

Bases genéticas de las arritmias

Ramón Brugada

Servicio de Cardiología. Baylor College of Medicine. Houston. EE.UU.

arritmias/ enfermedades genéticas/ fenotipo/ genes/ genética/ genotipos/ miocardiopatías

Desde la introducción de las técnicas de biología molecular podemos estudiar las enfermedades hereditarias. Estas técnicas permiten localizar el gen que causa una enfermedad en una familia. La identificación de este gen no sólo permite un diagnóstico y un potencial tratamiento para los afectados por el gen anormal, sino que también permite comprender mejor la fisiopatología y la base molecular de las formas no familiares de la enfermedad. La cardiología, a pesar de que ha ido incorporando estas técnicas a un ritmo más lento, está ahora completamente sumergida en la biología molecular. El primer gen que fue localizado fue el de la miocardiopatía hipertrófica, en 1989. Desde entonces, se ha avanzado en todas las enfermedades cardíacas familiares. La hipertensión, la arteriosclerosis, las enfermedades congénitas y las arritmias se han beneficiado de estas técnicas. La comprensión de las arritmias familiares, como el síndrome de QT largo, ha avanzado mucho tanto en cuanto a la enfermedad congénita como en cuanto a la adquirida. En los últimos 5 años, se han identificado 4 loci y 3 genes. En los primeros estudios de terapia guiada genéticamente se ha observado que en un futuro próximo los pacientes con síndrome de QT largo recibirán una terapia de acuerdo con su defecto genético. Otras arritmias familiares están siendo estudiadas en la actualidad. Han sido identificados loci en arritmias como bloqueo de rama y fibrilación auricular familiar. A la velocidad con la que estas técnicas están evolucionando, junto a los impresionantes avances del Proyecto Genoma Humano, esperamos poder encontrar el resto de genes causantes de enfermedades familiares en los próximos años. Estos resultados son muy alentadores e indican la clara necesidad de realizar un diagnóstico genético en todos los pacientes con estas enfermedades. Las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de todos estos descubrimientos pueden ser de enorme importancia.

GENETIC BASES OF ARRHYTHMIAS

We have long known that there are diseases which are inherited from the parents, but it has not been until this last decade, with the introduction of the techniques of molecular biology, that we have been able to study them. These techniques have enable us to localize and detect the gene that causes a disease in the members of a family. The identification of a disease-causing gene does not lead only to the diagnosis and possible treatment of a very select patient population (the one with the familial disease), but also to a better understanding of the molecular basis and pathogenesis of the non-familial forms of the disease. Cardiology, despite having received these techniques more slowly, is now completely. Involved in the study of the molecular basis of cardiac diseases. The first gene to be mapped was that of hypertrophic cardiomyopathy in 1989. Since then, advances have been achieved at all levels in familial cardiac diseases. Hypertension, atherosclerosis, congenital heart diseases, and arrhythmias have all benefitted from the new techniques. Spectacular progress has been achieved in understanding familial heart rhythm disturbances, like long QT syndrome, both as congenital and acquired diseases. In the last five years 4 loci and 3 genes have been identified. The first studies of genetic based therapy have shown that in the near future patients with receive medication depending on the affected gene. Other familial arrhythmias are presently under study. Loci have been detected in some, such as bundle branch block and familial atrial fibrillation. At the speed that the techniques are evolving, and with the impressive advances of the Human Genome Project, we can expect to find the rest of the genes causing familial diseases in the next few years. These results are encouraging and clearly indicate the need for genetic diagnosis in all patients with these diseases. The diagnostic and therapeutic implications of all these discoveries could be of paramount importance.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 274-285)

Correspondencia: Dr. R. Brugada.
Servicio de Cardiología. Baylor College of Medicine.
6550 Fannin St SM 677. Houston, Texas 77030. EE.UU.

INTRODUCCIÓN

La evolución vertiginosa que están experimentando la biología molecular y la genética humana ha llevado a la identificación de los defectos genéticos responsables de muchas enfermedades. La cardiología ha tardado en incorporar estas técnicas; sin embargo, los avances en cardiología molecular han sido espectaculares: en unos pocos años se han descubierto numerosos genes causantes de enfermedades cardíacas familiares; la terapia cardíaca se ha beneficiado de los medicamentos fabricados mediante la ingeniería genética como rTPA y urokinasa y muchos proyectos con terapia génica están ya en marcha alrededor del mundo, como los estudios para la prevención de la reestenosis después de la angioplastia coronaria o para la corrección de hiperlipemia. En estos próximos años asistiremos a numerosos descubrimientos de los mecanismos básicos en el campo de la hipertrofia del miocito cardíaco, hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y arritmias, por citar algunos. La medicina se beneficiará de todos estos avances con la mejor estratificación de los individuos con diferentes riesgos genéticos y mejores opciones terapéuticas y preventivas. Se está haciendo imprescindible adquirir los conocimientos básicos en biología molecular para una mejor comprensión de este fascinante campo que influirá, sin duda, en la práctica clínica en el futuro.

GENES: UNIDADES DE HERENCIA

Toda la información genética está contenida en la molécula de ADN. Ésta está formada por 4 tipos distintos de nucleótidos, que se repiten hasta un total de 3.000 millones. En esta larga molécula se encuentran las unidades de herencia, denominadas genes. Los genes representan menos de un 10% del ADN total, pero cada uno contiene el material necesario para la síntesis de una proteína, que en último término es la unidad funcional en el cuerpo humano (fig. 1).

El funcionamiento del organismo está basado en la síntesis perfecta de todas las proteínas necesarias. Esta síntesis viene determinada por el orden que sigue la secuencia de nucleótidos en el ADN. Cada grupo de tres nucleótidos de la secuencia codifica un determinado aminoácido. Éste es un proceso en cadena; los primeros tres nucleótidos codifican el primer aminoácido y los tres siguientes el segundo y así consecutivamente hasta el final. La inserción, deleción o el cambio en el orden de los nucleótidos puede producir la síntesis de una proteína diferente o defectuosa. Estas alteraciones se denominan mutaciones (fig. 2). Que el individuo desarrolle o no una enfermedad a causa de la mutación dependerá de la importancia de la proteína en la función global del cuerpo humano. Por lo tanto, un cambio en uno de los 3.000 millones de nucleótidos puede significar una enfermedad en el individuo. Si la muta-

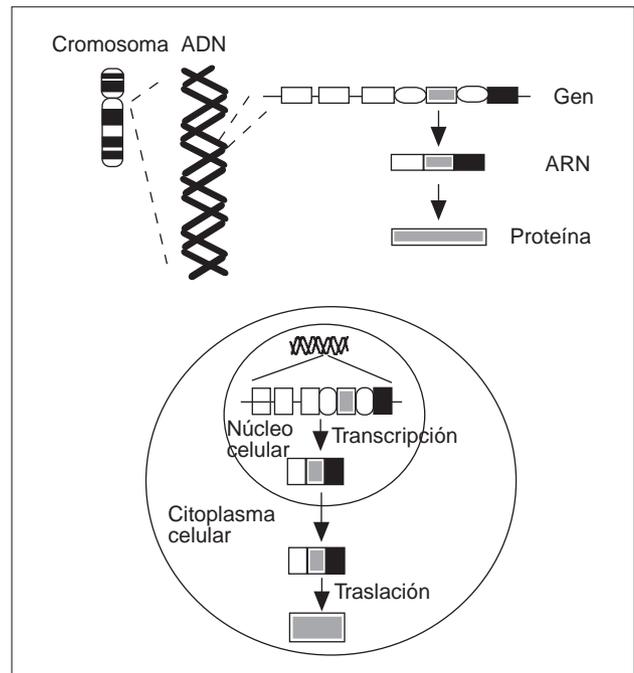


Fig. 1. El ADN es una molécula que está repartida entre 23 pares de cromosomas. La unidad de herencia es el gen, que forma alrededor de un 10% del ADN total. Los genes son unas unidades que tienen todos los componentes necesarios para la formación de un producto intermedio (ARN) que es trasladado al citoplasma celular desde el núcleo. La secuencia de ARN es usada como patrón para la síntesis de la proteína determinada.

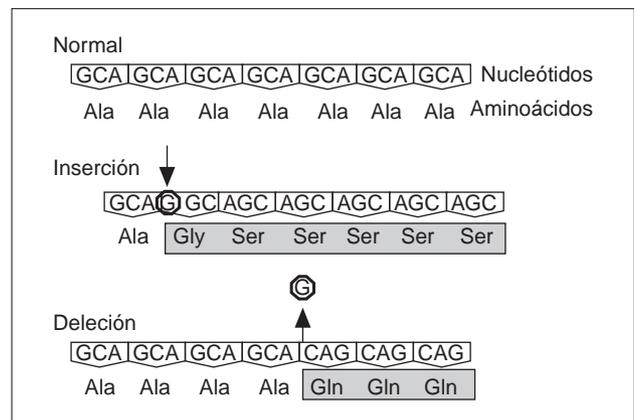


Fig. 2. Efecto de las mutaciones en las cadenas de aminoácidos. Las cadenas de aminoácidos para la formación de proteínas se sintetizan de acuerdo con el orden de la secuencia del ARN. Este es un proceso en cadena. La alteración del orden debido a la adición (inserción) o sustracción (deleción) de uno de los nucleótidos provoca la síntesis de diferentes aminoácidos a partir de la zona alterada. Este cambio significa la formación de una proteína completamente diferente.

ción afecta al ADN de una célula germinal o reproductiva, se transmitirá a las siguientes generaciones causando una enfermedad hereditaria.

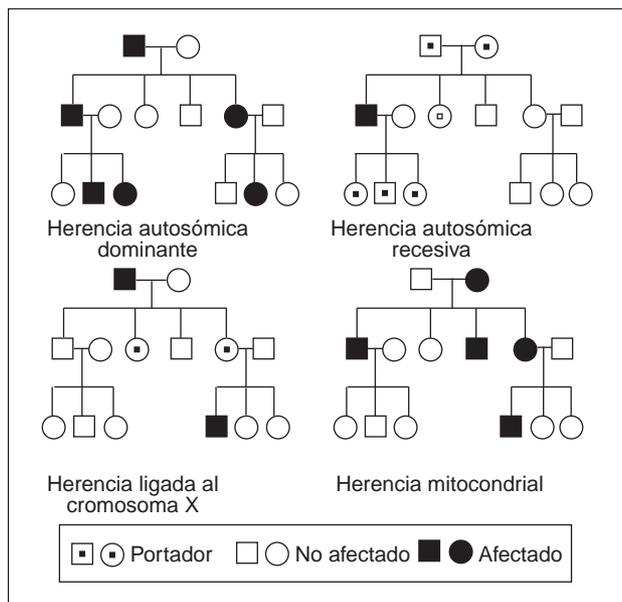


Fig. 3. Patrones hereditarios en una enfermedad monogénica.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Los genes se disponen a lo largo de los cromosomas siguiendo un orden lineal, cada uno en su propia zona o locus específico. En el genoma humano existen unos 70.000 genes que están distribuidos en 23 pares de cromosomas localizados en el núcleo celular (22 autosómicos y 1 par sexual) y un único cromosoma mitocondrial. De cada par de cromosomas, uno es heredado del padre y el otro de la madre, formando un par homólogo. Cada cromosoma homólogo tiene los mismos genes. Así, tenemos dos copias de cada gen, denominadas alelos, uno en cada cromosoma del par. Los cromosomas sexuales determinan el sexo del individuo: dos cromosomas X el sexo femenino y un X y un Y el masculino.

Las enfermedades hereditarias se clasifican en tres grandes categorías:

1. *Alteraciones cromosómicas* con la delección o adición de una parte o un cromosoma entero.
2. *Enfermedades poligénicas*, que son la mayoría, en la que la enfermedad se debe a la interacción de diferentes genes.
3. *Enfermedades monogénicas*. Éstas son heredadas de acuerdo con las leyes de Mendel. Los patrones de herencia de las enfermedades monogénicas son autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X y mitocondrial (fig. 3).

a. Enfermedades autosómicas dominantes. Sólo uno de los alelos heredados es defectuoso y el otro es normal. El carácter dominante de la enfermedad significa que con un solo alelo afectado por una mutación ya se puede provocar la enfermedad. Las mutaciones auto-

TABLA 1
Beneficios de la identificación de los genes causantes de las enfermedades

Identificación de la etiología y la patogenia de la enfermedad
Análisis de la función fisiológica del gen normal y su interacción con las estructuras adyacentes
Mejor comprensión de la enfermedad adquirida
Posibilidad de un test diagnóstico molecular
Desarrollo de mejores métodos terapéuticos

sómicas dominantes son heredadas por el 50% de los hijos. Cada generación tiene afectados y tanto los varones como las mujeres pueden heredar y transmitir la enfermedad.

b. Enfermedad autosómica recesiva. Requiere que los dos alelos heredados de los padres sean defectuosos para que el hijo herede la enfermedad. Es una forma, por lo tanto, menos común que la autosómica dominante. El 25% de los hijos están afectados y el 50% serán portadores de la enfermedad sin desarrollarla (sólo tendrán uno de los genes defectuosos).

c. Enfermedades ligadas al sexo. Las mujeres son las portadoras en uno de los cromosomas X. Los varones la padecen al heredar dicho cromosoma.

d. Enfermedades mitocondriales. Están siempre transmitidas por la mujer porque el cromosoma mitocondrial es heredado sólo de la madre. Por lo tanto, no se produce transmisión de varón a varón.

COMPRESIÓN DE LA ENFERMEDAD ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA ENFERMEDAD HEREDITARIA

Muchos centros en el mundo han dedicado sus esfuerzos a la identificación de los genes causantes de las enfermedades hereditarias monogénicas. Con el estudio de la forma familiar de una enfermedad monogénica analizamos una forma pura, en la que sólo una única causa, en este caso un gen, es responsable del desarrollo de la patología. Estas enfermedades son, en general, poco frecuentes en la población, pero las razones para realizar este esfuerzo de identificación son varias (tabla 1). En primer lugar, la identificación de este gen nos ofrece una importante información, desde la función fisiológica del gen normal hasta la fisiopatología del gen defectuoso y su interacción con las estructuras adyacentes. En segundo lugar, los genes y los mecanismos fisiológicos implicados en la forma familiar también pueden participar en el desarrollo de las formas adquiridas. Finalmente, toda esta información permite dilucidar la base molecular para el desarrollo de mejores métodos diagnósticos y terapéuticos tanto en la forma familiar de la enfermedad como en la adquirida (fig. 4).

Las enfermedades monogénicas cardíacas que han sido mejor estudiadas son las miocardiopatías, sobre

Fig. 4. Beneficios obtenidos de la identificación del gen causante de una enfermedad familiar. A partir de una familia con una enfermedad monogénica se localiza la zona cromosómica o locus en la que se halla el gen mediante el análisis de ligamiento genético. Las diferentes técnicas de biología molecular nos permiten identificar este gen y analizar tanto su función fisiológica como la patología del gen defectuoso. El gen presenta interacciones con las estructuras adyacentes, y si la persona tiene el sustrato genético, puede desarrollar la enfermedad familiar incluso sin alteraciones estructurales. Si la persona ha heredado el gen normal, la alteración de las estructuras adyacentes al gen pueden alterar su función y crear la enfermedad adquirida. Toda esta información ayuda a entender la etiología y al diseño de métodos diagnósticos y terapéuticos para la enfermedad familiar y también para la adquirida.

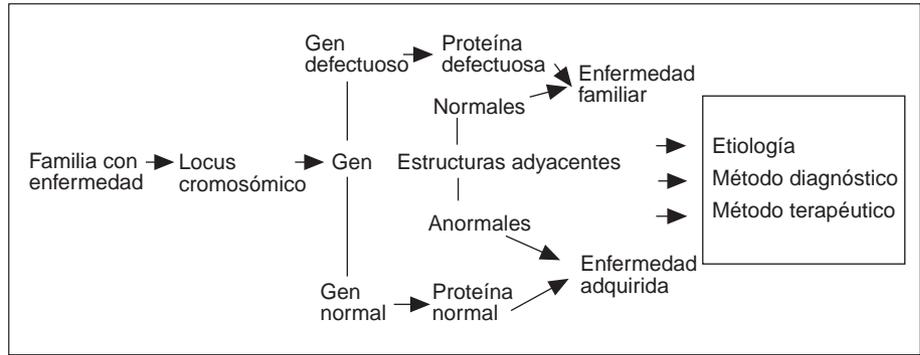
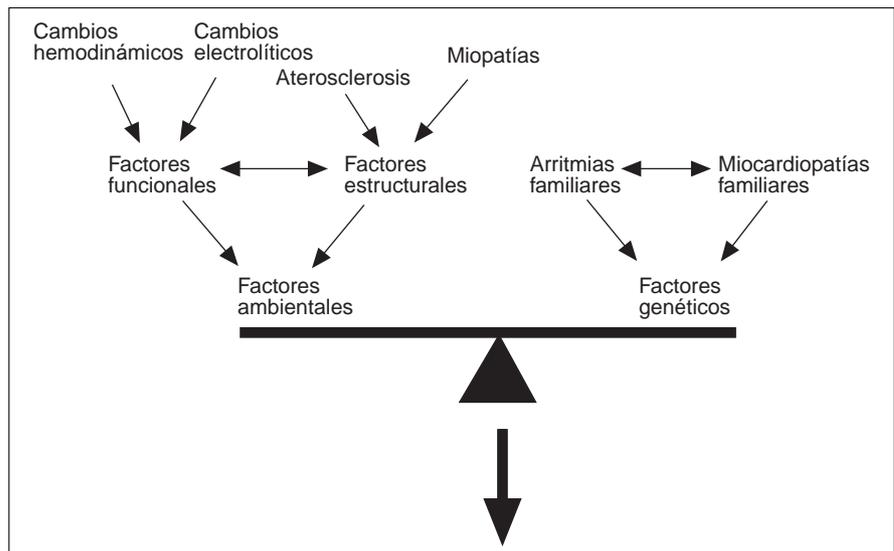


Fig. 5. La arritmogénesis depende de la interacción de diferentes factores, tanto ambientales como genéticos. El equilibrio entre estos factores evita la formación de arritmias. Un factor ambiental predisponente o un factor genético previo pueden ser suficientes para crear el sustrato necesario para la arritmogénesis.



todo la hipertrofia, y el síndrome del QT largo. Los avances en los conocimientos de estas dos enfermedades y las correlaciones de la genética con los factores pronósticos y terapéuticos hacen ya imprescindibles los estudios genéticos en los individuos afectados.

ARRITMIAS

Las arritmias cardíacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca previa. La muerte súbita suele afectar 400.000 personas al año en los EE.UU., la mayoría por fibrilación ventricular¹. En un 80% de estos pacientes el episodio está relacionado con enfermedad arterosclerótica coronaria, pero un 5% de los pacientes con muerte súbita no tienen evidencia de anomalía estructural en el tejido cardíaco, lo que indica el papel de otros factores en la arritmogénesis².

Las arritmias, como todas las enfermedades, resultan de la interacción de factores ambientales y genéti-

cos (fig. 5). En las últimas décadas se han adquirido conocimientos importantes acerca de los factores arritmogénicos ambientales tanto estructurales como arterosclerosis coronaria y miopatías ventriculares, como de los factores funcionales, sobre todo cambios hemodinámicos y electrolíticos. La participación de los factores genéticos en las arritmias ha sido bien documentada a través de publicaciones de familias con distintos tipos de arritmias³⁻⁵. Sin embargo, no ha sido hasta esta última década, con la introducción de la biología molecular en la cardiología, que se ha podido averiguar el sustrato genético de algunas de estas arritmias.

Las complicaciones arrítmicas se evitan mientras se produzca una interacción perfecta entre los diferentes factores. Este equilibrio sólo se mantiene en el individuo sin predisposición genética importante mientras el corazón esté sano. Un cambio estructural como la dilatación o la isquemia, o una anomalía genética previa, pueden ser suficientes para romper este equilibrio con resultados devastadores para el paciente. Los mecanismos básicos que predisponen a las arritmias en

TABLA 2
Clasificación de las arritmias con componente hereditario

Enfermedad	Herencia	Cromosoma
<i>Sin miocardiopatía de base</i>		
Arritmias supraventriculares		
Fibrilación auricular familiar	AD	10
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	AD	
Anormalidades en la conducción		
Bloqueo de rama derecha familiar	AD	19
Bloqueo progresivo familiar	AD	19
Arritmias ventriculares		
Síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación ST y muerte súbita	AD	
Síndrome QT largo congénito		
Romano-Ward	AD	3, 4, 7, 11
Jerwell Lange-Nielsen	AR	11
Taquicardia ventricular	AD	
<i>Con miocardiopatía familiar</i>		
Arritmia familiar primaria		
Miocardiopatía hipertrófica con síndrome de Wolff-Parkinson-White	AD	7
Miocardiopatía dilatada con anomalía en el tejido conductor	AD	1-3
Miocardiopatías familiares con arritmias secundarias		
Miocardiopatía dilatada	AD, MIT, ligada X	X, 1, 9, 10
Miocardiopatía hipertrófica	AD	1, 3, 11, 12, 14, 15
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho	AD	1, 14
Síndrome de Naxos	AR	17

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; MIT: mitocondrial.

los pacientes con y sin enfermedad cardíaca previa no han sido aún bien definidos. La identificación de los genes causantes de la enfermedad familiar pura es, sin duda alguna, uno de los métodos más efectivos para dilucidar esta base patogénica.

Las arritmias familiares pueden clasificarse en dos grandes grupos dependiendo de su asociación con otras enfermedades cardíacas: primaria, en la que la arritmia se presenta de forma aislada y secundaria, en la que la arritmia se debe a una miocardiopatía familiar de base (tabla 2).

ARRITMIAS Y MIOCARDIOPATÍA

Miocardiopatía dilatada

Existen muchas causas de miocardiopatía dilatada: virales, nutricionales, relacionadas con el consumo de alcohol y también por transmisión genética. La prevalencia de miocardiopatía dilatada idiopática se estima en 36,5 por 100.000. Los estudios sistemáticos de los familiares de pacientes con miocardiopatía dilatada indican que al menos un 20% de los casos son hereditarios⁶. Las arritmias que presentan los pacientes con miocardiopatía familiar suelen ser las mismas que en las formas adquiridas, con defectos en la conducción aurículo e intraventricular, arritmias ventriculares y fibrilación auricular. Estos pacientes normalmente desa-

rollan un deterioro progresivo de la función ventricular y fallecen debido a insuficiencia cardíaca o arritmias. La mortalidad a los 5 años es de un 40 a un 80%. Las arritmias suelen deberse sobre todo al aumento del diámetro ventricular y a los cambios morfológicos⁷.

Base genética

Los patrones de herencia de las formas familiares son varios: a) enfermedad autosómica dominante, de la que se han descrito loci en los cromosomas 1, 9 y 10⁹⁻¹¹; b) enfermedad ligada al cromosoma X, en la que se ha descrito el gen de la distrofina como causante de la enfermedad hasta el momento¹². Las mutaciones en este gen, sin embargo, no son una causa común de miocardiopatía dilatada, y c) enfermedades mitocondriales; estas enfermedades típicamente afectan a otros órganos además del miocardio¹³ (tabla 1).

En la actualidad se han descrito dos loci de miocardiopatía dilatada conjuntamente con arritmias primarias sin que una sea la causante de la otra. Estas familias presentan la enfermedad de forma autosómica dominante. En 1994 se encontró el primer locus de miocardiopatía dilatada con bloqueo auriculoventricular en el cromosoma 1¹⁴. En 1996 se localizó el segundo locus en el cromosoma 3. En este caso la familia sufrió una disfunción del nodo sinusal, desde bradicardia sinusal asintomática a paro cardíaco¹⁵.

TABLA 3
Genes responsables de miocardiopatía hipertrófica, cromosoma y frecuencia

Genes	Cromosoma	Frecuencia (%)
Miosina β	14	25-30
Troponina T	1	15
Tropomiosina α	15	5
Proteína C ligada a miosina	11	15
Cadena ligera de la miosina	3-12	1
Desconocidos		< 40

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad del miocardio caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la función sistólica y disminución de la relajación diastólica, sin causa externa que la origine. Las manifestaciones clínicas son diversas. El paciente puede presentarse asintomático o con insuficiencia cardíaca y muerte súbita¹⁶. Es la causa más frecuente de muerte súbita en los pacientes jóvenes, especialmente en atletas. La mortalidad es mayor en los pacientes jóvenes que en los adultos y, a menudo, la primera manifestación de la enfermedad es precisamente la muerte súbita^{17,18}.

Base genética

En 1990 se descubrió el primer gen causante de la enfermedad. Desde entonces se han identificado 5 genes y más de 70 mutaciones con la característica común que todas las proteínas afectadas pertenecen a la estructura sarcomérica del músculo cardíaco. Se han descrito mutaciones en la miosina beta (cromosoma 14)¹⁹, proteína C ligada a la miosina (cromosoma 11)²⁰, troponina T (cromosoma 1)²¹, tropomiosina (cromosoma 15)²¹ y cadenas ligeras de la miosina beta (cromosomas 3 y 12)²². Además, se ha localizado una forma de miocardiopatía hipertrófica asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White como arritmia primaria en el cromosoma 7 sin que se haya descubierto aún el gen afectado²³ (tabla 3).

CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

El fenotipo de la enfermedad es la hipertrofia del ventrículo izquierdo, que afecta especialmente al septo interventricular. Sin embargo, se ha observado que existe una gran variabilidad entre las diferentes familias. Se han intentado correlacionar las diferentes mutaciones con las variaciones en el grado de hipertrofia, muerte súbita, edad de inicio de la enfermedad, etc. Gracias a estas correlaciones se han deducido dos importantes conclusiones a partir de estos estudios.

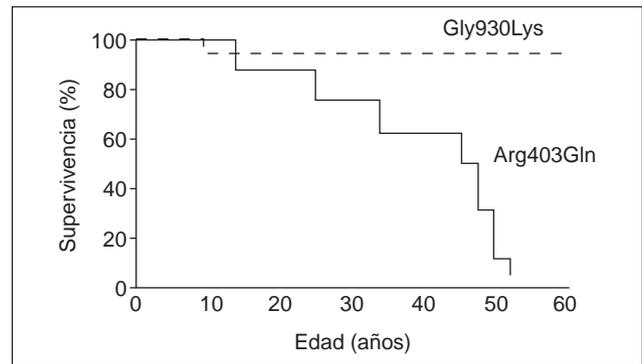


Fig. 6. Gráfico con probabilidad de supervivencia en dos mutaciones de la miosina beta.

TABLA 4
Predicción de pronóstico de diferentes mutaciones en la miosina beta

Maligno	Pronóstico	
	Intermedio	Benigno
Arg403Gln	Glu930Lys	Leu908Val
Arg453Cys	Arg249Gln	Val606Met
Arg719Gln		Gly256Glu
Esperanza de vida (años)		
30	50	60

En primer lugar, las mutaciones tienen un diferente significado pronóstico (fig. 6)²⁴. Las mutaciones de la miosina beta Arg403Gln, Arg453Cys y Arg719Trp son mutaciones malignas asociadas con una alta incidencia de muerte súbita. La media de vida en las familias con estas mutaciones es de alrededor de 30 años. Los pacientes tienen un alto grado de hipertrofia y un 50% de mortalidad. Las mutaciones Leu908Val, Gly256Glu y Val606Met están, en general, asociadas con una baja incidencia de muerte súbita (tabla 4). Las mutaciones en el gen de la troponina suelen estar asociadas con una alta incidencia de muerte súbita y a una escasa hipertrofia ventricular²⁵.

En segundo lugar, las mutaciones no predicen el fenotipo completo de las familias. En una misma familia puede haber individuos con mayor grado de hipertrofia y muerte súbita que otros o que familias con la misma mutación. Por lo tanto, en este sentido se asume la intervención de genes modificadores. Uno de los genes que ha recibido mayor atención en los últimos años es el gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina. Este gen tiene dos formas diferentes, una con una inserción de 287 bases de nucleótidos y otras sin la inserción²⁶. El genotipo homocigoto para la delección presenta concentraciones más altas de enzima circulante²⁷ y es mucho más frecuente en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y sobre todo en las fa-

TABLA 5
Parámetros clínicos con y sin valor predictivo
en el riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía
hipertrofica

Con valor predictivo
Historia familiar de muerte súbita
Historia previa de muerte súbita
Taquicardia ventricular en Holter (sólo adultos)
Taquicardia ventricular inducida en EEF
Isquemia miocárdica en los estudios con talio (sólo jóvenes)
Sin valor predictivo
Hipertrofia ventricular izquierda
Síntomas
Grado de obstrucción del tracto de salida izquierdo
Anomalías en el ECG
Fibrilación auricular
ECG de señal promediada

TABLA 6
Un diagnóstico genético en los individuos
con enfermedad familiar es imprescindible
en la actualidad

Necesidad de diagnóstico genético
Sólo el 50% (enfermedad autosómica dominante) tiene el gen causante de la enfermedad
Diagnóstico definitivo en los pacientes con enfermedades con fenotipo similar
Estratificación del pronóstico dependiendo de la mutación
Desarrollo de un test genético y métodos terapéuticos más efectivos

milias con una alta incidencia de muerte súbita²⁸. No se ha deducido aún la base biológica del gen y su relación con el riesgo de muerte súbita.

NECESIDAD DE EVALUACIÓN GENÉTICA

Las mutaciones representan diferentes niveles pronósticos que hacen imprescindible su identificación en todos los pacientes. Los parámetros clínicos por sí solos son poco sensibles y específicos como indicadores de muerte súbita. Los únicos que tienen algún valor predictivo de mortalidad son una historia previa o historia familiar de muerte súbita²⁹, historia de síncope²⁹, taquicardia ventricular sintomática detectada en el Holter, taquicardia ventricular inducida en un estudio electrofisiológico³⁰ e isquemia miocárdica en los estudios de percusión con talio en pacientes jóvenes³¹ (tabla 5). Estos datos clínicos no son suficientes para una buena estratificación del riesgo de muerte súbita.

Un estudio genético es, por lo tanto, clave en las familias con la enfermedad por varias razones (tabla

6): a) existe un 50% de posibilidades de heredar el gen portador de la enfermedad. La identificación de los no portadores significa poder seguir una vida normal sin restricciones, por ejemplo, deportivas, tanto para éstos como para la futura generación; b) las correlaciones clínicas, y entre ellas los resultados ecocardiográficos, son poco sensibles. Un resultado negativo en la eco no es indicativo de buen pronóstico ni de la ausencia de la enfermedad. Los pacientes con mutaciones en troponina T presentan un alto riesgo de muerte súbita y normalmente no tienen hipertrofia ventricular; c) permite el diagnóstico genético definitivo en aquellos individuos en quienes existen unos factores externos que pueden simular la enfermedad, con importantes repercusiones de prevención en la familia; d) la identificación de todas las mutaciones permitirá desarrollar un mejor test genético de diagnóstico, y e) la identificación de las mutaciones y el papel de éstas en la estructura sarcomérica del músculo cardíaco ofrece una valiosa información de la interacción entre los genes defectuosos y la sobreexposición de genes compensadores que provocan la hipertrofia del tejido. Se cree que la hipertrofia es una compensación a la falta de contractilidad de la proteína anormal. La miosina beta tiene una vida media de 5 días, por lo que es posible imaginar que la supresión de la proteína anormal podrá comportar la regresión de la hipertrofia cardíaca. Los estudios con animales transgénicos ya están evaluando esta posibilidad.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Es una alteración del miocardio del ventrículo derecho caracterizada por una sustitución progresiva del tejido cardíaco por tejido adiposo y fibroso. La evolución suele ser de epicardio hacia al endocardio. Es una de las causas de muerte súbita juvenil más importantes, sobre todo en algunas zonas como el norte de Italia. El 80% de los casos son diagnosticados antes de los 40 años de edad. Normalmente los individuos afectados presentan arritmias ventriculares sintomáticas que se inician en el ventrículo derecho³².

Base genética

La enfermedad tiene dos patrones distintos de herencia. La forma más común es la autosómica dominante, de la que se han identificado hasta el momento tres loci, dos en el cromosoma 14^{33,34} y uno en el cromosoma 1³⁵. Se ha descrito un síndrome recesivo que está presente sólo en la isla griega de Naxos, denominado precisamente síndrome Naxos. Este síndrome consta de displasia arritmogénica de ventrículo derecho, keratoderma palmoplantar y un cabello rizado típico. El locus ha sido localizado en el cromosoma 17³⁶. No se ha descubierto todavía ningún gen.

ARRITMIAS SIN MIOCARDIOPATÍA DE BASE

En estas enfermedades las arritmias aparecen de forma primaria, sin miocardiopatía o alteración estructural de base que las origine. Se han descrito familias con afección en las diferentes zonas del tejido cardíaco de conducción. Sin embargo, sólo unas pocas de estas arritmias se han localizado en unos loci cromosómicos. La razón es la dificultad de encontrar familias con suficientes afectados para unos buenos análisis de ligamiento genético. La alta incidencia de muerte súbita en estas enfermedades no permite la formación de familias extensas. Por lo tanto, en algunas de estas enfermedades la localización del locus será difícil. Este artículo se centrará en las enfermedades arrítmicas en las que se ha localizado ya el cromosoma afectado, con especial hincapié en el síndrome del QT largo congénito, la arritmia en la que se ha avanzado más rápidamente con la introducción de la biología molecular.

Bloqueo de rama familiar

Se han encontrado dos loci en el cromosoma 19 responsables del bloqueo de rama familiar. En 1994, Paul Brink localizó una familia en Suráfrica con 51 individuos afectados con diferentes tipos de bloqueo de rama; 22 tenían bloqueo auriculoventricular total y 25 bloqueo de rama derecha³⁷. En 1995 Anne de Meeus describió a una familia libanesa en la cual había más de 400 individuos con 52 afectados con anomalías de la conducción, especialmente bloqueo de rama derecha³⁸. No se ha localizado aún ninguno de los genes causantes de la enfermedad.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia más común observada en la práctica clínica. La prevalencia general del 1% aumenta con la edad hasta un 10% en la población de más de 70 años. La complicación más temida es la embolia cerebral y se considera que un tercio de todas las embolias se deben a fibrilación auricular³⁹.

La base molecular de la fibrilación aún no ha sido determinada. Un método usado para esta identificación es localizar el gen causante de una forma familiar de la enfermedad. No se han realizado estudios sistemáticos de familiares de afectados con fibrilación auricular crónica. Por lo tanto, la prevalencia real de la forma familiar, a pesar de ser considerada poco frecuente, es desconocida. En 1996 localizamos cinco familias españolas en las cuales la fibrilación auricular era heredada de forma autosómica dominante. En estas familias hay un total de 31 personas afectadas con fibrilación auricular, con una edad de diagnóstico de 1 a 35 años. Ninguno de los pacientes presentaba anomalías ecocardiográficas en el momento del diag-

nóstico y 30 de los pacientes sufren fibrilación crónica; sólo uno continúa en fibrilación paroxística. Mediante análisis de ligamiento genético, se localizó el gen causante de la enfermedad en el cromosoma 10⁴⁰.

Con la identificación de nuevas familias, el análisis genético ha descartado al cromosoma 10 en algunas de ellas como responsable. Por lo tanto, al igual que en muchas otras enfermedades cardíacas, la fibrilación auricular es también una enfermedad heterogénea, causada por más de un gen.

Síndrome del QT largo

El síndrome del QT largo es una enfermedad caracterizada por episodios de síncope desencadenados normalmente por estrés físico o emocional y arritmias ventriculares malignas, específicamente *torsades de pointes* y fibrilación ventricular y una prolongación del QT en el electrocardiograma⁴¹.

Clasificación

El síndrome del QT largo está clasificado en dos grandes grupos: QT largo adquirido y QT congénito. Una de las formas más comunes de QT largo adquirido es el iatrogénico. Normalmente resulta de medicaciones antiarrítmicas, antidepresores o fenotiazinas. También puede deberse a alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, sobre todo si concurre con alguna de estas medicaciones. La enfermedad congénita ha abierto las puertas a la investigación de la fisiología de los canales iónicos. El estudio en las familias ha permitido descubrir genes que están relacionados tanto con el síndrome familiar como con el síndrome adquirido.

Base genética

El síndrome congénito se divide en dos grandes grupos, dependiendo del patrón hereditario de la enfermedad: a) síndrome autosómico recesivo, descrito por Jervell y Lange-Nielsen en 1957 en el que el QT largo está asociado con sordera⁴², y b) síndrome autosómico dominante descrito por Romano⁴³ y Ward⁴⁴. No presenta sordera. Al ser autosómico dominante es mucho más común que el primero.

Localización cromosómica

Mediante análisis de ligamientos genéticos se encontró, en 1991, el primer locus de la enfermedad congénita autosómica dominante en el cromosoma 11⁴⁵. El análisis inicial demostró *linkage* con el locus del gen *H-ras-1*, hecho que significa que dicho gen se encuentra en la zona afectada. El *H-ras-1* codifica una proteína que participa en la modulación de la corriente cardíaca de potasio. Éste era un candidato excelente, pero el análisis de la secuencia del ADN y estudios poste-

rios demostraron que no era el gen causante de la enfermedad⁴⁶. En las primeras siete familias analizadas se observó *linkage* con el cromosoma 11 en todas. Sin embargo, en los dos últimos años se han encontrado tres loci más para la enfermedad, en los cromosomas 3, 7 y 4^{47,48}. LQT1 (cromosoma 11) y LQT2 (cromosoma 7) son los más frecuentes y LQT4 (cromosoma 4) el menos común (ha sido descrito sólo en una familia)⁴⁸.

IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES (tabla 7)

Para la localización de los genes se pueden usar principalmente dos métodos. Uno de los métodos, denominado de «gen candidato», consiste en analizar los genes en el locus cromosómico de interés que pueden ser responsables de la enfermedad. En el caso de LQT se incluyen genes que codifican canales iónicos cardíacos y genes que forman parte de la regulación de la actividad simpática del corazón. Este método fue usado con éxito para identificar mutaciones en dos genes *HERG* en el cromosoma 7⁴⁹ y *SCN5A* en el cromosoma 3⁵⁰, que causan LQT2 y LQT3, respectivamente. El segundo método consiste en analizar la secuencia de nucleótidos de la zona de interés. Este método sólo es posible si el locus es pequeño (2-3 millones de nucleótidos como máximo). Mediante este método se identificó el gen *KVLQT1* en el cromosoma 11, cuyas mutaciones son responsables de LQT1⁵¹.

El gen *HERG* codifica la subunidad alfa de un canal de potasio. Estos canales de potasio se organizan en forma de tetrámeros⁵². Un solo canal mutado es suficiente para provocar una alteración significativa en el canal de potasio, que se denomina efecto dominante negativo, ya que una alteración en una de las subunidades ya provoca alteraciones en la repolarización. Se han descrito varias mutaciones en el canal *HERG* y la reducción de actividad en el canal depende de la mutación. La gravedad de cada mutación ha sido demostrada *in vitro*, pero no existe correlación clínica entre la disfunción del canal dependiendo de la mutación y la gravedad de la enfermedad⁵³.

Las mutaciones en la subunidad alfa del canal de sodio *SCN5A* son la causa de QT largo tipo III. Se han identificado en la actualidad tras mutaciones. Estas alteraciones provocan una disminución en la rapidez de inactivación del canal, lo que causa una corriente continua de sodio hacia el interior celular. Esta mínima corriente es suficiente para alterar el balance iónico durante la fase *plateau* y prolongar el potencial de acción. Parece que también hay un diferente grado de gravedad *in vitro* dependiendo de las mutaciones, pero no se ha podido aún correlacionar con la gravedad clínica de los pacientes⁵⁴.

El gen *KVLQT1* se localiza en el cromosoma 11 y codifica una proteína con la estructura característica de un canal de potasio. Esta proteína interacciona con

TABLA 7
Genes causantes del síndrome del QT largo congénito, localización cromosómica y producto proteínico

Gen	Producto	Cromosoma	Enfermedad
<i>KVLQT1</i>	Canal de potasio	11p	R-W (heterocigoto) J-LN (homocigoto)
<i>HERG</i>	Canal de potasio	7q	R-W
<i>SCN5A</i>	Canal de sodio	3p	R-W
(?) (?)		4q	R-W

R-W: Romano y Ward; J-LN: Jerwell y Lange-Nielsen.

la proteína minK para la formación del canal de potasio Iks⁵⁵. Se han descrito mutaciones en este gen que causan el LQT 1. La afectación homocigota de este canal de potasio provoca el síndrome recesivo (Jerwell y Lange-Nielsen) con la característica sordera de los individuos que han heredado los dos alelos afectados⁵⁶.

Los defectos en *KVLQT1*, *HERG* y *SCN5A* probablemente representan el 90% de los casos identificados de LQT. Es razonable pensar que defectos en otros genes codificadores de canales iónicos cardíacos serán también causa de síndromes de QT largo en otros loci.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Con la identificación de los diferentes genes y grados de gravedad de la enfermedad se han postulado varias hipótesis de correlación de los datos clínicos con los genéticos para intentar definir mejor los factores pronósticos de la enfermedad.

Moss investigó en 1995 la relación entre los diferentes genes afectados y el patrón de repolarización⁵⁷. Los pacientes con mutaciones *SCN5A* (LQT3) tenían una onda T de aparición tardía y alta amplitud, significativamente diferente de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados en el cromosoma 7 o LQT2. En el LQT1 la onda T tiene un vasa amplia y moderada amplitud. A pesar de una buena correlación, estos datos electrocardiográficos no son completamente predictivos del genotipo debido a los múltiples factores genéticos y adquiridos que influyen en la repolarización ventricular. Por lo tanto, hasta este momento no se ha encontrado aún una correlación clara entre los diferentes genes afectados y las características clínicas de los pacientes, por lo que resulta imprescindible la realización de un análisis genético.

TERAPIA DEFINIDA GENÉTICAMENTE

Desde el descubrimiento de los diferentes canales iónicos causantes de la enfermedad, se están investigando diferentes posibilidades terapéuticas, tanto en los pacientes con el canal de sodio afectado como

en los que tienen afectado el de potasio. El canal de sodio (cromosoma 3) en los pacientes con síndrome de QT largo congénito tiene una inactivación más lenta, por lo que se postuló la hipótesis que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con bloqueadores de sodio. En este estudio, realizado en 1996, se observó que la mexiletina reducía las anomalías en la repolarización en los sujetos con afectación del canal de sodio. No se observaron cambios en la repolarización en los individuos con afectación de los canales de potasio ni en los controles⁵⁸.

Los canales de potasio tienen una disminución en su actividad en el síndrome de QT largo congénito. Paradójicamente, el aumento de potasio extracelular dentro de un nivel fisiológico aumenta la corriente de potasio hacia el exterior celular durante la repolarización. Compton et al⁵⁹ investigaron los cambios en la repolarización en los individuos con afectación del canal de potasio HERG después de la administración de potasio. Con el aumento de la concentración de potasio dentro de unos valores fisiológicos observaron mejora en la repolarización en los 7 pacientes con LQT 2 (cromosoma 7).

Ninguno de los dos estudios tenía suficiente poder para detectar una mejora en la mortalidad o morbilidad o para indicar un cambio en las opciones terapéuticas de los afectados de síndrome de QT largo congénito. Sin embargo, no cabe duda de que estos estudios representan un paso importante en la terapia guiada por un test genético. Están ya en marcha estudios con un mayor número de pacientes.

IMPLICACIONES PARA EL SÍNDROME DEL QT LARGO ADQUIRIDO

Con el descubrimiento de los genes causantes de las formas puras de QT largo congénito, se esperaba poder dilucidar algunas de las formas adquiridas. En estos últimos años, los estudios con fármacos antiarrítmicos han permitido averiguar que algunos de ellos provocan prolongación del QT y *torsades de pointes* precisamente bloqueando el canal de potasio codificado por *HERG*, como es el caso de los antiarrítmicos de la clase III, algunos antihistamínicos y ketoconazol.

El hecho que sólo unos pocos segmentos de la población tengan un alto riesgo de presentar síndrome del QT largo adquirido sugiere una predisposición genética hacia una respuesta excesiva a los medicamentos.

A QUIÉN DEBE REALIZARSELE UN TEST GENÉTICO

Los criterios diagnósticos de los pacientes con el síndrome del QT largo adquirido están basados en los rasgos electrocardiográficos, la historia clínica y la historia familiar. Las alteraciones electrocardiográficas

no son siempre definitivas. El intervalo QT no es sensible y específico al 100% para el diagnóstico. En un estudio, el 5% de los pacientes afectados por el síndrome genéticamente fueron clasificados como normales y el 15% de los normales fueron clasificados como afectados⁶⁰. Este hecho tiene unas implicaciones importantísimas. Al igual que en la miocardiopatía hipertrófica (tabla 6), tener una enfermedad familiar caracterizada por la muerte súbita a una edad joven no permite que los jóvenes de la familia tengan un estilo de vida normal, con restricciones deportivas y continua dependencia de los médicos. El estigma de esta enfermedad es mucho más acusado en los familiares de pacientes que han sufrido una muerte súbita. Con la detección de la mutación familiar se abre la posibilidad de un diagnóstico definitivo en los familiares mediante el estudio genético. Éste es un diagnóstico imprescindible en la actualidad; en primer lugar, por la identificación del 50% de hijos no afectados, lo que les permite tener una vida completamente normal. En segundo lugar, la identificación de las diferentes mutaciones ha abierto nuevas teorías en la patogenia de la enfermedad que, a corto plazo, podrían representar una importante información diagnóstica y terapéutica.

La detección de las mutaciones en los afectados del síndrome tiene que realizarse a todos los niveles: en las familias con bastantes afectados, a través de técnicas de ligamiento genético y en las familias con pocos afectados y en los casos esporádicos a través del análisis de las mutaciones descubiertas en la actualidad.

RESUMEN

El proyecto Genoma Humano tiene previsto descodificar e identificar todos los genes presentes en el genoma en el año 2005. El enorme esfuerzo de diferentes centros de todo el mundo, junto a los avances de las técnicas de laboratorio e informáticas, hará de este sueño una realidad en estos próximos años. Las implicaciones de este proyecto son enormes en todos los campos de la medicina. La cardiología se verá sin duda alguna beneficiada de la identificación de los genes que influyen en el progreso de la enfermedad coronaria, la hipertensión, la enfermedad miocárdica, el ciclo celular cardíaco y, cómo no, en la arritmogénesis, por citar algunos. Son incalculables los conocimientos que podremos adquirir en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca. En los últimos 30 años se ha avanzado mucho en la investigación de la enfermedad isquémica y las nuevas técnicas han logrado que su mortalidad se haya reducido en la sociedad occidental. Sin embargo, en el campo de las arritmias, estudios como el CAST ya han advertido que todavía queda mucho camino por recorrer en el tratamiento farmacológico y las nuevas tecnologías como el desfibrilador implantable son, sin duda alguna, efectivos pero meramente paliativos.

La biología molecular nos ha abierto nuevas líneas de investigación en la cardiología. No hay mejor ejemplo en este momento que el síndrome del QT largo. Se ha avanzado espectacularmente en esta enfermedad en los últimos cinco años y es de esperar que en un futuro no muy lejano, parte de los individuos afectados tengan ya diferentes opciones terapéuticas a las actuales.

Para mejorar el diagnóstico, la prevención y sobre todo el tratamiento de las enfermedades cardíacas es imprescindible definir las a nivel molecular y celular. Sin duda la identificación y el análisis de los genes causantes de enfermedades nos permitirá usar unas mejores opciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas que se traduzcan en una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

ADDENDUM

Desde la redacción de este artículo se ha identificado otro gen causante de QT largo congénito, el gen se denomina *minK* y se halla en el cromosoma 21. Este gen interacciona con KVLQT1 para formar el canal de potasio IKs. Se han descrito mutaciones para la enfermedad autosómica dominante y también la afectación de las dos copias del gen causa la enfermedad autosómica recesiva.

Se ha identificado también el primer gen causante del síndrome de BRD, elevación del ST y muerte súbita. Este síndrome fue descrito en 1992 como un subgrupo de las fibrilaciones ventriculares idiopáticas. Se han descubierto mutaciones en el canal de sodio SCN5A causantes de la enfermedad familiar⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cobb LA. The mechanisms, predictors, and prevention of sudden cardiac death. En: Hurst's the Heart (8ª ed.). McGraw-Hill, 1994; 947-957.
2. Poole JE, Bardy GH. Sudden cardiac death. En: Zipes DP, Jalife J, editores. Cardiac electrophysiology from cell to bedside (2ª ed). Filadelfia: WB Saunders Co, 1995; 812-832.
3. Mehta AV, Chidambaram B, Garrett A. Familial symptomatic sinus bradycardia: autosomal dominant inheritance. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 231-234.
4. Betsuyaku T, Sakurai M, Yoshida I, Yokoshiki H, Ito T, Yotsukura A et al. A case of familial ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 1995; 59: 171-175.
5. Vidaillet HJ, Pressley JC, Henke E, Harrell FE, German LD. Familial occurrence of atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med* 1987; 317: 65-69.
6. Michaels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik J, Chu JS, Driscoll DJ et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
7. Gilbert EA, Bristow MR. Idiopathic dilated cardiomyopathy. En: Hurst's the heart (8ª ed.). McGraw-Hill, 1994; 1.609-1.619.
8. Keeling PJ, McKenna WJ. Clinical genetics of dilated cardiomyopathy. *Herz* 1994; 19: 91-96.

9. Durand JB, Bachinski LL, Bieling LC, Czernuszewicz GZ, Abchee AB, Yu QT et al. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. *Circulation* 1995; 92: 3.387-3.389.
10. Rajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Vatta M, Severini GM, Milasin J et al. Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 846-852.
11. Bowles KR, Gajarski R, Porter P, Goytia V, Bachinski LL, Roberts R et al. Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 1996; 98: 1.355-1.360.
12. Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R, Arredi G, Mateddu A et al. Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 921-925.
13. Channer KS, Channer JL, Campbell MJ, Rees JR. Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre Syndrome. *Br Heart J* 1988; 59: 486-490.
14. Kass S, MacRae C, Graber HL, Sparks EA, McNamara D, Boudoulas H et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nat Genet* 1994; 7: 546-551.
15. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-3p25. *J Clin Invest* 1996; 2: 528-532.
16. Towbin JA, Roberts R. Cardiovascular diseases due to genetic abnormalities. En: Hurst's the heart (8ª ed.). McGraw-Hill, 1994; 1.725-1.759.
17. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts W, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
18. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-214.
19. Geisterfer-Lawrence AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1.006.
20. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 438-440.
21. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP et al. α -Tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-712.
22. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13: 63-69.
23. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1.216-1.220.
24. Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 368-376.
25. Watkins H, McKenna W, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -Tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.058-1.064.
26. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1.433.
27. Rigat B, Hubert F, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1.343-1.346.
28. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greeve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic car-

- diomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1.085-1.086.
29. McKenna W, Deanfield J, Farugui A, England D, Oakley C, Godwin J et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
 30. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257.
 31. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.
 32. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *PACE* 1995; 18: 1.298-1.314.
 33. Rampazo A, Nava A, Danielli G, Buja G, Daliento L, Fasoli G et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-962.
 34. Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Fioretti P, Brunazzi MC et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996; 31: 193-200.
 35. Rampazo A, Nava A, Erne P, Eberhard M, Vian E, Slomp P et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2.151-2.154.
 36. Coonar AS, Pronotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EWA, Murday VA, Houlston RS et al. A gene locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 17p1-q3 [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1997; (special issue): 4A.
 37. Brink PA, Ferreira A, Moolman JC, Weymar HW, Van der Merwe PL, Corfield VA. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. *Circulation* 1995; 91: 1.633-1.640.
 38. De Meeus A, Stephan E, Debrus S, Jean MK, Loiselet J, Weissenbach J et al. An isolated cardiac conduction disease maps to chromosome 19q. *Circ Res* 1995; 77: 735-740.
 39. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributing factor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Inter Med* 1987; 147: 1.561-1.564.
 40. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
 41. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1.136-1.144.
 42. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
 43. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare in eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656-683.
 44. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103-106.
 45. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent G, Loppert M et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey-ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
 46. Roy N, Kahlem P, Dausse E, Bennaceur M, Fause S, Weissenbach J et al. Exclusion of H-ras from the long QT locus. *Nat Genet* 1994; 8: 113-114.
 47. Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, Splawski I, Lehmann MH, Li H et al. Two long QT syndrome loci map to chromosome 3 and 7 with evidence for further genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1994; 8: 141-147.
 48. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1.114-1.122.
 49. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
 50. Wang Q, Shen J, Spawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811.
 51. Wang W, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene. KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
 52. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: herg encodes the Ikr potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
 53. Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of HERG K channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2.208-2.212.
 54. Dumaine R, Wang Q, Keating MT, Hartmann HA, Schwartz PJ, Brown AM et al. Multiple mechanisms of Na channel-linked long-QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 916-924.
 55. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL et al. Coassembly of KVLQT1 and minK (Isk) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-83.
 56. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovicic M, Donger C, Barhanin J et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-189.
 57. Moss AJ, 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: 2.929-2.934.
 58. Schwartz PJ, Priori SG, Locati E, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA et al. Long QT syndrome patients with mutations for the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na channel blockade and to increases in heart rate. *Circulation* 1995; 92: 3.381-3.386.
 59. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. *Circulation* 1996; 94: 1.018-1.022.
 60. Vincent GM, Timothy K, Leppert M, Keating M. Spectrum of symptoms and Qtc intervals in long-QT syndrome gene carriers. *N Engl J Med* 1992; 327: 846-852.
 61. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998. En prensa.