

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo de revisión

Dificultades en la estimación del intervalo QT y su corrección por la frecuencia cardíaca

Héctor Santiago-Manzollillo^a, Leonardo Rivera-Rodríguez^b,
Janneth Manzano-Cabada^c y Manlio F. Márquez-Murillo^{d,*}^a Servicio de Arritmias, Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral, Corrientes, Argentina^b Servicio de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México^c Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México^d Línea de Servicio Cardiovascular, Centro Médico American British Cowdray (ABC), Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2022

Aceptado el 31 de marzo de 2023

On-line el 11 de mayo de 2023

Palabras clave:

Síndrome de QT largo

Electrocardiograma

Pediatria

Intervalo QT

Intervalo QT corregido

RESUMEN

El uso racional de los métodos diagnósticos en medicina siempre es un desafío y la cardiología no es una excepción. El electrocardiograma convencional de 12 derivaciones, tomado en reposo, sigue siendo fundamental en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares y es la herramienta más importante para el diagnóstico del síndrome de QT largo. El intervalo QT medido se debe corregir por la frecuencia cardíaca y para ello se utilizan diferentes fórmulas matemáticas. En el presente artículo se muestran algunas de las dificultades que tienen tanto la medición del intervalo QT como el empleo de las diferentes fórmulas comúnmente utilizadas para la corrección del intervalo QT por la frecuencia cardíaca. Debemos considerar que, dependiendo de la fórmula empleada, se obtiene valores de QT corregido diferentes, lo que podría conllevar a la interpretación de dicho intervalo como normal, anormal o limítrofe, con las consecuentes implicaciones diagnósticas, ya que ello puede marcar la diferencia entre considerar a un individuo como sano o como enfermo (portador de un síndrome de QT largo). Para ejemplificar la importancia que pueden tener los resultados de las diferentes fórmulas, presentamos en forma resumida 2 casos pediátricos.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Challenges of QT measurement and its correction according to heart rate

ABSTRACT

The rational use of diagnostic methods in medicine is always a challenge, and cardiology is no exception. The conventional 12-lead electrocardiogram, taken at rest, remains essential in the diagnosis of cardiovascular diseases and is the most important tool for the diagnosis of long QT syndrome. The measured QT interval must be corrected for heart rate, and different mathematical formulas are used for this. This article shows some of the difficulties that both the measurement of the QT interval has as well as the use of the different formulas

Keywords:

Long QT syndrome

Electrocardiogram

Pediatrics

QT interval

Corrected QT interval

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manlio.marquez@gmail.com (M.F. Márquez-Murillo).<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.03.009>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

commonly used for the correction of the QT interval by heart rate. We must consider that, depending on the formula used, different corrected QT values are obtained, which could lead to the interpretation of said interval as normal, abnormal, or borderline, with the consequent diagnostic implications since this can make the difference between considering an individual as healthy or sick (a carrier of a long QT syndrome). To exemplify the importance that the results of the different formulas can have, we briefly present 2 pediatric cases.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En medicina existen muchos métodos diagnósticos y su uso racional es siempre un desafío. El electrocardiograma (ECG) sigue siendo, después de 120 años, una herramienta fundamental en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares, pero su correcta interpretación todavía se presenta muchas veces como un gran reto. El presente artículo discute la importancia del método («fórmula») utilizado para la corrección del intervalo QT. Esto es debido a que, dependiendo de la fórmula empleada, se puede considerar un QTc como normal, limítrofe o anormal, lo que puede constituir la diferencia en el correcto diagnóstico del paciente. Se describen 2 casos clínicos de pacientes pediátricos a quienes, dependiendo de la fórmula utilizada, se les puede considerar como un individuo sano o como un paciente con síndrome de QT largo (SQTl). A partir de dichos ejemplos, se discuten las implicaciones pronósticas que conlleva la adecuada medición del intervalo QT y su correspondiente corrección de acuerdo con la frecuencia cardíaca.

Intervalo QT y síndrome de QT largo

El diagnóstico del SQTl congénito y la evaluación del riesgo de producir síncope y muerte súbita cardíaca se basa en el ECG y en la presencia de «síntomas», específicamente de síncope maligno y paro cardíaco no mortal, así como en el antecedente familiar de muerte súbita¹. La mortalidad es de hasta un 50% a los 10 años en los casos índices sintomáticos². La medición del intervalo QT y su corrección por la frecuencia cardíaca (FC) (intervalo QT corregido o QTc) de diferentes ECG en reposo, sigue siendo uno de los parámetros cardinales en el diagnóstico de esta entidad³. Su medición en respuesta al ortostatismo o al ejercicio físico también puede aportar datos muy importantes para el diagnóstico^{4,5}.

Hay varias consideraciones que debemos tener en cuenta en la estimación del intervalo QT/QTc. La primera de ellas es que no es conveniente establecer un diagnóstico definitivo con un solo ECG, a menos que sea claramente anormal, con intervalos QT/QTc francamente prolongados (> 500 ms). La medición del intervalo QTc aislado, en un solo ECG en reposo, tomado en un periodo corto de registro diurno, puede ser insuficiente para llegar a un diagnóstico definitivo, sobre todo cuando dicho intervalo no es excesivamente prolongado (entre 440 y 470 ms). Por ello, se debe considerar la medición del intervalo QT/QTc en diferentes ECG y en diferentes

momentos del día y de la noche. Por ejemplo, en pacientes con SQTl tipo 2 (SQTl2) y 3 (SQTl3), el riesgo de taquicardia heliocidal o *torsades de pointes* es especialmente alto por la noche y en las primeras h de la mañana^{6–8}. Por lo tanto, es importante analizar el QT/QTc en varios periodos del día y para ello es especialmente útil el monitoreo ambulatorio electrocardiográfico tipo Holter. Es importante recordar que la medición automática del QT/QTc en dispositivos Holter es en general bastante inexacta, por lo que siempre debe ser supervisada por el médico que interpreta dichos estudios^{9,10}. Por ejemplo, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se realiza en forma manual la medición del intervalo QT/QTc en 3 tiempos: una vez en un trazo con FC promedio, en el trazo correspondiente a la FC máxima y aquel que se corresponde con la FC mínima.

Relación del intervalo QT con la frecuencia cardíaca

Desde principios del siglo XX, se conoce la relación de dependencia que tiene el intervalo QT con la FC (a mayor FC se debe acortar el intervalo QT), aunque su mecanismo preciso sigue siendo especulativo. Los primeros modelos matemáticos que describen la relación entre el intervalo QT y la FC se publicaron en 1920 por Bazett¹¹ y Fridericia¹². Más tarde se convirtieron en fórmulas de uso corriente para la corrección del QT medido, que de alguna manera independizan el intervalo QT de las diferentes FC para buscar un valor más estable que pueda servir de parámetro para el diagnóstico de un QT prolongado¹³. Posteriormente se han propuesto otras fórmulas que correlacionan el intervalo QT medido con los intervalos R-R (la FC). Entre los modelos propuestos se incluyen modelos parabólicos, formas polinomiales, lineales, hiperbólicas, y exponenciales, incluso existen tablas y nomogramas. Todos estos son enfoques empíricos para describir la relación entre los intervalos QT y R-R¹⁴. A pesar de estos múltiples enfoques, ninguno satisface universalmente las necesidades clínicas. En términos generales, tanto en adultos como en niños, la fórmula de Bazett sigue siendo la más utilizada.

La actividad del sistema nervioso autónomo y otros reflejos fisiológicos que conducen a un aumento de la FC puede influir directamente en la despolarización¹⁵. El equilibrio del tono simpático/parasimpático involucrado en diferentes situaciones que conducen a un aumento de la FC, puede alterar la relación entre el RR y el QT, esto incluso en el mismo individuo cuando se somete a diferentes situaciones que aumentan la FC¹⁶. El aumento de la FC como resultado del ejercicio, el

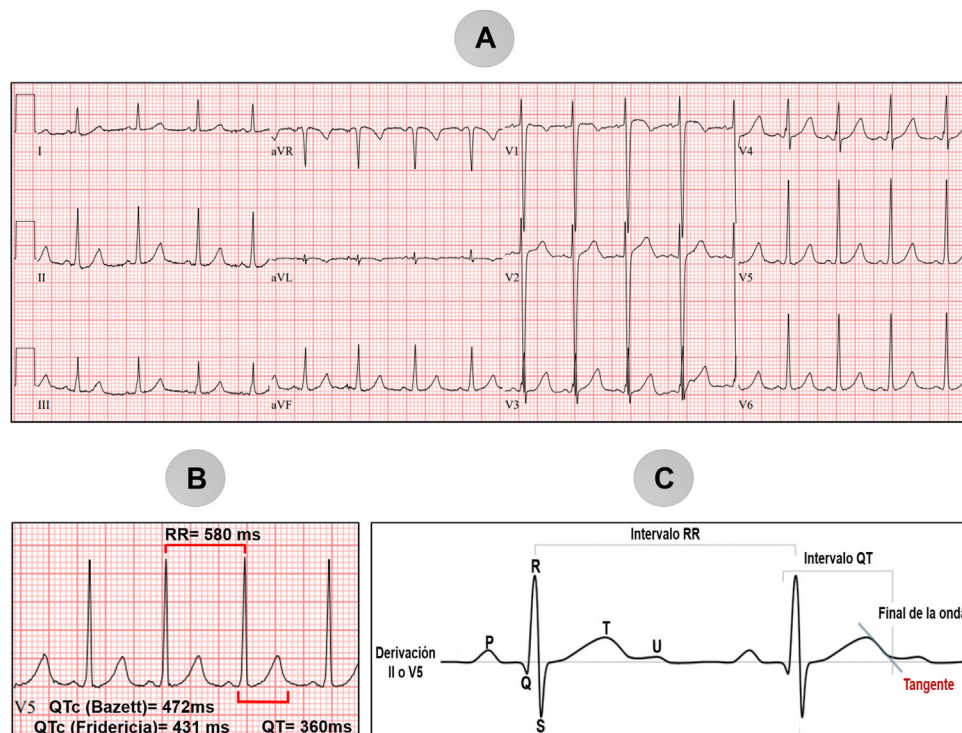


Figura 1 – A) Electrocardiograma de 12 derivaciones de una niña de 5 años, referida por un intervalo QT prolongado. B) Magnificación de la derivación V5 con medición del intervalo QTc (472 ms por fórmula de Bazett y 431 ms por fórmula de Fridericia). C) Método de la tangente para obtener el intervalo QT; gráfico elaborado con datos de Vink³³.

estrés mental o ciertos agentes farmacológicos puede llevar a diferentes relaciones del intervalo QT y los intervalos R-R. Además, la reproducibilidad de la medición tiene una variabilidad interobservador marcada, por lo que la interpretación del riesgo de cada individuo sigue siendo un desafío, especialmente en aquellos pacientes donde el resultado de la medición arroja valores limítrofes (entre 440 y 470 ms).

En cardiología pediátrica, los valores de QTc constituyen un desafío especial debido a que se puede asignar un parámetro anormal a un niño asintomático y considerarlo como enfermo pero, igual de grave, se podría asignar un parámetro normal a un verdadero enfermo, que incluso podría tener muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad¹⁷.

Dicho lo anterior, podemos distribuir a los intervalos QTc obtenidos como normales (QTc-normal o < 440 ms), limítrofes (QTc-entre 440 y 470 ms), anormalmente prolongados (entre 470 y 500 ms) y francamente anormales (QTc $\geq$ 500 ms). Los intervalos QTc limítrofes constituyen el grupo más complejo de analizar y es donde quisiéramos encuadrar 2 casos clínicos como ejemplo. La información de los casos clínicos se condujo acorde con la declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

Resumen de los casos clínicos

El primer caso se trata de una niña de 5 años que acude para control, asintomática y sin historia familiar de eventos cardiovasculares. Se la evalúa con un ECG de 12 derivaciones (fig. 1A), que da como resultado (derivación V5) un intervalo

RR de 580 ms y un intervalo QT medido de 360 ms (fig. 1B). El intervalo QTc se consideraría limítrofe por la fórmula de Bazett en 472 ms; sin embargo, con la fórmula de Fridericia se considera normal (en 431 ms). El pediatra solicitó la interconsulta al servicio de arritmias para evaluar el posible riesgo de muerte súbita. Al tratarse de un caso asintomático, sin factores de riesgo y con un QT limítrofe por la fórmula más empleada, la de Bazett, se consideró de baja probabilidad para SQTL, por lo que la estrategia a seguir con la paciente fue vigilancia periódica con ECG y Holter cada 3 meses en cardiología pediátrica. Lo esperable en casos como este es que el QT vaya disminuyendo con el transcurso del tiempo, de lo contrario se deberá realizar otros estudios complementarios, como ergometría o prueba de Viskin.

En el otro extremo del espectro clínico tenemos el caso 2; se trata de un niño de 5 años, sin historia familiar de eventos cardiovasculares, que lo llevan a consulta por 2 eventos de síncope en menos de 45 días, ambos durante el esfuerzo físico (corriendo). Se le evalúa con un ECG de 12 derivaciones (fig. 2A) que da como resultado (derivación V5) un intervalo de RR 1.120 ms y un intervalo QT medido de 520 ms (fig. 2B). El intervalo QTc se consideraría anormalmente prolongado por ambas fórmulas, por la de Bazett es de 489 ms y con la fórmula de Fridericia tiene QTc de 499 ms. Sin embargo, en la derivación V6 el intervalo QT medido es de 480 ms, por lo que el QTc se consideraría limítrofe con ambas fórmulas: Bazett 451 ms y Fridericia 461 ms (fig. 2C). Esto resalta la necesidad de medirlo en la derivación donde el QT esté más prolongado. Debido a la bradicardia «relativa» para la edad y su efecto sobre la prolongación del intervalo QT, se decidió el implante

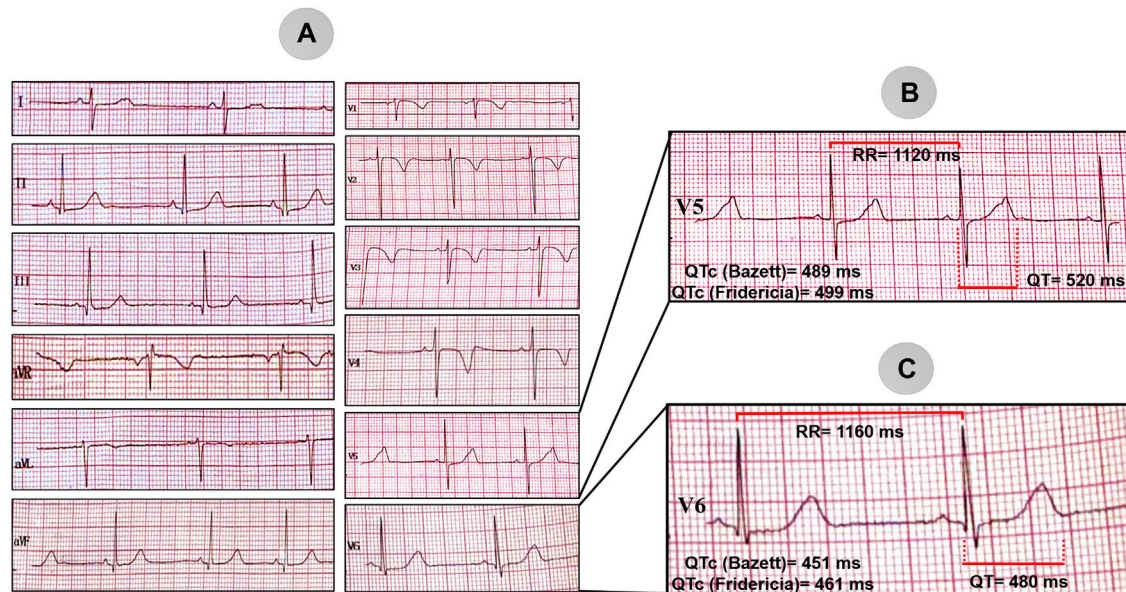


Figura 2 – A) Electrocardiograma de 12 derivaciones de un niño de 5 años, referido por antecedente de síncope. B) Magnificación de la derivación V5 con medición del intervalo QTc (489 ms por la fórmula de Bazett y 499 ms por la de Fridericia). C) Magnificación de la derivación V6 con medición del intervalo QTc (451 ms por la fórmula de Bazett y 461 ms por la de Fridericia).

de un marcapasos bicameral por vía epicárdica para aumentar la FC, con una evolución favorable hasta el momento.

Evaluación del intervalo QT en pruebas de esfuerzo y reto ortostático simple

En un estudio de pacientes con QTc límite¹⁴, se aplicó el algoritmo de Schwartz y Crotti¹⁸ antes y después de una ergometría, que mostró un retraso en el alargamiento del QT en comparación con el alargamiento del R-R desde el ejercicio máximo hasta los 2 min de la recuperación. Sy et al.¹⁹ evaluaron el QTc en reposo, de pie (reto ortostático simple) y postesfuerzo (ergometría), al minuto 1 y al minuto 4 de la recuperación. Concluyeron que la prueba era diagnóstica en caso de que el QTc en reposo al minuto 4 postesfuerzo se encuentre prolongado, igual o mayor de 445 ms. A este fenómeno, Viskin et al. lo llamaron «aturdimiento del QT»²⁰. Las limitaciones que posee este algoritmo son que inicialmente fue diseñado para familiares de casos índices con SQT, y que se realizó en mayores de 5 años de edad (por la necesidad de realizar ergometría), pero sin duda puede ser de gran ayuda en la discriminación de un QTc límite.

Existen otros retos diagnósticos, como la prueba de Viskin, que evalúa el intervalo QTc ante el reto ortostático simple¹⁴. Esta prueba se basa en la denominada «histéresis del QTc», un fenómeno que se observa cuando el QT no se acorta en la misma medida que lo hacen los intervalos RR cuando aumenta la FC²¹. Este fenómeno ya lo habían descrito en pruebas de esfuerzo, pero Viskin et al. demostraron que, tan solo con ponerse de pie súbitamente (reto ortostático simple), el intervalo QT no se acortaba en forma proporcional al acortamiento de los intervalos RR, dando la impresión de que el QT se

«estira» (fenómeno que ellos denominaron «estiramiento del QT»). Esta prueba es especialmente útil en los pacientes con QTc límite. Un incremento mayor de 50 ms del QTc con la máxima FC o el máximo estiramiento del QT tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 86% para diagnosticar SQT en el grupo de población con QTc entre 390 ms y 480 ms basales.

El reto de la fórmula de Bazett en niños: exceso de falsos positivos

La fórmula de Bazett ($QTc = QT \text{ medido} / \sqrt{RR}$) es una de las más utilizadas para la corrección del QT por la FC¹¹. En un estudio²² realizado en 332 niños saludables (entre 2 y 10 años) a quienes se les realizó ECG de 12 derivaciones en diferentes posiciones (acostado, sentado y de pie), concluyeron que el uso de la fórmula de Bazett conduce a un gran número de casos de falsos positivos, especialmente si la frecuencia cardíaca aumenta a más de 99 latidos por minuto. Se puede recomendar entonces el uso de la fórmula de Fridericia para reemplazar la corrección de Bazett, no solo para ECG de adultos, sino también para niños²¹. En el primer caso que se describe en este artículo, una niña asintomática, sin antecedentes familiares de muerte súbita, con un QTc límite por la fórmula de Bazett y normal por la fórmula de Fridericia, la mejor estrategia es la vigilancia; se debe realizar un Holter y valorar el QTc en FC promedio, mínima y máxima, así como un seguimiento electrocardiográfico cada 3 a 6 meses y, cuando sea posible por la edad, realizar prueba de reto ortostático simple y ergometría. En muchos casos se ha observado que con el desarrollo físico del niño, el intervalo QTc se va normalizando, incluso si se emplea la fórmula de Bazett.

Otras consideraciones en la medición del intervalo QT en niños

Detectar la prolongación del intervalo QT en la edad pediátrica presenta dificultades inherentes a la fisiología normal de los niños, tal como los cambios en el tono autonómico que ocurren con el desarrollo. En la etapa neonatal y hasta los 3 meses, el intervalo QT es más prolongado, debido a que durante esta etapa el sistema nervioso autónomo es inmaduro y presenta cambios homeostáticos importantes²³. Los requerimientos metabólicos son inversamente proporcionales a la edad, por lo que en recién nacidos prematuros el predominio del tono simpático es mayor. La madurez del sistema nervioso autónomo se incrementa conforme a la edad, con incrementos graduales del tono parasimpático²⁴. Straba-Badiale et al. estudiaron un grupo de 5.000 ECG de neonatos sanos utilizando diferentes fórmulas, incluida la de Bazett. Se demostró que esta fórmula puede utilizarse con confianza en recién nacidos²⁵. Posterior a esta etapa, el intervalo QT se mantiene constante hasta la adolescencia. Pearl et al. observaron que el intervalo QT era mayor en niñas de 14 años que en niños, probablemente por acortamiento del intervalo QT más que por prolongación del mismo en las niñas, con un valor de QTc en límite superior de 460 ms²⁶.

Cuando el intervalo QT se encuentra limítrofe entre 440-460 ms, también en los niños es posible utilizar la prueba de Viskin, el estiramiento del QT durante la posición de pie (reto ortostático simple). En un estudio piloto, Reynisson et al. observaron cambios significativos en el intervalo QT con el cambio de posición, lo que permitió detectar pacientes con QT largo congénito, con una sensibilidad del 100%, pero con una especificidad de solo 47%. Se requiere de una muestra mayor para validar esta prueba en niños⁴.

La medición de la histéresis del intervalo QT en prueba de esfuerzo en niños la estudiaron Dong-sheng et al. comparando niños con intervalo QT limítrofe y QT largo congénito²⁷. Encontraron una adaptación inadecuada del intervalo QT con persistencia del acortamiento inducido por el ejercicio en la recuperación, en especial al minuto 1 en el grupo de QT largo congénito. Estos hallazgos podrían ayudar a discriminar entre pacientes afectados por una mutación para QT largo y con sospecha de QT largo congénito.

Aunque la dispersión del intervalo QT se ha utilizado en niños para el estudio de diversas enfermedades, como la estenosis aórtica, espasmo del sollozo y síncope neurocardiogénico entre otras, aún no se ha utilizado para la discriminación entre niños con QT limítrofe y QT largo congénito²⁸.

Priori et al. muestran que la edad media en el momento del primer evento cardíaco (antes de los 40 años) no fue significativamente diferente entre los 3 subgrupos más frecuentes de SQT: 13 ± 9 años en el subgrupo SQT1, 18 ± 10 años en el subgrupo SQT2 y 16 ± 10 años en los de SQT3²⁹. La edad en el momento del primer evento cardíaco era menor en los pacientes varones que en las mujeres (13 ± 9 frente a 20 ± 14 años, $p < 0,001$). Específicamente, fue de 11 ± 9 años entre los pacientes varones con una mutación en el locus SQT1 y de 18 ± 15 años entre las mujeres ($p = 0,006$), 13 ± 10 años entre los pacientes varones con una mutación en el locus SQT2 y

Tabla 1 – Puntuación de Schwartz para el diagnóstico de síndrome de QT largo

Variables	Puntos
<i>Electrocardiograma</i>	
QTc ms $\geq 480^a$	3
QTc ms entre 460-470 ^a	2
QTc ms $\geq 450^a$	1
Torsade de pointes	2
Alternancia de onda T	1
Muecas onda T, 3 derivaciones	1
Bradicardia ^b	0,5
<i>Historia clínica</i>	
Síncope con estrés	2
Síncope sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
<i>Historia familiar^c</i>	
Familiares con SQT confirmado ^d	1
Muerte súbita inexplicada en familiares de primera línea < 30 años	0,5
Puntuación de Schwartz, según datos de Schwartz ³¹ .	
QTc: intervalo QT corregido; SQT: síndrome de QT largo.	
^a QT corregido con la fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$).	
^b Frecuencia cardíaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.	
^c El mismo familiar no debe considerarse en ambos.	
^d Puntuación Schwartz ≥ 4 . < 1 punto: probabilidad baja; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos: probabilidad alta.	

22 ± 12 años entre las mujeres ($p = 0,003$), y 16 ± 12 años entre los varones con una mutación en el locus SQT3 y 23 ± 18 años entre las mujeres ($p = 0,24$).

Breves apuntes sobre las pruebas genéticas en síndrome de QT largo limítrofe

Las pruebas genéticas en pacientes asintomáticos con un intervalo QTc limítrofe tienen un rendimiento diagnóstico menor que en pacientes sintomáticos. Por lo tanto, existe un desafío clínico en la evaluación de los niños con un QTc limítrofe asintomáticos³⁰.

La más reciente Declaración de Consenso de Expertos de EHRA, HRS, APHRS y LAHRS del 2022 sobre el estado de las pruebas genéticas para enfermedades cardíacas recomienda que se deben ofrecer pruebas genéticas moleculares para genes asociados a enfermedades definitivas (actualmente KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2 y CALM3) a todos los casos índices con un diagnóstico de alta probabilidad para SQT (puntuación de Schwartz $\geq 3,5$; véase figura 3)². En 1985, Schwartz et al.³¹ publicaron los criterios diagnósticos para el SQT, modificados en 1993, que representan una importante guía en la evaluación inicial de los casos potenciales (tabla 1). Utiliza una puntuación del 1 al 9, e incluye la historia familiar, hallazgos clínicos y electrocardiográficos. Si el índice de puntuación es ≤ 1 , la probabilidad de presentar la enfermedad es baja; si es 2-3, la probabilidad es intermedia y si ≥ 4 , es alta. Para el caso 1, el puntaje sería de 2 con la fórmula de Bazett frente a 0 con la de Fridericia. Para el caso 2, en la derivación V5, el puntaje sería de 5 estimado por ambas fórmulas (Bazett y Fridericia) y en la derivación V6 sería de 3 puntos estimado

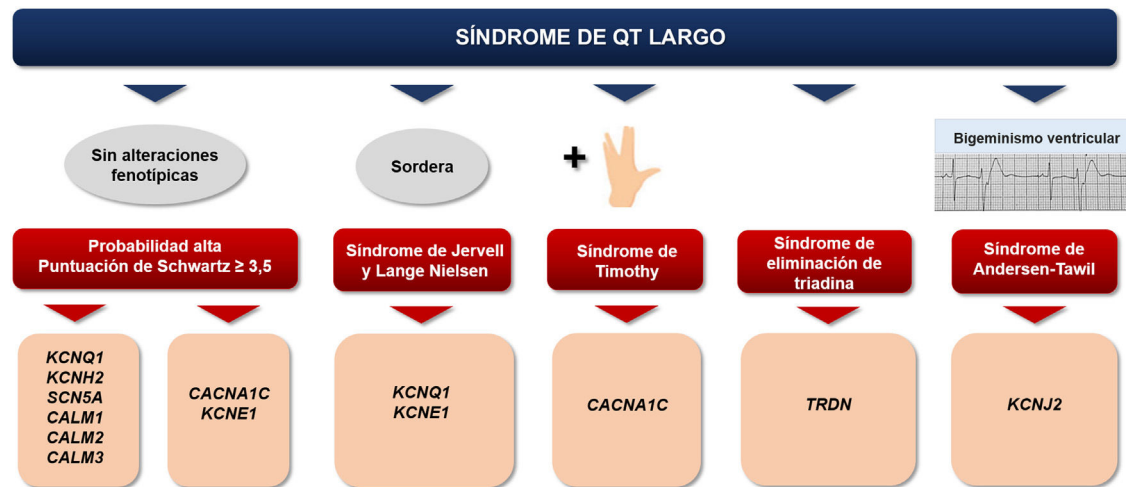


Figura 3 – Algoritmo clínico para pruebas genéticas y cribado familiar en el SQT. Figura elaborada con datos de Wilde².

por la fórmula de Bazett y de 4 estimado por la fórmula de Fridericia.

Se identifica una variante causante de la enfermedad («patogénica») en alrededor del 70-85% de los casos índices. Sin embargo, una prueba genética negativa no excluye la enfermedad cuando ya se ha establecido clínicamente (ECG con QTc francamente prolongado). Las variantes patogénicas en los genes de los canales de potasio (*KCNQ1* y *KCNH2*) son responsables de la gran mayoría de los casos de SQT; codifican la subunidad alfa de los canales de potasio que conducen las corrientes I_{Ks} e I_{Kr} . Estos 2 genes explican el 80% de todos los casos de SQT congénito^{2,32}.

Conclusiones

La medición del intervalo QT y su corrección sigue presentando un reto clínico y puede ser de suma relevancia, especialmente en la población pediátrica. Además del contexto clínico, siempre será conveniente ampliar la evaluación en cuanto sea posible (por edad, peso y talla del niño) con pruebas como el reto ortostático simple, la prueba de esfuerzo y el monitoreo Holter. Cuando se trate de un intervalo QT limítrofe, se debe llevar un seguimiento clínico estrecho hasta que se defina en forma más clara si es una situación verdaderamente anormal.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

H. Santiago-Manzollillo y M.F. Márquez-Murillo contribuyeron en la concepción, el diseño y redacción del artículo. L. Rivera-Rodríguez: revisión crítica del contenido intelectual. J. Manzano-Cabada: revisión del contenido, elaboración de bibliografía y elaboración de gráficas. Todos los autores

contribuyeron en la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1677–1749.
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19:1–60.
- González EC. El intervalo QT. Su origen e importancia del conocimiento de fórmulas para su medición en diferentes circunstancias clínicas. *CorSalud*. 2014;6:79–85.
- Reynisson B, Tanghøj G, Naumburg E. QTc interval-dependent body posture in pediatrics. *BMC Pediatr*. 2020;20:107.
- Filippini LHPM, Postema PG, Zoubin K, et al. The brisk-standing-test for long QT syndrome in prepubertal school children: defining normal. *Europace*. 2018;20:f108–f112.
- Page A, Aktas MK, Soyata T, et al. The “QT Clock” to Improve Detection of QT Prolongation in Long QT Syndrome Patients. *Heart Rhythm*. 2016;13:190–198.
- Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J*. 2018;82:2152–2159.
- Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1542–1556.

9. Waddell-Smith KE, Chaptynova AA, Li J, et al. Holter Recordings at Initial Assessment for Long QT Syndrome: Relationship to Genotype Status and Cardiac Events. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:164.
10. Follansbee CW, Beerman L, Arora G. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41:50–56.
11. Bazett HC. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353–370.
12. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920;53:469–486.
13. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart.* 2001;86:199–202.
14. Márquez MF. El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin. *Arch Cardiol Mex.* 2012;82:243–247.
15. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, de, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther.* 2020;24:91–102.
16. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60:27–35.
17. Dionne A, Fournier A, Dahdah N, et al. Dynamic QT Interval Changes from Supine to Standing in Healthy Children. *Can J Cardiol.* 2018;34:66–72.
18. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2011;124:2181–2184.
19. Sy RW, Van Der Werf C, Chattha IS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation.* 2011;124:2187–2194.
20. Adler A, van Der Werf C, Postema PG, et al. The phenomenon of “QT stunning”: The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2012;9:901–908.
21. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, et al. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: Gender and age differences. *J Electrocardiol.* 1999;32:33–43.
22. Andršová I, Hnatkova K, Helánová K, et al. Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval. *BMC Pediatr.* 2020;20:1–10.
23. Mehta SK, Super DM, Connuck D, et al. Heart rate variability in healthy newborn infants. *Am J Cardiol.* 2002;89:50–53.
24. Longin E, Gerstner T, Schaible T, et al. Maturation of the autonomic nervous system: Differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med.* 2006;34:303–308.
25. Stramba-Badiale M, Karnad DR, Goulene KM, et al. For neonatal ECG screening there is no reason to relinquish old Bazett’s correction. *Eur Heart J.* 2018;39:2888–2895.
26. Pearl W. Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children. *Pediatr Cardiol.* 1996;17:135–136.
27. Gao DS, Fang WY, Chiu-Man C, et al. QT hysteresis in long-QT syndrome children with exercise testing. *Chin Med J.* 2007;120:179–182.
28. Movahedian AH, Shakiba AM, Sehat M, et al. Evaluating QT dispersion in children with syncope attacks. *Nepal Hear J.* 2018;15:15–20.
29. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;8:1866–1874.
30. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y, et al. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. *Circ J.* 2017;81:726–732.
31. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88:782–784.
32. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2019;40:2964–2975.
33. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval: Comprehensive Analysis of a Large Cohort of Long QT Syndrome Patients and Controls. *Circulation.* 2018;138:2345–2358.