

El papel de la dispersión espacial de la repolarización en la muerte súbita cardíaca

Charles Antzelevitch, Ph.D., Alejandra Guerchicoff, Ph.D.,

Guido D. Pollevick, Ph.D.

Masonic Medical Research Laboratory, Utica, NY

Título abreviado: El papel de la DTR en la Muerte Súbita Cardíaca

Datos de contacto:

Dr. Charles Antzelevitch
Gordon K. Moe Scholar
Masonic Medical Research Laboratory
2150 Bleecker Street, Utica, NY 13501-1787

Tel: 315-735-2217
Fax: 315-735-5648

E-mail: ca@mmrl.edu

Esponsorizado por el subsidio HL47678 de NHLBI y subsidios de la American Heart Association y NYS y Florida Grand Lodges F. & A.M.

RESUMEN

La dispersión espacial de la repolarización en forma de dispersión transmural, trans-septal y ápico-basal de la repolarización, crea gradientes de voltaje que son responsables de producir la onda J y la onda T del ECG. La amplificación de esta dispersión espacial de repolarización subyace al desarrollo de arritmias ventriculares peligrosas para la vida, asociada con canalopatías iónicas hereditarias incluyendo los síndromes de QT prolongado, QT corto y Brugada, así como taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). En el síndrome de QT prolongado, la amplificación de la dispersión transmural de la repolarización (DTR) con frecuencia es secundaria a prolongación preferencial de la duración del potencial de acción (DPA) de las células M; mientras que en el síndrome de Brugada, se piensa que se debe a acortamiento selectivo de la DPA del epicardio del ventrículo derecho (VD). El acortamiento preferencial de la DPA del endocardio o el epicardio parece ser responsable de la amplificación de DTR en el síndrome de QT corto. En la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), la inversión de la dirección de la activación de la pared ventricular es responsable del aumento de la DTR. En conclusión, los síndromes de QT prolongado, QT corto, Brugada y TV catecolaminérgica son patologías con fenotipos y etiologías muy diferentes, pero que comparten un mecanismo común responsable de causar muerte súbita.

Las heterogeneidades de la repolarización ventricular han sido implicadas en la arritmogénesis hace ya un largo tiempo. Esta revisión se enfoca en el papel de la dispersión espacial de repolarización en forma de DTR para inscribir las ondas J y T del ECG y en el papel de la amplificación de estas heterogeneidades en el desarrollo de arritmias ventriculares que amenazan la vida, en asociación con canalopatías iónicas heredadas (**Tabla 1**), como los síndromes de QT prolongado, QT corto y Brugada, así como TVPC.

Tabla 1. Trastornos genéticos causados por canalopatías iónicas

	Ritmo	Herencia	Locus	Canal iónico	Gen
Síndrome de QT prolongado	(RW) TdP	AD			
LQT1			11p15	I _{Ks}	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>
LQT2			7q35	I _{Kr}	<i>KCNH2, HERG</i>
LQT3			3p21	I _{Na}	<i>SCN5A, Nav1.5</i>
LQT4			4q25		<i>ANKB, ANK2</i>
LQT5			21q22	I _{Ks}	<i>KCNE1, minK</i>
LQT6			21q22	I _{Kr}	<i>KCNE2, MiRP1</i>
LQT7 (Síndrome Andersen-Tawil)			17q23	I _{K1}	<i>KCNJ2, Kir 2.1</i>
LQT8 (Síndrome de Timothy)			6q8A	I _{Ca-L}	<i>CACNA1C, Cav1.2</i>
LQT9			3p25	I _{Na}	<i>CAV3, Caveolin-3</i>
LQT10			11q23.3	I _{Na}	<i>SCN4B, Navb4</i>
Síndrome LQT (JLN)		TdP	AR		
				11p15	I _{Ks}
					<i>KCNQ1, KvLQT1</i>
			21q22	I _{Ks}	<i>KCNE1, minK</i>
Síndrome de Brugada	BrS1 TVP	AD	3p21	I _{Na}	<i>SCN5A, Nav1.5</i>
	BrS2 TVP	AD	3p24	I _{Na}	<i>GPD1L</i>
Síndrome de QT corto	SQT1	TV/FV	AD	7q35	I _{Kr} <i>KCNH2,</i>
	<i>HERG</i>				
	SQT2		11p15	I _{Ks}	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>

SQT3		AD	17q23.1-24.2	I_{K1}	<i>KCNJ2, Kir2.1</i>
TV catecolaminérgica	CPVT1	VT	AD	1q42-43	<i>RyR2</i>
	CPVT2	VT	AR	1p13-21	<i>CASQ2</i>

Abreviaturas: AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; JLN: Jervell y Lange–Nielsen; LQT: QT prolongado, RW: Romano-Ward; TdP: Torsade de Pointes; FV: fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular; TVP: TV polimórfica.

Heterogeneidades eléctricas intrínsecas al miocardio ventricular

Actualmente se ha establecido adecuadamente que el miocardio ventricular comprende al menos tres tipos celulares electrofisiológicamente y funcionalmente diferentes: células epicárdicas, M y endocárdicas^{1,2}. Estos tres tipos celulares principales del miocardio ventricular difieren con respecto a las características de repolarización en fase 1 y fase 3. Las células ventriculares epicárdicas y M, pero no endocárdicas, generalmente presentan una fase 1 prominente, por una gran corriente transitoria de salida (I_{to}) sensible a la 4-aminopiridina (4-AP), otorgándole al potencial de acción una configuración de espiga y domo o con muesca. Estas diferencias regionales en el I_{to} , que se sugirieron en primer lugar sobre la base de datos del potencial de acción³, se han demostrado directamente en miocitos ventriculares caninos⁴, felinos⁵, de conejos⁶, ratas⁷ y humanos^{8,9}.

Las diferencias en la magnitud de la muesca del potencial de acción y las diferencias correspondientes en I_{to} también se han descrito entre las células epicárdicas y M de los ventrículos izquierdo y derecho^{10,11}. Se considera que esta diferenciación es el fundamento por el

que el síndrome de Brugada, una forma de muerte súbita mediada por canalopatía, es una enfermedad del ventrículo derecho.

Entre las capas superficiales epicárdicas y endocárdicas, se encuentran capas de células transicionales y M. Las células M se distinguen por la capacidad de su potencial de acción de prolongarse en forma desproporcionada en relación con el potencial de acción de otras células miocárdicas ventriculares en respuesta a un enlentecimiento de la frecuencia y/o en respuesta a agentes que prolongan la DPA^{1,12,13}. En perros, la base iónica para estas características de las células M incluye la presencia de una corriente lenta rectificadora tardía de activación lenta (I_{Ks})¹⁴, una mayor corriente tardía de sodio (I_{Na} tardío)¹⁵ y una corriente mayor de intercambio de Na-Ca¹⁶. En el corazón canino, las corrientes rectificadora tardía de activación rápida (I_{Kr}) y rectificadora de entrada (I_{K1}) son similares en los tres tipos celulares transmurales (**Fig. 1**).

Las diferencias transmurales y ápico-basales en la densidad de canales I_{Kr} se han descrito en el corazón de los hurones¹⁷. El mensaje I_{Kr} y las proteínas del canal son mucho mayores en el epicardio del hurón. I_{Ks} es mayor en las células M aisladas de los ventrículos derechos vs. izquierdos caninos¹¹. Se ha demostrado que el I_{Ca} es similar entre las células aisladas de las regiones epicárdicas, M y endocárdicas de la pared del ventrículo izquierdo^{18,19}. Sin embargo un estudio informó sobre las diferencias en las propiedades del canal de Ca^{2+} entre las células ventriculares caninas endocárdicas y epicárdicas. En ese estudio, se encontró que el I_{Ca} es mayor en los miocitos endocárdicos que en los epicárdicos (3.4 ± 0.2 vs. 2.3 ± 0.1 pA/pF). Una corriente de Ca^{2+} de umbral bajo y de activación e inactivación rápida, similar a la corriente tipo T, también se registró en todos los miocitos endocárdicos, pero era poco importante o estaba ausente

en los miocitos epicárdicos. La corriente tipo T comprende dos componentes: una corriente tipo T sensible al Ni^{2+} y una corriente de Ca^{2+} sensible a la tetrodotoxina²⁰.

Aunque histológicamente las células M son similares a las células epicárdicas y endocárdicas, electrofisiológica y farmacológicamente, parecen ser un híbrido entre las células Purkinje y ventriculares²¹. Como las fibras de Purkinje, las células M muestran una prolongación prominente de la DPA y desarrollan post-despolarizaciones precoces (PDP) en respuesta a los bloqueantes I_{Kr} , mientras que las epicárdicas y endocárdicas no lo hacen. Como las fibras de Purkinje, las células M desarrollan post-despolarizaciones tardías (PDT) en respuesta a agentes que cargan o sobrecargan las células cardíacas con calcio; las epicárdicas y endocárdicas no. A diferencia de las fibras de Purkinje, las células M presentan una prolongación de DPA en respuesta a bloqueantes I_{Ks} ; las epicárdicas y endocárdicas también muestran un aumento en la DPA en respuesta a los bloqueantes de I_{Ks} . Las células de Purkinje y M también responden en forma diferente a los α -agonistas adrenérgicos. La estimulación α_1 adrenoreceptora produce prolongación de DPA en las fibras de Purkinje, pero acortamiento en las células M y pocos o ningún cambio en las células endocárdicas y epicárdicas²².

Se ha investigado la distribución de células M dentro de la pared ventricular en gran detalle en el ventrículo izquierdo del corazón canino. Aunque las células transicionales se encuentran en toda la pared del ventrículo izquierdo canino, las células M muestran los potenciales de acción más prolongados (en $\text{BCLs}^1 \geq 2000$ msec) que con frecuencia se localizan entre el subendocardio profundo y el miocardio en la pared anterior²³, el subepicardio profundo y

¹ BCL: Basic Cycle Length/Longitud de Ciclo Básica

el miocardio medio en la pared lateral¹², y en toda la pared en la región del tracto de salida del ventrículo derecho (VD)². Las células M también están presentes en las capas celulares profundas de las estructuras endocárdicas, incluyendo músculos papilares, trabéculas y septo interventricular²⁴. A diferencia de las fibras de Purkinje, las células M no se encuentran en haces o isletas discretas^{24,25}, aunque hay evidencias de que pueden localizarse en capas musculares discretas. Células con las características de células M se han descrito en los ventrículos caninos, de conejillos de Indias, conejos, cerdos y humanos^{4,12-14,23-43}.

Inscripción de onda T electrocardiográfica

Se piensa que las heterogeneidades transmurales y ápico-basales de la repolarización final del potencial de acción dentro del miocardio ventricular son responsables de la inscripción de la onda T^{41,44}. Los estudios que involucran las cuñas perfundidas arterialmente, han demostrado que las corrientes que fluyen en los gradientes de voltaje a cada lado de la región M son en gran parte responsables de la onda T⁴¹. El juego entre estas fuerzas opuestas establece la altura y el ancho de la onda T y el grado en que la rama que asciende o desciende de la onda T se interrumpe, resultando en una apariencia bifurcada o con muesca de la onda T⁴¹. Los gradientes de voltaje resultan de un potencial en meseta más positivo en la región M que en el epicardio o el endocardio, así como por diferencias en el curso temporal de la fase 3 del potencial de acción de los tres tipos celulares ventriculares predominantes.

En condiciones normales y la mayoría de QT prolongados, la respuesta epicárdica es la que repolariza en forma más precoz y el potencial de acción de las células M es con frecuencia la

última. La repolarización total del potencial de acción epicárdico coincide con el ápice de la onda T y la repolarización de las células M coincide con el final de la onda T. De este modo, la repolarización de las células M cardíacas generalmente determina el intervalo QT. Se ha sugerido que el intervalo entre el pico y el fin de la onda T (Tp-Te) ofrece un **índice** de dispersión transmural de repolarización, que puede tener valor pronóstico^{41,45}.

Aunque se ha sugerido que los gradientes de repolarización ápico-basal tienen un papel prominente en el registro de la onda T^{44,46}, estudios que involucran preparaciones de cuñas profundas coronarias, sugieren poca o ninguna contribución⁴¹.

Síndrome de QT prolongado

La prolongación de la duración del potencial de acción de las células M generalmente subyace a la prolongación del intervalo QT en el ECG de superficie, el intervalo entre la despolarización y la repolarización ventricular. La prolongación de QT puede ocurrir como consecuencia de defectos congénitos o en respuesta a drogas que prolongan la DPA mediante reducción de I_{Ks} , I_{Kr} o de la corriente rectificadora de entrada de potasio (I_{K1}), o aumento en la corriente de calcio (I_{Ca}) o en la corriente tardía de sodio (I_{Na}). Las formas heredadas del síndrome de QT prolongado (SQTL) son fenotípicamente y genotípicamente diversas, pero tienen en común la apariencia del intervalo QT prolongado en el ECG, taquicardia ventricular polimórfica atípica conocida como Torsade de Pointes, y en muchos pero no todos los casos, un riesgo relativamente alto de muerte súbita cardíaca⁴⁷⁻⁴⁹. El SQTL congénito se subdivide en diez genotipos, caracterizados por mutaciones en al menos siete genes que codifican para canales

iónicos diferentes y por un gen que codifica para una proteína de anclaje estructural localizados en los cromosomas 3, 4, 6, 7, 11, 17 y 21 (**Tabla 1**)⁵⁰⁻⁵⁷. El síndrome de Timothy, también llamado LQT8, es un trastorno congénito raro, que se caracteriza por disfunción multiorgánica, incluyendo prolongación del intervalo QT, arritmias letales, membranas entre los dedos de las manos y los pies, cardiopatía congénita, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, anormalidades cognitivas y autismo. El síndrome de Timothy se ha vinculado con la pérdida de la inactivación dependiente de voltaje debido a mutaciones en $Ca_v1.2$, el gen que codifica la subunidad α del canal de calcio⁵⁸. Los genes que más recientemente se han asociado al SQT, son *CAV3* que codifica la caveolina-3 y *SCN4B* que codifica Na_vB4 , la subunidad auxiliar del canal de sodio cardíaco. Las mutaciones en ambos genes producen una ganancia de función en el I_{Na} tardío, que causa fenotipo similar a LQT3^{56,57}.

Se han identificado dos patrones de herencia: 1) una forma recesiva autonómica que se observa en pocos casos, asociada a sordera (Jervell y Lange-Nielsen), causada por mutaciones en 2 genes que codifican el canal rectificador tardío de potasio de activación lenta (*KCNQ1* y *KCNE1*); y 2) una forma dominante autosómica mucho más común, conocida como síndrome de Romano Ward, causada por mutaciones en 10 genes diferentes, incluyendo *KCNQ1* (K_vLQT1 ; LQT1); *KCNH2* (*HERG*; LQT2); *SCN5A* ($Na_v1.5$; LQT3); *ANKB* (LQT4); *KCNE1* (*minK*; LQT5); *KCNE2* (*MiRP1*; LQT6); *KCNJ2* (LQT7; síndrome de Andersen), *CACNA1C* ($Ca_v1.2$; LQT8; síndrome de Timothy), *CAV3* (Caveolin-3; LQT9) y *SCN4B* (Na_vB4 , LQT10). Seis de los 10 genes codifican canales de potasio cardíaco, uno el canal de sodio cardíaco (*SCN5A*), uno la

subunidad β del canal de sodio, uno caveolina-3 y uno la proteína llamada Ankyrin B (*ANKB*), que está involucrada en el anclaje de los canales iónicos a la membrana celular.

La prevalencia de este trastorno se calcula en 1-2:10.000. El diagnóstico ECG se basa en la presencia de repolarización prolongada (intervalo QT) y morfología anormal de onda T⁵⁹. En los diferentes genotipos, los eventos cardíacos pueden precipitarse por estrés físico o emocional (LQT1), un susto (LQT2) o pueden ocurrir en reposo o durante el sueño (LQT3). La base de la terapia es la intervención antiadrenérgica con β bloqueantes. Para los pacientes que no responden a tal enfoque, el CDI y/o la denervación simpática cardíaca pueden ser alternativas terapéuticas^{60,61}.

El SQTL adquirido se refiere a un síndrome similar a la forma congénita, pero causado por exposición a drogas que prolongan la duración del potencial de acción ventricular⁶² o prolongación QT secundaria a miocardiopatías como miocardiopatía dilatada o hipertrófica, así como prolongación QT anormal asociada con bradicardia o desequilibrio electrolítico⁶³⁻⁶⁷. La mayoría de las drogas que causan SCTL adquirido bloquean I_{Kr} , pero muchas también bloquean I_{Ks} , y algunas aumentan I_{Na} tardío, de manera que en muchos aspectos son similares a las formas congénitas de SCTL. La forma adquirida de la enfermedad es mucho más prevalente que la forma congénita, y en algunos casos puede tener una predisposición genética.

La capacidad de las mutaciones genéticas y las drogas de amplificar la dispersión espacial de la repolarización dentro del miocardio ventricular, se ha identificado como el principal sustrato arritmogénico en la forma adquirida y la congénita de SCTL. La acentuación de la dispersión espacial, típicamente secundaria a aumento de dispersión transmural, trans-septal o ápico-basal

de repolarización, y el desarrollo de actividad gaviada (AG) inducida por post-despolarizaciones precoces (PDP), subyacen al sustrato y desencadenan el desarrollo de arritmias tipo Torsade de Pointes, observadas en condiciones de SQT^{68,69}. Se han desarrollado modelos de las formas LQT1, LQT2, LQT3 y LQT7 del síndrome de QT prolongado, con el uso de preparación de cuña del ventrículo izquierdo canino perfundida arterialmente⁷⁰⁻⁷². Estos modelos sugieren que en las primeras tres formas de SQT, la prolongación preferencial de la DPA de las células M puede llevar a un aumento del intervalo QT, así como a un aumento en la dispersión transmural de repolarización (DTR), que contribuye al desarrollo de Torsade de Pointes (TdP) espontánea e inducida por estimulación^{34,39,73}.

Las características distintivas de las células M son el núcleo del síndrome de QT prolongado, especialmente, la capacidad de su potencial de acción de prolongarse más que el del epicardio o el endocardio, en respuesta a un enlentecimiento de la frecuencia^{2,12,74}. Como se ha detallado previamente, esta característica de las células M se debe a una corriente repolarizante más débil durante las fases 2 y 3, secundaria a una menor corriente de I_{Ks} , a una mayor corriente tardía de I_{Na} así como a una mayor corriente de I_{Na-Ca} ¹⁴⁻¹⁶, en comparación con las células epicárdicas y endocárdicas. Estas distinciones iónicas sensibilizan a las células M a una variedad de agentes farmacológicos y estados fisiopatológicos. Los agentes que bloquean I_{Kr} , I_{Ks} o aumentan I_{Ca} o I_{Na} tardío, generalmente producen una prolongación mucho mayor de la DPA de las células M, que la de las células epicárdicas o endocárdicas.

Los modelos experimentales que simulan los síndromes congénitos clínicos con respecto a la prolongación del intervalo QT, morfología de la onda T, dependencia del QT de la frecuencia,

también han sido útiles en la clarificación de la base de las influencias del sistema nervioso simpático^{23,34,39-41}.

El bloqueo I_{Ks} con uso de cromanol 293B, se emplea para simular LQT1. El bloqueo I_{Ks} sólo produce prolongación homogénea de repolarización y refractariedad a través de la pared ventricular y no induce arritmias. La adición de isoproterenol causa acortamiento de DPA epicárdico y endocárdico, pero prolongación o ningún cambio en la DPA de las células M, lo que resulta en un aumento marcado de la dispersión transmural de la repolarización (DTR) y el desarrollo de TdP espontánea e inducida por estimulación³⁹. Estos cambios originan las características del LQT1: onda T de base ancha e intervalo QT prolongado. El desarrollo de TdP en el modelo requiere estimulación β adrenérgica, consistente con la alta sensibilidad observada en el SQTL congénito, LQT1 en especial, a la estimulación simpática^{47-49,75,76}.

El bloqueo I_{Kr} con uso de d-Sotalol se ha empleado para simular LQT2 y ofrece un modelo de la forma más común de SQTL adquirido (inducido por drogas). Una mayor prolongación del potencial de acción de las células M y un enlentecimiento de la fase 3 del potencial de acción de los tres tipos celulares, resultan en onda T de baja amplitud, intervalo QT prolongado, gran dispersión transmural de repolarización y desarrollo de TdP espontánea y también inducida por estimulación. La adición de hipocalcemia origina ondas T de baja amplitud con una apariencia con profunda muesca o bifurcada, similar a las que se observan comúnmente en pacientes con síndrome de LQT2^{34,41}. El isoproterenol exagera aun más la dispersión transmural de repolarización, aumentando de este modo la incidencia de TdP⁷³.

HASTA AQUI

El ATX-II, un agente que aumenta el I_{Na} tardío, se emplea para simular LQT3³⁴. El ATX-II prolonga marcadamente el intervalo QT, retarda el inicio de la onda T, en algunos casos también ensanchándola, y produce un aumento agudo de la dispersión transmural de repolarización como resultado de una mayor prolongación de la DPA de las células M. Es posible que el efecto diferencial del ATX-II que prolonga el potencial de acción de las células M, se deba a la presencia de una mayor corriente de sodio tardía en las células M¹⁵. El ATX-II produce un retardo marcado al inicio de la onda T, por un efecto relativamente importante de la droga sobre la DPA epicárdica y endocárdica. Esta característica es consistente con onda T de aparición tardía (segmento ST isoelectrico prolongado), observada en pacientes con síndrome de LQT3. Además en concordancia con la presentación clínica del LQT3, el modelo despliega una aguda dependencia del intervalo QT de la frecuencia y desarrolla TdP con frecuencias lentas. La influencia β adrenérgica en la forma de isoproterenol **reduce** la dispersión transmural de repolarización al acortar la DPA de la célula M, más que la del epicardio o del endocardio, y así reduce la incidencia de TdP. Mientras que el bloqueante β adrenérgico propranolol tiene un efecto protector en los modelos de cuña de LQT1 y LQT2, presenta el efecto opuesto en LQT3, amplificando la dispersión transmural y promoviendo TdP⁷³.

Resulta interesante que la respuesta a la activación simpática presenta un curso temporal muy diferente en el caso de LQT1 y LQT2, tanto en modelos experimentales (**Fig. 3**) como clínicos^{69,77}. En el LQT1, la estimulación β adrenérgica induce un aumento en la DTR que es más prominente durante los primeros dos minutos, pero que persiste, aunque en un grado menor, durante el estado estable. La incidencia de TdP aumenta durante el período inicial, así como

también durante el estado estable. En LQT2, el isoproterenol produce sólo un aumento transitorio en la DTR, que persiste por menos de 2 minutos. La incidencia de TdP aumenta entonces, sólo por un breve período de tiempo. Estas diferencias en el curso temporal pueden explicar las diferencias importantes en la actividad autonómica y otros desencadenantes específicos al gen, que contribuyen a los eventos en pacientes con genotipos SQTl diferentes^{69,76,78}.

Los β bloqueantes son considerados la terapia de primera línea en LQT1 y LQT2, pero no han demostrado beneficios en LQT3. Los datos preliminares sugieren que los pacientes con LQT3 pueden beneficiarse con los bloqueantes del canal Na^+ , como la mexiletina y la flecainida, pero los datos a largo plazo aun no están disponibles^{79,80}. Los datos experimentales han demostrado que la mexiletina reduce la dispersión transmural y evita la TdP en LQT3 así como LQT1 y LQT2, lo que sugiere que los agentes que bloquean la corriente de sodio tardía pueden ser efectivos en todas las formas de SQTl^{34,39}. Estas observaciones sugieren que una combinación de β bloqueantes y bloqueantes del canal de sodio tardío, puede ofrecer una mayor protección en LQT1 y LQT2 que el bloqueo β por sí solo. La ranolazina antianginosa, un potente bloqueante de la I_{Na} tardía, ha probado ser muy efectiva en la supresión de TdP en modelos experimentales de LQT1, 2 y 3⁸¹⁻⁸⁴. Los datos clínicos no están disponibles aun.

Se ha demostrado que el intervalo Tp-Te ofrece una medida de dispersión transmural de repolarización en la preparación de cuña². En el corazón intacto, tal parámetro no es de esperarse⁸⁵, aun así presentamos la hipótesis de que Tp-Te puede ofrecer un índice no invasivo importante de cambios en la dispersión espacial de repolarización, especialmente la DTR. Los datos disponibles sugieren que es mejor que las mediciones Tp-Te se limiten a las derivaciones

precordiales (V1-V6), puesto que estas derivaciones reflejan con mayor precisión la dispersión transmural de repolarización. Estudios recientes han ofrecido guías para el cálculo de la dispersión transmural de repolarización en el caso de ondas T más complejas, incluyendo ondas T bifásicas y trifásicas negativas⁸⁶. Con estos complejos, el intervalo desde el nadir del primer componente de la onda T hasta el fin de la onda T, ofrece una aproximación electrocardiográfica precisa de la dispersión transmural de repolarización.

La aplicabilidad clínica de estos conceptos aun debe ser cuidadosamente validada. Se han hecho un progresos significativos hacia la validación del intervalo Tp-Te como índice de dispersión transmural en una cierta cantidad de estudios. Lubinski y cols⁸⁷, han demostrado que este intervalo aumenta en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Estudios recientes sugieren que el intervalo Tp-Te puede ser un índice útil de dispersión transmural y de este modo, puede ser pronóstico de riesgo arritmico en una variedad de condiciones⁸⁸⁻⁹³. Takenaka y cols, demostraron recientemente una acentuación inducida por ejercicio, del intervalo Tp-Te en pacientes con LQT1, pero no LQT2⁹². Estas observaciones sumadas a las de Schwartz y cols⁷⁸, demuestran una asociación entre ejercicio y riesgo de TdP en LQT1, pero no en LQT2, y una vez más señalan el valor potencial de Tp-Te para predecir el riesgo de desarrollo de TdP. Yamaguchi y cols⁹⁴, han ofrecido evidencias directas que respaldan Tp-Te como índice para predecir TdP en pacientes con síndrome de QT prolongado. Estos autores concluyeron que Tp-Te es más valioso que QTc y la dispersión QT como predictor de Torsade de Pointes (TdP) en pacientes con SQTl adquirido. Shimizu y cols., demostraron que Tp-Te, pero no QTc, predice muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica⁹¹. Más recientemente

Watanabe y cols., demostraron que Tp-Te prolongado se asocia con inducibilidad, así como desarrollo espontáneo de TV en pacientes de alto riesgo con cardiopatía orgánica⁹³. Mientras que estudios adicionales son claramente necesarios para evaluar la utilidad de estos índices no invasivos de heterogeneidad eléctrica y su valor pronóstico en la asignación de riesgo arrítmico, se acumulan evidencias en respaldo de la hipótesis de que la DTR en vez de la prolongación QT, subyace al sustrato responsable del desarrollo de TdP^{68,81,95-97}.

La Fig. 1 presenta una hipótesis de trabajo para nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a la TdP relacionada con SQTl, en base a los datos disponibles. La hipótesis supone la presencia de heterogeneidad eléctrica en forma de dispersión transmural o trans-septal de repolarización en condiciones basales y la amplificación de la DTR por agentes que reducen la corriente neta de repolarización mediante una reducción de I_{Kr} o I_{Ks} o aumento de I_{Ca} o I_{Na} tardío. Las condiciones que causan una reducción en I_{Kr} o aumento de I_{Na} tardío llevan a una prolongación preferencial del potencial de acción de las células M. Como consecuencia, el intervalo QT se prolonga y es acompañado por un aumento dramático en la dispersión transmural de repolarización, creando de este modo una ventana vulnerable para el desarrollo de reentrada. La reducción en la corriente neta de repolarización también predispone el desarrollo de actividad gatillada inducida por PDP en células M y Purkinje, que proveen la extrasístole que desencadena TdP cuando ocurre en el período vulnerable. Los agonistas β adrenérgicos amplifican aun más la heterogeneidad transmural (transitoriamente) en el caso de bloqueo I_{Kr} , pero la reducen en el caso de agonistas de I_{Na} ^{32,73}.

Aunque las condiciones que prolongan QT con frecuencia se asocian con un aumento de DTR, éste no es siempre el caso. La amiodarona, un potente agente antiarrítmico empleado en el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares, rara vez se asocia con TdP⁹⁸. La administración crónica de amiodarona produce una mayor prolongación de DPA en el epicardio y el endocardio, pero un menor aumento en la DPA o incluso una disminución en frecuencias lentas, en la región M, reduciendo así la DTR⁹⁹. En un modelo canino de bloqueo aurículoventricular completo crónico y SQTl adquirido, se demostró que 6 semanas de amiodarona produjeron una prolongación QT importante sin producir TdP. Por el contrario, luego de 6 semanas de dronedarona, ocurrió TdP en 4 de 8 perros, con la mayor dispersión espacial de repolarización (105 ± 20 ms)¹⁰⁰. El pentobarbital sódico es otro agente que prolonga el intervalo QT pero reduce la DTR. Se ha demostrado que el pentobarbital produce una prolongación dependiente de la dosis del intervalo QT, acompañada por una reducción en DTR de 51 a 27 ms³⁸. La TdP no se observa en tales condiciones, ni puede inducirse con estimulación programada. La amiodarona y el pentobarbital tienen en común la capacidad de bloquear I_{Ks} , I_{Kr} e I_{Na} tardío. Esta combinación produce una prolongación preferencial de la DPA del epicardio y el endocardio, de manera que el intervalo QT se prolonga, pero la DTR en realidad se reduce y no ocurre TdP.

La cisaprida, otro agente que bloquea corrientes de salida y entrada, produce una prolongación del intervalo QT dependiente de concentración bifásica. Una relación bifásica paralela de dosis-respuesta se observa para la DTR, llegando a un máximo de $0,2 \mu\text{M}$, y sólo en esta concentración se observa TdP. Concentraciones más altas de cisaprida prolongan aun más el

QT, pero reducen la DTR, evitando así inducción de TdP⁹⁵. Este hallazgo sugiere que la dispersión espacial de repolarización es más importante que la prolongación del intervalo QT para determinar el sustrato de la TdP.

El bloqueante de I_{Ks} , cromanol 293B, es otro agente que aumenta el QT sin aumentar la TdP. El cromanol 293B prolonga la DPA de los 3 tipos celulares en forma homogénea, ni aumentando la DTR ni ensanchando la onda T. No se observa TdP en estas condiciones. Aunque no hay un sustrato arritmogénico con el bloqueo I_{Ks} único, se desarrolla rápidamente con la introducción de estimulación β adrenérgica. El isoproterenol acorta la DPA de las células epicárdicas y endocárdicas, pero no de las células M, lo que resulta en una marcada acentuación de la DTR⁷³. La TdP se desarrolla rápidamente en tales condiciones.

Estas observaciones han hecho avanzar nuestra comprensión de por qué los pacientes con QT prolongado, LQT1 especialmente, son tan sensibles a influencias simpáticas, y han ofrecido más evidencias en respaldo de la hipótesis de que los riesgos asociados con el SQT1 no se deben a la prolongación del intervalo QT, sino más bien a un aumento en la dispersión espacial de la repolarización que generalmente, pero no siempre, acompaña a la prolongación del intervalo QT.

De este modo, los agentes que prolongan el QT, despliegan un comportamiento dependiente de concentración muy diferente. Los bloqueantes I_{Kr} puros, como el sotalol, la dofetilida y la eritromicina, producen una prolongación del intervalo QT dependiente de dosis, que se asocia con una prolongación de DTR dependiente de dosis. Cuando la DTR alcanza el umbral de reentrada, que en la preparación de cuña canina es aproximadamente 90 ms, ocurrirá TdP. Con agentes más complejos como la quinidina y la cisaprida, hay una relación bifásica

dosis-respuesta. La DTR es paralela al QT, pero los dos llegan al máximo en concentraciones diferentes. La TdP ocurre cuando y si la DTR alcanza el valor de umbral. Existen otras drogas que producen una prolongación del intervalo QT dosis dependiente , pero producen pequeños cambios en la DTR; por lo tanto los valores umbrales para la TdP rara vez se alcanzan. Finalmente, los agentes que bloquean I_{Ks} preferencialmente, como el cromanol 293B, y agentes con efectos múltiples en los canales iónicos incluyendo el pentobarbital, la amiodarona y el nuevo agente antianginoso ranolazina, producen una prolongación del intervalo QT dosis dependiente que no se asocia con aumento de DTR. La TdP ocurre rara vez o nunca en estas condiciones.

De este modo, la TdP no es producida por drogas que causan una prolongación del intervalo QT dependiente de dosis, sino por una reducción o un menor o ningún aumento de la DTR . Si tomamos estos hallazgos y los unimos, nos indican que la arritmogénesis en los síndromes de QT prolongado no se debe a la prolongación del intervalo QT, sino al aumento en la DTR que con frecuencia acompaña a la prolongación del intervalo QT. La capacidad de las influencias simpáticas de aumentar dramáticamente la DTR, también explica por qué los pacientes con LQT1 y LQT2 son tan sensibles a la estimulación simpática.

Síndrome de QT corto

En la actualidad se reconoce que los intervalos QT en ambos extremos del rango normal se asocian con muerte súbita cardíaca. El síndrome de QT corto (SQTS), propuesto en principio como una entidad clínica por Gussak y cols., en el año 2000¹⁰¹, es un síndrome hereditario

caracterizado por QTc 320 ms y una alta incidencia de TV/FV en lactantes, niños y adultos jóvenes¹⁰². La naturaleza familiar de este síndrome de muerte súbita fue enfatizada por Gaita y cols., en el año 2003¹⁰³. Brugada y cols, informaron sobre el primer defecto genético responsable por el síndrome de QT corto (SQTS1) en el año 2004, que involucra dos mutaciones *missense* diferentes (sustitución de un aminoácido por otro), ambas mutaciones resultan en la sustitución del aminoácido Asparragina en la posición 588 por el aminoácido Lisina, en HERG (N588K), causando una ganancia en la función del canal rectificador tardío de activación rápida, I_{Kr} ¹⁰⁴. Bellocq y cols informaron sobre un segundo gen recientemente (SQTS2)¹⁰⁵. Una mutación *missense* en KCNQ1 (KvLQT1) causó una ganancia en la función de I_{Ks} . Un tercer gen (SQT3), identificado recientemente, involucra al KCNJ2, el gen que codifica el canal rectificador de entrada. Las mutaciones en KCNJ2 causaron una ganancia en la función de I_{K1} , lo que resultó en un acortamiento del intervalo QT. El SQT3 se asocia con intervalos QTc <330 ms, no tan cortos como en SQT1 y SQT2.

El síndrome de QT corto también se caracteriza por la aparición de ondas T simétricas y altas en el ECG. El intervalo Tp-Te aumentado y asociado con esta característica electrocardiográfica del síndrome sugiere que la DTR está significativamente aumentada.

Los estudios que emplean el modelo de cuña de ventrículo izquierdo del síndrome de QT corto han ofrecido evidencias en respaldo de la hipótesis de que un aumento en la corriente repolarizante de salida puede acortar preferencialmente las células endocárdicas/M y así aumentar la DTR y crear un sustrato para la reentrada¹⁰⁶. El pinacidil, un abridor del canal de potasio, empleado en este estudio, causó un acortamiento heterogéneo de la DPA en los diferentes

tipos celulares que se extienden en la pared ventricular, creando de este modo el sustrato para la génesis de la TV en condiciones asociadas con intervalos QT cortos.

La TV polimórfica puede inducirse rápidamente con estimulación eléctrica programada. El aumento en la DTR se acentuó aun más con el isoproterenol, llevando a una inducción más fácil y TV/FV más persistente. Un aumento de la DTR hasta valores mayores a 55 ms, se asoció con inducibilidad de TV/FV. En los modelos de SQT, se requiere DTR de >90 ms para inducir TdP. La inducibilidad más fácil en el SQT se debe a la reducción en la longitud de onda (producto del período refractario y de la velocidad de conducción) del circuito reentrante, que reduce la longitud de vía requerida para mantener la reentrada¹⁰⁶.

Síndrome de Brugada

Puesto que se cree que el síndrome de Brugada (SB) es secundario a una exageración de la onda J, parece adecuado discutir primero el fundamento de la onda J del ECG. La presencia de muesca prominente del potencial de acción en el epicardio pero no en el endocardio, origina gradiente de voltaje transmural durante la activación ventricular, que se manifiesta como una onda delta tardía luego del QRS, o lo que comúnmente llamamos onda J¹⁰⁷ u Osborn. Con frecuencia se observa onda J distintiva en condiciones basales en el ECG de algunas especies animales, incluyendo perros y babuinos. Los humanos presentan generalmente, una elevación del punto J en vez de onda J distintiva. Se considera que la onda J prominente en el ECG humano es patognomónica de hipotermia^{108-110,110} o hipercalcemia^{111,112}.

El gradiente transmural en la distribución de I_{to} es responsable por el gradiente transmural en la magnitud de la fase 1 y muesca en el potencial de acción, que a su vez origina un gradiente de voltaje a través de la pared ventricular, responsable por la inscripcón de onda J o elevación del punto J en el ECG^{3,4,113}. Hay evidencias directas en respaldo de la hipótesis de que la onda J es causada por un gradiente transmural en la magnitud de la muesca del potencial de acción mediada por I_{to} , derivadas de experimentos realizados en preparaciones de cuña del ventrículo derecho perfundido arterialmente, que muestran correlación entre la amplitud de la muesca del potencial de acción epicárdico y la de la onda J registrada en intervenciones que alteran la apariencia de la onda J electrocardiográfica, incluyendo hipotermia, estimulación prematura (restitución) y bloqueo de I_{to} por 4-aminopiridina (4-AP)¹⁰⁷.

La base molecular para la distribución transmural de I_{to} ha sido objeto de debate por largo tiempo. El gradiente transmural de I_{to} en perros ha sido atribuido a la distribución transmural del gen *KCND3* (*Kv4.3*), que codifica la subunidad α del canal I_{to} ¹¹⁴ y un gradiente transmural de *KCHIP2*, una subunidad β que se coensambla con y sirve de chaperón para el *Kv4.3*¹¹⁵. El gradiente transmural de I_{to} observado sugiere que el patrón espacial de I_{to} esta altamente regulado en los miocitos cardíacos de los mamíferos. Sin embargo, se sabe muy poco sobre la regulación de la transcripción de I_{to} y sus componentes. Recientemente se describió un factor de transcripción, el Iroquois 5, y se demostró que regula la expresión *KCND2*¹¹⁶. Los genes homeobox Iroquois (*Irx*) codifican una familia conservada de factores de transcripción que especifican la identidad de diversos territorios en el corazón. Se ha demostrado que uno de los miembros de esta familia, el factor 5 (*IRX5*) de transcripción del homeodominio, contribuye con

el gradiente de repolarización cardíaca. El IRX5 causa represión de la expresión de Kv4.2 al reclutar mBop (un represor de transcripción cardíaca), formando de este modo un gradiente inverso con I_{to} que contribuye con la contracción coordinada de la pared ventricular¹⁸. En el corazón canino, el IRX5 también se expresa en un gradiente endocárdico a epicárdico, lo que sugiere que puede regular la expresión de los genes Kchip2 y/o KCND3.

Los miocitos aislados de la región epicárdica de la pared del ventrículo izquierdo del conejo, muestran una mayor densidad de corriente de cloruro activada por cAMP, en comparación con los miocitos endocárdicos¹¹⁷. En la actualidad se piensa que I_{to2} , que inicialmente se atribuyó a corriente de K^+ , es una corriente de cloro activada por calcio ($I_{Cl(Ca)}$), y que también contribuye con la muesca del potencial de acción, pero se ignora si esta corriente difiere entre los tres tipos celulares miocárdicos ventriculares¹¹⁸.

La activación transmural dentro de la pared delgada del VD es relativamente rápida, y provoca que la onda J quede cubierta por el QRS. De este modo, aunque la muesca del potencial de acción es más prominente en el epicardio del ventrículo derecho, sería de esperarse que el miocardio del ventrículo derecho contribuyera relativamente poco con la manifestación de la onda J en condiciones normales. Estas observaciones son consistentes con la manifestación de la onda J en las derivaciones del ECG, en las que el eje del vector medio está orientado transmuralmente a través del ventrículo izquierdo y el septo. En consecuencia, la onda J en el perro es más prominente en las derivaciones II, III, aVR, aVF y en las precordiales medias a izquierdas V_3 a V_6 . Se observa una imagen similar en el ECG humano^{112,119}. Además, la vectocardiografía indica que la onda J forma un bucle extra que ocurre en la unión de los bucles

QRS y T¹²⁰. Se dirige hacia la izquierda y en dirección anterior, lo que explica su prominencia en las derivaciones asociadas con el ventrículo izquierdo.

Hasta donde sabemos, la primera descripción de la onda J se realizó en la década de 1920, en experimentos con animales con hipercalcemia¹¹¹. La primera descripción y caracterización extensa apareció 30 años más tarde, por Osborn, en un estudio sobre hipotermia experimental en perros¹²¹. La aparición de onda J prominente en la clínica, típicamente se asocia con condiciones fisiopatológicas, incluyendo la hipotermia^{108,119} y la hipercalcemia^{111,112}. La onda J prominente inducida por hipotermia es el resultado de una marcada acentuación de la morfología de espiga y domo del potencial de acción de las células M y epicárdicas (es decir, aumento en el ancho y la magnitud de la muesca). Además de inducir una muesca más prominente, la hipotermia produce un enlentecimiento de la conducción que permite que la muesca epicárdica aclare el QRS para que una onda J distintiva se manifieste. La acentuación de la onda J inducida por hipercalcemia^{111,112,122} también puede explicarse sobre la base de una acentuación de la muesca del potencial de acción epicárdico, posiblemente como resultado de un aumento de la corriente de cloro activada por calcio y una disminución en la corriente I_{Ca} ¹²³. La acentuación de la muesca del potencial de acción también subyace a las manifestaciones electrocardiográficas y arritmogénicas del SB.

El SB se caracteriza por supradesnivel acentuado del segmento ST u onda J que aparece principalmente en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3), con frecuencia seguida por una onda T negativa. El síndrome, descrito por primera vez en 1992, generalmente se asocia con alta incidencia de muerte súbita cardíaca secundaria a TV o FV polimórfica rápida¹²⁴. La edad

promedio en el momento del diagnóstico inicial o muerte súbita es 40 ± 22 . El paciente más joven diagnosticado con el síndrome tenía 2 días de edad, y el mayor 84 años.

La prevalencia del SB se calcula en 1-5 por 10.000 habitantes en todo el mundo. La frecuencia es más baja en los países occidentales y más alta (≥ 5 por 10.000) en el sudeste asiático, especialmente Tailandia y Filipinas, donde el SB es considerado la mayor causa de muerte súbita en individuos jóvenes. En estos países, el síndrome es con frecuencia denominado Síndrome de Muerte Súbita Nocturna Inexplicable o SUNDS por sus siglas en inglés^{125,126}.

El SB se hereda por modo autosómico dominante. El primer gen que se vinculó con el síndrome de Brugada fue el SCN5A, el gen que codifica la subunidad α del canal de sodio cardíaco¹²⁷. Las mutaciones en SCN5A son también responsables de la forma LQT3 del síndrome de QT prolongado y de la enfermedad de conducción cardíaca. Se ha informado que una cierta cantidad de mutaciones en ese mismo gen, causan síndromes que se superponen; en algunos casos los tres fenotipos están presentes¹²⁸.

Más de cien mutaciones en el SCN5A se han vinculado con el síndrome en los últimos años (ver ¹²⁹ en las referencias; también ver www.fsm.it/cardmoc). Sólo una fracción de estas mutaciones se han estudiado en sistemas de expresión y se ha demostrado que resultan en pérdida de función por diferentes mecanismos: 1) falta de expresión del canal de sodio; 2) cambio en la dependencia de voltaje y tiempo de la activación, inactivación o reactivación de la corriente de sodio (I_{Na}); 3) entrada del canal de sodio en un estado de inactivación intermedia del que se recupera más lentamente, o 4) inactivación acelerada del canal de sodio. En los sistemas de expresión *in vitro*, la inactivación prematura del canal de sodio se observa a veces a temperaturas

fisiológicas, pero no a temperatura ambiente¹³⁰. La aceleración de la inactivación de I_{Na} fue aun más acentuada en temperaturas más altas que las fisiológicas, lo que sugiere que el síndrome puede desenmascarse, y que los pacientes con SB pueden tener un riesgo aumentado durante estado febril¹³⁰. Se ha identificado una cierta cantidad de pacientes de Brugada que muestran TV polimórfica inducida por fiebre desde la publicación de este informe¹³¹⁻¹⁴⁰.

Las mutaciones en el gen *SCN5A* son responsables de aproximadamente 18-30% de los casos de síndrome de Brugada. Se ha informado sobre una mayor incidencia de mutaciones *SCN5A* en casos familiares más que esporádicos¹⁴¹. Los resultados *SCN5A* negativos generalmente no descartan mutaciones genéticas causales, puesto que la región promotora, o las regiones intrónicas donde se han descrito mutaciones que afectan el procesamiento del mRNA (*cryptic-splice*), generalmente no son parte de los análisis genéticos de rutina. Un informe reciente de Hong y cols.¹⁴², ofreció el primer informe sobre un canal de sodio disfuncional creado por mutación intrónica, originando activación de un sitio que afecto el procesamiento del mRNA, *cryptic splice* en el gen *SCN5A* en una familia con SB. La delección de ciertas regiones de los segmentos 2 y 3 del Dominio IV de *SCN5A* causó pérdida completa de función.

Bezzina y cols., ofrecieron recientemente evidencias interesantes en respaldo de la hipótesis de que un polimorfismo en la region del promotor de *SCN5A* común en asiáticos, modula la variabilidad en la conducción cardíaca, y puede contribuir con la alta prevalencia del SB en la población asiática¹⁴³. La secuenciación del promotor *SCN5A* identificó una variante de haplotipo que consiste en 6 polimorfismos en desequilibrio de ligación casi completo, que ocurrió en una frecuencia alélica de 22% en sujetos asiáticos y estuvo ausente en controles con

individuos blancos y negros. Los resultados del estudio demuestran que la transcripción del canal de sodio en el corazón humano puede variar considerablemente entre individuos y razas y asociarse con una velocidad variable de conducción y susceptibilidad arrítmica.

Un segundo locus en el cromosoma 3, cercano pero distinto al locus donde se encuentra el gen SCN5A, se ha vinculado con el síndrome¹⁴⁴ con una importante correlación genealógica, en la que el síndrome se asoció con enfermedad progresiva de conducción, baja sensibilidad a la procainamida y un pronóstico relativamente bueno. El gen se identificó recientemente como: glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa tipo 1 (GPD1L). Se ha demostrado que una mutación en GPD1L resulta en una reducción parcial de I_{Na} ¹⁴⁵.

El conocimiento obtenido hasta ahora mediante el análisis genético, sugiere que la identificación de mutaciones específicas es relativa al formular un diagnóstico u ofrecer un diagnóstico. No hay puntos calientes (hotspots) en el gen SCN5A sobre los que se haya informado. No resulta claro si algunas mutaciones están asociadas con un mayor riesgo de eventos arrítmicos o muerte súbita. Las pruebas genéticas se recomiendan como ayuda para el diagnóstico clínico, para la detección precoz de familiares en riesgo potencial, y especialmente con el propósito de avanzar en la investigación y en consecuencia, en nuestra comprensión de las relaciones genotipo-fenotipo.

La amplificación de la dispersión epicárdica y transmural de la repolarización secundaria a la presencia de defectos genéticos, factores fisiopatológicos e influencias farmacológicas, lleva a acentuación de onda J y posiblemente, a la pérdida del domo de potencial de acción, originando actividad extrasistólica en forma de reentrada en fase 2. La activación de I_{to} resulta en una

prolongación paradójica de la DPA en tejidos ventriculares caninos¹⁴⁶, pero en acortamiento de la DPA ventricular en especies que normalmente exhiben potenciales de acción breves (por ej. ratones y ratas)¹⁴⁷. Las condiciones fisiopatológicas (por ej., isquemia, inhibición metabólica) y algunas intervenciones farmacológicas (por ej. bloqueantes I_{Na} o I_{Ca} o activadores I_{K-ATP} , I_{to} , I_{Kr} o I_{Ks}) pueden llevar a acortamiento marcado de DPA en células ventriculares caninas y felinas¹⁴⁸ donde I_{to} es prominente. En tales condiciones, el epicardio ventricular canino exhibe repolarización todo-o-nada como resultado del cambio en el equilibrio de las corrientes que fluyen al final de la fase 1 del potencial de acción. La repolarización todo-o-nada del potencial de acción ocurre cuando la fase 1 alcanza aproximadamente -30 mV. Esto resulta en pérdida del domo del potencial de acción mientras las corrientes de salida superan a las corrientes de entrada. La pérdida del domo ocurre generalmente en algunos sitios epicárdicos pero no en otros, resultando en el desarrollo de una marcada dispersión de repolarización dentro el epicardio así como transmuralmente, entre el epicardio y el endocardio. La propagación del domo del potencial de acción desde el sitio epicárdico en el que se mantiene, hasta sitios en los que se elimina, puede causar una reexcitación local de la preparación. Este mecanismo, llamado reentrada de fase 2, produce latidos extrasistólicos capaces de iniciar reentrada en movimiento circular (circus)¹⁴⁹. Se ha demostrado que la reentrada en fase 2 ocurre cuando el epicardio del ventrículo derecho se expone a: 1) abridores del canal K^+ como pinacidil¹⁵⁰; 2) bloqueantes del canal de sodio como la flecainida¹⁵¹; 3) $[Ca^{2+}]_o$ aumentado¹⁵²; 4) bloqueantes del canal de calcio como el verapamil; 5) inhibición metabólica¹⁵³; e 6) isquemia simulada¹⁴⁹.

Las ondas J exageradas o anormales se han vinculado por un largo tiempo con la fibrilación ventricular idiopática, así como el SB^{124,154-158}. El SB se caracteriza por onda J exagerada, que se manifiesta como supradesnivel del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas¹²⁴. Una cierta cantidad de estudios han enfatizado las similitudes entre las condiciones que predisponen la reentrada en fase 2 y aquellas que acompañan la aparición del SB. La pérdida del domo de potencial de acción en el epicardio, pero no en el endocardio, genera una corriente transmural que se manifiesta en el ECG como supradesnivel del segmento ST, en forma similar al que se encuentra en los pacientes con SB^{107,153,159}. Thomsen y cols.^{160,161}, han ofrecido recientemente evidencias en respaldo del mecanismo de reentrada en fase 2 en humanos.

Los agonistas parasimpáticos como la acetilcolina facilitan la pérdida del domo del potencial de acción¹⁶² al suprimir I_{Ca} y/o aumentar la corriente de potasio. Los agonistas β -adrenérgicos restauran el domo al aumentar I_{Ca} . Los bloqueantes del canal de sodio también facilitan la pérdida del domo del potencial de acción del ventrículo derecho canino mediante un cambio negativo en el voltaje en el que comienza la fase 1^{151,163}. Estos hallazgos son consistentes con la acentuación del supradesnivel del segmento ST en pacientes con síndrome de Brugada, luego de maniobras vagales o agentes antiarrítmicos Clase I, así como normalización del supradesnivel del segmento ST luego de agentes β -adrenérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa III^{107,164,165}. La pérdida del domo del potencial de acción se induce más rápidamente en el epicardio del ventrículo derecho vs. izquierdo canino^{10,153,159}, debido a la presencia de una fase 1 más prominente y mediada por I_{to} en los potenciales de acción de esta región del corazón. Como

observamos previamente, se cree que esta distinción es la base por la que el SB es una enfermedad del ventrículo derecho.

En el pasado, buena parte del enfoque se encontraba en la capacidad de reducción de la corriente del canal de sodio para desenmascarar el SB y crear un sustrato arritmogénico. Un informe reciente muestra que la combinación de bloqueo I_{Na} e I_{Ca} es más efectiva que la inhibición I_{Na} por sí sola para precipitar el SB en preparaciones de cuña perfundidas arterialmente¹⁶⁶.

El supradesnivel del segmento ST asociado con el SB ha sido atribuido a: 1) retardo en la conducción en la pared libre epicárdica del ventrículo derecho del tracto de salida (TSVD)¹⁶⁷ y/o 2) acentuación del potencial de acción epicárdico del ventrículo derecho que puede llevar a pérdida del domo del potencial de acción¹⁶⁸. Los mecanismos celulares que son considerados responsables del desarrollo del fenotipo de Brugada mediante la hipótesis 2, se ilustran esquemáticamente en la **Fig. 2**^{169,170}.

El segmento ST generalmente es isoelectrico por la ausencia de gradientes de voltaje transmural a nivel de la meseta del potencial de acción (**Fig. 2A**). La acentuación de la muesca del ventrículo derecho bajo condiciones fisiopatológicas lleva a la exageración de los gradientes de voltaje transmural y de este modo, a la acentuación de la onda J o supradesnivel del punto J. Cuando la repolarización epicárdica precede a la repolarización de las células en las regiones M y endocárdica, la onda T permanece positiva. Esto resulta en configuración de "silla de montar" (saddleback) de las ondas de repolarización (**Fig. 2B**). Una mayor acentuación de la muesca puede estar acompañada por prolongación del potencial de acción epicárdico, de tal

manera que la dirección de la repolarización a través de la pared del ventrículo derecho y los gradientes de voltaje transmural se invierten, llevando al desarrollo de supradesnivel del segmento ST tipo *coved* e inversión de onda T (**Fig. 2C**), observados típicamente en el ECG de los pacientes de Brugada. Un retardo en la activación epicárdica también puede contribuir con la inversión de la onda T. El supradesnivel descendiente del segmento ST observado en modelos experimentales de cuña, aparece con frecuencia como R', lo que sugiere que la apariencia de morfología de bloqueo de rama derecha (BRD) en pacientes con Brugada, puede deberse al menos en parte a repolarización precoz del epicardio del ventrículo derecho (VD), en vez de a bloqueo importante de la conducción del impulso en la rama derecha.

Gussak y cols., indicaron que la mayoría de las morfologías tipo BRD encontradas en casos de síndrome de Brugada no encajan con los criterios de BRD¹⁷¹. Además, los intentos de Miyazaki y cols., para registrar la activación retardada del VD en pacientes de Brugada, fracasaron¹⁶⁴.

Es importante señalar que aunque la morfología típica de Brugada está presente en la **Fig. 2B y C**, no hay sustrato arritmogénico. Se piensa que tal sustrato se desarrolla cuando un mayor cambio en el equilibrio de las corrientes lleva a pérdida del domo del potencial de acción en algunos sitios epicárdicos pero no en otros (**Fig. 2D**). La pérdida del domo del potencial de acción en el epicardio pero no en el endocardio, resulta en el desarrollo de una marcada dispersión transmural de repolarización y refractariedad, responsable del desarrollo de una ventana vulnerable durante la cual, un impulso prematuro o extrasístole puede inducir arritmia reentrante. La conducción del domo del potencial de acción desde sitios en los cuales se

mantiene, hasta sitios en los que se pierde, causa reexcitación local mediante mecanismo de reentrada en fase 2, lo que conduce al desarrollo de extrasístole estrechamente acoplada, que captura la ventana vulnerable a través de la pared, desencadenando así reentrada con movimiento circular (*circus*) en forma de TV/FV (**Fig. 2E**)^{149,172}. El latido reentrante en fase 2 se fusiona con la onda T de la respuesta básica, acentuando de este modo la onda T negativa. Esta morfología se observa con frecuencia en la clínica, antes del inicio de TV polimórfica.

Los estudios que involucran preparaciones de cuña del ventrículo derecho perfundido arterialmente, ofrecen evidencias en respaldo de estas hipótesis¹⁷². Aiba y cols.¹⁷³, emplearon un sistema cartográfico óptico de alta resolución que permitió el registro simultáneo de los potenciales de acción transmembrana de 256 sitios en la superficie transmural de la preparación de cuña del ventrículo derecho canino perfundido arterialmente, para demostrar que un gradiente agudo de repolarización entre la región en la que el domo se pierde y la región en la que se mantiene es esencial para el desarrollo de extrasístole reentrante de fase 2 estrechamente acoplada. Este estudio mostró que la reentrada inicialmente rota en el epicardio y cambia gradualmente hacia una orientación transmural, responsable por TV o FV polimórfica no sostenida.

Kurita y cols, colocaron electrodos de potencial de acción monofásico (PAM) en las superficies epicárdicas y endocárdicas del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) en pacientes con SB, y demostraron la presencia de una muesca acentuada en la respuesta epicárdica, ofreciendo de este modo respaldo, para este mecanismo en humanos^{174,175}.

De este modo, la acentuación de la muesca del potencial de acción epicárdico del ventrículo derecho subyace al supradesnivel del segmento ST. La posible pérdida del domo del potencial de acción epicárdico del ventrículo derecho exagera aun más el supradesnivel del segmento ST. Una ventana vulnerable se crea desde dentro del epicardio y transmuralmente, lo que sirve como sustrato para el desarrollo de reentrada (**Fig. 3**).

La reentrada en fase 2 ofrece la extrasístole que sirve como desencadenante que precipita episodios de taquicardia ventricular y fibrilación en el SB. Recientemente se han presentado evidencias a favor de esta hipótesis en un modelo experimental de ventrículo derecho canino perfundido arterialmente de SB¹⁷². La TV y FV generada en estas preparaciones es con frecuencia polimórfica, similar a una forma rápida de Torsade de Pointes (TdP). Es probable que esta actividad esté relacionada con una onda en espiral que migra, y que se ha demostrado que genera un patrón similar a TV polimórfica^{176,177}.

Papel de la DTR en muerte súbita mediada por canalopatía

Los tres síndromes hereditarios de muerte súbita discutidos hasta ahora difieren con respecto a las características del intervalo QT (**Figura 4**). En el síndrome de QT prolongado, el intervalo QT aumenta como una función de la enfermedad o de concentración de la droga. En el síndrome de Brugada permanece principalmente sin cambios, y en el síndrome de QT corto, el intervalo QT disminuye como una función de enfermedad o de drogas. Lo que los tres síndromes tienen en común es una amplificación de la DTR, que resulta en desarrollo de TdP cuando la

dispersión alcanza el umbral de reentrada. Este umbral disminuye mientras la DPA y la refractariedad se reducen.

¿La DTR tiene un papel en la TV polimórfica catecolaminérgica?

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es otro síndrome hereditario de muerte súbita. La TVPC es un trastorno hereditario raro, autosómico dominante o recesivo, que afecta predominantemente a niños o adolescentes con corazones estructuralmente normales. Se caracteriza por taquicardia ventricular bidireccional (TVBi), TV polimórfica (TVP) y un alto riesgo de muerte súbita cardíaca (30-50% entre los 20 a 30 años de edad)^{178,179}. Estudios genéticos moleculares recientes han identificado mutaciones en genes que codifican el receptor de la rianodina 2 cardíaca (RyR2) o calsecuestrina 2 (CASQ2) en pacientes con este fenotipo¹⁸⁰⁻¹⁸³. Las mutaciones en RyR2 causan TVPC autosómica dominante, mientras que las mutaciones en CASQ2 son responsables de las formas recesivas o autosómicas dominantes de TVPC.

Varias líneas de evidencias han implicado la actividad gatillada (AG) inducida por post-despolarizaciones tardías (PDT) en el desarrollo de TV monomórfica o bidireccional en pacientes con este síndrome. Los mecanismos celulares que subyacen a los diversos fenotipos del ECG, y la transición de TV monomórfica a TV o FV polimórfica se elucidaron recientemente con la ayuda de la preparación en cuña del ventrículo izquierdo perfundido coronario¹⁸⁴. La cuña se expuso a una dosis baja de cafeína para imitar homeostasis deficiente del calcio encontrada en condiciones que predisponen la TVPC. La combinación de isoproterenol y cafeína llevó al desarrollo de AG inducida por PDT en el epicardio, endocardio o región M. La migración de la

fuelle de actividad ectópica fue responsable por la transición de TV monomórfica a polimórfica lenta. La alternancia de fuentes epicárdicas y endocárdicas de actividad ectópica origina TV bidireccional. Sería de esperarse que la TV monomórfica, bidireccional y polimórfica lenta inducida por actividad gatillada fuera bien tolerada hemodinámicamente, por la frecuencia relativamente lenta de estos ritmos, y no es probable que sea la causa de muerte súbita en estos síndromes.

La ectopia epicárdica y la TV se asociaron con intervalo Tp-Te aumentado y dispersión transmural de repolarización por inversión de la secuencia normal de activación transmural. El aumento de TDR fue suficiente para crear el sustrato para la reentrada y la estimulación eléctrica programada indujo TV polimórfica rápida que sería de esperarse resultaría en compromiso hemodinámico¹⁸⁴. De este modo, incluso en un síndrome en el que la arritmogénesis tradicionalmente se atribuye a AG, la muerte súbita puede deberse a la amplificación de DTR, originando TV/FV reentrante.

Referencias

1. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res.* 1991;69:1427-1449.
2. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego JM, Saffitz J, Thomas GP. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1124-1152.
3. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res.* 1988;62:116-126.
4. Liu DW, Gintant GA, Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1993;72:671-687.
5. Furukawa T, Myerburg RJ, Furukawa N, Bassett AL, Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ Res.* 1990;67:1287-1291.
6. Fedida D, Giles WR. Regional variations in action potentials and transient outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle. *J Physiol (Lond).* 1991;442:191-209.

7. Clark RB, Bouchard RA, Salinas-Stefanon E, Sanchez-Chapula J, Giles WR. Heterogeneity of action potential waveforms and potassium currents in rat ventricle. *Cardiovasc Res.* 1993;27:1795-1799.
8. Wettwer E, Amos GJ, Posival H, Ravens U. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res.* 1994;75:473-482.
9. Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P, Steinbeck G. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation.* 1996;93:168-177.
10. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{to} and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol.* 1996;271:H548-H561.
11. Volders PG, Sipido KR, Carmeliet E, Spatjens RL, Wellens HJ, Vos MA. Repolarizing K^+ currents I_{TO1} and I_K s are larger in right than left canine ventricular midmyocardium. *Circulation.* 1999;99:206-210.
12. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res.* 1991;68:1729-1741.
13. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiologic properties of epicardium, midmyocardium and endocardium: *In vitro* and *in vivo* correlations. *Circulation.* 1996;94:1981-1988.

14. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. *Circ Res.* 1995;76:351-365.
15. Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am J Physiol.* 2001;281:H689-H697.
16. Zygmunt AC, Goodrow RJ, Antzelevitch C. I(NaCa) contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H1671-H1678.
17. Brahmajothi MV, Morales MJ, Reimer KA, Strauss HC. Regional localization of ERG, the channel protein responsible for the rapid component of the delayed rectifier, K⁺ current in the ferret heart. *Circ Res.* 1997;81:128-135.
18. Cordeiro JM, Greene L, Heilmann C, Antzelevitch D, Antzelevitch C. Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1471-H1479.
19. Banyasz T, Fulop L, Magyar J, Szentandrassy N, Varro A, Nanasi PP. Endocardial versus epicardial differences in L-type calcium current in canine ventricular myocytes studied by action potential voltage clamp. *Cardiovasc Res.* 2003;58:66-75.
20. Wang HS, Cohen IS. Calcium channel heterogeneity in canine left ventricular myocytes. *J Physiol.* 2003;547:825-833.

21. Antzelevitch C, Dumaine R. Electrical heterogeneity in the heart: Physiological, pharmacological and clinical implications. In: Page E, Fozzard HA, Solaro RJ, eds. *Handbook of Physiology. Section 2 The Cardiovascular System*. New York: Oxford University Press; 2001:654-692.
22. Burashnikov A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiologic response of four canine ventricular cell types to α_1 -adrenergic agonists. *Cardiovasc Res*. 1999;43:901-908.
23. Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially-perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*. 1998;98:1921-1927.
24. Sicouri S, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6:591-603.
25. Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:824-837.
26. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:259-277.
27. Stankovicova T, Szilard M, De Scheerder I, Sipido KR. M cells and transmural heterogeneity of action potential configuration in myocytes from the left ventricular wall of the pig heart. *Cardiovasc Res*. 2000;45:952-960.

28. Sicouri S, Antzelevitch C. Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cell (M cells) in the canine heart: Quinidine and Digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993;4:48-58.
29. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:185-192.
30. Weissenburger J, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Transmural heterogeneity of ventricular repolarization under baseline and long QT conditions in the canine heart *in vivo*: Torsades de Pointes develops with halothane but not pentobarbital anesthesia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:290-304.
31. Sicouri S, Quist M, Antzelevitch C. Evidence for the presence of M cells in the guinea pig ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:503-511.
32. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M. Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am J Physiol.* 1998;275:H369-H377.
33. Rodriguez-Sinovas A, Cinca J, Tapias A, Armadans L, Tresanchez M, Soler-Soler J. Lack of evidence of M-cells in porcine left ventricular myocardium. *Cardiovasc Res.* 1997;33:307-313.
34. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing Torsade de Pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1997;96:2038-2047.

35. El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res.* 1996;79:474-492.
36. Weirich J, Bernhardt R, Loewen N, Wenzel W, Antoni H. Regional- and species-dependent effects of K⁺-channel blocking agents on subendocardium and mid-wall slices of human, rabbit, and guinea pig myocardium. *Pflugers Arch.* 1996;431:R 130 Abstract.
37. Burashnikov A, Antzelevitch C. Acceleration-induced action potential prolongation and early afterdepolarizations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:934-948.
38. Shimizu W, McMahon B, Antzelevitch C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsade de pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:156-164.
39. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long QT syndrome: Effects of b-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and Torsade de Pointes. *Circulation.* 1998;98:2314-2322.
40. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under Long QT conditions. *Circulation.* 1999;99:1499-1507.
41. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation.* 1998;98:1928-1936.

42. Balati B, Varro A, Papp JG. Comparison of the cellular electrophysiological characteristics of canine left ventricular epicardium, M cells, endocardium and Purkinje fibres. *Acta Physiol Scand.* 1998;164:181-190.
43. McIntosh MA, Cobbe SM, Smith GL. Heterogeneous changes in action potential and intracellular Ca²⁺ in left ventricular myocyte sub-types from rabbits with heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;45:397-409.
44. Janse MJ, Sosunov EA, Coronel R, Opthof T, Anyukhovskiy EP, de Bakker JM, Plotnikov AN, Shlapakova IN, Danilo P, Jr., Tijssen JG, Rosen MR. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory. *Circulation.* 2005;112:1711-1718.
45. Antzelevitch C. The M cell. Invited Editorial Comment. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 1997;2:73-76.
46. Cohen IS, Giles WR, Noble D. Cellular basis for the T wave of the electrocardiogram. *Nature.* 1976;262:657-661.
47. Schwartz PJ. The idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J.* 1985;109:399-411.
48. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer JW, Hall WJ, Weitkamp LR, Vincent GM, Garson A, Robinson JL, Benhorin J, Choi S. The Long QT Syndrome: Prospective Longitudinal Study of 328 Families. *Circulation.* 1991;84:1136-1144.

49. Zipes DP. The long QT interval syndrome: A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1991;84:1414-1419.
50. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson DL, Li ZZ, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:805-811.
51. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, Song LS, Haurogne K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, Le Marec H, Bennett V. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003;421:634-639.
52. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, Donaldson MR, Iannaccone ST, Brunt E, Barohn R, Clark J, Deymeer F, George AL Jr, Fish FA, Hahn A, Nitu A, Ozdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Wolfe G, Fu YH, Ptacek LJ. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001;105:511-519.
53. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *HERG* mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803.
54. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, Van Raay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, De Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17-23.

55. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress I_{Ks} function. *Nat Genet.* 1997;17:338-340.
56. Ye B, Tester DJ, Vatta M, Makielski JC, Ackerman MJ. AB1-1: Molecular and functional characterization of novel cav3-encoded caveolin-3 mutations in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2006;3:S1 Abstract.
57. Domingo AM, Kaku T, Tester DJ, Torres PI, Itty A, Ye B, Valdivia CR, Makielski JC, Quintero SC, Luna TT, Ackerman MJ. AB16-6: Sodium channel β_4 subunit mutation causes congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2006;3:S34 Abstract.
58. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119:19-31.
59. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside.* 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000:597-615.
60. 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.

61. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left Cardiac Sympathetic Denervation in the Management of High-Risk Patients Affected by the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2004;1826-1833.
62. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43:1-45.
63. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;42:270-283.
64. Sipido KR, Volders PG, De Groot SH, Verdonck F, Van de WF, Wellens HJ, Vos MA. Enhanced Ca(2+) release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis. *Circulation*. 2000;102:2137-2144.
65. Volders PG, Sipido KR, Vos MA, Spatjens RL, Leunissen JD, Carmeliet E, Wellens HJ. Downregulation of delayed rectifier K(+) currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation*. 1999;100:2455-2461.
66. Undrovinas AI, Maltsev VA, Sabbah HN. Repolarization abnormalities in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure: role of sustained inward current. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:494-505.
67. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation*. 1998;98:2545-2552.

68. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing Predictors of drug-induced Torsade de Pointes. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24:619-625.
69. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the Long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:43-51.
70. Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of a K(+) Channel Opener to Reduce Transmural Dispersion of Repolarization and Prevent Torsade de Pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 Models of the Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2000;102:706-712.
71. Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *Eur Heart J.* 2001;Supplements 3:K-2-K-16.
72. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm.* 2006;3:328-335.
73. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:778-786.
74. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Gainullin RZ, Rosen MR. The controversial M cell. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:244-260.
75. Crampton RS. Preeminence of the left stellate ganglion in the long Q-T syndrome. *Circulation.* 1979;59:769-778.
76. Ali RH, Zareba W, Moss A, Schwartz PJ, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Towbin JA, Hall WJ, Robinson JL, Andrews ML, Zhang L, Timothy K, Medina A. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-

- related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 2000;85:457-461.
77. Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura S, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J.* 2002;23:975-983.
78. 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;103:89-95.
79. Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A:DeltaKPQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6:153-158.
80. Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2001;50:224-231.
81. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Thomas GP. Electrophysiologic effects of ranolazine: A novel anti-anginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation.* 2004;110:904-910.

82. Wu L, Shryock JC, Song Y, Li Y, Antzelevitch C, Belardinelli L. Antiarrhythmic Effects of Ranolazine in a Guinea Pig in Vitro Model of Long-QT Syndrome. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310:599-605.
83. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, Fraser H, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Scornik FS, Perez GJ. Electrophysiologic Properties and Antiarrhythmic Actions of A Novel Anti-Anginal Agent. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2004;9 Suppl 1:S65-S83.
84. Antzelevitch C, Belardinelli L. The role of sodium channel current in modulating transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17 Suppl 1:S79-S85.
85. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Liao Q, Holm M, Olsson B, Yuan S. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm.* 2005;2:162-169.
86. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1369-1378.
87. Lubinski A, Lewicka-Nowak E, Kempa M, Baczynska AM, Romanowska I, Swiatecka G. New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. *PACE.* 1998;21:172-175.
88. Wolk R, Stec S, Kulakowski P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clinical Invest.* 2001;31:293-301.

89. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:911-919.
90. Frederiks J, Swenne CA, Kors JA, van Herpen G, Maan AC, Levert JV, Schalijs MJ, Bruschke AV. Within-subject electrocardiographic differences at equal heart rates: role of the autonomic nervous system. *Pflugers Arch.* 2001;441:717-724.
91. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, Itoh H, Iwaki T, Oe K, Konno T, Mabuchi H. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol.* 2002;25:335-339.
92. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2003;107:838-844.
93. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, Mikami Y, Adachi T, Ryu S, Miyata A, Katagiri T. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol.* 2004;37:191-200.
94. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:671-676.

95. Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Cisapride-induced Transmural Dispersion of Repolarization and Torsade de Pointes in the Canine Left Ventricular Wedge Preparation During Epicardial Stimulation. *Circulation*. 2003;108:1027-1033.
96. Antzelevitch C. Drug-induced Channelopathies. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. 4th ed. New York: W.B. Saunders; 2004:151-157.
97. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti MC, Roden DM, Priori SG, Ruskin JN, Lipicky RJ, Cantilena LR. Drug-induced Torsade de Pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:475-495.
98. Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2005;2:S9-S15.
99. Sicouri S, Moro S, Litovsky SH, Elizari MV, Antzelevitch C. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:1269-1279.
100. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, De Groot SH, Leunissen JD, Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens HJ, Vos MA. Chronic Amiodarone evokes no Torsade de Pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2001;104:2722-2727.
101. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94:99-102.

102. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Antzelevitch C, Osbakken M, Bjerregaard P. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals. *Cardiac Electrophysiol Rev.* 2002;6:49-53.
103. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003;108:965-970.
104. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro JM, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerchicoff A, Bianchi F, Giustetto C., Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden Death associated with Short QT-Syndrome linked to Mutations in HERG. *Circulation.* 2003;109:30-35 .
105. Bellocq C, van Ginneken A, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, Baro I, Wilde AAM. A molecular and pathophysiological substrate for the short QT interval syndrome. *Circulation.* 2004;In press.
106. Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified Transmural Dispersion of Repolarization as the Basis for Arrhythmogenesis in a Canine Ventricular-Wedge Model of Short-QT Syndrome. *Circulation.* 2004;110:3661-3666.
107. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996;93:372-379.
108. Clements SD, Hurst JW. Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am J Cardiol.* 1972;29:729-734.

109. Thompson R, Rich J, Chmelik F, Nelson WL. Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia. *J Electrocardiol.* 1977;10:67-70.
110. RuDusky BM. The electrocardiogram in hypothermia-the J wave and the Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;93:671-672.
111. Kraus F. Ueber die wirkung des kalziums auf den kreislauf. *Dtsch Med Wochenschr.* 1920;46:201-203.
112. Sridharan MR, Horan LG. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am J Cardiol.* 1984;54:672-673.
113. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, Nesterenko VV, Liu DW, Di Diego JM. Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: Physiological and clinical implications. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995:228-245.
114. Zicha S, Xiao L, Stafford S, Cha TJ, Han W, Varro A, Nattel S. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. *J Physiol.* 2004;561:735-748.
115. Rosati B, Pan Z, Lypen S, Wang HS, Cohen I, Dixon JE, McKinnon D. Regulation of KChIP2 potassium channel beta subunit gene expression underlies the gradient of transient outward current in canine and human ventricle. *J Physiol.* 2001;533:119-125.
116. Costantini DL, Arruda EP, Agarwal P, Kim KH, Zhu Y, Zhu W, Lebel M, Cheng CW, Park CY, Pierce SA, Guerchicoff A, Pollevick GD, Chan TY, Kabir MG, Cheng SH, Husain M, Antzelevitch C, Srivastava D, Gross GJ, Hui CC, Backx PH, Bruneau BG. The

- Homeodomain Transcription Factor *Irx5* Establishes the Mouse Cardiac Ventricular Repolarization Gradient. *Cell*. 2005;123:347-358.
117. Takano M, Noma A. Distribution of the isoprenaline-induced chloride current in rabbit heart. *Pflugers Arch*. 1992;420:223-226.
 118. Zygmunt AC. Intracellular calcium activates chloride current in canine ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1994;267:H1984-H1995.
 119. Eagle K. Images in clinical medicine. Osborn waves of hypothermia. *N Engl J Med*. 1994;10:680.
 120. Emslie-Smith D, Sladden GE, Stirling GR. The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia. *Br Heart J*. 1959;21:343-351.
 121. Osborn JJ. Experimental hypothermia: respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*. 1953;175:389-398.
 122. Sridharan MR, Johnson JC, Horan LG, Sohl GS, Flowers NC. Monophasic action potentials in hypercalcemic and hypothermic "J" waves-a comparative study. *Am Fed Clin Res*. 1983;31:219.
 123. Di Diego JM, Antzelevitch C. High $[Ca^{2+}]$ -induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry. *Circulation*. 1994;89:1839-1850.
 124. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-1396.

125. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asia. *Am J Cardiol.* 1997;79(6A):10-11.
126. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002;11:337-345.
127. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schultze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998;392:293-296.
128. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, Starmer CF, Memmi M, Napolitano C, Priori SG. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest.* 2002;110:1201-1209.
129. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside.* Oxford: Blackwell Futura; 2005.
130. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko VV, Nesterenko DV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res.* 1999;85:803-809.
131. Saura D, Garcia-Alberola A, Carrillo P, Pascual D, Martinez-Sanchez J, Valdes M. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *PACE.* 2002;25:856-859.

132. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, Garcia F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *PACE*. 2002;25:1646-1648.
133. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and the Brugada Syndrome. *PACE*. 2002;25:1537-1539.
134. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:407-411.
135. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation*. 2003;57:315-317.
136. Dinckal MH, Davutoglu V, Akdemir I, Soydinc S, Kirilmaz A, Aksoy M. Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome: fatal electrical storm. *Europace*. 2003;5:257-261.
137. Patruno N, Pontillo D, Achilli A, Ruggeri G, Critelli G. Electrocardiographic pattern of Brugada syndrome disclosed by a febrile illness: clinical and therapeutic implications. *Europace*. 2003;5:251-255.
138. Peng J, Cui YK, Yuan FH, Yi SD, Chen ZM, Meng SR. [Fever and Brugada syndrome: report of 21 cases.]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005;25:432-434.
139. Dulu A, Pastores SM, McAleer E, Voigt L, Halpern NA. Brugada electrocardiographic pattern in a postoperative patient. *Crit Care Med*. 2005;33:1634-1637.

140. Aramaki K, Okumura H, Shimizu M. Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome Fever and chest pain in Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2005;103:338-339.
141. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C, Borggrefe M, Haverkamp W. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat.* 2003;21:651-652.
142. Hong K, Guerchicoff A, Pollevick GD, Oliva A, Dumaine R, de Zutter M., Burashnikov E, Wu YS, Brugada J, Brugada P, Brugada R. Cryptic 5' splice site activation in SCN5A associated with Brugada syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:555-560.
143. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA. Common Sodium Channel Promoter Haplotype in Asian Subjects Underlies Variability in Cardiac Conduction. *Circulation.* 2006;113:338-344.
144. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, Angelilli A, Villanueva F, McNamara DM, London B. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation.* 2002;105:707-713.
145. London B, Sanyal S, Michalec M, Pfahnl AE, Shang LL, Kerchner BS, Lagana S, Aleong RG, Mehdi H, Gutmann R, Weiss R, Dudley SC. AB16-1: A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2006;3:S32 Abstract.

146. Litovsky SH, Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: Role of the transient outward current. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1053-1066.
147. Kilborn MJ, Fedida D. A study of the developmental changes in outward currents of rat ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)*. 1990;430:37-60.
148. Furukawa Y, Akahane K, Ogiwara Y, Chiba S. K⁺-Channel Blocking and Anti-Muscarinic Effects of a Novel Piperazine Derivative, INO 2628, on the Isolated Dog Atrium. *Eur J Pharm*. 1991;193:217-222.
149. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res*. 1996;32:593-603.
150. Di Diego JM, Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation*. 1993;88:1177-1189.
151. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 Reentry? *Circulation*. 1993;87:562-572.
152. Di Diego JM, Antzelevitch C. High [Ca²⁺]-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry. *Circulation*. 1994;89:1839-1850.
153. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, Di Diego JM, Nesterenko VV, Liu DW, Roubache JF, Zygmunt AC, Zhang ZQ, Iodice A. Clinical implications of electrical heterogeneity in the

- heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M, and endocardial cells. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. *Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Management*. Baltimore, MD: William & Wilkins; 1995:88-107.
154. Kalla H, Yan GX, Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:95-98.
 155. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:401-409.
 156. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, Hosono H, Shibata A. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J*. 1993;126:1473-1474.
 157. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Niwano S, Kusano Y, Naitoh N, Shibata A, Tohjoh T, Ueda Y, Joho K. An attempt at electrical catheter ablation of the arrhythmogenic area in idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J*. 1992;123:257-260.
 158. Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SI, Gessler JE. Recurrent syncope in a patient with prominent J-wave. *Am Heart J*. 1994;127:1426-1430.
 159. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia: Role of the transient outward current. *Circulation*. 1993;88:2903-2915.

160. Thomsen PE, Joergensen RM, Kanters JK, Jensen TJ, Haarbo J, Hagemann A, Vestergaard A, Saermark K. Phase 2 reentry in man. *Heart Rhythm*. 2005;2:797-803.
161. Antzelevitch C. *In vivo* human demonstration of phase 2 reentry. *Heart Rhythm*. 2005;2:804-806.
162. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res*. 1990;67:615-627.
163. Krishnan SC, Antzelevitch C. Sodium channel block produces opposite electrophysiological effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ Res*. 1991;69:277-291.
164. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1061-1070.
165. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:698-701.
166. Fish JM, Antzelevitch C. Role of Sodium and Calcium Channel Block in Unmasking the Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:210-217.
167. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, De Groot IK, Wilde AA, Tan HL. Delay in Right Ventricular Activation Contributes to Brugada Syndrome. *Circulation*. 2004;1272-1277.

168. Antzelevitch C, Fish J, Di Diego JM. Cellular mechanisms underlying the Brugada syndrome. In: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, eds. *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*. Oxford: Blackwell Futura; 2004:52-77.
169. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:268-272.
170. Antzelevitch C. The Brugada Syndrome: Diagnostic Criteria and Cellular Mechanisms. *Eur Heart J*. 2001;22:356-363.
171. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:5-15.
172. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation*. 1999;100:1660-1666.
173. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:408-414.
174. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Perez Riera AR. Brugada Syndrome. A Decade of Progress. *Circ Res*. 2002;91:1114-1119.
175. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:330-334.

176. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1993;72:631-650.
177. Asano Y, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J. Optical mapping of drug-induced polymorphic arrhythmias and torsade de pointes in the isolated rabbit heart. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:831-842.
178. 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;91:1512-1519.
179. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Heikkila P, Paavonen T, Kainulainen K, Kere J, Keto P, Kontula K, Toivonen L. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2035-2042.
180. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002;106:69-74.
181. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 2001;103:196-200.
182. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmbhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K. Mutations of the

- cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:485-490.
183. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da Costa A, Sebillon P, Mannens MM, Wilde AA, Guicheney P. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2002;91:e21-e26.
184. Nam G-B, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2005;111:2727-2733.
185. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006;259:48-58.

Figura 1

Figura 1. Mecanismo celular propuesto para el desarrollo de Torsade de Pointes en síndrome de QT prolongado.

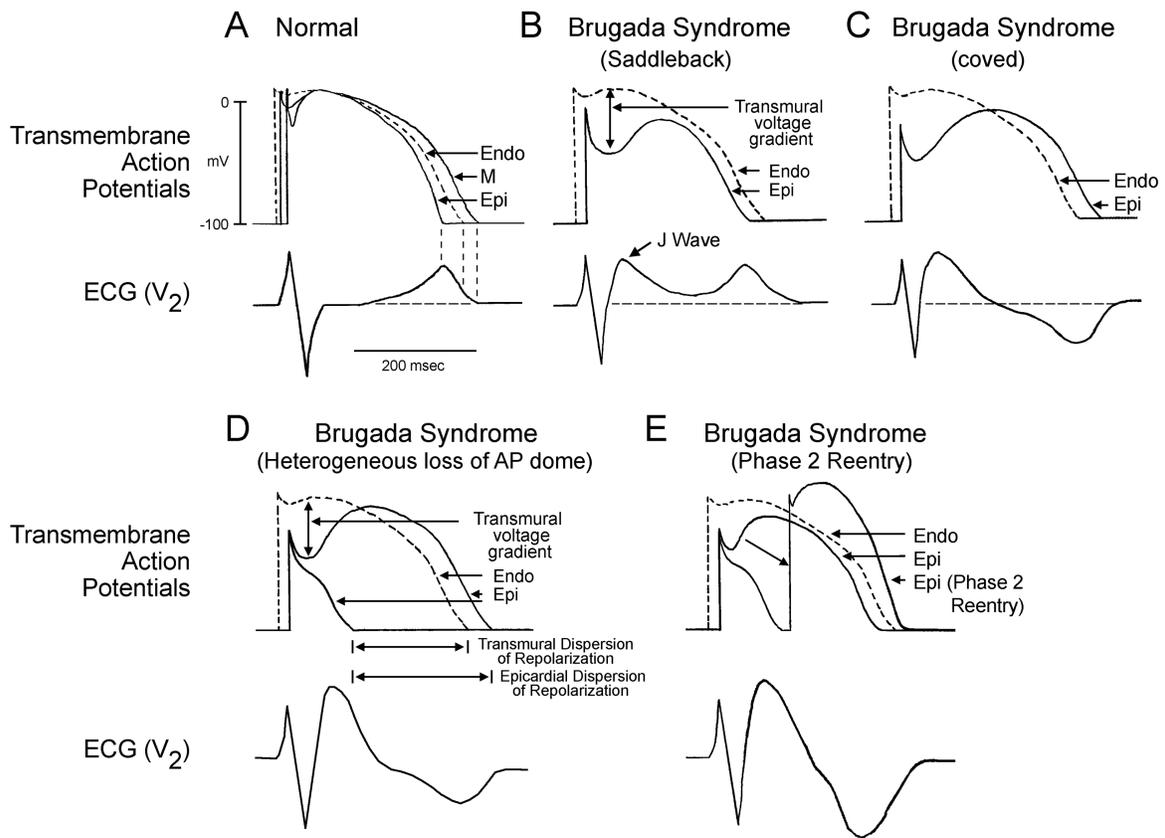


Figura 2

Figura 2. Representación esquemática de los cambios en el potencial de acción epicárdico del ventrículo derecho que se proponen como la causa subyacente de la manifestación electrocardiográfica del síndrome de Brugada. Modificado de ¹⁶⁹, con permiso.

Brugada Syndrome

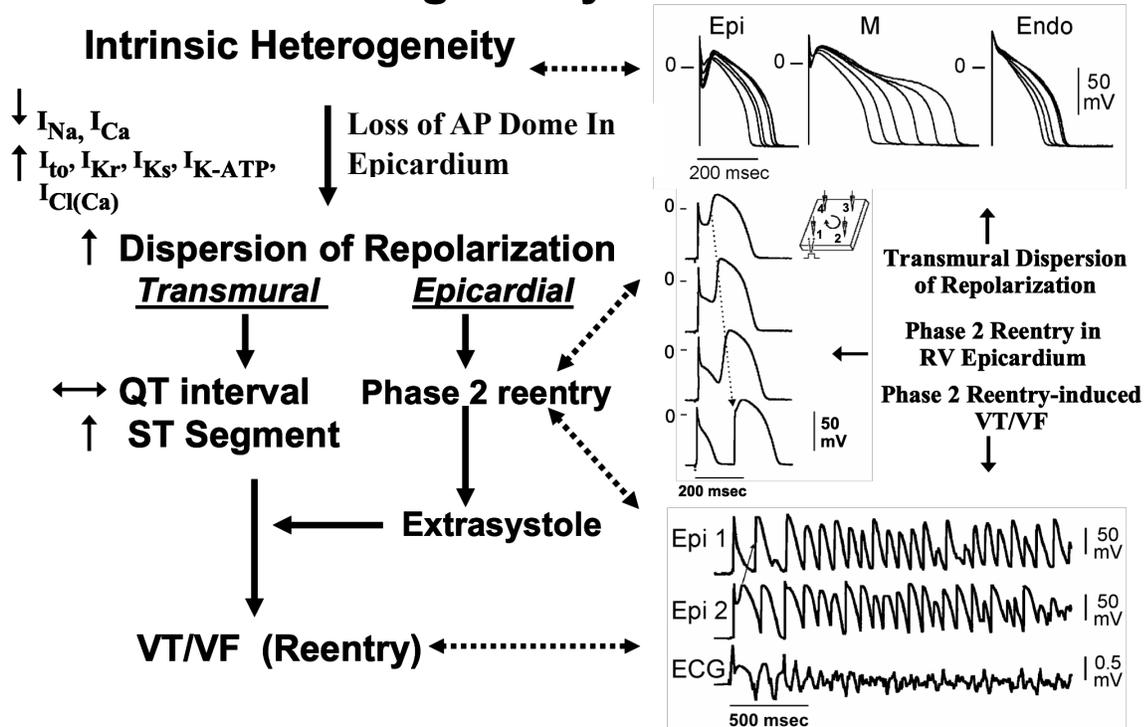


Figura 3

Figura 3. Mecanismo propuesto para el síndrome de Brugada. Un cambio en el equilibrio de las corrientes sirve para amplificar las heterogeneidades existentes al causar pérdida del domo del potencial de acción en algunos sitios epicárdicos, pero no endocárdicos. Se desarrolla una ventana vulnerable como resultado de dispersión de repolarización y refractariedad dentro del epicardio así como a través de la pared. La dispersión epicárdica lleva al desarrollo de reentrada de fase 2, que provee la extrasístole que captura la ventana vulnerable e inicia TV/FV mediante un mecanismo de reentrada con movimiento circular. Modificado de ¹⁷⁰, con permiso.

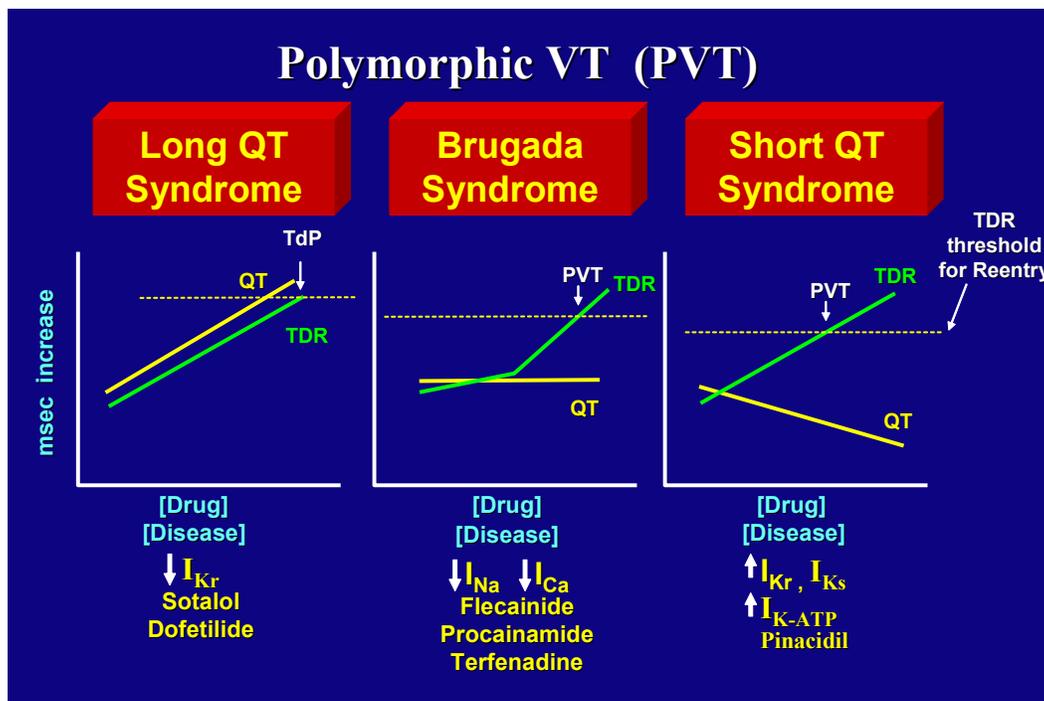


Figura 4

Figura 4. Papel de la dispersión transmural de repolarización (DTR) en la muerte súbita inducida por canalopatía. En el síndrome de QT prolongado, el QT aumenta como una función de la enfermedad o de la concentración de la droga. En el síndrome de Brugada, permanece principalmente sin cambios y en el síndrome de QT corto, el intervalo QT disminuye como una función de la enfermedad de la droga. Los tres síndromes tienen en común la capacidad de amplificar la DTR, que resulta en el desarrollo de TdP cuando la dispersión alcanza el umbral de reentrada. El umbral de reentrada disminuye mientras la DPA y la refractariedad se reducen. De 185. Con permiso.