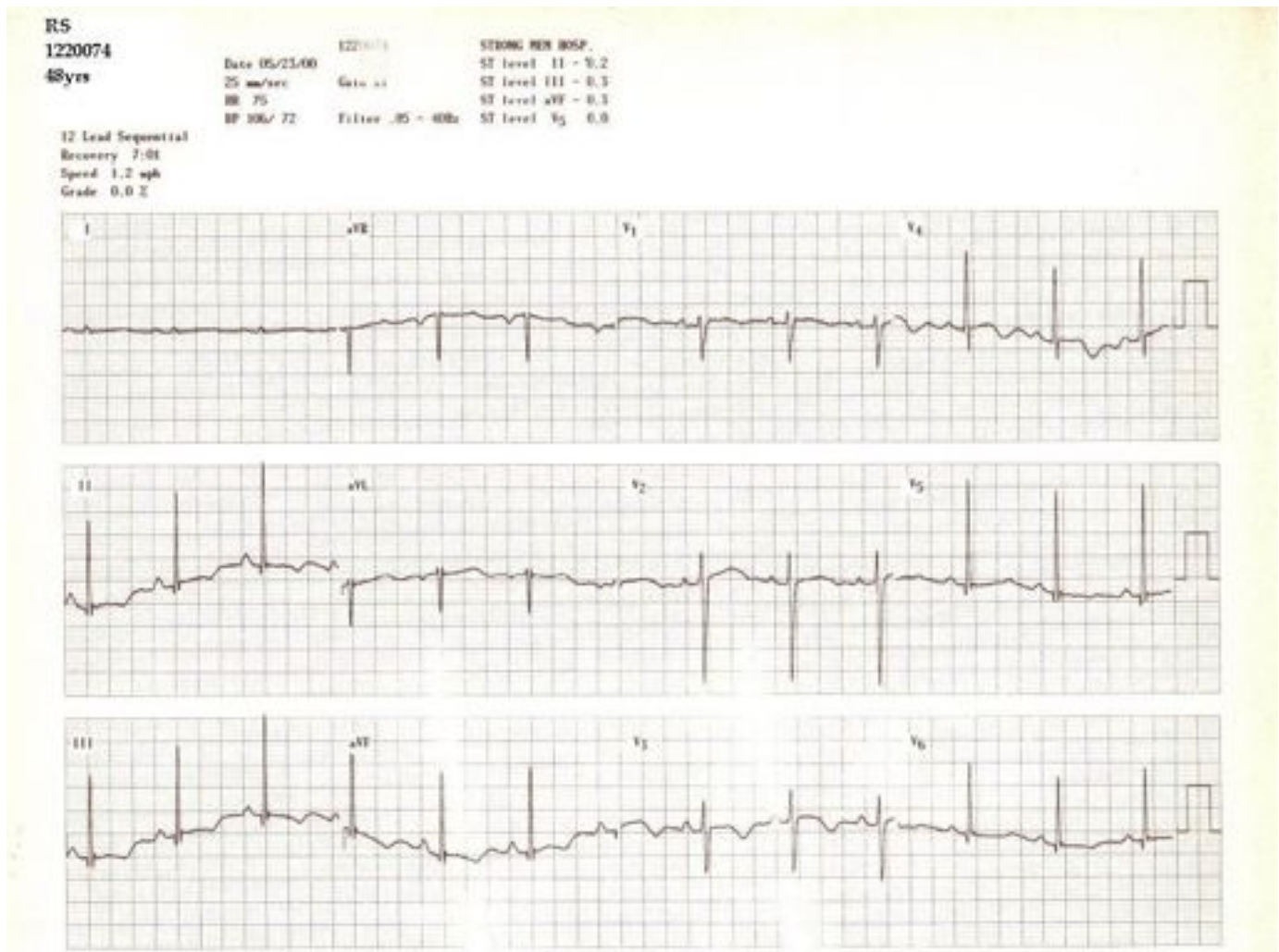


Figura 5. El panel C muestra el ECG en RS más tarde, en la etapa de recuperación, y una vez más demuestra un QTc claramente anormal y morfología de onda T anormal. El QTc posiblemente "normal" con ejercicio en este paciente, obviamente no debería disuadirnos del diagnóstico de LQTS. La morfología compleja de la onda T y un posible acortamiento del QTc con ejercicio coincide con el LQT2.

Bibliografia

1. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L: Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):823-9.
2. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M: Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998;19(3):508-13.
3. Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL: The congenital long QT syndromes in childhood. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(3):674-80.
4. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QTc in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *American Journal of Cardiology* 1991; 68(5):498-503.
5. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88(2):782-784.
6. Sisakova M, Vlasinova J, Semrad B, Chroust K, Ravcukova B: Comparison of various methods of correction of QT intervals during exercise in familial long QT interval syndrome. *Vnitri Lekarstvi* 2003;49(10):799-801.
7. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
8. Zareba W, Moss AJ. (2003). QT Interval and Its Drug-Induced Prolongation. In Gussak I, Antzelevitch C, editors. *Cardiac Repolarization: Bridget Basic and Clinical Science*. (pp. 311-328) Totowa, New Jersey. Humana Press.
9. Vincent GM: The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 112:61-64, 1986.
10. Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, et al: T wave "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:746-754.
11. Locati E, Pancaldi A, Pala M, Schwartz PJ: Exercise-induced electrocardiographic changes in patients with the long QT syndrome [abstract]. *Circulation* 1988;78(Suppl II):42.
12. Krahn AD, Klein GJ, Yee R: Hysteresis of the RT interval with exercise: a new marker for the long-QT syndrome? *Circulation* 1997;96(5):1551-6.
13. Krahn AD, Yee R, Chauhan V, Skanes AC, Wang J, Hegele RA, Klein GJ: Beta Blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome: *American Heart Journal* 2002;143(3):528-34.
14. Lau CP, Freedom AR, Fleming S, Malik MM, Camm AJ, Ward DE. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 1988;22:67-72.

15. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN. Prolongation of the QT interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983;52:55-59.
16. Bexton RS, Vallin HO, Camm AL. Diurnal variation of the QT interval in influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986;55:253-258.
17. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T. Role of sympatho-vagal interaction in diurnal variation of the QT interval. *Am J Cardiol* 1992;69:339-343.
18. Coumel P, Fayn J, Maison-Blanche P, Rubel P. Clinical relevance of assessing QT dynamacity in Holter recordings. *J Electrocardiology* 1994;27:62-66.
19. Coumel P, Maison-Blanche P. (2003). Neuro-Mediated Repolarization Abnormalities. In Gussak I, Antzelevitch C, editors. *Cardiac Repolarization: Bridget Basic and Clinical Science*. (pp. 329-350) Totowa, New Jersey. Humana Press.
20. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *New Engl J Med* 2003; 348:1866-1874.
21. Schwartz PJ, Malliani A: Electrical alternation of the T-wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
22. Malfatto G, Beria G, Sala S, et al: Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:296-301.
23. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1541-6.
24. Eggeling T, Hoehner M, Osterhues HH, Weismueller P, Hombach V: Significance of noninvasive diagnostic techniques in patients with long QT syndrome. *American Journal of Cardiology*. 1992; 70(18):1421-6.
25. Takenaka K, Ai Tm Shimizu W et al: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003;107(6):838-44.
26. Schwartz PJ. Priori SG. Spazzolini C. Moss AJ. Vincent GM. Napolitano C. Denjoy I. Guicheney P. Breithardt G. Keating MT. Towbin JA. Beggs AH. Brink P. Wilde AA. Toivonen L. Zareba W. Robinson JL. Timothy KW. Corfield V. Wattanasirichaigoon D. Corbett C. Haverkamp W. Schulze-Bahr E. Lehmann MH. Schwartz K. Coumel P. Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103(1):89-95.

27. Zareba W, Rosero SZ. Long QT Syndrome. <http://www.emedicine.com/>. 2002.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and Limitations of Beta-Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation* 2000;101:616-623.
29. Haissaguerre M. Extramiana F. Hocini M. Cauchemez B. Jais P. Cabrera JA. Farre G. Leenhardt A. Sanders P. Scavee C. Hsu LF. Weerasooriya R. Shah DC. Frank R. Maury P. Delay M. Garrigue S. Clementy J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108(8):925-8.
30. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al: The long QT syndrome: A prospective international study. *Circulation* 1985;71:17-21.
31. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al: The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-1144.
32. Schwartz PJ: The long QT syndrome. In Kulbertus HE, Wellens HJJ (eds): Sudden Death. The Hague, M Nijhoff, 1980, pp 358-378.
33. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M: The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *New Engl J Med* 1992;327:846-852.
34. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al, for the International Long-QT Syndrome Registry Research Group: Influence of the genotype on the clinical course of the long QT Syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:960-965.
35. Towbin JA, Li H, Taggart RT, et al: Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome. Analysis of 23 families. *Circulation* 1994;90:2635-2644.
36. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al: *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-811.
37. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations on the *SCN5A* and *HERG* genes have differential responses to Na⁺-channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-3386.
38. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al: Variable phenotype of long QT syndrome patients with the same genetic defect [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl A):349A.
39. Sanguinetti C, Curran ME, Spector PS, Keating MT: Spectrum of *HERG* K⁺-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2208-2212.

40. Roden DM, Lazzara R, Rosen MR, et al, for the SADS Foundation Task Force on LQTS: Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996; 94:1996-2012.
 41. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al: The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115-172.
 42. Gilmour RF Jr, Riccio ML, Locati EH, et al: Time- and rate-dependent alterations of the QT interval precede the onset of torsade de pointes in patients with acquired QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:209-217.
 43. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;92:2929-2934.
 44. Priori SG, Mortara DW, Napolitano C, et al: Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long QT syndrome. *Circulation* 1997;96:3006-3012.
 45. Vincent GM: The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 1986;112:61-64.
 46. Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al: Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the *SCN5A* and *HERG* defects present in the long QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78:1009-1015.
 47. Schwartz PJ, Moss AJ, Priori SG, et al: Gene-specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome [abstract]. *Circulation* 1997;96(Suppl):212.
 48. Schwartz PJ, Priori SG, Moss AJ, et al: Jervell and Lange-Nielsen patients are at risk during emotions and exercise and not during sleep. Is this due to *KvLQT1* ? [abstract] *Eur Heart J* 1997;18(Suppl): 29.
- Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long QT syndrome. Effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and Torsade de Pointes. *Circulation* 1998;98:2316-2322.