

GENÉTICA  
PARA  
CARDIÓLOGOS

# GUÍAS DE GENÉTICA

Coordinador: *Pablo Lapunzina Badía*



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los

derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos ([www.cedro.org](http://www.cedro.org)) vela por el respeto de los citados derechos.

# GENÉTICA PARA CARDIÓLOGOS

Luis Fernández García-Moya  
Pablo Lapunzina Badía



EDITORIAL  
SÍNTESIS

Esta obra contiene los siguientes recursos electrónicos,  
disponibles en la página web de la editorial [www.sintesis.com](http://www.sintesis.com):

Genes específicos asociados a las patologías atendidas por cardiólogos  
Bases de datos y recursos de consulta

© Luis Fernández García-Moya  
Pablo Lapunzina Badía

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.  
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid  
Teléfono: 91 593 20 98  
[www.sintesis.com](http://www.sintesis.com)

ISBN: 978-84-9171-269-5  
Depósito Legal: M-2.680-2019

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

# Índice

PRÓLOGO.....	11
1. CONCEPTOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA GENÉTICA .....	13
1.1. Conceptos básicos y nomenclatura en genética clínica .....	13
1.1.1. <i>Conceptos relacionados con el consultante</i> .....	13
1.1.2. <i>Conceptos relacionados con la familia</i> .....	14
1.1.3. <i>Fenotipo, penetrancia y expresividad</i> .....	16
1.1.4. <i>Estado de portador y riesgos</i> .....	17
1.2. Conceptos básicos y nomenclatura en citogenética.....	18
1.2.1. <i>Cromosomas</i> .....	18
1.2.2. <i>Alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas</i> .....	20
1.2.3. <i>Recombinación, número haploide y diploidía y aneuploidía</i> .....	21
1.3. Conceptos básicos en mecanismos moleculares y nomenclatura en genética mendeliana.....	22
1.3.1. <i>Genoma y características del ADN</i> .....	22
1.3.2. <i>Cigotidad, mecanismos de herencia y haploinsuficiencia</i> .....	22
1.3.3. <i>Heterogeneidad genética, ligamiento y mapeo genético</i> .....	24
1.3.4. <i>Nucléotidos y estructura de un gen</i> .....	24
1.3.5. <i>Mutaciones</i> .....	27
1.4. Conceptos básicos y nomenclatura en epigenética y genética posmendeliana.....	28
1.4.1. <i>Mecanismos epigenéticos</i> .....	28
1.4.2. <i>Imprinting genómico y disomía uniparental</i> .....	29
1.4.3. <i>Expansión de tripletes</i> .....	29

2.	<b>PEDIGRÍS Y ÁRBOLES GENEALÓGICOS</b> .....	31
2.1.	Genealogías dibujadas.....	32
2.2.	Instrucciones para realizar una genealogía dibujada.....	32
2.3.	Genealogías tabuladas.....	37
2.4.	Genealogías computarizadas.....	38
3.	<b>EXAMEN FÍSICO E HISTORIA CLÍNICA GENÉTICA</b> .....	41
3.1.	Motivos de consulta.....	41
3.2.	Historia clínica genética.....	42
3.2.1.	<i>Antecedentes personales y familiares</i> .....	42
3.2.2.	<i>Construcción de la genealogía familiar o pedigrí</i> .....	44
3.3.	Evaluación y examen físico detallado.....	44
3.3.1.	<i>Antropometría completa</i> .....	45
3.3.2.	<i>Examen físico dismorfológico</i> .....	49
3.3.3.	<i>Fotoantropometría y fotografía médica</i> .....	50
3.3.4.	<i>Sistemas de codificación de signos y síntomas</i> .....	51
3.4.	Impresión diagnóstica y diagnóstico.....	52
4.	<b>MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS</b> .....	53
4.1.	Clasificación fisiopatológica de las malformaciones congénitas.....	54
4.1.1.	<i>Defecto o anomalía congénita</i> .....	54
4.1.2.	<i>Malformación congénita</i> .....	54
4.1.3.	<i>Disrupción</i> .....	55
4.1.4.	<i>Displasia</i> .....	55
4.1.5.	<i>Deformación</i> .....	55
4.2.	Mutaciones: tipos y consecuencias clínicas.....	55
4.3.	Técnicas moleculares de estudio de enfermedades genéticas.....	56
4.3.1.	<i>La técnica de reacción en cadena de la polimerasa</i> .....	56
4.3.2.	<i>Las técnicas de hibridación</i> .....	57
4.3.3.	<i>Mapeo de restricción</i> .....	57
4.3.4.	<i>Técnicas de hibridación in situ</i> .....	58
4.3.5.	<i>Secuenciación por el método de Sanger y la secuenciación automática</i> .....	58
4.3.6.	<i>Secuenciación genómica global o secuenciación masiva (next generation sequencing)</i> .....	59
4.3.7.	<i>Arrays de oligonucleótidos (array CGH) y arrays de SNP</i> .....	60
4.4.	Tipos de pruebas genéticas.....	61
4.4.1.	<i>Pruebas genéticas de diagnóstico</i> .....	61
4.4.2.	<i>Pruebas genéticas predictivas</i> .....	61

4.4.3.	<i>Pruebas genéticas de susceptibilidad</i> .....	62
4.4.4.	<i>Pruebas farmacogenéticas</i> .....	62
4.4.5.	<i>Pruebas genéticas poblacionales</i> .....	62
<b>5.</b>	<b>BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR</b> .....	<b>65</b>
5.1.	Meiosis y reproducción sexual.....	66
5.2.	Mecanismos de la meiosis.....	66
5.2.1.	<i>Meiosis I</i> .....	66
5.2.2.	<i>Meiosis II</i> .....	68
5.3.	Recombinación genética y variabilidad.....	69
5.4.	Mecanismos fisiopatológicos de las trisomías.....	69
5.5.	Mecanismos y reordenamientos intracromosómicos.....	70
5.5.1.	<i>Reordenamientos equilibrados</i> .....	71
5.5.2.	<i>Reordenamientos desequilibrados</i> .....	73
5.6.	Mecanismos moleculares de patología.....	75
5.6.1.	<i>Mecanismos moleculares de alto impacto</i> .....	75
5.6.2.	<i>Mecanismos moleculares de mediano impacto</i> .....	76
5.6.3.	<i>Mecanismos moleculares de bajo impacto</i> .....	76
5.6.4.	<i>Mecanismos moleculares de impacto modificador</i> .....	77
5.7.	Mecanismos epigenéticos de patología.....	78
5.7.1.	<i>Imprinting genómico</i> .....	78
5.7.2.	<i>Disomía uniparental</i> .....	79
<b>6.</b>	<b>ASESORAMIENTO GENÉTICO</b> .....	<b>81</b>
6.1.	Asesoramiento genético familiar y poblacional.....	81
6.2.	Recomendaciones generales para el asesoramiento genético.....	82
6.3.	Detección de portadores para el asesoramiento genético.....	83
6.4.	Estimación del riesgo de recurrencia.....	84
6.5.	Interpretación de los resultados en los portadores.....	85
6.6.	Comunicación a los familiares del diagnóstico de un paciente con malformaciones o enfermedades genéticas.....	86
<b>7.</b>	<b>PARTICULARIDADES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO CARDIOVASCULAR</b> .....	<b>89</b>
7.1.	Características de las cardiopatías monogénicas.....	89
7.1.1.	<i>Heterogeneidad genética</i> .....	90
7.1.2.	<i>Penetrancia incompleta</i> .....	90
7.1.3.	<i>Variabilidad fenotípica</i> .....	91
7.1.4.	<i>Pleiotropía</i> .....	91

7.2.	Enfoque diagnóstico .....	91
7.2.1.	<i>Inicio del estudio</i> .....	91
7.2.2.	<i>Genotipado de ADN</i> .....	92
7.2.3.	<i>Genotipado de ARN y estudios de la transcripción</i> .....	92
7.2.4.	<i>Estudios de dosis génica</i> .....	92
7.2.5.	<i>Muestra de estudio</i> .....	93
7.3.	Escenario actual.....	93
7.3.1.	<i>Evidencia de la asociación</i> .....	94
7.3.2.	<i>Utilidad del estudio multigénico</i> .....	96
7.3.3.	<i>Decadencia del modelo monogénico</i> .....	97
7.4.	Interpretación del estudio .....	99
7.4.1.	<i>Mecanismo de patogénesis</i> .....	99
7.4.2.	<i>Clasificación de variantes</i> .....	100
7.4.3.	<i>Comunicación del resultado</i> .....	100
8.	ARRITMIAS HEREDITARIAS .....	103
8.1.	Síndrome de QT largo.....	103
8.2.	Síndrome de QT corto.....	109
8.3.	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.....	110
8.4.	Síndrome de Brugada.....	113
8.5.	Defectos de la conducción cardíaca.....	116
8.6.	Muerte súbita cardíaca.....	120
9.	MIOCARDIOPATÍAS.....	123
9.1.	Miocardiopatía hipertrófica .....	124
9.2.	Miocardiopatía dilatada.....	128
9.3.	Miocardiopatía arritmogénica.....	134
9.4.	Miocardiopatía restrictiva.....	137
9.5.	Miocardiopatía no compactada .....	139
10.	TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO.....	145
10.1.	Trastornos de las fibras elásticas.....	145
10.2.	Trastornos de las fibras de colágeno .....	153
11.	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.....	159
11.1.	Variantes del número de cromosomas.....	160
11.2.	Variantes de la dosis génica .....	161
11.3.	Variantes genéticas .....	166



11.3.1. <i>Transcripción génica</i> .....	169
11.3.2. <i>Señalización</i> .....	171
11.3.3. <i>Motilidad y contractilidad</i> .....	172
11.3.4. <i>Conformación de la cromatina</i> .....	174
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	177

# 8 Arritmias hereditarias

Las arritmias hereditarias, canalopatías iónicas o síndromes arrítmicos primarios son irregularidades de la frecuencia cardíaca que se manifiestan en ausencia de malformaciones estructurales y pueden ser causados por defectos genéticos en subunidades de los canales iónicos y otras proteínas accesorias responsables de generar el potencial de acción cardíaco, que es la inversión transitoria del potencial de membrana de los cardiomiocitos que culmina con la contracción de las fibras musculares cardíacas.

Las arritmias pueden aparecer también como efectos secundarios al uso de fármacos o por la exposición a otros factores adversos del entorno, hablándose entonces de trastornos del ritmo adquiridos. Es importante, pues, descartar las causas no genéticas antes de iniciar el estudio de aquellas arritmias que con mayor probabilidad puedan tener un componente hereditario identificable y clínicamente útil.

Estas enfermedades tienen una penetrancia incompleta y dependiente de la edad y una expresividad muy variable. Los factores que determinan esta variabilidad se están empezando a desentrañar y también han resultado estar relacionados con la influencia del entorno y con diferencias polimórficas en la secuencia de los canales iónicos mencionados o de otros genes, lo que apoya el solapamiento entre las formas hereditarias y las adquiridas propuesto en el capítulo anterior.

## 8.1. Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo (SQTL) es un enlentecimiento de la repolarización ventricular, que es el proceso por el que los cardiomiocitos restablecen el potencial de membrana des-

pués de cada ciclo de excitación. Esta anomalía predispone a generar arritmias ventriculares polimórficas, fibrilación ventricular y muerte súbita, que a menudo puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. La prevalencia es de alrededor de 1 de cada 2.500 individuos, si bien una proporción significativa de los casos permanece asintomática durante toda su vida. La sintomatología, que incluye palpitaciones, dolor torácico, mareos y síncope, debuta entre los 12 y los 40 años.

El llamado SQTl congénito corresponde a la forma hereditaria del mismo y se debe a defectos genéticos en las distintas subunidades de los canales iónicos responsables de este proceso de rectificación del potencial de membrana. También puede asociarse a proteínas encargadas de la mediación de otras corrientes iónicas del potencial de acción cardíaco, a la regulación de las mismas o a la señalización del calcio en el interior del cardiomiocito.

El parámetro electrocardiográfico que da nombre al SQTl es el intervalo QTc o distancia corregida con respecto a la frecuencia cardíaca entre la onda Q, que marca el inicio de la despolarización ventricular, y la onda T correspondiente al final del potencial de acción cardíaco. La duración de este intervalo es variable en la población, considerándose patológico cuando se prolonga por encima del límite máximo para la edad y el sexo. Sin embargo, este marcador, así como la llamada *torsade de pointes* (taquicardia ventricular característica a la que predispone esta patología) puede no manifestarse o ser difícil de detectar en pruebas monitorizadas sucesivas o provocaciones farmacológicas.

Por este motivo, en el diagnóstico clínico de SQTl se combinan los antecedentes personales y familiares con los hallazgos electrocardiográficos para obtener el índice Schwartz, que establece mediante un sistema de puntuación los casos inequívocos de SQTl, entre un 10 y un 30 % de los cuales tendrán un intervalo QT normal. La proporción de defectos genéticos encontrada en estos pacientes corrobora la importancia del diagnóstico del SQTl congénito mediante el índice Schwartz (Taggart, 2007: 115). Por el contrario, la realización del estudio genético con una evidencia clínica insuficiente o desconocida se asocia a un aumento de los resultados de escasa utilidad diagnóstica y de los falsos positivos. De la misma manera que sucede en otras patologías, hay que recordar también que un resultado genético negativo no excluye el diagnóstico clínico de SQTl.

A principios de la década de los noventa se identificaron los primeros *loci* o regiones del genoma ligadas a la transmisión del SQTl congénito en familias con numerosos miembros afectados por la enfermedad. Estas asociaciones se establecieron por análisis de ligamiento y fueron reproducidas posteriormente en numerosos estudios y poblaciones, constituyendo las evidencias genéticas más robustas en esta patología y explicando tres de ellas el 75 % de los casos con diagnóstico clínico de SQTl. Los defectos genéticos causantes de estos tres tipos principales de SQTl son la pérdida de función de los dos principales canales cardíacos de potasio activados por voltaje responsables de la repolarización ventricular, codificados por los genes *KCNQ1* y *KCNH2*, y la ganancia de función del principal canal cardíaco de sodio activado por voltaje y responsable de la despolarización ventricular, codificado por el gen *SCN5A* (cuadro 8.1).

Estos tres genes codifican las subunidades principales de los canales mencionados, que median el componente lento (*KCNQ1*) y rápido (*KCNH2*) de la corriente iónica de salida de potasio rectificadora del potencial de acción cardíaco, y la corriente de entrada de sodio iniciadora del mismo (*SCN5A*) en el cardiomiocito (figura 8.1). La pérdida de función puede ser causada

por variantes que interrumpan la transcripción del gen con la consecuencia de un déficit de copias de la proteína, o bien por variantes no sinónimas responsables de un procesamiento anómalo de la misma o de la generación de canales no funcionales o con propiedades electrofisiológicas alteradas, mientras que la ganancia de función se asocia exclusivamente a este último supuesto. También se ha descrito en una minoría de los casos la pérdida de función producida por alteraciones de la dosis génica no detectables por los estudios habituales de secuenciación.

**CUADRO 8.1**  
*Genes asociados a síndrome de QT largo*

Gen	Fenotipo	Manifestaciones extracardíacas	Herencia	Frecuencia	Mecanismo	Estrategia de asociación
<b>Repolarización ventricular</b>						
<i>KCNQ1</i>	SQTL1	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (AR)	AD	30-35 %	PF	ND
<i>KCNH2</i>	SQTL2		AD	25-30 %	PF	ND
<i>KCNE1</i>	SQTL1	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (AR)	AD	2 %	PF	ND
<i>KCNE2</i>			AD	1 %	PF	D
<i>AKAP9</i>			AD		PF	D
<i>KCNJ2</i>		Síndrome de Andersen-Tawil	AD		PF	ND
<i>KCNJ5</i>			AD		PF	ND
<b>Despolarización ventricular</b>						
<i>SCN5A</i>	SQTL3		AD	8 %	GF	ND
<i>SCN1B</i>			AD		PF	D
<i>SCN4B</i>			AD		PF	D
<i>ANK2</i>			AD		PF	ND
<i>CAV3</i>			AD		PF	D
<i>SNTA1</i>			AD		PF	D
<b>Homeostasis del calcio</b>						
<i>CACNA1C</i>		Síndrome de Timothy	AD		GF	D
<i>CALM1</i>			AD		PF	D
<i>CALM2</i>			AD		PF	D
<i>CALM3</i>			AD		PF	D
<i>RYR2</i>	TVPC		AD		GF, PF	D
<i>TRDN</i>			AR		PF	D

TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

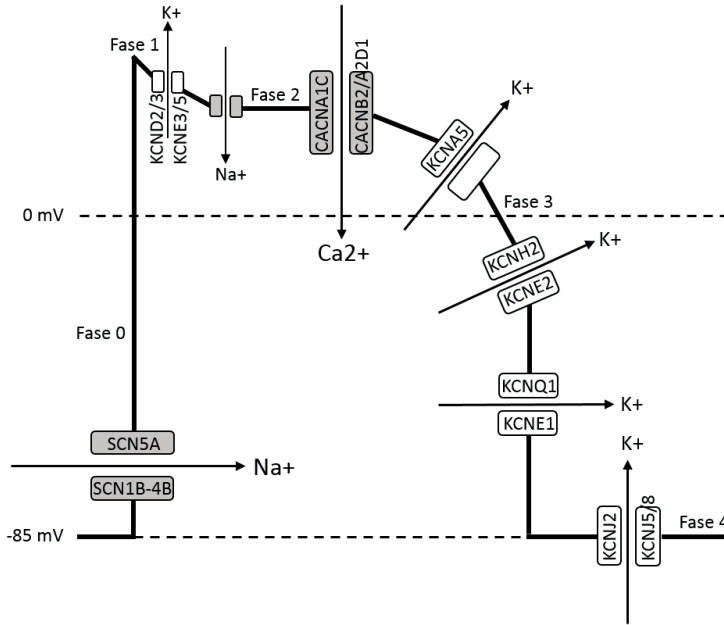


FIGURA 8.1. Potencial de acción cardíaco indicando sus cuatro fases y los genes que codifican los canales que median las principales corrientes de entrada (despolarización, gris) y salida (repolarización, blanco) de iones del cardiomiocito.

Otras formas congénitas de SQT se han asociado a variantes de pérdida de función en las subunidades que forman parte del complejo macromolecular de los canales de potasio mencionados estabilizando su estructura y regulando su función. Estas subunidades accesorias, codificadas por los genes *KCNE1* y *KCNE2*, muestran indistintamente afinidad por ambos canales, y se ha observado en distintos ensayos funcionales el efecto de variantes no sinónimas en las mismas sobre una de las dos corrientes o sobre ambas. Algunas de dichas variantes han sido asociadas a SQT inducido por fármacos, lo que amplía su papel a las formas adquiridas del mismo. La asociación a SQT de la subunidad codificada por *AKAP9* se estableció en función del papel regulador de esta proteína en la estimulación simpática de la repolarización lenta por fosforilación del canal codificado por *KCNQ1*.

Posterior análisis de ligamiento también identificaron variantes de pérdida de función en los canales responsables de la repolarización terminal durante la fase 4 del potencial de acción cardíaco, en la cual tiene lugar la estabilización del potencial de membrana en reposo. La alteración del gen *KCNJ2* se asocia a síndrome de Andersen-Tawil, que se manifiesta con parálisis periódicas sensibles a potasio, arritmias ventriculares, rasgos dismórficos que incluyen orejas de implantación baja, hipertelorismo ocular y micrognatia, y anomalías esqueléticas como clinodactilia y sindactilia. Ocasionalmente se ha descrito también riñón

hipoplásico y cardiopatía congénita estructural con válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta y estenosis de la válvula pulmonar. No obstante, la expresividad de este cuadro clínico es muy variable, lo que hace que las manifestaciones extracardíacas puedan pasar desapercibidas incluso tras un examen dismorfológico o presentar directamente una expresión cardíaca aislada, que puede distinguirse de otras formas de SQTL por unos patrones T-U característicos que incluyen ondas U elevadas con uniones T-U anchas y pendientes terminales de las ondas T prolongadas, expresadas con abundantes extrasístoles ventriculares y eventualmente bloqueos de la conducción.

Alteraciones en *KCNJ5* se identificaron en formas aisladas de SQTL con un intervalo QT y una morfología de la onda T característicos, que excepcionalmente se asociaban también a defectos de la conducción, fibrilación auricular y parálisis muscular periódica hipocalémica, hallazgos que se asemejan a los descritos en el síndrome de Andersen-Tawil. Además, los estudios funcionales parecen mostrar el mismo efecto de pérdida de función de la corriente de repolarización terminal en las variantes de ambos canales, lo que sugiere que *KCNJ5* podría considerarse en el diagnóstico diferencial de esta patología.

Las subunidades beta del canal cardíaco de sodio y otras proteínas citosólicas que se encuentran ancladas a la cara interna de la membrana del cardiomiocito e interactúan con dicho canal también han sido consideradas candidatas para explicar algunos de los casos con fenotipo robusto de SQTL y genotipo negativo para los genes principales. Las subunidades codificadas por *SCN1B* y *SCN4B* se asociaron a un fenotipo severo de SQTL ocasionalmente mostrando bloqueos auriculoventricular y cosegregando en una de las familias con fibrilación auricular precoz. El síndrome de la anquirina B, asociado a la pérdida de función de *ANK2*, se caracteriza por un fenotipo específico que incluye bradicardia, arritmia sinusal, fibrilación auricular y defectos de la conducción, manifestado con penetrancia incompleta y presentando algunos de los portadores un intervalo QT prolongado.

La caveolina 3 codificada por *CAV3* es una proteína de andamiaje que contribuye a formar las caveolas o túbulos T, que facilitan la transmisión eléctrica del impulso contráctil, y la sintrofina alfa-1 codificada por *SNTA1* interactúa con el complejo de la sintasa del óxido nítrico y el canal cardíaco de sodio. Ambas proteínas forman parte del complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina, y la primera de ellas ha sido implicada en una forma de distrofia muscular de cinturas. La estrategia de genes candidatos en pacientes con SQTL grave y casos de muerte súbita infantil identificó en ambos genes algunas variantes raras de aparición espontánea que incrementaban *in vitro* la corriente tardía de sodio.

El SQTL congénito se hereda de forma autosómica dominante excepto para los genes *KCNQ1* y *KCNE1*, en los que puede heredarse de forma autosómica dominante, denominada clínicamente síndrome de Romano-Ward, o autosómica recesiva, tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta, denominada síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. Esta última se caracteriza por una presentación clínica más severa, con una prolongación extrema del intervalo QT y una hipoacusia bilateral congénita. El hecho de que algunas de estas variantes hayan sido asociadas tanto a formas dominantes como recesivas, y el hallazgo de un fenotipo subclínico en los portadores en heterocigosis de algunas variantes recesivas

sugieren la existencia de un espectro continuo entre ambas formas, en el que el grado de penetrancia, severidad y expresión pleiotrópica vendría dado en función de la combinación específica de variantes.

Variantes de ganancia de función en la subunidad alfa-1c del canal cardíaco de calcio codificada por *CACNA1C* producen una sobrecarga del calcio intracelular que se asocia también a SQTl, ya que la prolongación de esta corriente resulta en una demora en la repolarización de los cardiomiocitos. Varias mutaciones en los exones 8 y 8a de este gen, expresados de manera excluyente en isoformas distintas de la proteína, se han asociado a síndrome de Timothy, una forma pleiotrópica de SQTl que manifiesta sindactilia, retraso del desarrollo, trastornos del espectro del autismo, rasgos dismórficos, inmunodeficiencia e hipoglucemia transitoria. El fenotipo cardíaco puede incluir una prolongación extrema de QT con arritmias severas, bradicardia con defectos de la conducción cardíaca y cardiopatía congénita.

La calmodulina, una proteína de unión a calcio que regula la función de los canales de calcio y del receptor de rianodina, se sintetiza a partir de los genes altamente homólogos *CALM1*, *CALM2* y *CALM3*, por lo que se considera que variantes de pérdida de afinidad por el calcio en cualquiera de estos genes, si bien afectarían a un tercio de la cantidad total de proteína sintetizada, resultarían en una desregulación de las corrientes de calcio y sodio por medio de un efecto de dominancia negativa. La alteración de esta proteína se asocia a formas severas y precoces de SQTl con marcada prolongación del intervalo QT, bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

Ya se ha mencionado la continuidad que existe entre las formas congénitas y adquiridas de SQTl, de manera que las mismas mutaciones contribuyen al riesgo total en ambas situaciones (Itoh, 2016: 37). Por otro lado, variantes comunes en regiones codificantes o intrónicas de algunos de los genes mencionados han sido identificadas en distintos estudios epidemiológicos por abundar de manera significativa en pacientes. Estos alelos de riesgo, que a veces se distribuyen de manera desigual entre las subpoblaciones de referencia explicando así la susceptibilidad de los distintos orígenes étnicos, han mostrado *in vitro* efectos reproducibles sobre la electrofisiología celular, por lo que también se denominan polimorfismos funcionales.

El modelo monogénico considera benignas estas variantes, pues su presencia en la población puede llegar a superar en más de una docena de veces la prevalencia de la propia patología. Sin embargo, su sobrerepresentación en pacientes con eventos cardíacos y su asociación en la población general a parámetros como la duración del intervalo QT, el riesgo de muerte súbita o la supervivencia al síndrome coronario agudo, así como su influencia en la funcionalidad de los canales iónicos y el efecto sinérgico observado experimentalmente sobre otras variantes descritas, ponen de manifiesto su potencial relevancia clínica como factores epistáticos o modificadores del fenotipo, con dilemas relativos a su clasificación (Giudicessi, 2018: 137). Es de destacar que algunos de los genes con una asociación al intervalo QT más robusta, como el de la proteína adaptadora de la sintasa del óxido nítrico-1, *NOS1AP*, no han sido implicados hasta el momento en formas mendelianas de SQTl.

El gen alterado puede a menudo determinar el patrón electrocardiográfico expresado, la sensibilidad a los diferentes estímulos arritmogénicos o algunos aspectos relacionados con la asistencia y el tratamiento de estos pacientes. Así, la expresión electrofisiológica de los tres tipos mayoritarios de SQTl puede ya orientar parcialmente el estudio genético,

facilitando su interpretación y minimizando la incertidumbre en el resultado. Además, estos tres tipos responden a distintos factores desencadenantes de la sintomatología, predominando la activación simpática asociada al ejercicio físico y al estrés emocional en los tipos 1 y 2, respectivamente, mientras que el tipo 3 se asocia a la bradicardización inducida por estados de reposo, lo que parece compatible con la mayor eficacia en la prevención de eventos arrítmicos del tratamiento con betabloqueantes en las formas asociadas a la estimulación adrenérgica.

Como es habitual en muchos otros trastornos tratados en este libro, un resultado genético positivo predice en general una expresión clínica más acusada, con parámetros significativamente elevados en estos pacientes como el intervalo QTc. Otra correlación clara es una expresión más severa y precoz en los portadores de más de una variante patogénica (entre un 5 y un 10% de los casos de SQTL presentan heterocigosis compuesta o bien doble heterocigosis en alguno de los tres genes principales). Por lo demás, otros factores individuales como la edad, el sexo, el genotipo y la expresión electrocardiográfica permiten hasta cierto punto la estratificación individual del riesgo y la respuesta al tratamiento (Kutyifa, 2018: 23).

Algunas formas minoritarias de SQTL se asocian a patrones electrocardiográficos específicos o a un riesgo elevado de fibrilación auricular, y otras ya mencionadas forman parte de un fenotipo de expresión pleiotrópica que puede incluir sordera neurosensorial congénita o malformaciones óseas. Por otro lado, las convulsiones y la sintomatología epiléptica se asocian a algunas de las formas mayoritarias como el SQTL de tipo 2 (Auerbach, 2016: 87). Aunque no está clara la existencia de una fisiopatología común para ambos trastornos, la expresión de estos genes en el sistema nervioso central y la influencia indirecta de este sobre el sistema nervioso autónomo y la duración del potencial de acción cardíaco parecen apuntar en esa dirección. Es importante, pues, la evaluación global del fenotipo del paciente en busca de efectos pleiotrópicos como los observados en el síndrome de Andersen-Tawil y el síndrome de Timothy, así como en las formas autosómicas recesivas del SQTL, con el objeto de orientar el estudio genético y optimizar el rendimiento de este.

## 8.2. Síndrome de QT corto

El síndrome de QT corto (SQTC) es una aceleración de la repolarización cardíaca producida por una ganancia de función de las corrientes de potasio rectificadoras, o bien por una pérdida de función de la corriente de calcio estabilizadora en el cardiomiocito. Por tanto, los efectos de estas variantes en la repolarización rápida (*KCNH2*) y lenta (*KCNQ1*) del potencial de acción cardíaco y el mantenimiento basal del mismo (*KCNJ2*) son opuestos a los asociados a SQTL. Del mismo modo, las alteraciones en las subunidades *CACNA1C*, *CACNB2* y *CACNA2D1* del canal cardíaco de calcio en estos pacientes, como veremos también más adelante, se asocian a la elevación del segmento ST, acortamiento del intervalo QT, fibrilación ventricular idiopática y síndrome de repolarización precoz (cuadro 8.2). El rendimiento del estudio genético en el SQTC es inferior al 20%, aunque, tal como sucede en el SQTL, un resultado positivo tiene valor diagnóstico según los criterios diagnósticos establecidos.



**CUADRO 8.2**  
*Genes asociados a síndrome de QT corto*

Gen	Fenotipo	Manifestaciones extracardiacas	Herencia	Frecuencia	Mecanismo	Estrategia de asociación
<b>Corrientes de rectificación</b>						
<i>KCNH2</i>	SQTC1		AD		GF	D
<i>KCNQ1</i>	SQTC2		AD		GF	D
<i>KCNJ2</i>	SQTC3		AD		GF	D
<b>Corrientes de estabilización</b>						
<i>CACNA1C</i>	SQTC+SB		AD		PF	D
<i>CACNB2</i>	SQTC+SB		AD		PF	D
<i>CACNA2D1</i>	SQTC+SB		AD		PF	D

SB: síndrome de Brugada.

Se trata de una arritmia muy poco frecuente en la población, con un total de menos de doscientos casos descritos en la literatura médica, que tiene un riesgo elevado de muerte súbita y que se asocia de manera significativa a disfunción del nodo sinusal y fibrilación auricular, especialmente el SQTC de tipo 2. La duración del intervalo QT observada en las formas 1 a 3 es sustancialmente inferior a la del resto de formas de SQTC, si bien este marcador, al contrario de lo que sucede en el SQTL, no parece tener valor predictivo en las manifestaciones clínicas de esta patología. Igual que otras arritmias primarias, se manifiesta con una penetrancia variable y dependiente de la edad, aunque en varias ocasiones se ha descrito su aparición durante la infancia y el periodo neonatal, considerándose un factor etiológico en la muerte súbita del lactante.

### 8.3. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Como el resto de las patologías tratadas en este capítulo, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno arritmogénico que se presenta en corazón estructuralmente normal. El fenotipo es similar al del SQTL pero presenta un ECG basal normal con una expresión de arritmias ventriculares bidireccionales exclusiva del ejercicio físico y la hiperexcitación. Esto puede suceder durante la infancia y la adolescencia, manifestándose con síncope y muerte súbita. A menudo es indistinguible de un SQTL subclínico en el que no es posible obtener, en reposo o bajo estimulación física, un registro del alargamiento del intervalo QT. Por este motivo algunos de los genes descritos son comunes a los dos trastornos, y se suele recurrir al estudio genético para efectuar un diagnóstico diferencial entre ambos.

Casi todos los genes implicados en TVPC codifican proteínas encargadas de la homeostasis del calcio intracelular en los cardiomiocitos. Este ion se encuentra almacenado en el lumen del retículo sarcoplásmico donde permanece unido a la calsecuestrina, y es libe-

rado al citosol por los receptores cardíacos de rianodina en respuesta a la entrada de calcio en la célula a través de los canales de calcio de tipo L en un proceso llamado liberación de calcio inducida por calcio. La cascada de señalización electrolítica iniciada por la activación de esta vía culmina con el acoplamiento electromecánico que estimula el funcionamiento del sarcómero produciéndose la contracción de las fibras musculares cardíacas (figura 8.2).

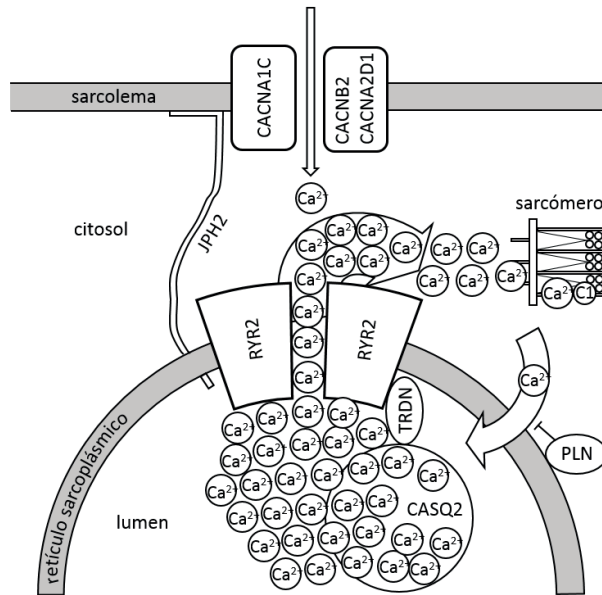


FIGURA 8.2. Ciclo del calcio en el cardiomiocito indicando los genes que codifican los principales transportadores y reguladores que participan en el proceso. C1: troponina C1.

El receptor 2 de rianodina, codificado por el gen *RYR2*, es el principal responsable de las formas de TVPC de herencia autosómica dominante, que constituyen más de la mitad de los casos descritos (cuadro 8.3). De manera ocasional se ha observado en algunos de estos pacientes un alargamiento inducido por el ejercicio del intervalo QT, por lo que el estudio de este gen también forma parte del diagnóstico habitual en SQTL (cuadro 8.1). Los defectos genéticos en *RYR2* suelen constituir variantes no sinónimas, es decir, sustituciones de un residuo de la proteína evolutivamente conservado y necesario para la correcta funcionalidad de la misma, que modifican la sensibilidad del receptor a la concentración luminal o citosólica de calcio. Normalmente, estas variantes llevan asociado un efecto de ganancia de función al producir canales hiperactivos que median la liberación inoportuna de calcio al espacio intracelular, aunque también se ha descrito la pérdida de función en la patogénesis de estos trastornos, con una sobrecarga de calcio dentro del retículo sarcoplásmico resultando en eventuales y prolongadas fugas del mismo que explicarían la aparición de pospotenciales precoces asociados al desencadenamiento de las arritmias ventriculares.

**CUADRO 8.3**  
*Genes asociados a taquicardia ventricular  
 polimórfica catecolaminérgica*

Gen	Fenotipo	Manifestaciones extracardiácas	Herencia	Frecuencia	Mecanismo	Estrategia de asociación
<b>Corrientes de rectificación</b>						
<i>RYR2</i>			AD	60%	GF, PF	ND
<i>CASQ2</i>			AR	5%	PF	ND
<i>CALM1</i>			AD		PF	ND
<i>TRDN</i>			AR	2%	PF	D
<i>TECL</i>			AR		PF	ND

Mutaciones de *RYR2* también se han asociado al desarrollo de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (capítulo 9). La hipótesis de un único espectro clínico del que formarían parte ambos trastornos ha sido apoyada por la observación de dilatación del ventrículo derecho con formaciones aneurismáticas e infiltraciones macroscópicas fibroadiposas en casos aislados de TVPC, y por el hallazgo por parte de algunos estudios de ligeras alteraciones estructurales y cinéticas del ventrículo derecho en una proporción considerable de los pacientes con mutaciones en este gen (Bauce, 2002: 40). Algunos fenotipos particulares se asocian consistentemente a alteraciones específicas, como es el caso de la miocardiopatía no compactada con disfunción del nodo sinusal y arritmias supraventriculares observada en portadores de reestructuraciones que implican la pérdida o delección del exón 3 de *RYR2*. El diagnóstico diferencial que posibilitan hoy los nuevos enfoques multigénicos contribuirá a establecer con mayor claridad estas asociaciones.

Otras formas de TVPC de herencia autosómica dominante se han asociado raramente a la alteración de las moléculas de calmodulina, codificadas por los genes *CALM1-3* y comentadas anteriormente por su implicación en SQT. Se trata de una asociación con fundamentos robustos de causalidad, pues también fue establecida por análisis de ligamiento en familias con numerosos miembros afectados que presentaban un ECG en reposo normal con prominencia de ondas U dentro de un fenotipo típico de TVPC. Por tanto, constituye otra evidencia de la continuidad patogenética observada entre la TVPC y el SQT, y un motivo adicional para considerar el diagnóstico diferencial entre ambos. Como se comentó más arriba, algunas formas de SQT imitan la presentación clínica de la TVPC con abundantes extrasístoles ventriculares o taquicardias supraventriculares y ventriculares no sostenidas, por lo que en principio el estudio de genes ya asociados a este comportamiento como *ANK2*, *KCNE1* y *KCNJ2*, potencialmente ampliado a cualquiera de los demás genes implicados en SQT, podría considerarse en el diagnóstico diferencial de la TVPC.

La existencia de grandes familias con un elevado grado de consanguinidad y fenotipos graves de TVPC transmitidos de forma autosómica recesiva permitió hacer estudios de ligamiento en función de este tipo de herencia para identificar algunos de los genes

responsables de esta, que también resultaron estar implicados en la regulación de la concentración de calcio intracelular en el cardiomiocito (cuadro 8.3). De esta manera, variantes de pérdida de función tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta fueron identificadas en el gen *CASQ2* que codifica la calsecuestrina, y más recientemente en el gen *TECRL* que codifica la proteína tipo reductasa trans-2,3-enoil-CoA, este último asociado a una forma de TVPC que presentaba prolongación del intervalo QT durante el ejercicio físico. Mutaciones de pérdida de función en el gen *TRDN* que codifica la triadina también se identificaron en familias con TVPC de herencia autosómica recesiva mediante una estrategia de genes candidatos, pues esta proteína interacciona con el receptor de rianodina y la calsecuestrina y participa indirectamente en la liberación del calcio intracelular. La misma estrategia en el contexto de la secuenciación del exoma permitió posteriormente asociar este tipo de variantes a un fenotipo grave y precoz de SQT de herencia autosómica recesiva.

## 8.4. Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada (SB) se manifiesta con una elevación intermitente del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas frecuentemente acompañada de un patrón de bloqueo de rama derecha en el ECG, y tiene asociado un riesgo importante de arritmias ventriculares y muerte súbita especialmente durante el reposo y el periodo nocturno. Su prevalencia se ha estimado en 1 de cada 2.000 individuos, aunque podría ser hasta cuatro veces superior en algunas regiones geográficas del sudeste asiático. La sintomatología aparece mayoritariamente en varones alrededor de los 40 años, aunque se han descrito casos más precoces que se asociaban a procesos febriles como factor desencadenante. Como sucede en otras canalopatías, el SB tiene una penetrancia incompleta que hace que no todas las manifestaciones que lo caracterizan se puedan observar o desenmascarar con facilidad en sucesivos registros y provocaciones farmacológicas, con una expresión variable entre el patrón electrocardiográfico clásico de tipo 1 y los patrones subclínicos de tipo 2 y 3. Además, los portadores de una misma mutación responsable pueden tener una presentación clínica atípica o no sufrir sintomatología alguna.

El SB tiene una elevada heterogeneidad genética, si bien más del 95 % de los casos positivos se asocian a defectos de pérdida de función en la subunidad alfa del canal cardíaco de sodio codificada por *SCN5A*. En general, los portadores de mutaciones tienen una expresión más acusada con un intervalo PQ que puede superar los 200 ms, si bien el patrón ECG, los antecedentes personales y la historia familiar siguen siendo los principales componentes en la estratificación del riesgo. El resto de los casos de origen genético se han asociado con mayor o menor evidencia a una veintena de genes más o menos relacionados con esta corriente iónica (cuadro 8.4). El rendimiento diagnóstico total del estudio genético en el SB se estima en un 20-25 % y existe mucha incertidumbre acerca del significado de la mayoría de los genes y de las variantes encontradas en ellos. El único de estos genes que fue identificado mediante análisis de ligamiento, el de la enzima tipo glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (*GPD1L*), probablemente nunca hubiera sido propuesto como gen candidato para SB.

**CUADRO 8.4**  
Genes asociados a síndrome de Brugada

Gen	Fenotipo	Manifestaciones extracardíacas	Herencia	Frec.	Mecanismo	Estrategia de asociación
<b>Corriente de sodio</b>						
<i>SCN5A</i>			AD	15-20%	PF	D
<i>GPD1L</i>			AD		PF	ND
<i>SCN1B</i>			AD		PF	D
<i>SCN2B</i>			AD		PF	D
<i>SCN3B</i>			AD		PF	D
<i>RANGRF</i>			AD		PF	D
<i>SLMAP</i>			AD		PF	D
<i>TRPM4</i>			AD	1-2%	PF	D
<i>FGF12</i>			AD		PF	D
<i>SCN10A</i>			AD		PF	D
<i>PKP2</i>	MCA		AD		PF	D
<b>Corriente de calcio</b>						
<i>CACNA1C</i>	SB+SQTC		AD	1-2%	PF	D
<i>CACNB2</i>	SB+SQTC		AD	1-2%	PF	D
<i>CACNA2D1</i>	SB+SQTC		AD		PF	D
<b>Corrientes de potasio</b>						
<i>KCND2</i>			AD		GF	D
<i>KCND3</i>			AD		GF	D
<i>KCNE3</i>			AD		GF	D
<i>KCNE5</i>			XD		GF	D
<i>SEMA3A</i>			AD		GF	D
<i>KCNH2</i>			AD		GF	D
<i>KCNJ8</i>	SRP		AD		GF	D
<i>ABCC9</i>	SRP		AD		GF	D
<b>Corriente marcapasos</b>						
<i>HCN4</i>			AD		PF	D

MCA: miocardiopatía arritmogénica; SQTC: síndrome de QT corto; SRP: síndrome de repolarización precoz.

La pérdida de función de *SCN5A* puede estar relacionada con un déficit de copias íntegras del canal, un plegamiento defectuoso de las mismas, una inserción anómala en la membrana del cardiomiocito o un cambio en su cinética de activación o inactivación, aunque también se han descrito otros mecanismos como la pérdida de afinidad por alguna de las proteínas que median su correcta localización o regulación. El resultado de todos ellos es un defecto en la intensidad total de la corriente de entrada de sodio en los cardiomiocitos ventriculares durante la fase 0 del potencial de acción cardíaco (figura 8.1) que pone de manifiesto una desigualdad con el voltaje de las corrientes de repolarización entre el epicardio y el endocardio, con una posible implicación de la conducción discontinua a través del tracto de salida del ventrículo derecho. El fenotipo asociado a esta pérdida de función es muy variable,

pudiendo coexistir en la misma familia defectos de la conducción cardíaca, arritmia sinusal o miocardiopatía dilatada, o incluso fenotipos mixtos con manifestaciones normalmente asociadas a la ganancia de función como síndrome de QT largo de tipo 3.

Estudios posteriores identificaron en casos negativos variantes raras en diferentes subunidades beta auxiliares del canal cardíaco de sodio codificadas por *SCN1B*, *SCN2B* y *SCN3B* y por tanto candidatas para SB. La patogenicidad de estas variantes ha sido apoyada por su ausencia en individuos sanos o su baja frecuencia en poblaciones control y por diferentes ensayos funcionales que demostraban una expresión defectuosa del canal de sodio en la superficie celular, una regulación anómala de su apertura o dependencia del voltaje, o la pérdida de función de esta corriente en presencia de las subunidades mutadas. No obstante, estas asociaciones son muy raras y constituyen una mínima proporción de los casos descritos de SB.

Resultados similares se obtuvieron para los genes *RANGRF*, *SLMAP*, *TRPM4* y *FGF12*, que codifican cofactores, reguladores y proteínas funcionalmente relacionadas con el canal de sodio, con el resultado de un efecto de pérdida de función del mismo, observado *in vitro*, para las diferentes variantes descritas. Por el contrario, el canal de sodio neuronal codificado por *SCN10A*, que se expresa en las neuronas cardíacas, fue identificado en diferentes estudios de asociación a SB. Variantes raras en esta proteína se describieron posteriormente en pacientes con SB con una elevada expresión de defectos de la conducción cardíaca. La afinidad de esta proteína por el canal de sodio fue observada en algunos estudios experimentales, que mostraron una reducción de la función de este en presencia de las variantes identificadas. Sin embargo, la observación de estos mismos efectos en variantes comunes o presentes en individuos sanos ha puesto de manifiesto la dificultad de extrapolar estos estudios a la fisiología humana y el papel incierto de *SCN10A* en el SB.

Algunos estudios que también estaban planteados en función de una estrategia de genes candidatos identificaron variantes de pérdida de función en las principales subunidades del canal cardíaco de calcio dependiente de voltaje de tipo L, codificadas por los genes *CACNA1C*, *CACNB2* y *CACNA2D1*, en alrededor de un 5% de los casos de SB negativos para *SCN5A*, y en proporciones similares en pacientes con síndrome de repolarización precoz y con fibrilación ventricular idiopática. El fenotipo de SB se asociaba mayoritariamente a un acortamiento del intervalo QT en estos pacientes, lo que amplía el espectro común entre estos trastornos y constituye una correlación genotipo-fenotipo que puede ser de utilidad a la hora de interpretar el significado clínico de las variantes de estos genes encontradas en estudios multigénicos.

Los genes *KCND2*, *KCND3*, *KCNE3* y *KCNE5*, que codifican las subunidades principales y auxiliares del canal de potasio responsable de la corriente transitoria de salida durante la fase 1 del potencial de acción cardíaco, en la que tiene lugar la primera repolarización que estabiliza dicho potencial en la fase 2 o de meseta, fueron seleccionados por la posible implicación de esta corriente en la fisiopatología del SB (figura 8.1). Los individuos portadores de variantes raras en estos genes presentaban un fenotipo de SB o muerte súbita de origen idiopático, y estas variantes mostraron en ensayos de electrofisiología celular efectos de ganancia de función sobre dicha corriente, compatibles con el supuesto papel de la repolarización precoz en la patogénesis del SB. La interacción de algunas de estas subunidades con los canales que median el componente lento de la corriente tardía de repolarización apoya la eventual asociación empírica y experimental de *KCNE3* en la susceptibilidad al SQTl adquirido.