

Base genética de las arritmias primarias hereditarias más frecuentes: síndrome de QT largo, el síndrome de brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Danitza Campos J.⁽¹⁾, Rosa Pardo V.^(1,2)

⁽¹⁾Sección Genética, Departamento de Medicina, HCUCH

⁽²⁾Unidad de Neonatología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCH

SUMMARY

Inherited primary arrhythmias correspond to a group of genetic disorders, including long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome (BrS), and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT), among others. They are usually caused by pathogenic variants in genes related to ion channels, predisposing to arrhythmias and cardiac events. Inherited primary arrhythmias affect approximately 1 in 3,000 people and are an important cause of sudden cardiac death, mainly in young adults. Diagnosis is based on clinical history, particular electrocardiographic patterns, and detection of mutations. Given that mutation carriers are usually diagnosed after presenting a cardiac event and that the consequences of not identifying or treating them promptly can be fatal, genetic studies are very relevant to guide management, define prognosis, and detect asymptomatic individuals in the family, after performing cascade genetic studies, which allows early intervention in this risk group. This article reviews the genetic causes of LQTS, BrS, and CPVT, highlighting the relevance of genetic studies in patients with these arrhythmias.

Fecha recepción: 21 noviembre 2023 | Fecha aceptación: 19 febrero 2024

INTRODUCCIÓN

Las arritmias primarias hereditarias (APH) corresponden a un grupo de trastornos genéticos

definidos por características electrocardiográficas específicas en un corazón estructuralmente normal⁽¹⁾. Dentro de este grupo se incluye el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de Bruga-

da (SBr), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), el síndrome de QT corto (SQTC), la fibrilación ventricular idiopática (FVI), el síndrome de repolarización precoz y la enfermedad progresiva del sistema de conducción cardíaca (EPCC). Estos trastornos suelen ser causados por variantes patogénicas en genes que codifican para canales iónicos o proteínas relacionadas a ellos, razón por la cual son también conocidos como canalopatías iónicas cardíacas (CC)^(1,2). Las alteraciones en las proteínas relacionadas a estos canales modifican el potencial de acción cardíaco, lo que predispone a arritmias durante la vida⁽³⁾. La mayoría de las CC tienen un patrón de herencia autosómico dominante (AD)⁽²⁾, penetrancia incompleta y expresividad variable⁽⁴⁾; sin embargo, la base genética de estos trastornos al parecer es mucho más compleja de lo que se creía, ya que se describe heterogeneidad de locus (mutaciones en diferentes genes pueden causar un mismo tipo de arritmia), heterogeneidad alélica (diferentes mutaciones en un mismo gen pueden causar diferentes patologías) y herencia oligogénica o poligénica (variantes en varios o múltiples genes en un individuo pueden gatillar el fenotipo). Y además se postula que la presencia de modificadores genéticos explicarían parte de la penetrancia reducida (no todas las personas que portan la variante presentan arritmia) y la variabilidad en la severidad del fenotipo⁽⁴⁾. Las APH afectan a 1 de cada 3.000 personas aproximadamente⁽³⁾ y constituyen una causa importante de muerte cardíaca súbita (MCS), sobre todo en adultos jóvenes. Estudios han demostrado que el 40% de las MCS en menores de 35 años presentan una autopsia negativa y las CC constituyen la principal etiología de sospecha⁽⁵⁾. Este artículo revisa las causas genéticas de las APH más frecuentes, resaltando la relevancia de realizar estudios genéticos a pacientes con este tipo de arritmias y sus familiares.

SÍNDROME DE QT LARGO

Corresponde a la APH más común, afectando aproximadamente a 1 de cada 2.000 personas⁽³⁾. El SQTL se caracteriza por un período de repolarización ventricular prolongado⁽⁶⁾ en ausencia de cardiopatía estructural y factores externos, predisponiendo a presentar arritmias ventriculares malignas (*torsades de pointes*), provocando síncope o MCS⁽³⁾. La edad promedio de aparición de los síntomas es de 14 años⁽⁷⁾, siendo el síncope la primera manifestación en más del 80% de los casos y la MCS, en el 9-13%^(6,7). La edad de diagnóstico en individuos sintomáticos es en la primera o segunda década, mientras que los casos asintomáticos suelen ser diagnosticados después de los 30 años. Se estima que cerca del 90% de los pacientes con SQTL habrá tenido un evento cardíaco a los 40 años⁽⁶⁾.

El diagnóstico se basa en la presencia de un intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) prolongado y en una serie de parámetros electrocardiográficos, así como en la historia clínica personal y familiar, y en la identificación de variantes patogénicas asociadas. Los criterios diagnósticos de SQTL son un QTc ≥ 480 ms o una puntuación de riesgo de LQTS > 3 (ver Tabla 1)⁽⁸⁾. Sin embargo, hasta la mitad de los pacientes con SQTL tienen un QTc normal en reposo⁽⁶⁾, por lo que el estudio genético junto con la historia clínica y familiar toman una relevancia importante en el proceso diagnóstico. Además, el estudio genético permite la detección en cascada familiar, es decir, una vez que se tiene identificado un caso en la familia que porta una mutación particular, esta misma variante génica puede ser estudiada en sus familiares para descartar o confirmar si son portadores de la misma, incluso aún en fase asintomática, lo que permite guiar el tratamiento y establecer pronóstico, estratificando el riesgo de sufrir eventos cardíacos^(6,7,9,10).

Tabla 1. Puntuación de diagnóstico del síndrome de QT largo (Adaptado de la puntuación propuesta por ESC 2022)⁽⁸⁾

Hallazgos		Puntos	
ECG	QTc	≥ 480 ms	3.5
		= 460 - 479 ms	2
		= 450 - 459 ms (en hombres)	1
		≥ 480 ms en el 4º minuto de recuperación de la PECE	1
		Torsade de pointes	2
		Onda T alternante	1
		Muecas en onda T 3 derivaciones	1
	Baja frecuencia cardíaca para la edad	0.5	
Historia Clínica	Síncope	Con estrés	2
		Sin estrés	1
Historia Familiar	Familiar(es) con SQTl definitivo		1
	MCS inexplicada a una edad <30 años en un familiar de primer grado		0.5
Hallazgo genético	Variante patogénica		3.5

ECG: electrocardiograma; QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca; PECE: Prueba de esfuerzo con ejercicio; SQTl: síndrome QT largo; MCS: muerte cardíaca súbita

Diagnóstico se establece con una puntuación >3.

En los últimos 25 años se han identificado 17 genes asociados a SQTl⁽⁹⁾ y las distintas mutaciones definen los 17 subtipos⁽¹⁰⁾, aunque algunos de ellos tiene causalidad cuestionada⁽⁸⁾ (ver Tabla 2). Siendo así como actualmente es posible identificar variantes patogénicas en el 75-80% de los individuos con SQTl^(6,9).

Los genes indiscutiblemente relacionados con SQTl son *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*, los que causan el subtipo 1 (LQT1), el subtipo 2 (LQT2) y el subtipo 3 (LQTS3) respectivamente, los cuales representan más del 90% de los casos de SQTl con gen identificado^(7,8). Por otra parte, considerando los patrones de herencia y características adicionales, los distintos subtipos de SQTl se pueden agrupar de la siguiente manera:

1. SQTl AD sin manifestaciones extracardíacas
2. SQTl AD con manifestaciones extracardíacas:

- a. Síndrome de Andersen-Tawil (LQT7), caracterizado por arritmias ventriculares, dismorfias y parálisis periódica.
- b. Síndrome de Timothy (LQT8), caracterizado por QT prolongado, sindactilia, malformaciones cardíacas, trastorno del espectro autista y dismorfias.

3. SQTl autosómico recesivo: síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (SJLN) (presentan QT prolongado e hipoacusia congénita)⁽⁸⁾.

El LQT1 es responsable del 30-35% de los casos de SQTl y es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *KCNQ1*, el cual codifica para la subunidad α de un canal de potasio dependiente de voltaje, KV7.1, que media una corriente de potasio rectificadora tardía que se activa lentamente (IKs)⁽¹⁰⁾. Ésta, de forma normal, contrarresta la corriente entrante de calcio en la fase de meseta y

Tabla 2. Subtipos de SQT y genes asociados.
(Adaptado de Wallace, et al.)⁽¹⁰⁾

Subtipo SQT	Gen
LQT1	KCNQ1
LQT2	KCNH2
LQT3	SCN5A
LQT4	ANKB
LQT5	KCNE1
LQT6	KCNE2
LQT7	KCNJ2
LQT8	CACNA1C
LQT9	CAV3
LQT10	SCN4B
LQT11	AKAP9
LQT12	SNTA1
LQT13	KCNJ5
LQT14	CALM1
LQT15	CALM2
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	
JLN1	KCNQ1
JLN2	KCNE1

SQT: Síndrome de QT largo; LQT: intervalo QT largo

de repolarización del potencial de acción cardíaco. La IKs es estimulada por el sistema betaadrenérgico para acortar la duración del potencial de acción y así permitir que el corazón se repolarice rápidamente para posibilitar el llenado diastólico a frecuencias altas. Cuando este canal es disfuncional, se alarga la duración del potencial de acción, generando una susceptibilidad a posdespolarizaciones tempranas y, por lo tanto, a riesgo de *torsades de pointes* (TdP). Por lo tanto, los desencadenantes clásicos de LQT1 están relacionados con aquellos que activan el sistema simpático, como el ejercicio, especialmente la natación⁽⁶⁾. Se estima que el ejercicio causa el 62% de los eventos cardíacos en LQT1⁽⁶⁾. La prolongación de la repolarización se manifiesta en el electrocardiograma (ECG) como una onda T simétrica y de base amplia con un intervalo QTc prolongado⁽¹⁰⁾.

Mutaciones en homocigosis en el mismo gen (*KCNQ1*) se asocian al SJLN. Éste se caracteriza por QTc prolongado e hipoacusia neurosensorial profunda congénita. Este síndrome, en un 10% de los casos, también es causado por mutaciones en *KCNE1* (asociado al subtipo 5; QTL5)^(10,11).

El LQT2 es el segundo tipo más frecuente de SQT, afectando al 25-30% de los individuos. Es provocado por mutaciones de pérdida de función en el gen *KCNH2*, el cual codifica para la subunidad α del canal de potasio dependiente de voltaje KV11.1, que media una corriente de potasio rectificadora retardada que se activa rápidamente (IKr)^(6,10). La alteración de este canal se traduce en una prolongación de la duración de la fase de meseta que se manifiesta en el ECG como una onda T asimétrica de baja amplitud, bífida o con muescas⁽¹⁰⁾. Los gatillantes asociados a LQT2 están relacionados al estrés emocional o ruidos fuertes. Se describe que en los primeros 9 meses post parto existe un riesgo significativo de presentar eventos cardíacos⁽¹⁰⁾.

El LQT3 representa el 5-10% de los casos de SQT⁽¹⁰⁾ y es causado por mutaciones de ganancia de función en el gen *SCN5A*. Este codifica para la subunidad α del canal de sodio Nav1.5. Mutaciones en *SCN5A* provocan una falla en la inactivación de los canales de sodio, manteniendo un flujo continuo de este durante la fase de meseta, retrasando la repolarización ventricular, prolongando el intervalo QT y la duración del potencial de acción^(6,10). En el ECG se manifestará como un intervalo isoelectrico prolongado que precede a una onda T relativamente normal. El retraso en la repolarización determina una mayor susceptibilidad a presentar posdespolarizaciones tempranas o tardías que conducen a TdP⁽⁶⁾. Los eventos de arritmia se asocian a episodios de bradicardia, por lo que las arritmias malignas se presentan habitualmente en reposo o durante el sueño⁽¹⁰⁾.

Existe una correlación genotipo-fenotipo para estos tres subtipos descritos. La edad de inicio suele ser en la infancia en los individuos con LQT1 y en los tipos 2 y 3 ocurre cercano a la pubertad. Los hombres presentan un mayor riesgo de presentar eventos cardíacos en el tipo 1 y en los tipos 2 y 3, las mujeres. Frecuentemente, el síncope precede a la MCS en LQT1 y LQT2, mientras que en LQT3 la MCS suele ser la primera manifestación⁽⁵⁾. Como se mencionó previamente, cada subtipo tiene hallazgos electrocardiográficos típicos, como también gatillantes específicos. En relación al manejo y pronóstico, el LQT1 se asocia con una alta respuesta a los betabloqueadores (BB) y mejor pronóstico, en comparación con LQT2 y LQT3⁽⁹⁾. Por otro lado, el LQT3 presenta una peor respuesta a los BB y corresponde al subtipo más letal⁽⁶⁾. Debido a estas correlaciones genotipo-fenotipo en la clínica, manejo y pronóstico es que las pruebas genéticas se han convertido en una herramienta esencial para el diagnóstico, estratificación de riesgo y estrategia terapéutica^(8,9).

El tratamiento se basa en la supresión adrenérgica, en la denervación simpática cardíaca izquierda (DSCI) en algunos casos, así como el uso de desfibriladores automáticos implantables (DAI) en otros, según el riesgo individual^(6,8). La Sociedad Europea de Cardiología en su guía del 2022 para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita recomienda previo al inicio del tratamiento, calcular el riesgo de arritmias en función del genotipo y la duración del intervalo QTc (1-2-3 LQTS Risk Calculator)⁽⁸⁾. Se ha demostrado que los BB reducen la aparición de arritmias ventriculares potencialmente mortales y el riesgo posterior de MCS en pacientes con SQTL⁽¹⁰⁾. La eficacia de estos fármacos se relaciona con el subtipo de SQTL, como se mencionó previamente, y además, en el caso del LQT3, está indicado el uso del fármaco mexiletina (bloqueador de la corriente tardía

interna de sodio)⁽⁸⁾. Frente a fracaso de los BB, el LQT1 tiene mejor respuesta a la DSCI⁽⁷⁾. El uso de DAI está indicado en individuos sobrevivientes de un paro cardíaco (PC) o frente a episodios de síncope o arritmia ventricular a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, ya que el síncope se correlaciona con un riesgo mayor de presentar un PC⁽⁸⁾. Por otro lado, se recomienda la DSCI en pacientes sintomáticos a pesar de los BB cuando el DAI está contraindicado o para un usuario de DAI que experimenta múltiples descargas mientras recibe betabloqueantes⁽⁸⁾. El uso de DAI, junto con el tratamiento farmacológico, se puede considerar en pacientes con SQTL asintomáticos, pero de alto riesgo.

Si bien el pilar del tratamiento es farmacológico, existen medidas no farmacológicas muy relevantes. Entre éstas se encuentran evitar fármacos que prolongan el intervalo QT (<http://www.crediblemeds.org>), así como también en estados de hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, evitar el ejercicio intenso en el LQT1 o en personas con riesgo moderado, alto o muy alto, y en los casos de LQT2 evitar los estímulos auditivos repentinos como alarmas de reloj⁽⁶⁾. Se ha demostrado que el tratamiento en individuos sintomáticos logra reducir la tasa de mortalidad estimada a 10 años de 50% a un 1%⁽⁷⁾, por lo que la intervención temprana es fundamental.

SÍNDROME DE BRUGADA

El SBr es una APH caracterizada por una elevación del punto J de >2 mV con elevación del ST en forma de cúpula e inversión de la onda T en al menos una derivada precordial derecha, y a un alto riesgo de MCS^(7,8).

Estudios recientes indican que el SBr podría ser responsable del 5-10% de todos los casos de PC recuperado y del 28% de las MCS en corazones estructuralmente normales, aunque estas estimaciones varían

según la etnia y edad⁽¹²⁾. Se estima una prevalencia de 1 en 2.000 y ésta es mayor en países endémicos, llegando a ser en el sudeste asiático la segunda causa de muerte en hombres menores de 40 años^(7,13). Afecta predominantemente a hombres, con una relación hombre mujer de 9:1⁽¹³⁾.

El diagnóstico se establece según criterios diagnósticos. El último consenso recomienda utilizar los siguientes criterios: (a) un BrS-ECG espontáneo tipo 1 (en forma de cúpula) o (b) un BrS-ECG tipo 1 desenmascarado tras el uso de bloqueadores de los canales de sodio o fiebre, pero solo cuando tiene un ECG tipo 2 o tipo 3 al inicio y cuando se acompaña de al menos un criterio adicional del Shanghai Score System (ver Tabla 3). Además, deben excluirse otras condiciones que pueden explicar el ECG de

tipo en forma de cúpula (trastornos hidroelectrolíticos, infecciones, cardiomiopatías, drogas, isquemia, entre otros)⁽¹⁴⁾.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes diagnosticados con SBr son asintomáticos (64%) y los hallazgos típicos del ECG son detectados por un estudio familiar o por un hallazgo incidental^(14,15). Los primeros síntomas se manifiestan en la tercera o cuarta década de la vida⁽¹⁴⁾, siendo éstos variables y describiéndose síncope en el 30% y convulsiones, dolor torácico, respiración agónica nocturna y/o MCS, en un 6%^(14,15). Los gatillantes suelen ser estimulantes vagales, razón por la cual habitualmente se presentan después de comidas, durante la noche o el reposo. El SBr también puede ser desencadenado por fiebre, sobre todo en la infancia⁽⁵⁾.

Tabla 3. Sistema de Puntuación de Shanghai Modificada (Adaptada de Marsman EMJ et al.)⁽¹⁴⁾

Hallazgos	Puntos
I. ECG (12 derivaciones/ambulatorio)*	
A. Patrón de ECG de Brugada tipo 1 espontáneo en derivaciones nominales o altas	3.5
B. Patrón de ECG de Brugada tipo 1 inducido por fiebre en derivaciones nominales o altas	3
C. Patrón de ECG de Brugada tipo 2 o 3 que se convierte con provocación con drogas	2
II. Historial clínico*	
A. Paro cardíaco inexplicable o FV/TV polimórfica documentada	3
B. Respiraciones agónicas nocturnas	2
C. Sospecha de síncope arritmico	2
D. Síncope de mecanismo poco claro/etiología poco clara	1
E. Flutter/fibrilación auricular en pacientes <30 años sin etiología alternativa	0.5
III. Historia familiar*	
A. Familiar de primer o segundo grado con BrS	2
B. Sospecha de MSC en un familiar de 1º o 2º grado	1
C. SCD inexplicada <45 años en familiar de primer o segundo grado con autopsia negativa	0.5
IV. Resultado de la prueba genética*	
A. Probable mutación patogénica en el gen de susceptibilidad BrS.	0.5
Puntuación (requiere al menos 1 hallazgo ECG):	
> 3,5 puntos: síndrome de Brugada (BrS) probable y/o definitivo	
2 a 3 puntos: posible BrS	
< 2 puntos: no diagnóstico	

Sospecha de MSC: fiebre nocturna, fármacos agravantes de Brugada

MSC = muerte súbita cardíaca; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular

*Solo otorgue puntos una vez por la puntuación más alta dentro de esta categoría.

Según estudios existe un antecedente familiar de MCS en el 20% de los casos⁽¹⁵⁾.

Inicialmente se pensaba que el SBr presentaba un patrón AD con penetrancia incompleta y expresividad variable, pero cada vez hay más evidencia de que la herencia sería más compleja, correspondiendo posiblemente a una herencia oligogénica o poligénica⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Hasta el momento, se han encontrado variantes en cerca de 20 genes posiblemente asociados al SBr que alteran las corrientes de sodio, potasio y calcio^(14,16), pero el único gen inequívocamente implicado es el *SCN5A* (presente en hasta el 25% de los pacientes)^(14,16). Éste codifica para un canal de sodio, cuya alteración resulta en una disminución de la corriente del ion⁽¹⁴⁾. *SCN5A* también está relacionado con el SQT, pero a diferencia de éste, las mutaciones en el SBr son de pérdida de función⁽¹⁶⁾. Aún no está claro si este gen por sí sólo es causal de SBr o, más bien, se trata de un gen que confiere susceptibilidad a presentar dicho síndrome. La presencia de variantes patogénicas en genes asociados a SBr es parte del *score* de Shanghai, puntuación utilizada para diagnóstico y estratificación de riesgo de pacientes con SBr⁽¹⁷⁾. Además, la identificación de estas variantes puede permitir detectar en cascada a familiares con SBr asintomáticos y a realizar intervenciones precoces en estos grupos de riesgo. En un futuro, el uso de *scores* poligénicos podrían contribuir a la predicción de arritmias y de MCS⁽¹⁴⁾.

El manejo se basa en evitar desencadenantes y en cambios en el estilo de vida, como evitar el consumo excesivo de alcohol y las comidas copiosas, evitar fármacos que puedan inducir una elevación del segmento ST en derivaciones precordiales de rechas (<http://www.brugadadrugs.org>) y el uso precoz y agresivo de antipiréticos en caso de fiebre o vacunación^(5,14,15). En el caso de pacientes sintomáticos se recomienda de forma adicional el uso de un desfibrilador cardioversor implantable⁽¹⁴⁾.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

La TVPC es una APH caracterizada por taquicardia ventricular (TV) polimórfica o TV bidireccional gatillada por catecolaminas, liberadas durante el ejercicio, el estrés o una emoción repentina en personas con corazones estructuralmente normales o en ausencia de isquemia^(8,18). La prevalencia estimada es de 1 de cada 10.000 personas; sin embargo, la verdadera prevalencia probablemente sea más alta, dado que la mayoría de los pacientes presentan un ECG normal en reposo, lo que dificulta la identificación de estos individuos⁽¹⁹⁾. Afecta por igual a hombres y mujeres, pero los primeros presentan un mayor riesgo de presentar eventos cardíacos⁽²⁰⁾. La TVPC puede manifestarse como palidez, palpitaciones, mareos, síncope, convulsiones o MCS⁽²⁰⁾. La presentación más frecuente es el síncope (64%), seguido por el PC (33%) y las palpitaciones (7%)⁽²¹⁾. La edad promedio de inicio de los síntomas es de 10 años; sin embargo, también se describen casos atípicos en los que las manifestaciones clínicas aparecen en la tercera o cuarta década de la vida⁽²²⁾. A menor edad de presentación, mayor es la severidad de los síntomas y el número de eventos cardíacos. Clásicamente, si no hay exposición a gatillantes, los pacientes con TVPC no suelen presentar síntomas, signos, anomalías electrocardiográficas ni alteraciones imagenológicas en reposo. Esto puede llevar a que en un inicio sean mal diagnosticados y, por tanto, a que estén expuestos a más eventos cardíacos en el futuro⁽²⁰⁾.

La fisiopatología de la TVPC se relaciona con un aumento en la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático (RS) hacia el citoplasma, provocado por mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en la regulación de la liberación de calcio del RS durante el acoplamiento de excitación-contracción⁽²¹⁾. A la fecha, se han descrito 8 genes relacionados a TVPC, de los

cuales los dos más frecuentemente involucrados corresponden al gen *RyR2* (60-70% de los casos), que codifica para el receptor cardíaco de rianodina y está asociado a un patrón de herencia AD, y *CASQ2* (5% de los casos), que codifica para la isoforma 2 de calsequestrina, el cual presenta habitualmente un patrón autosómico recesivo^(8,23). El diagnóstico se establece en pacientes con TV bidireccional o polimórfica inducida por el ejercicio o la emoción, en un corazón estructuralmente normal y con un ECG normal en reposo o frente a personas que tienen una variante patogénica o probablemente patogénica heterocigota en *RYR2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CASQ2* o *KCNJ2* o variantes patogénicas o probablemente patogénicas bialélicas en *CASQ2*, *TECRL* o *TRDN*^(8,23). En el 25% de los casos no se logra encontrar una causa genética subyacente⁽²³⁾.

El manejo se basa en la restricción de ejercicio físico y en el uso de BB sin actividad simpaticomimética intrínseca. El panel de expertos de la Guía ESC 2022 para el Manejo de Pacientes con Arritmias Ventriculares y la Prevención de la Muerte Cardíaca Súbita recomiendan el uso BB en familiares con estudio genético positivo, incluso en ausencia de arritmias ventriculares⁽⁸⁾. Algunos estudios además sugieren que la flecainida reduciría los eventos de arritmias, por lo que debería considerarse su uso en conjunto con BB cuando no hay una respuesta satisfactoria a la terapia. Frente al antecedente de PC está indicado el uso de BB, flecainida y DAI⁽⁸⁾.

CONCLUSIÓN

Las APH afectan a 1 de cada 3.000 personas aproximadamente y constituyen una causa importante de MCS, sobre todo en adultos jóvenes. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y suelen presentar un ECG normal en reposo, siendo el PC recuperado o la MCS la primera manifestación en muchas ocasiones. Sin embargo, el análisis

posterior de la historia clínica ha revelado que en muchos casos los pacientes tenían síntomas previos o antecedentes familiares de MCS que no fueron reconocidos en su momento⁽³⁾. Dada la alta prevalencia, frente a la falta de signos o síntomas sin exposición a gatillantes, las potenciales consecuencias graves/fatales y la posibilidad de modificar con el tratamiento oportuno la historia natural de la enfermedad, es imperativo realizar una anamnesis detallada en búsqueda de síntomas como síncope, gatillantes, uso de medicamentos o posibles causas secundarias, historia familiar (como mínimo de 3 generaciones) de MCS, arritmias y cardiopatías en familiares jóvenes, con el fin de aumentar la detección de personas en riesgo de tener APH.

Las pruebas genéticas se han convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico y manejo de estos trastornos⁽¹⁾, permitiendo aumentar la detección, establecer riesgos de eventos cardíacos y un manejo óptimo según el genotipo en particular, avanzando hacia una medicina de precisión⁽⁶⁾. En este proceso es indispensable el asesoramiento genético para la comunicación de la información al paciente y familiares, de pretest como de postest, para una correcta interpretación de los resultados, brindar apoyo psicosocial y coordinar el estudio en cascada cuando corresponda⁽²⁴⁾, entre otros.

Se ha demostrado que en lugares que cuentan con servicios de atención genética cardíaca para la atención de paros cardíacos, la detección de patologías hereditarias es más alta en comparación a centros que no cuentan con estos servicios⁽²⁴⁾. Es por esto, que las guías “Consenso de expertos de APHRS/HRS de 2020 sobre la investigación de fallecidos con muerte súbita inexplicable y pacientes con PC repentino y de sus familias” y “Guía ESC 2022 para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita” recomiendan un abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinario que cuente con especialistas en Genética^(8,24).

El avance en los métodos de estudio genético y el acceso a ellos ha permitido mejorar el conocimiento de la fisiopatología y etiología de las arritmias primarias, aumentar la tasa de diagnóstico, estimar prevalencias y proponer futuros blancos terapéuticos. Aún la información que se maneja

es limitada, pero sin duda con la continua investigación científica y desarrollo tecnológico seguirá aumentando el conocimiento de las APH para establecer mejores estrategias para el diagnóstico, estratificación de riesgo, prevención y tratamiento de estos trastornos.

REFERENCIAS

1. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:205-15.
2. Chockalingam P, Wilde AA. Inherited arrhythmia syndromes leading to sudden cardiac death in the young: a global update and an Indian perspective. *Indian Heart J* 2014;66 Suppl 1(Suppl 1):S49-57.
3. Kline J, Costantini O. Inherited cardiac arrhythmias and channelopathies. *Med Clin North Am* 2019;103:809-20.
4. Priori SG, Remme CA. Inherited conditions of arrhythmia: translating disease mechanisms to patient management. *Cardiovasc Res* 2020;116:1539-41.
5. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* 2019;28:22-30.
6. Lankaputhra M, Voskoboinik A. Congenital long QT syndrome: a clinician's guide. *Intern Med J* 2021;51:1999-2011.
7. Kim JA, Chelu MG. Inherited arrhythmia syndromes. *Tex Heart Inst J* 2021;48:e207482.
8. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA *et al.* ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126.
9. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2022;108:332-8.
10. Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S *et al.* Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol* 2019;40:1419-30.
11. Pabba K, Chakraborty RK. Jervell and Lange Nielsen Syndrome. 2022 Aug 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
12. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8:386-405.
13. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)* 2017;6:7.
14. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart* 2022;108:668-75.
15. Korlipara H, Korlipara G, Pentylala S. Brugada syndrome. *Acta Cardiol* 2021;76:805-24.

16. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF *et al.* Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:58.
17. Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A *et al.* Shanghai score system for diagnosis of Brugada syndrome: validation of the score system and system and reclassification of the patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:724-30.
18. Kallas D, Lamba A, Roston TM, Arslanova A, Franciosi S, Tibbits GF *et al.* Pediatric catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a translational perspective for the clinician-scientist. *Int J Mol Sci* 2021;22:9293.
19. Wleklinski MJ, Kannankeril PJ, Knollmann BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Physiol* 2020;598:2817-34.
20. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, Frenkel D, Frishman WH. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiol Rev* 2020;28:325-31.
21. Wall JJ, Iyer RV. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:427-31.
22. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2016;80:1285-91.
23. Napolitano C, Mazzanti A, Bloise R, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. 2004 Oct 14 [updated 2022 Jun 23]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, *et al.*, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
24. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER *et al.* 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *J Arrhythm* 2021;37:481-534.

CORRESPONDENCIA



Dra. Danitza Campos Jadrijevic
 Sección Genética, Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: danitzacj05@gmail.com
 Fono: 569 9886 5387