

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA

J. MAURICIO ARCE¹, FRANCISCO FEMENÍA²

RESUMEN

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es una canalopatía poco frecuente pero con alta mortalidad, debida a la mutación de los genes RYR2 y CASQ2 que provocan una liberación incrementada de calcio desde el retículo endoplasmático, originando posdespolarizaciones que ante estímulos adrenérgicos desencadenan taquicardia ventricular.

Los afectados con esta patología suelen comenzar a tener síntomas en la niñez o adolescencia, presentando síncope relacionado al estrés psíquico o al ejercicio físico. El electrocardiograma basal de los portadores de la enfermedad suele ser normal, con un intervalo QT corregido sin alteraciones, presentándose en algunas ocasiones bradicardia sinusal; tampoco presentan alteraciones estructurales en los métodos de imágenes.

Cuando los individuos son sometidos a estrés emocional, y especialmente a esfuerzo físico superando una frecuencia cardíaca de 120-130 latidos por minuto, empiezan a presentar actividad ectópica ventricular, para desarrollar posteriormente taquicardia bidireccional, que degenerará en taquicardia polimórfica y fibrilación ventricular.

Los métodos de diagnóstico más útiles ante la sospecha de esta enfermedad suelen ser el Holter de 24 horas, con el que se pueden ver arritmias ventriculares sostenidas y no sostenidas, la prueba de esfuerzo, en la cual frecuentemente se desencadena la taquicardia ventricular polimórfica, y el estudio electrofisiológico con infusión de isoproterenol.

El tratamiento farmacológico se basa principalmente en el empleo de betabloqueantes. El implante de cardioversor/defibrilador (CDI) debe realizarse en quienes fracasa el tratamiento con betabloqueantes, o para prevención secundaria.

La denervación simpática izquierda cardíaca puede ser una buena opción terapéutica en pacientes con múltiples descargas del CDI o con fracaso de otros tratamientos.

Palabras clave: canalopatías, mutación, taquicardia ventricular polimórfica, catecolaminas, muerte súbita.

ABSTRACT

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is a rare channelopathy but with high mortality. It is due to mutation in genes CASQ2 and RYR2 and it causes increased calcium release from the endoplasmic reticulum causing afterdepolarizations and originating ventricular tachycardia secondary to adrenergic stimuli.

Those affected with this disease usually start having symptoms in childhood or adolescence developing syncope related to stress or exercise.

The baseline electrocardiogram is usually normal with a QTc interval unchanged, sometimes with sinus bradycardia. There are no structural alterations in cardiac echocardiography.

When the patients are subjected to emotional stress and particularly to physical activity, after reaching a heart rate of 120-130 bpm, they start presenting ventricular ectopic activity to further develop bidirectional tachycardia that degenerates into polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation.

The most useful diagnostic methods are: 24-hour electrocardiograms where you can see sustained and non-sustained ventricular arrhythmias; stress test in which you get to trigger polymorphic ventricular tachycardia; and electrophysiology study with isoproterenol infusion.

The pharmacological treatment is mainly beta blockers.

Implantation of cardioverter defibrillator (ICD) should be performed in patients with treatment failure or as secondary prevention.

Left cardiac sympathetic denervation may be a good therapeutic option for patients with multiple ICD discharges or when other treatments have failed.

Keywords: Channelopathies, mutation, polymorphic ventricular tachycardia, catecholamines, sudden death.

REVISTA CONAREC 2016;32(134):083-087 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una rara canalopatía de origen genético que produce síncope y muerte súbita cardíaca¹. Esta enfermedad está caracterizada por: corazón estructuralmente normal, taquicardia ventricular (TV) polimórfica o bidireccional inducida por catecolaminas y desencadenada por ejercicio físico

o estrés emocional en ausencia de enfermedad cardíaca estructural, y con electrocardiograma basal e intervalo QT normales¹⁻⁴.

Inicialmente la TV bidireccional se asoció a casos de intoxicación digitalica⁵ hasta que en el año 2001 casi simultáneamente Priori^{6,7} y Lahat⁸ demostraron que la mutación de los genes del receptor de rianodina y del gen de la calsecuestrina cardíaca eran responsables de la ocurrencia de esta entidad no asociada a fármacos, probando que dichas mutaciones constituían el sustrato genético de la TVPC.

GENÉTICA

Las mutaciones en los genes RYR2 y CASQ2 provocan una liberación incrementada de calcio desde el retículo endoplasmático originando posdespolarizaciones tardías, que ante estímulos adrenérgicos aumentan en intensidad y pueden desencadenar arritmias ventriculares^{9,10}.

La mutación más prevalente causante de esta enfermedad es la del gen RYR2 que codifica el receptor cardíaco de la rianodina; se ha encontrado en el 55 a 60 % de los pacientes afectados clínicamente (9), y se han descrito más de 70 mutaciones diferentes.

1. Cardiólogo Electrofisiólogo, Hospital de la Caja Petrolera de Salud. La Paz, Bolivia.

2. Cardiólogo Electrofisiólogo, Servicio de Cardiología, Santa Clara Red de Clínicas. Mendoza, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. José Mauricio Arce Carreón | Hospital Petrolero de La Paz, Calle 8 de Obrajes, esquina Costanera s/n. CP 12087 La Paz, Bolivia | marcecarreon@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/01/2016 | Aceptado: 23/01/2016

Tabla 1. Mutaciones genéticas causantes de taquicardia ventricular catecolaminérgica.

Variante	Cromosoma	Gen	Proteína	Patrón hereditario
TVPC1	1q42-43	RYR2	Cardiac RYR	AD
TVPC2	1p11.13.3	CASQ2	Calsequestrin	AR
TVPC3	7p14-p22	?	?	AR

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. Adaptado de: Pérez-Riera, et al, Rev Fed Arg Cardiol 2010;39:69-80 (cita n° 10).

La mutación de este gen está asociada a la forma autosómica dominante, que se localiza en el cromosoma 1 (1q42-43)^{10,11} y se denomina TVPC1. El receptor rianodínico regula la liberación del calcio desde el retículo citoplasmático (RCT) durante la fase de meseta del potencial de acción.

La otra forma es recesiva asociada con mutaciones homocigóticas en el gen de calsequestrina (CASQ2), también localizada en el cromosoma 1 (1p11.13.3); esta mutación se da en el 1 al 2% y se ha denominado TVPC2¹⁰⁻¹³.

La calsequestrina es crucial en la regulación del calcio intracelular, constituye el mayor reservorio de este ion en el RCT y es también un modulador activo de su liberación a través del receptor de rianodina, el que entre otros factores es regulado por los valores de calcio en el interior del RCT. Cuando la capacidad de la calsequestrina para almacenar calcio disminuye, la cantidad de moléculas libres de este se incrementa, hecho que determina la activación prematura del receptor de rianodina, que dejará escapar al calcio durante la diástole.

En el año 2007¹⁴ se detectó una forma autosómica recesiva de TVPC estudiando el cromosoma 7 p14-p22, pero el gen implicado no ha sido identificado todavía; a este tipo se lo ha denominado TVPC3.

Todos los tipos de mutaciones producen una sobrecarga plasmática de calcio durante la diástole que aumenta la acción de las catecolaminas circulantes y, por un mecanismo de posdespolarizaciones tardías y actividad desencadenada, genera arritmias ventriculares polimórficas que pueden eventualmente degenerar en fibrilación ventricular.

En la **Tabla 1** se puede ver el resumen de las diferentes mutaciones causantes de la TVPC.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas inician usualmente en la niñez o la adolescencia^{2,4}. La edad más frecuente de comienzo es los 7-9 años, aunque han sido reportados casos con inicio más tardío^{2,15}.

La principal característica de esta entidad es la ocurrencia de síncope en ejercicio o relacionado a estrés emocional^{1,2,4,9}. Algunas veces el debut de la patología es la muerte súbita sin síncope previos¹⁶. También pueden presentarse palpitaciones, mareos y convulsiones². Aproximadamente el 30% de los pacientes tiene historia familiar de síncope, convulsiones o muerte súbita desencadenada por estrés y/o ejercicio¹⁷. El corazón en los portadores de TVPC es estructuralmente normal^{2,4,7,9}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La estenosis aórtica, la miocardiopatía dilatada obstructiva, la cardiopatía isquémica o los trastornos de conducción auriculoventricular pueden producir también síncope relacionado con actividad física². Muchos pacientes con TVPC han sido inicialmente catalogados como

portadores de síncope vasovagales, por lo cual es importante hacer el diagnóstico diferencial con esta condición; en el caso del síncope vasovagal, este se presenta generalmente después del ejercicio y no durante él, y no se observan arritmias ventriculares sostenidas durante la prueba de esfuerzo².

La taquicardia ventricular bidireccional se ha descrito también asociada a intoxicación digitalica⁵, parálisis periódica hipokalémica, miocarditis, enfermedad de arterias coronarias, tumores cardíacos metastásicos y miocardiopatía dilatada no isquémica¹.

Las principales canalopatías con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial de TVPC son el síndrome de QT largo tipo 1, en el que también se presenta síncope desencadenado por actividad física, y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS

En los portadores de TVPC se pueden observar las siguientes características electrocardiográficas.

- **Frecuencia cardíaca:** se observa tendencia a la bradicardia de base, en ausencia de efecto de drogas bradicardizantes^{10,18}.
- **Ritmo:** la regla es que presenten ritmo sinusal en el electrocardiograma (ECG) de base.
- **Intervalo QTc:** normal en reposo^{9,18}.
- **Alternancia de la onda U:** se observa en las siguientes circunstancias¹⁰:
 - Después del marcapaseo con frecuencias de 160 lpm.
 - Durante la fase de recuperación después de la prueba de esfuerzo.
 - Siguiendo a una pausa por paro sinusal y a cambios de la onda T.
- **Arritmias:**
 - **Supraventriculares:** eventualmente pueden estar presentes la fibrilación auricular, aleteo auricular, paro auricular y síndrome del nódulo sinusal enfermo¹⁹.
 - **Ventriculares:** las arritmias ventriculares son características de esta enfermedad y están inducidas por el ejercicio en un 100% y por la infusión de catecolaminas (isoproterenol) en un 75%¹⁰; característicamente, no son inducibles por estimulación programada.

En la mayoría de los casos son no sostenidas (72%), pero en el 21% son sostenidas y en el 7% degeneran en fibrilación ventricular. Se originan en el tracto de salida del ventrículo derecho en un 50% de los casos²⁰; otro foco de origen es el sistema His-Purkinje²¹.

La taquicardia bidireccional es considerada la más característica de esta entidad^{1,10}. Es una taquicardia ventricular regular, con un patrón alternante de bloqueo completo de rama derecha e izquierda, con una frecuencia que ronda los 190 latidos por minuto y cambio latido a latido del eje del complejo QRS en 180°, determinando la aparición de dos morfologías de QRS en el plano frontal: un latido muestra eje del QRS entre -60° y -90°, y el siguiente entre +120° y +130°. En la **Figura 1** se muestra un ejemplo de TVPC.

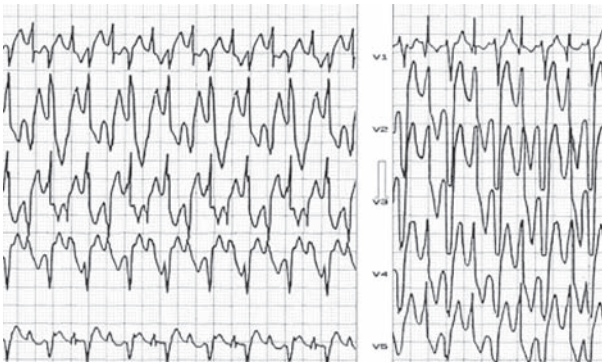


Figura 1. Taquicardia catecolaminérgica bidireccional. En el trazado se evidencia cómo el eje del QRS cambia de latido a latido de -60° a $+120^\circ$ y el complejo QRS muestra patrón de bloqueo de rama izquierda y derecha alternantes de latido a latido.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO

Como se ha mencionado previamente, el electrocardiograma de superficie basal generalmente es normal o presenta bradicardia sinusal, y el intervalo QT corregido es menor de 470 milisegundos².

- **Ecocardiograma:** el corazón es estructuralmente normal^{19,18,22}.
- **Holter de 24 horas:** puede identificar taquicardia bidireccional o salvas de taquicardia ventricular polimórfica en el caso de que el paciente sufra alguna descarga adrenérgica durante el período de monitorización^{1,23}.

Este examen complementario es especialmente útil en pacientes muy sintomáticos y que presentan síncope frecuentes, pacientes cuyos síncope sean desencadenados por estrés emocional y en la evaluación de niños²⁴.

En la **Figura 2** se evidencia un ejemplo de TVPC en estudio de Holter de 24 horas.

- **Prueba de esfuerzo:** es la principal herramienta diagnóstica, permitiendo la reproducción de la arritmia a medida que se incrementa la carga de trabajo; debe ser realizada en un ambiente bien controlado y con disponibilidad de cardiodesfibrilador y equipo de reanimación cardiopulmonar. Usualmente durante la prueba de esfuerzo la actividad ectópica aparece cuando se alcanza un umbral de frecuencia cardíaca entre 110 y 120 latidos por minuto^{2,8,15,23}. Posteriormente se convierte en taquicardia bidireccional para degenerar en taquicardia ventricular polimórfica y por último en fibrilación ventricular. Sumitomo et al. reportaron una prueba de esfuerzo positiva para inducción de TV en el 100% de los pacientes²⁰. Se ha visto también que se pueden presentar frecuentemente arritmias supraventriculares durante la prueba de esfuerzo, que pueden ser seguidas de taquicardia ventricular en algunos casos^{21,25}.
- **Estudio electrofisiológico (EEF):** la estimulación cardíaca convencional induce la TVPC en solo el 11% de los pacientes; este porcentaje aumenta con la infusión de isoproterenol a 31% según Priori⁷, y a 75% según Sumitomo²⁰.

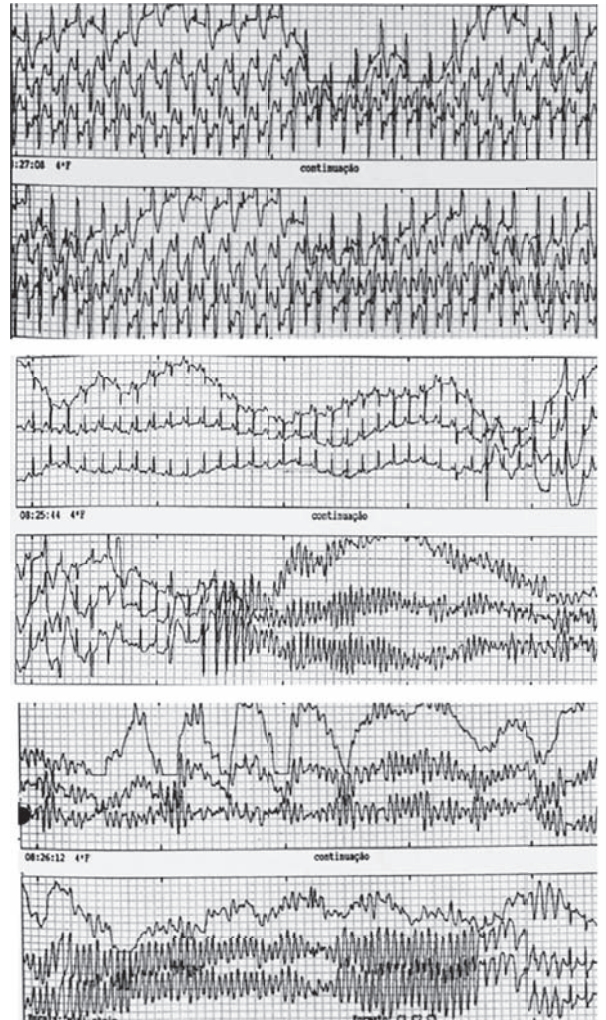


Figura 2. Se muestra un trazado de Holter de 24 h durante actividad física en el cual la taquicardia ventricular bidireccional es precipitada por bigeminia ventricular que degenera en taquicardia ventricular polimórfica y luego en fibrilación ventricular.

El EEF en este grupo de pacientes no es de utilidad diagnóstica o pronóstica, ya que generalmente las arritmias ventriculares no son inducibles.

- **Estudio genético:** la identificación de la mutación permite, por un lado, identificar los portadores asintomáticos y de esta manera implementar un tratamiento preventivo; por el otro, ayuda a evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia. Se puede realizar buscando las mutaciones en los genes *RYR2* y *CASQ2*.

En el caso del gen *RYR2*, la codificación es larga y dispendiosa debido a que es un gen de gran tamaño y es necesaria su codificación entera para tener una buena sensibilidad²⁶.

La caracterización del gen *CASQ2* se recomienda en pacientes con una forma autosómica recesiva y en casos esporádicos de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular en donde no se han comprobado mutaciones en el gen *RYR2*²⁷; encontrar consanguinidad en la historia familiar nos orienta más hacia la mutación del gen *CASQ2* dada su herencia autosómica recesiva.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

La TVPC es una enfermedad rara, por lo cual aún existen pocos datos certeros, ya que el número de pacientes identificados es pequeño; de hecho, la mayor serie publicada hasta la actualidad cuenta con apenas 101 pacientes¹⁶. Sin embargo, con la información disponible hasta el presente podemos estratificar el riesgo tomando en cuenta los siguientes parámetros:

- **Edad y género:** la edad ha sido identificada como un factor de riesgo independiente; así, cuanto más joven el paciente, mayor riesgo de eventos cardiovasculares (EC) poseerá²⁸. En cambio, el género no se ha relacionado con diferente frecuencia de EC¹⁸.
- **Genotipo:** los pacientes con genotipo positivo son los que mayor riesgo de muerte súbita (MS) presentan²⁹. Al igual que en las otras canalopatías, la penetrancia de la mutación no es del 100%, por lo que algunos portadores de la mutación pueden mantenerse asintomáticos. Empero, y como ha sido demostrado recientemente, los pacientes sin fenotipo clínico, pero con genotipo positivo, tienen mayor riesgo de síncope y MS¹⁶.
- **Historia de síncope:** el síncope no ha podido ser identificado como un factor de riesgo independiente para EC. En los grupos estudiados, esto podría estar influido por el tratamiento farmacológico, ya que los pacientes luego del diagnóstico de la enfermedad, recibieron inmediatamente betabloqueantes^{28,29}.
- **Historia de muerte súbita familiar:** no ha sido identificada como predictor de EC y MS de forma independiente^{14,16,28}.
- **Historia de taquicardia ventricular:** la presencia de TV es el mayor factor predictor de riesgo de MS en esta enfermedad. En este grupo de pacientes, la recurrencia, a pesar del tratamiento farmacológico, de TV sostenida o no sostenida pero con compromiso hemodinámico, es considerada el marcador de mayor riesgo de EC graves²⁸.

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de esta patología se hace en base a betabloqueantes, prefiriéndose los de acción prolongada como el nadolol o bisoprolol. También se puede utilizar, especialmente en niños, propranolol. La dosis debe ser individual y gradualmente aumentada hasta obtener la respuesta deseada con adecuada tolerancia; durante

el tratamiento se debe evitar que la frecuencia cardíaca sobrepase los 130 latidos por minuto durante el ejercicio.

El ajuste de dosis debe ser por kilogramo peso en niños, y la eficacia del tratamiento puede ser evaluada mediante Holter o *test* de esfuerzo⁴. Se ha demostrado una disminución significativa de los eventos cardíacos después de iniciar tratamiento con betabloqueantes; sin embargo, estos pueden seguir ocurriendo, incluyendo MS.

En el trabajo de Priori et al.²¹ los betabloqueantes evitaron nuevos episodios de taquicardia en solo 18 de 39 pacientes, y en la serie de Sumitomo²⁰ solo un 39% de los pacientes pudieron controlarse con betabloqueantes. Otros fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la TVPC son los bloqueantes de canales de calcio asociados a betabloqueantes²³ y la flecainida^{30,31}.

El cardiodesfibrilador implantable (CDI) está indicado en prevención secundaria de la MS^{28,32} en pacientes que ya tuvieron episodios de TV, y en aquellos con recurrencia, a pesar del tratamiento farmacológico²⁸.

En los pacientes que ya tienen implantado un CDI que presentan descargas adecuadas muy frecuentes, pacientes que continúan presentando eventos cardíacos pese a un tratamiento betabloqueante óptimo, intolerancia a betabloqueantes o en pacientes pediátricos, se ha visto que la denervación cardíaca simpática izquierda puede ser una opción terapéutica con buenos resultados y baja morbilidad³³⁻³⁵.

CONCLUSIONES

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es una canalopatía poco frecuente pero con alta mortalidad, debido a lo cual es fundamental un elevado índice de sospecha. Los afectados suelen debutar con síntomas en la niñez o adolescencia presentando síncope relacionado al estrés o ejercicio físico. En estos, la arritmia más frecuente es la taquicardia ventricular bidireccional, que degenera en taquicardia polimórfica y fibrilación ventricular.

Los métodos de diagnóstico más útiles son el Holter de 24 horas y la prueba de esfuerzo, quedando el estudio electrofisiológico con infusión de isoproterenol habitualmente como un segundo paso diagnóstico.

El tratamiento farmacológico de primera elección son los betabloqueantes, reservándose el implante de cardiodesfibrilador ante el fracaso de tratamiento, o para sujetos en prevención secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Femenía F, Barbosa Barrios R, Vitorino Samapaio S, Arce M, Pérez Riera A, Baranchuck A. Bidirectional ventricular tachycardia: a hallmark of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2012;12:65-8.
2. Ylänen K, Poutanen T, Hiipala A, Swann H, Korppi M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur J Pediatr* 2010;169:535-42.
3. Ackerman J, Heredia R, Kreutzer E, Scaglione J, Caro S. Taquicardia ventricular catecolaminérgica como desencadenante de síncope en la adolescencia. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2003;101:114-18.
4. Leite LR, Kleber PP, De Paola AA. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Um importante diagnóstico em crianças com síncope e coração estruturalmente normal. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:63-68.
5. Valent S, Kelly P. Images in Clinical Medicine. Digoxin-induced bidirectional ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1997;336:550.
6. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
7. Priori S, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2002;106: 69-74.
8. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1378-84.

9. Ontiveros G. Arritmias genéticas, en Scaglione J. *Arritmias para el pediatra*. 1 ed. Editorial Silver Horse 2008, Buenos Aires, Argentina. P 84-86.
10. Perez Riera A, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuck A El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Segunda parte: descripción del síndrome del QT prolongado, del QT corto y de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39: 69-80
11. Napolitano C, Bloise R, Memmi M, Priori S. Clinical utility gene card for: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *European Journal of Human Genetics*. 2014;22: 1-3
12. Medeiros A, Genética de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; conceptos básicos. *Arch Cardiol Mex* 2009;79 (Supl 2.):13-17.
13. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da Costa A, Sebillon P, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-6.
14. Bhuyian ZA, Hamdam MA, Shamsi ET, Postma AV, Mannens MM, Wilde AA et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p 14 p-22. *J. Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1060-66.
15. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow up of 21 patients. *Circulation* 1995 91:1512-19.
16. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Roux Buisson N, Lupoglazoff GM. Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2009;119:2426-2434.
17. Marjamaa A, Laitinen-Forsblom P, Lahtinen AM. Search for cardiac calcium cycling gene mutations in familial ventricular arrhythmias resembling catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *BMC Med Genet* 2009; 10:12.
18. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005;42:863-870.
19. Fazelifar AF, Nikoo MH, Haghjoo M, et al: A patient with sick sinus syndrome, atrial flutter and bidirectional ventricular tachycardia: coincident or concomitant presentations.? *Cardiol J* 2007; 6: 585-88.
20. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70.
21. Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, et al. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2007;101: 1039- 48.
22. Lopez M, Jimenez J, Gil T, Macias R, Alvarez M, Tercedor L Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: una entidad de diagnóstico difícil. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:225-231.
23. Velasco A, Velasco VM, Rosas F, Betancourt J, Baena J, Alvarez A et al. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Colomb Cardiol* 2009; 16: 71-75.
24. Berne P, Brugada J. Protocolo diagnóstico y estratificación de riesgo de las canalopatías: síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. En *Manual de Electrofisiología Clínica y ablación*, Hospital Clinic de Barcelona, Ed Marge, Barcelona 2011.
25. Napolitano C, Priori SG Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 675-78.
26. Tester DJ, Makielski JC, Ackerman MJ, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart Rhythm* 2006; 3: 800-805.
28. Raffale di Barletta M, Viatchesko-Karpinski S, Nori A, Memmi M, Terentyev D, Turcato F et al. Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2006; 114: 1012-1019.
29. Femenía F, Perez Riera A. Estratificación del riesgo en las canalopatías congénitas. *Revista Iberoamericana de Arritmología*. 2011;2:198-216.
30. Liu N, Colombi B, Raytcheva-Buono EV, Bloise R, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Herz* 2007; 32: 212-7.
31. Pott C, Decherer DC, Reinke F, Muszynski A, Zellerhoff S, Bittner A et al. Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature. *Europace* 2011; 13 : 897-901.
32. Biernacka EK, Hoffman P. Efficacy of flecainide in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2011; 13 : 129-130.
33. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEP- Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013; 15: 1337-1382.
34. Tarrado X, Sarquella-Brugada G, Saura L, Manzanares A, Julia V, Ribo JM. Deneración cardiaca simpática izquierda en las arritmias ventriculares congénitas: experiencia inicial. *Cir Pediatr* 2014; 27: 98-101.
35. Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.
36. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. The role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015;131:2185-2193.