

Genética y arritmias: de la investigación a la práctica clínica

Dra. Ana Carolina Hernández R.

RESUMEN

En los últimos 15 años se han identificado numerosos defectos genéticos responsables de enfermedades arritmogénicas hereditarias. Estos defectos ocurren en la codificación de proteínas sarcoméricas, del citoesqueleto o de canales iónicos, originando miocardiopatías y canalopatías.

Actualmente se cuenta con pruebas genéticas para algunas de estas enfermedades, lo cual permite la identificación precoz de individuos con riesgo de desarrollar arritmias fatales y abre nuevas posibilidades para la prevención y tratamiento.

Las indicaciones de estas pruebas son específicas para cada enfermedad. En el síndrome de QT largo, el análisis genético identifica la mutación en un alto número de afectados e influye en la prevención, estratificación de riesgo, selección del tratamiento, diagnóstico pre-sintomático y consejo reproductivo. En otras enfermedades los beneficios son menores por no lograrse identificar la mutación en la mayoría de los casos o por haber poca información sobre la correlación genotipo-fenotipo. Aún en caso de que el defecto genético esté identificado, el curso de la enfermedad es generalmente impredecible debido a una compleja interacción entre factores genéticos adicionales (polimorfismos) y ambientales. La interpretación adecuada de las pruebas genéticas requiere la consideración de sus limitaciones, siendo la mayor de ellas la gran complejidad de los mecanismos implicados en cada enfermedad.

Para el cardiólogo clínico es imprescindible adquirir conocimientos básicos en biología molecular, ya que este campo está influyendo cada vez más en la práctica clínica.

Se espera que futuras investigaciones generen un cambio en la forma en que luchamos contra estas enfermedades, permitiendo la transición desde un cuidado paliativo hacia tratamientos preventivos que disminuyan o eviten la expresión de mutaciones o polimorfismos relacionados con mayor predisposición a arritmias.

Palabras clave: Genética. Arritmias. Miocardiopatía. Canales iónicos.

SUMMARY

In the past 15 years, numerous genetic defects responsible of inherited cardiac disease predisposing to arrhythmias has been identified. These defects are present in the codification of sarcomeric or cytoskeletal proteins leading to myocardial pathology, or ion channels leading to channelopathies.

Nowadays genetic testing for some of these disease are available allowing for the identification of individuals at risk of developing fatal arrhythmia opening new possibilities for prevention and treatment. The indication for these tests are specific for each disease. In the long QT syndrome the genetic test identifies the mutation in a high proportion of individuals leading to better prevention, risk stratification, treatment selection, pre-symptomatic diagnosis and reproductive counseling. In other diseases the benefits are, scarce due to failure in identifying the mutation and the lack of adequate information about the genotype-phenotype correlation. Even in those cases where the genetic defect is present the course of the disease is often unpredictable due to the complex interaction among additional genetic factors (polymorphisms) and environmental factors.

The correct interpretation of these test requires an appraisal of its limitations. The complex mechanisms involved in each disease represents the largest limitation to this type of diagnostic test. It is of paramount importance for the clinical cardiologist to acquire basic knowledge in molecular biology because this field is currently influencing the clinical practice. It is expected for future research to generate a change in the way we fight cardiac disease. The transition from palliative patient care to preventive treatment will decrease or block the expression of those mutations or polymorphisms related with an increased predisposition to fatal arrhythmias.

Key words: Genetics. Arrhythmia. Cardiomyopathy. Ionic channels

INTRODUCCIÓN

Existen muchas enfermedades cardíacas hereditarias, con o sin cardiopatía estructural, que

predisponen a arritmias y muerte súbita. Estas enfermedades son principalmente secundarias a defectos genéticos que afectan a tres grandes familias de proteínas: las proteínas contráctiles (sarcoméricas) y del citoesqueleto, causando miocardiopatías o las proteínas que conforman los canales iónicos, dando origen a canalopatías⁽¹⁾.

Para el cardiólogo clínico es importante adquirir conocimientos de genética y biología molecular, ya que estas disciplinas están influyendo cada vez más en la práctica clínica. Para introducirnos adecuadamente en este tema, conviene recordar algunos conceptos básicos sobre genética.

Genética básica

Cada ser vivo es el resultado de la expresión de un programa biológico que corresponde a su información genética. Toda la información genética está contenida en la molécula de ADN, la cual se encuentra almacenada en 23 pares de cromosomas y está formada por cuatro tipos de nucleótidos, que se repiten hasta 3 000 millones. En esta molécula se encuentran las unidades de herencia que son los genes y cada gen tiene la información para sintetizar una proteína. El funcionamiento del cuerpo humano depende de la síntesis perfecta de las proteínas necesarias, que está determinada por el orden de la secuencia de los nucleótidos en el ADN. Una alteración en este orden puede producir una proteína diferente o defectuosa y ocasionar una enfermedad, en ese caso el defecto genético se denomina mutación. Si la mutación ocurre en el ADN de una célula germinal, causará una enfermedad hereditaria.

Todos los seres humanos presentan pequeñas variaciones en un lugar determinado del ADN denominadas polimorfismos. A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos carecen de magnitud para producir enfermedades, pero pueden alterar la respuesta del individuo a las mismas produciendo variaciones en la predisposición, evolución y respuesta al tratamiento⁽²⁾.

Enfermedades hereditarias

Las enfermedades hereditarias pueden ser secundarias a alteraciones en un solo gen (enfermedades monogénicas), en varios genes (enfermedades poligénicas) o en un cromosoma.

Las enfermedades monogénicas son heredadas de acuerdo a las leyes de Mendel. Los patrones de herencia son: autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X y mitocondrial.

En la enfermedad autosómica dominante uno de los genes heredados es defectuoso y el otro es normal. Las mutaciones son heredadas por el 50 % de los hijos.

En la autosómica recesiva, se requiere que los dos padres sean portadores de la mutación. Es una forma menos común que la autosómica dominante. El 25 % de los hijos estarán afectados y el 50 % serán portadores de la enfermedad sin desarrollarla, ya que sólo tendrán uno de los genes defectuosos⁽²⁾.

Enfermedades arritmogénicas hereditarias

Muchos centros en el mundo se han dedicado a la identificación de los genes causantes de las enfermedades hereditarias monogénicas, entre las cuales se encuentran las miocardiopatías y canalopatías. Estas patologías predisponen a arritmias cardíacas letales, ocasionando muerte súbita en personas muy jóvenes, en algunos casos sin cardiopatía estructural que pueda detectarse con los métodos diagnósticos disponibles.

Miocardiopatías

Se han detectado mutaciones que afectan la síntesis de las proteínas cardíacas y están relacionados con diferentes formas de miocardiopatías. La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda inexplicada, con desarreglo de los miocitos y fibrosis. Las manifestaciones clínicas son diversas y es la causa más frecuente de muerte súbita en jóvenes, especialmente en atletas. En 1989 se descubrió el primer gen implicado en esta enfermedad. Desde

entonces se han identificado 11 genes y más de 200 mutaciones, con la característica común que casi todas las proteínas afectadas pertenecen a la estructura sarcomérica del músculo cardíaco⁽²⁻⁴⁾.

La miocardiopatía dilatada es una enfermedad muy heterogénea, pero en el 30 % a 50 % de los casos se ha demostrado un componente hereditario. Esta entidad puede deberse a defectos genéticos que afectan la síntesis de las proteínas del citoesqueleto, del núcleo celular o del sarcómero. Una de las mutaciones más importantes es la encontrada en el gen LMN A/c que codifica una proteína que se expresa en casi todos los tipos celulares y su función es contribuir con la integridad del núcleo, proporcionándole soporte mecánico^(3,5).

Enfermedad de los canales iónicos (canalopatías)

Los canales iónicos son proteínas transmembrana que permiten el paso de iones dentro y fuera del miocardiocito, dando origen al potencial de acción cardíaco. Cada una de estas proteínas está codificada en un gen específico. Una mutación que afecte alguno de estos genes, va a ocasionar la síntesis de un canal iónico anormal, con alteración en su función. Esta alteración puede ser una ganancia o una disminución de la función^(6,7).

En un mismo gen pueden existir diferentes tipos de mutaciones que generan aumento o disminución en la función de un canal, dando origen a distintas enfermedades (Tabla 1). Por ejemplo, el gen SCN5A que codifica el canal de sodio puede verse afectado por una mutación que aumenta su función dando origen al síndrome de QT largo 3 o por una mutación que disminuya su función ocasionando el síndrome de Brugada. Lo mismo ocurre con los canales de potasio: mientras los síndromes de QT largo 1 y 2 se relacionan con la disminución en la función de estos canales, el síndrome de QT corto y la fibrilación auricular familiar son consecuencia de un aumento en su función⁽⁷⁾.

El análisis funcional de los canales iónicos ha permitido entender mejor los mecanismos responsables de las arritmias. La canalopatía

Tabla 1

Relación entre el defecto genético y la función de la proteína afectada en distintas canalopatías

Gen	Aumento de función	Disminución de función
SCN5A	Síndrome de QT largo 3	Síndrome de Brugada
KCNH2	Síndrome de QT corto	Síndrome de QT largo 2
KCNQ1	Fibrilación auricular familiar	Síndrome de QT largo 1

mayormente estudiada es el síndrome de QT largo. En esta enfermedad un aumento en las corrientes de entrada (sodio o calcio) o una disminución en las corrientes de salida (potasio), prolongan la repolarización y favorecen la aparición de posdepolarizaciones y actividad gatillada, manifestándose generalmente como torsade de pointes. Otro mecanismo involucrado en la arritmogénesis es el aumento de la heterogeneidad intrínseca del potencial de acción ventricular que genera dispersión de la repolarización y de la refractariedad a través de la pared ventricular^(6,7).

Las enfermedades que afectan a los canales iónicos, no se acompañan de alteraciones cardíacas estructurales detectables mediante los métodos usados en la práctica clínica y su primera manifestación puede ser la muerte súbita. Algunas de estas patologías no se acompañan de alteraciones electrocardiográficas, lo cual dificulta aún más el diagnóstico. Tomando en cuenta que estas enfermedades están determinadas por un defecto genético específico, es de esperar que las pruebas genéticas puedan contribuir sustancialmente con el diagnóstico, prevención y tratamiento. Sin embargo, no se ha logrado la incorporación exitosa de estas pruebas a la práctica clínica para la evaluación de estas enfermedades⁽¹⁰⁾.

Pruebas genéticas

Consisten en el análisis del ADN, cromosomas,

ARN, proteínas y metabolitos de una persona para detectar alguna anomalía que cause una enfermedad hereditaria. Estas pruebas pueden ser: bioquímicas, citogenéticas, de ADN o combinación de ellas⁽⁸⁾.

Las pruebas bioquímicas no evalúan directamente el ADN pero permiten detectar alteraciones en productos de los genes (metabolitos, enzimas). Estas alteraciones se conocen como defectos congénitos del metabolismo. Las pruebas citogenéticas estudian los cromosomas presentes en el núcleo celular por medio de estudios como el cariotipo e hibridación fluorescente *in situ*, para detectar alteraciones como la trisomía 21. Las pruebas de ADN permiten determinar alteraciones en la secuencia de nucleótidos por métodos directos o indirectos (ligamiento genético). Estos análisis son los que se utilizan para la identificación de los defectos genéticos responsables de las enfermedades arritmogénicas hereditarias⁽⁸⁾.

Para que una prueba genética se considere ideal debe ser: poco costosa, proporcionar un diagnóstico definitivo, proporcionar una información valiosa para predecir el pronóstico (estratificación de riesgo) y orientar en la selección del tratamiento. Desafortunadamente, las pruebas con las que contamos actualmente no cumplen con todas estas características⁽⁹⁾. Cuál es el papel del análisis genético en las miocardiopatías y canalopatías?

No existe una respuesta sencilla para esta pregunta. Sin duda, el análisis genético podría eventualmente ser considerado obligatorio en estas enfermedades, pero decidir cuándo están listos para la introducción en la práctica clínica es un tema importante de discusión.

Recientemente se publicó un sistema de puntuación “basado en evidencia”, que expresa el costo/beneficio de las pruebas genéticas para cada enfermedad (Tabla 2). La puntuación fue obtenida tomando en consideración diferentes parámetros, incluyendo la tasa de éxito en la identificación del genotipo (rendimiento diagnóstico de la prueba) y una estimación indirecta del costo (expresado como el tamaño de regiones codificadoras de los genes implicados en cada enfermedad). También se

Tabla 2

Criterios para definir la aplicabilidad de los estudios genéticos en la práctica clínica

Criterios	Puntos
Aspectos técnicos:	
Identificación del genotipo (%):	
• Mayor de 50	3
• 30 a 49	2
• 10 a 29	1
• Desconocido o menor a 10	0
Tamaño de la región genómica:	
• Menor a 1	1
• 1 a 3	0
• 3 a 8	-0,5
• 8 a 13	-1,0
• Más de 13	-1,5
Aspectos clínicos	
• Relevancia del diagnóstico presintomático	0,5
• Relevancia de la identificación de portadores silentes	0,5
• Estratificación de riesgo	0,5
• Influencia en el tratamiento/estilo de vida	0,5
• Consejo reproductivo	0,5

incluyeron parámetros que permiten determinar el impacto clínico de la identificación del defecto genético para los pacientes y sus familiares⁽¹⁰⁾.

El desarrollo de este sistema de puntuación, permitió establecer las indicaciones y valor clínico de los estudios genéticos para cada una de las miocardiopatías y canalopatías (Tabla 3). Estas indicaciones concuerdan con las mencionadas en las recién publicadas guías americanas y europeas sobre el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita⁽¹¹⁾.

Condiciones en las cuales está indicado el análisis genético (puntuación ≥ 3)

Síndrome de QT largo

Existen dos tipos de síndrome de QT largo congénito: el síndrome de Romano-Ward (RW), con patrón de herencia autosómico dominante y el de Jervell-Lange-Nielsen (JLN) que es autosómico recesivo y se asocia a sordera. El más común es el RW y hasta ahora se han descrito 8 variantes de

Tabla 3

Indicaciones de los estudios genéticos en las enfermedades arritmogénicas hereditarias

Condiciones en las cuales el análisis genético está indicado (puntuación ≥ 3)

- Síndrome de QT largo
- Miocardiopatía hipertrófica
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
- Miocardiopatía dilatada asociada a defectos de conducción

Condiciones en las cuales el análisis genético puede ser considerado (puntuación entre 1 y 3)

- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- Síndrome de Brugada

Condiciones en las cuales el análisis genético se mantiene aún como una actividad de investigación (puntuación < 1)

- Miocardiopatía dilatada
- Miocardiopatía espongiiforme
- Síndrome de QT corto
- Fibrilación auricular familiar
- Enfermedad progresiva del sistema de conducción

este síndrome (Tabla 4). Estos subtipos están determinados por defectos específicos que involucran a los genes que codifican los canales de potasio (KCNQ1, KCNQ2) o sus proteínas reguladoras (KCNE1, KCNE2), el canal de sodio (SCN5A) y el canal de calcio L (CACNA1C)⁽¹¹⁾. Por otro lado, el gen involucrado en el síndrome de QT largo 4 es el ANK2 que codifica la proteína ankirina B cuya función es adaptar distintas estructuras en la membrana celular como la bomba Na/K ATPasa, intercambiador Na/Ca y receptor del inositol trifosfato. A pesar de no afectar específicamente a un canal, se incluye dentro del grupo de las canalopatías. Una disminución en la función de la ankirina B altera la homeostasis de calcio prolongando la repolarización y generando arritmias ventriculares letales⁽¹²⁾.

El síndrome de QT largo 8 (síndrome de Timothy) es poco frecuente, pero es el más letal. Se caracteriza desde el punto de vista fenotípico por la prolongación de la repolarización asociado a múltiples anomalías como sindactilia, rasgos faciales dismórficos, autismo, retardo mental, respuesta inmune alterada y con menos frecuencia

Tabla 4

Subtipos de síndrome de QT largo Romano-Ward

Síndrome	Gen	Cromosoma	Función	Frecuencia
QT largo 1	KCNQ1	11p15.5	IKr (↓)	50 %
QT largo 2	KCNH2	7q35-35	IKr (↓)	30 %-40 %
QT largo 3	SCN5A	3p21-23	INa (↑)	5 %-10 %
QT largo 4	ANK2	4q25-2	Ankirina B (↓)	Raro
QT largo 5	KCNE1	21p22.1-22-2	IKs (↓)	Raro
QT largo 6	KCNE2	21p22.1-22-2	IKr (↓)	Raro
QT largo 7	KCNJ2	17p23.1-24.2	IK1 (↓)	Raro
QT largo 8	CACNA1C	12p13.3	ICa (↑)	Raro

Fuente: modificado de ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

malformaciones cardíacas estructurales. Todos los pacientes identificados comparten la misma mutación en el gen CACNA1C que codifica para el canal L de calcio. Esta mutación genera una ganancia en la función del canal, lo cual aumenta la corriente de despolarización durante el plateau y prolonga el potencial de acción⁽¹³⁾. En esta condición, las ventajas del análisis genético son muy claras. Es económico, rápido y su exactitud es casi del 100 %. La identificación de la mutación tiene implicaciones pronósticas y su ausencia permite excluir la presencia del síndrome. Puede realizarse el diagnóstico prenatal y la exploración de la familia es muy importante para el consejo reproductivo^(9,10).

En las otras formas de síndrome QT largo, el defecto genético afecta principalmente los canales de potasio (síndrome de QT largo 1 y 2) y sodio (síndrome de QT largo 3). Los estudios genotipo-fenotipo han logrado demostrar el impacto de los diferentes defectos genéticos en la morfología electrocardiográfica, el factor desencadenante de las arritmias, la edad de inicio de los síntomas, el pronóstico y la respuesta a distintos tratamientos⁽¹⁴⁾.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, se han demostrado diferencias en el patrón de repolarización. En el síndrome de QT largo 3 la onda T aparece tardíamente y tiene amplitud alta, muy diferente a la onda T de base amplia que se

observa en el síndrome de QT largo 1 y a la onda T de baja amplitud del síndrome de QT largo 2⁽¹⁵⁾.

En cuanto a los desencadenantes de muerte súbita, en el síndrome de QT largo 1 el factor más importante es estímulo adrenérgico, además de la natación y el submarinismo que son exclusivos para esta variedad de síndrome de QT largo. Los pacientes con síndrome de QT largo 3 tienen un riesgo particular de presentar arritmias durante el reposo y el sueño⁽¹⁶⁾. Por último, en el síndrome de QT largo 2 la muerte súbita puede ocurrir en reposo o en actividad, pero el estímulo auditivo (alarma o timbre telefónico) es un desencadenante exclusivo para este síndrome.

Estos hallazgos permiten realizar ajustes en el estilo de vida, con la recomendación de evitar los desencadenantes específicos según el genotipo. En concordancia con el estímulo desencadenante de los síntomas, la respuesta a los betabloqueantes es mejor en síndrome de QT largo 1 y 2. En estos pacientes se ha demostrado el acortamiento del QT con este tratamiento, pero no existen estudios que demuestren su eficacia clínica a largo plazo⁽¹⁷⁾.

En el síndrome de QT largo, el análisis genético puede considerarse listo para su introducción en la cardiología clínica y está disponible desde mayo de 2004. El defecto genético logra identificarse en el 50 % -70 % de los individuos afectados cuando se realiza la exploración de 5 genes: KCNQ1, KCNE1, KCNE2, KCNH2 y SCN5A. No permite excluir la enfermedad, ya que aún no se han descubiertos todos los genes involucrados. La exploración de los miembros de la familia permite realizar el diagnóstico presintomático y definir los casos indeterminados. La mayor importancia del análisis genético en este síndrome, es que contribuye a la estratificación de riesgo, selección de la terapia y prevención de la muerte súbita^(9,10).

Miocardiopatía hipertrófica

Esta enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad genética (11 genes y más de 200 mutaciones), pero la prevalencia de las mutaciones en algunos genes es muy baja, por lo que la

exploración debería realizarse en aquellos genes que tengan mayor probabilidad de identificar a los individuos genotípicamente positivos. Se ha sugerido el análisis de 9 genes, con lo cual se puede hacer el diagnóstico en el 60 % de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo, en más del 80 % de los individuos genotípicamente positivos se identifica la mutación en los genes MYH7 y MYBPC3, que codifican la cadena pesada beta de la miosina y la proteína C ligada a la miosina. Podría limitarse la exploración a estos dos genes con un alto rendimiento diagnóstico, lo cual aumentaría la puntuación a favor de la introducción del análisis genético en el manejo clínico de los pacientes con esta enfermedad⁽⁴⁾.

Algunos estudios genotipo-fenotipo han sugerido que el análisis genético podría contribuir a la estratificación de riesgo, ya que algunas mutaciones se asocian a mayor probabilidad de muerte súbita, pero estos datos requieren ser confirmados. Hasta ahora se considera que las mutaciones no predicen el fenotipo, ya que en una misma familia pueden existir individuos con diferentes grados de hipertrofia o con mayor predisposición a muerte súbita que otros con la misma mutación. Esto se debe a la intervención de genes modificadores y polimorfismos, por lo que se requieren mayores estudios⁽⁴⁾.

El análisis genético permite identificar la mutación en un alto número de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, lo cual permite el diagnóstico presintomático y la identificación de individuos portadores silentes en quienes el consejo reproductivo podría ser apropiado. La identificación del genotipo podría contribuir a la estratificación de riesgo, pero deben realizarse más estudios genotipo-fenotipo para confirmar esta utilidad^(9,10).

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Esta entidad fue descrita por primera vez por Reid y col. en 1975 y se caracteriza por episodios de taquicardia ventricular típicamente bidireccio-

nal y polimórfica, desencadenada exclusivamente por el estímulo adrenérgico⁽¹⁸⁾. El tratamiento con betabloqueantes mejora significativamente el pronóstico. Se presenta generalmente en la infancia, pero se ha encontrado el genotipo en individuos asintomáticos mayores de 30 años. En la mayoría de los casos, el patrón de herencia es autosómico dominante y se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor de la rianodina (RYR2). El receptor de la rianodina es un canal de calcio intracelular que se encuentra en el retículo sarcoplásmico e interviene en la liberación de calcio para un adecuado acoplamiento excitación-contracción. También existe una forma autosómica recesiva que se debe a mutaciones en el gen CASQ2 que codifica la proteína calciquestrina. Ambos defectos genera un aumento en la función de estas proteínas, por lo que se incrementa la salida de calcio del retículo sarcoplásmico. Este exceso de calcio se relaciona con deflexiones en el potencial de membrana del sarcolema, con aparición de posdepolarizaciones tardías⁽¹⁹⁾.

La exploración de los dos genes mencionados (RYR2 y CASQ2) permite identificar la mutación en el 70 % de los afectados. El análisis genético es muy útil, ya que el diagnóstico clínico es difícil por no haber manifestaciones electrocardiográficas ni cardiopatía estructural. Esta enfermedad es sumamente maligna en ausencia de tratamiento, pero el pronóstico mejora sustancialmente cuando la enfermedad se identifica y se inicia tratamiento precozmente. La posibilidad de realizar la identificación del defecto genético tiene muchas ventajas adicionales: permite el diagnóstico presintomático, la identificación de los portadores silentes y el consejo reproductivo^(9,10).

Miocardopatía dilatada asociada con defectos de conducción

La miocardopatía dilatada idiopática es una enfermedad muy heterogénea, pero en el 30 % a 50 % de los casos se ha demostrado un componente hereditario. Se han identificado más de 20 mutaciones en genes que codifican proteínas del citoesqueleto, núcleo celular y sarcómero⁽³⁾.

El escenario de esta enfermedad es sumamente complejo, por lo que la utilidad clínica del análisis genético es limitada. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que se benefician de la identificación de la mutación. Este grupo padece de miocardiopatía dilatada asociada a defectos de conducción. En esta entidad se encuentra una mutación en el gen LMN A/c en el 30 % de los afectados. El análisis genético en estos casos es simple, efectivo y permite la identificación temprana de los portadores de mutaciones silentes entre los miembros de la familia, lo cual puede ser muy importante para la implementación temprana de terapia y consejo reproductivo⁽¹⁰⁾.

Condiciones en las cuales el análisis genético puede ser considerado (puntuación 1 a 3)

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación progresiva de tejido graso y fibrótico que reemplaza a los miocitos y la matriz extracelular del ventrículo derecho. Los pacientes pueden presentar arritmias, síncope y muerte súbita. Se han descrito mutaciones en 6 genes, incluyendo 4 que codifican proteínas del desmosoma (proteínas de unión célula-célula). En el 25 % de los pacientes con esta enfermedad se encuentra una mutación que afecta la proteína plakofilina 2. El resto de los defectos genéticos se identifican en una proporción muy baja de pacientes⁽²⁰⁾.

El análisis genético puede ser útil para evaluar a la familia del individuo afectado, lo cual permite establecer el diagnóstico en los casos indeterminados y en portadores silentes de la mutación. En estos individuos es importante el consejo reproductivo.

Futuros estudios de correlación genotipo-fenotipo pudieran aumentar la importancia clínica del análisis genético en esta enfermedad⁽¹⁰⁾.

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada es una entidad clínico-electrocardiográfica integrada por episodios de

síncope o muerte súbita en pacientes con corazón estructuralmente normal, pero con anomalías electrocardiográficas peculiares: elevación del segmento ST de V1 a V3 y complejos QRS con morfología de bloqueo de rama derecha. El único gen asociado con esta enfermedad es el SCN5A. La identificación de mutaciones en este gen permite el diagnóstico en 15 % - 20 % de los pacientes. La enfermedad se manifiesta predominantemente en adultos, con una penetrancia incompleta de la mutación y muchos portadores que permanecen asintomáticos, por lo que la utilidad del análisis genético para el consejo reproductivo en estos pacientes es menos obvia que en otras enfermedades donde la muerte súbita ocurre en la infancia o adolescencia. Adicionalmente, no existe una terapia farmacológica que haya demostrado beneficios en estos pacientes, por lo que la identificación de portadores asintomáticos de la mutación no resulta útil para la implementación de tratamiento profiláctico que disminuya el riesgo de muerte súbita.

El análisis genético puede ser útil para la identificación de la mutación en los miembros de la familia, con la finalidad de detectar precozmente cualquier manifestación clínica⁽¹⁰⁾.

Condiciones en las cuales el análisis genético se mantiene aún como una actividad de investigación (puntuación < 1)

Como se mencionó previamente, la miocardiopatía dilatada es una enfermedad muy heterogénea y para la mayoría de los casos, la utilidad clínica del análisis genético es limitada.

Existen muy pocos casos descritos de enfermedades como: fibrilación auricular familiar, miocardiopatía espongiiforme y síndrome de QT corto. El conocimiento de las bases genéticas y moleculares en estas enfermedades apenas está comenzando, por lo que es muy prematuro incluir al análisis genético en la evaluación clínica de estos pacientes⁽¹⁰⁾.

Polimorfismos

La investigación del sustrato genético de las enfermedades arritmogénicas hereditarias no se limita a la detección de la mutación causante, ya que aún en caso de que el defecto genético esté identificado, el curso de la enfermedad es generalmente impredecible debido a una compleja interacción entre factores genéticos, moleculares y ambientales.

Actualmente los estudios se están extendiendo a la identificación de factores genéticos modificadores que son capaces de aumentar o disminuir el riesgo de sufrir arritmias. Entre estos factores que alteran la predisposición, se encuentran los polimorfismos. Los polimorfismos son pequeñas variaciones en el ADN que a diferencia de las mutaciones no causan enfermedades, pero pueden alterar la respuesta a las mismas. Estas variaciones explican en parte las diferencias que existen en la sensibilidad o protección para un determinado tipo de enfermedad, la edad de inicio de la misma y la forma como el organismo responderá al tratamiento⁽⁷⁾.

Conclusiones

En las enfermedades arritmogénicas hereditarias, las indicaciones de las pruebas genéticas son específicas para cada enfermedad. El nuevo enfoque multidisciplinario en el manejo de estas enfermedades, que comprende la integración de la investigación básica y clínica, abre nuevas posibilidades para la prevención, estratificación de riesgo, diagnóstico y tratamiento.

Para la estratificación de riesgo se deben integrar los parámetros clínicos estudiados por los cardiólogos con los datos obtenidos de la investigación básica, que incluyen tanto la identificación de la mutación primaria como el estudio de los factores moduladores genéticos (polimorfismos) y ambientales.

Tomará mucho tiempo y mucho trabajo alcanzar el nivel de conocimientos requeridos para el desarrollo de un sistema tan integrado que permita determinar el riesgo individual. Sin em-

bargo, debemos reconocer que la investigación en el campo de las enfermedades arritmogénicas hereditarias ha avanzado más de lo esperado en los últimos 15 años. Se espera que futuras investigaciones generen un cambio en la forma en que luchamos contra estas enfermedades. Las evaluaciones genéticas abren la posibilidad de disfrutar de un futuro con menor riesgo de sufrir enfermedades, mayor capacidad de controlarlas y de recibir el tratamiento apropiado, sin dejar de lado los aspectos éticos⁽²¹⁾.

En cuanto a las enfermedades arritmogénicas hereditarias, la meta no es eliminar todos los genes causantes de enfermedad, sino permitir la transición desde un cuidado paliativo y reactivo hacia tratamientos preventivos que disminuyan o eviten la expresión de mutaciones o polimorfismos relacionados con mayor predisposición a arritmias letales.

REFERENCIAS

1. Brugada R, Brugada J, Brugada P. Genética y arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:432-437.
2. Brugada R. Bases genéticas de las arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:274-285.
3. Murphy R, Starling R. Genetics and cardiomyopathy: Where are we now. *Cleveland Clin J Med.* 2005;72:467-483.
4. Pascale R, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107:2227-2232.
5. Burkett E, Hershberger R. Clinical and genetics issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:969-981.
6. Wilde A, Bezzina C. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart.* 2005;91:1352-1358.
7. Roberts R. Genomics and Cardiac Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:9-21.
8. Constantin C, Faucett A. A primer on genetic testing. *J Midwifery Womens Health.* 2005;50:197-204.
9. Cirino A, Y Ho C. Genetic testing in cardiac disease: From bench to bedside. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:462-463.
10. Priori S, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology. Part I: Mendelian disease: Cardiac channeopathies. *Circulation.* 2006;113:1130-5
11. Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:248-346.
12. Mohler P. Ankyrins and human disease: What the electrophysiologist should know. *J Cardiovas Electrophysiol.* 2006;17(10):1153-1159.
13. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119:19-31.
14. Chern-En C, Roden D. The long QT syndromes: Genetics basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1-12.
15. Moss A, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation.* 1995;92:2929-2934.
16. Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, Moss A, Vincent M, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
17. Moss A, Zareba W, Hall J, Schwartz P, Crampton R, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2000;101:616.
18. Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J* 1975;37:339-344.
19. Priori S, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catechocaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2001;103:196-200.
20. MacRae C, Birchmeier W, Thierfelder L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Moving toward mechanism. *J Clin Invest.* 2006;116:1825-1828.
21. Marques Juan. Implicaciones del Proyecto Genoma en la práctica clínica. *Vitae* 2001 Jun-Ago;8. Disponible en: URL: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeOcho/homevitae.htm>.

Hospital Universitario de Caracas

0212 – 6067575

anacarolina_hernandez@yahoo.com