

4. Otero Raviña F, Mazón-Ramos P, Grigorian-Shamagian L, Nores-Lorenzo A, Zugaza-Gurruchaga L, Seoane-Blanco R, et al. Influencia de la diabetes en las características clínicas y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Estudio CIBAR. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1371-6.
5. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez García JM, Liñares Stolle R, Esteban Álvarez R, et al. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARbanza

Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. Int J Cardiol. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.014>.

6. Conthe P, Lobos JM, González-Juanatey JR, Gil A, Pajuelo J, Novials A. Diferencias en la atención de las mujeres con alto riesgo cardiovascular respecto a los varones: estudio multidisciplinar. Med Clin (Barc). 2003;120:451-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.014>

### Flecainida, una opción terapéutica en una paciente con síndrome de QT largo tipo 3 por la mutación V411 M en heterocigosis en el gen SCN5A

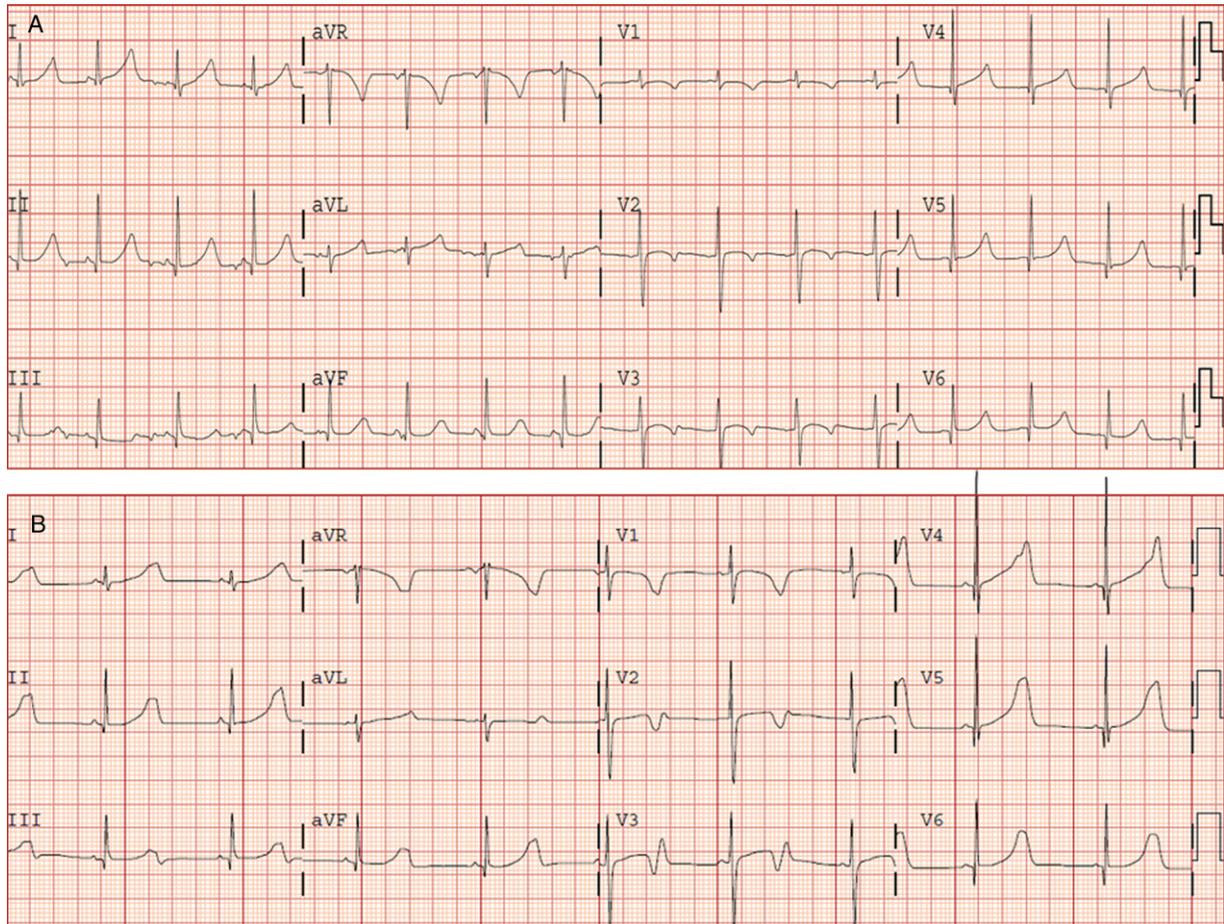
#### *Flecainide, a Therapeutic Option in a Patient With Long QT Syndrome Type 3 Caused by the Heterozygous V411 M Mutation in the SCN5A Gene*

##### Sra. Editora:

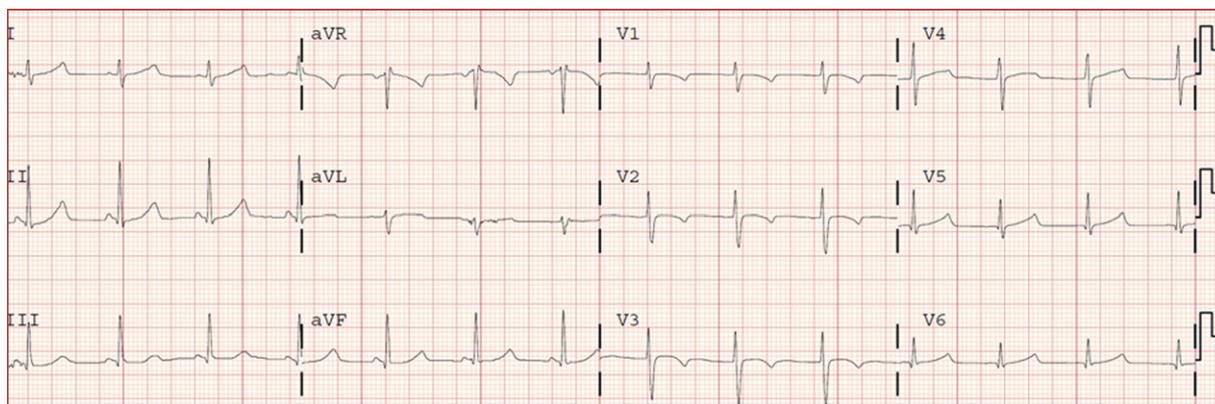
El síndrome de QT largo tipo 3 (SQT3) está ocasionado por mutaciones en el gen SCN5A que resultan en un canal del sodio hiperactivo. Aunque los bloqueadores beta siguen siendo la única opción terapéutica en las guías de práctica clínica<sup>1</sup>, la adición de un fármaco bloqueador del canal del sodio (como mexiletina, lidocaína, flecainida y ranolazina) también puede ser útil para

esa afección<sup>2-4</sup>. Sin embargo, no todos los bloqueadores del sodio tienen el mismo efecto en dicho canal. Unos se unen preferentemente al canal en su forma activada-abierta (como flecainida), mientras que otros lo hacen a su forma inactivada (como mexiletina y lidocaína). Las experiencias publicadas acerca del efecto de estos fármacos en pacientes con SQT3 son escasas y no se ha comparado su eficacia de forma reglada.

Una niña de 2 años de edad fue diagnosticada de probable SQT3 por el hallazgo casual de un intervalo QTc de 485 ms (fig. 1A) y hasta 530 ms durante episodios de bloqueo auriculoventricular (BAV) 2:1 intermitente (fig. 1B), en todo momento asintomática. No se registraron antecedentes familiares de interés y sus padres, también asintomáticos, presentaban electrocardiogramas dentro de la normalidad. Tras obtener los pertinentes consentimientos informados, se realizó secuenciación directa en doble sentido de los exones y regiones intrónicas adyacentes de los genes KCNQ1, KCNH2 y SCN5A en ADN obtenido de sangre periférica de la niña.



**Figura 1.** Trazados de electrocardiograma sin medicación. A: ritmo sinusal, conducción auriculoventricular normal y QTc de 485 ms. B: ritmo sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo grado 2:1 y QTc de 530 ms.



**Figura 2.** Trazado de electrocardiograma a los 7 meses de tratamiento con flecainida 4 mg/kg/día y propranolol 2 mg/kg/día. Ritmo sinusal, conducción auriculoventricular normal y QTc de 440 ms.

Se identificó en heterocigosis la mutación *de novo* SCN5A V411 M, no presente en ninguno de los progenitores. Recientemente, Horne et al estudiaron el comportamiento funcional de dicha mutación, la SCN5A V411 M, con distintos bloqueadores del canal del sodio. Los autores no identificaron cambios relevantes *in vivo* en el QTc de un recién nacido con dicha mutación, QT largo y BAV 2:1 tras administrar lidocaína o mexiletina. Por el contrario, la adición de flecainida mejoró significativamente la repolarización en modelos celulares *in vitro*<sup>5</sup>.

La mutación SCN5A V411 M da lugar a un canal de sodio hiperactivo, al parecer mediado por un aumento en la probabilidad de la apertura del canal mutado durante la fase de meseta y de repolarización. De esta forma, fármacos como la flecainida, que se une preferentemente a los canales en su forma abierta, puede ser más eficaz que otros bloqueadores del sodio que tienen más afinidad por la forma inactiva del canal.

A la luz de estos resultados, se procedió a ingresar y monitorizar a la paciente para realizar una prueba con flecainida oral (hasta 4 mg/kg/día en dos dosis) añadida a su medicación de base (propranolol oral 2 mg/kg/día). La tolerancia clínica fue excelente, el BAV 2:1 intermitente desapareció, el QTc disminuyó considerablemente (hasta 440 ms) desde el tercer día de la nueva pauta terapéutica y se mantuvo en la evolución; no ha tenido eventos arrítmicos de interés en los 7 meses del tratamiento (fig. 2).

Dada su condición de enfermedad rara<sup>6</sup> y las dificultades para un diagnóstico genético en muchos centros, con frecuencia los cardiólogos clínicos desconocen la utilidad de otras opciones terapéuticas en pacientes con SQT3, al margen de los bloqueadores beta y el desfibrilador. Si además recordamos las limitaciones para el uso de desfibriladores en niños de corta edad, el papel de los bloqueadores del canal del sodio cobra importancia en pacientes con fenotipos donde no sea preceptivo el uso de dispositivos.

Este trabajo aporta datos adicionales a los recientemente publicados por Horne et al<sup>5</sup> acerca de la mutación SCN5A V411 M, en particular incorpora datos clínicos y electrocardiográficos que avalan el uso de flecainida en presencia de esta mutación.

Estos datos indican que el efecto de los fármacos bloqueadores del sodio puede ser, al menos en parte, dependiente de la mutación, de modo que podría predecirse un efecto diferencial entre ellos con base en estudios funcionales, con mayor beneficio de uno u otro fármaco en función de la mutación concreta identificada.

### Agradecimientos

Este trabajo se financió parcialmente con becas del Instituto de Salud Carlos III (PI07/0831, PI11/00019, CP07/00326, CP09/00065 y Red RECAVA RD06/0014/0004).

José Ignacio Carrasco<sup>a</sup>, Isabel Izquierdo<sup>b</sup>, Pilar Medina<sup>c</sup>, Miguel Ángel Arnau<sup>d</sup>, Antonio Salvador<sup>d</sup> y Esther Zorio<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup>Unidad de Neonatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: zorio\_est@gva.es (E. Zorio).

On-line el 19 de junio de 2012

### BIBLIOGRAFÍA

- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385-484.
- Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116:1137-44.
- Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, et al. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:59-66.
- Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:278-86.
- Horne AJ, Eldstrom J, Sanatani S, Fedida D. A novel mechanism for LQT3 with 2:1 block: A pore-lining mutation in Nav1.5 significantly affects voltage-dependence of activation. *Heart Rhythm*. 2011;8:770-7.
- Jiménez-Jáimez J, Tercedor-Sánchez L, Alvarez-López M, Martínez-Espín E, Sebastián Galdeano R, Almansa-Valencia I, et al. Estudio genético en el síndrome de QT largo en nuestro medio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:71-4.