

Nuevas perspectivas en el síndrome de QT largo

Tom Rossenbacker^a y Silvia G. Priori^b

^aCardiología Molecular. IRCCS Fondazione Maugeri. Pavía. Italia.

^bDepartamento de Cardiología. Universidad de Pavía. Pavía. Italia.

El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad arritmogénica en la que la prolongación de la repolarización cardíaca altera la estabilidad eléctrica del corazón y predispone a los individuos afectados al paro cardíaco. Las primeras manifestaciones arrítmicas ocurren durante la adolescencia, y en gran medida se desencadenan por un aumento de la actividad simpática. Las mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos o las proteínas que controlan dichos canales han surgido como la base del SQTL. La investigación molecular del SQTL floreció a partir de mediados de los años noventa. En la actualidad, el 70% de la población con SQTL puede ser genotipificada. Los investigadores están buscando otros genes causales, e incluso se han adentrado en las regiones no codificantes de los genes del SQTL en un intento de genotipificar al 30% restante de pacientes con SQTL. Asimismo, se han desarrollado estrategias para integrar la genotipificación en la práctica clínica. En el ámbito clínico, el tremendo esfuerzo invertido en los grandes registros internacionales de SQTL ya está dando frutos. Estos estudios aportan nuevos datos sobre la historia natural del SQTL y sobre la respuesta al tratamiento de los pacientes con SQTL genotipificados. Este editorial y el artículo de revisión acompañante que se publica en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ponen de relieve los avances recientes pertinentes para el tratamiento clínico de los pacientes afectados.

Genética del síndrome de QT largo

Base genética

Aunque la herencia del SQTL es autosómica dominante (síndrome de Romano-Ward)^{1,2}, a menudo se observa un predominio femenino. Aparte de transmitirse

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 739-52

Correspondencia: Dra. S.G. Priori.
Cardiología Molecular. Fundación Maugeri. Universidad de Pavía.
Via Maugeri 10/10.ª. 27100 Pavía. Italia.
Correo electrónico: spriori@fsm.it

Full English text available from: www.revespcardiol.org

una selección positiva de alelos mutantes, recientemente se ha demostrado que los alelos mutantes se transmiten más a menudo a la descendencia femenina³. El SQTL asociado a la sordera se hereda como rasgo autosómico recesivo (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen [J-LN])⁴, aunque se ha documentado que la variante de Romano-Ward también puede transmitirse como un trastorno recesivo^{5,6}. El SQTL autosómico dominante ocurre con una frecuencia estimada de una por cada 5.000 personas en la población general⁷. El síndrome J-LN es mucho menos común, con una incidencia de 1,6 a 6 casos por millón⁸.

Mientras que el síndrome de Romano-Ward depende de mutaciones que afectan al menos a 5 genes (y todos ellos codifican subunidades de los canales de potasio y sodio cardíacos: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, y *KCNE2*), el síndrome de J-LN depende de mutaciones homocigóticas o compuestas heterocigóticas en uno o en dos genes (*KCNQ1* y *KCNE1*)⁹⁻¹¹. Todavía se desconoce si la presencia simultánea de un defecto heterocigótico en *KCNQ1* y *KCNE1* resultaría en el síndrome de J-LN.

El gen *ANK2*, que codifica la ankirina-B cardíaca, una proteína estructural que ancla los canales iónicos a la membrana celular, ha demostrado causar SQTL del subtipo 4. Esta forma de SQTL es sumamente rara y se han documentado pocos portadores de mutaciones en el gen *ANK2*.

Puesto que los pacientes con mutaciones *ANK2* pueden mostrar grados variables de disfunción cardíaca, desde bradicardia y arritmia sinusal hasta fibrilación ventricular idiopática y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, y puesto que los intervalos largos de QTc no son una característica sistemática en los portadores de la mutación *ANK2*, es razonable considerar la disfunción de ankirina-B como una entidad clínica en sí misma y distinta del SQTL clásico, como también lo indica un estudio de Mohler et al¹². Recientemente, se han evaluado las características funcionales de todas las variantes *ANK2* identificadas hasta el momento en cardiomiocitos primarios y se ha detectado una gama de fenotipos in vitro, entre ellos los de tipo salvaje, pérdida de función sencilla y pérdida de función grave, hallados con las variantes que causan fenotipos humanos graves.

Este estudio reafirma el papel de las interacciones proteínicas dependientes de la ankirina-B a la hora de regular la electrogénesis cardíaca¹³.

Se han descrito otros dos síndromes en los que el SQTl se asocia con manifestaciones extracardíacas. Esos rasgos deben tenerse presentes a la hora de examinar clínicamente a estos pacientes. El síndrome de Andersen es un trastorno inusual y clínicamente pleiotrópico caracterizado por una prolongación leve del intervalo QTc (pero, a menudo, con una marcada prolongación en el intervalo QUc), arritmias ventriculares, parálisis osteomuscular periódica y características óseas dismórficas^{14,15}. Algunos de los rasgos físicos característicos son orejas de implantación baja, micrognatia, clinodactilia y otros rasgos dismórficos. Entre las arritmias se incluyen contracciones ventriculares prematuras frecuentes, bigeminismo y taquicardias ventriculares, típicamente no sostenidas y bidireccionales. La degeneración a arritmias ventriculares mortales es relativamente poco común. El síndrome se hereda de una manera autosómica dominante, aunque en muchos casos es esporádico. Está causado por mutaciones en *KCNJ2*, el gen que codifica el rectificador interno del canal de K⁺, Kir2.1¹⁴. Las mutaciones *KCNJ2* representan casi dos tercios de los casos documentados, mientras que la base molecular del tercio restante aún está por definir. La tríada completa de características clínicas (arritmias ventriculares, parálisis periódica y típicas características dismórficas) sólo está presente entre el 58 y el 78% de los pacientes con mutaciones demostradas¹⁴.

El síndrome de Timothy es otra disfunción multiorgánica en la que un intervalo QT prolongado, las arritmias ventriculares y las cardiopatías congénitas se asocian con manifestaciones extracardíacas, como membranas interdigitales en manos y pies, deficiencia inmunitaria, hipoglucemia intermitente, anomalías cognitivas y autismo¹⁶⁻¹⁸. El gen causante del síndrome Timothy es el *CACNA1C*, que codifica el canal de calcio Ca_v1.2¹⁸. El patrón de herencia del síndrome de Timothy ha resultado esporádico en todas las familias menos en una de las descritas hasta la actualidad. En esta última familia se demostró que los hermanos estaban afectados por la misma mutación y que uno de los progenitores sin afectar era mosaico para la mutación¹⁸. Hasta el momento, sólo se han identificado 2 mutaciones en *CACNA1C* en los pacientes con el síndrome de Timothy^{18,19}.

Recientemente se identificaron 4 mutaciones nuevas en *CAV3*, que codifica la caveolina-3, en 905 pacientes sin lazos familiares con pacientes con SQTl. Ello indica que esta nueva forma genética de SQTl es sumamente inusual. Las caveolas son conocidos microdominios de membrana cuyo componente principal en el músculo estriado es la caveolina-3. Los canales de sodio cardíaco se ubican en las caveolas. El análisis electrofisiológico de la corriente de sodio demostró que

mutantes *CAV-3* dan lugar a un aumento 2-3 veces superior en la corriente de sodio tardía si se compara con el gen natural *CAV-3*, y está bien establecido que este mecanismo fisiopatológico causa prolongación del intervalo QT²⁰.

Distribución de las mutaciones en el síndrome de QT largo

Según los conocimientos actuales sobre el sustrato molecular del SQTl, el 70% de los probandos con síndrome de Romano-Ward pueden ser genotipificados con éxito mediante los métodos habituales²¹. En la actualidad, el SQTl se ha asociado con cientos de mutaciones diferentes en los genes ya mencionados (<http://www.fsm.it/cardmoc>). La gran mayoría de las mutaciones se encuentra en *KCNQ1* y *KCNH2*, y representan el 84% de las mutaciones identificadas en un estudio de Tester et al²², en el que se realizaron pruebas a 541 pacientes con SQTl y sin lazos familiares para detectar mutaciones en *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* y *KCNE2*. Las mutaciones *SCN5A* sumaron el 15% del total²². En el mismo estudio, las mutaciones de aminoácido (*missense*) eran las más comunes, seguidas de las mutaciones del marco de lectura, el sitio de empalme, terminadoras y deleciones *in frame*²². Cabe destacar que casi todas las mutaciones son privadas, aunque se han descrito algunos puntos mutacionales críticos^{23,24}. La existencia de tantas mutaciones privadas en varios genes requiere un cribado sistemático de regiones completas de codificación. Recientemente, notificamos acerca de la factibilidad de una estrategia alternativa que puede ayudar a acercar la genotipificación a la práctica clínica sistemática²¹. En un estudio prospectivo observamos que 180 (58%) de 310 probandos con SQTl genotipificados portaban mutaciones en 64 codones no privados. Estos codones cubren el 3,5% de las regiones codificantes del *KCNQ1*, el 2,2% de las del *KCNH2* y el 0,4% de las regiones codificantes del *SCN5A*. Basándonos en las pruebas de nuestro estudio, que mostró que un 88% de los pacientes genotipificados con éxito portan mutaciones en los genes *KCNQ1* y *KCNH2*, parece lógico inferir que en los pacientes cuyo ADN resulte negativo para mutaciones en los 64 codones (primer paso), dicho ADN debe analizarse para evaluar las regiones codificantes de los genes *KCNQ1* y *KCNH2* (segundo paso). Sólo los pacientes con resultados negativos en los primeros 2 pasos pasarían al último escalón de este enfoque de 3 niveles para la genotipificación del SQTl, y su ADN sería cribado para detectar mutaciones en los genes *SCN5A*, *KCNE1* y *KCNE2*.

Las mutaciones compuestas, tanto en el mismo gen como en genes diferentes, son relativamente comunes en el SQTl²⁵. Tester et al²² identificaron a un 5% del grupo de pacientes como portador de 2 mutaciones patógenas (es decir, el 10% del grupo con genotipo posi-

tivo). En otro estudio reciente se documentó que 20 de 252 probandos con SQT (7,9%) presentaban 2 variantes en los genes de los canales iónicos *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* o *KCNE1*²⁶. En el grupo con 2 mutaciones, los intervalos QTc eran más largos, la incidencia de las arritmias cardíacas, mayor y los síntomas, más graves²⁶. Estos datos aconsejan un método de detección sistemático de todos los genes del SQT, aun cuando se encuentre una mutación causante en un gen determinado.

Genética en el síndrome de muerte súbita infantil y en el síndrome de muerte súbita inexplicada

Un estudio molecular con 201 víctimas del síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) en Noruega reveló que las variantes genéticas en los genes del SQT están presentes en el 9,5% de las víctimas de SMSI²⁷. Un estudio muy reciente documentó las mutaciones *CAV3* como una de las bases patogénicas del SMSI: se identificaron 3 mutaciones *CAV3* diferenciadas en 3 de 50 lactantes de raza negra, pero no se detectó ninguna mutación *CAV3* en 83 lactantes de raza blanca²⁸. Dada la creciente coherencia entre estos y otros²⁹ informes genéticos post mortem, el reto es encontrar un modo eficaz y asequible de detectar el SQT presintomático para reducir la morbilidad y la mortalidad en el subconjunto de muertes súbitas infantiles etiológicamente relacionadas con los genes del SQT, así como determinar si es apropiado establecer cribados electrocardiográficos en los recién nacidos³⁰.

En otro minucioso estudio post mortem llevado a cabo recientemente se realizaron pruebas genéticas en 49 víctimas de muerte súbita inexplicable cuyo fallecimiento había tenido lugar a una edad promedio de 14,2 años³¹. Más de un tercio de los fallecidos portaba una supuesta mutación en los canales cardíacos: 7 portaban mutaciones en el canal de liberación del calcio codificado por *RyR2* y otros 10 de ellos, mutaciones que suscitaban propensión al SQT³¹. En consecuencia, si la evaluación post mortem de la causa de muerte súbita resulta negativa, es aconsejable realizar pruebas genéticas post mortem de los canales cardíacos, para ofrecer consejo genético fiable a los familiares de la víctima.

Modificadores genéticos en el síndrome de QT largo

Una posible explicación de la heterogeneidad clínica entre los pacientes con SQT que comparten la misma mutación patógena es la coexistencia de alelos de genes modificadores que alteran la predisposición a las arritmias. Este concepto se ha demostrado en una familia que ha segregado una mutación *KCNH2* nueva y de baja penetración (A1116V) junto con un polimorfismo mononucleótido común (K897T) en *KCNH2*³².

Recientemente, un estudio de asociación por todo el genoma llevado a cabo con 200 sujetos normales situados en los extremos de la curva de distribución del intervalo QT dentro de la cohorte KORA³³ identificó *NOS1AP* (*CAPON*), un regulador del óxido nítrico sintasa neuronal, como una nueva diana que modula la repolarización cardíaca³⁴. Este estudio señaló que aproximadamente el 60% de los sujetos de ascendencia europea porta al menos un alelo menor de la variante genética *NOS1AP*, que puede explicar hasta el 1,5% de las variaciones en el intervalo QT³⁴. Hasta el momento, se desconoce si esta variante genética modula la prolongación de los intervalos QT en los pacientes con SQT.

La identificación de los modificadores genéticos, que en último término determinarán el fenotipo final en los pacientes SQT, constituye sin duda uno de los retos actuales para los investigadores en el campo.

Pacientes con síndrome de QT largo sin estudio genético

En aproximadamente el 30% de los pacientes con SQT en los que las pruebas de detección mutacional convencionales no logran descubrir una mutación, estudios anecdóticos recientes han descubierto otros defectos genéticos distintos de las mutaciones puntuales o de las pequeñas inserciones y supresiones comúnmente encontradas en las regiones codificantes.

Mediante un enfoque múltiple cuantitativo se ha encontrado una amplia reorganización de genes con una duplicación en tándem de 3,7 kb en *KCNH2* como causante de SQT en una familia holandesa³⁵. La reorganización no es detectable mediante los métodos actuales de escaneo de exones, basados en la reacción en cadena de la polimerasa. Falta por demostrar, en series más amplias, si el análisis de extensas alteraciones en los genes como parte de las pruebas genéticas sistemáticas puede aportar un diagnóstico genético para algunos de los pacientes no genotipificados.

Es bien conocido que los pares de bases alrededor de los límites intrón-exón (sitios de corte aceptor y donante) son esenciales para el empalme normal³⁶. Las alteraciones de secuencia en estas ubicaciones pueden traducirse en enfermedades debido a la perturbación del sitio de corte y, posteriormente, al salto de exón^{37,38}. Hasta ahora, 2 estudios han demostrado que pueden detectarse aberraciones patógenas en posiciones nucleótidas menos conservadas que los GT o AG obligatorios de los sitios de corte donante y aceptor. En una familia se identificó una variante intrónica en *KCNH2*, T1945+ 6C. El análisis de corte y empalme mostró T1945+ 6C que causaba retención de intrón secuencia abajo. El ácido desoxirribonucleico complementario con el intrón 7 retenido no pudo producir canales funcionales³⁹. En otro estudio se describió la función fisiopatológica de la sustitución en el punto de ramifica-

ción de la A por una G en *KCNH2* en la posición 28 de intrón 9 (IVS9-28A > G)⁴⁰.

Relación coste-eficacia del cribado genético

A medida que el análisis genético deja el escenario de la investigación y se adentra en la práctica clínica, resulta esencial proporcionar información que nos ayude a priorizar el acceso a pruebas genéticas teniendo en cuenta consideraciones de coste-beneficio. Realizamos un análisis retrospectivo⁴¹ con 559 pacientes consecutivos enviados a nuestro centro a lo largo de 5 años y que dividimos en 3 grupos según la duración QTc: grupo 1, QTc < 440 ms (n = 95), que incluía a familiares de víctimas de muerte súbita con un corazón normal, pacientes con fibrilación ventricular idiopática y pacientes con *torsade de pointes* inducida por fármacos; grupo 2, 440 ≤ QTc < 470 ms (n = 160), que incluía a pacientes con diagnóstico no confirmado de SQT; grupo 3, QTc ≥ 470 ms (n = 304) es decir, pacientes con diagnóstico clínico concluyente de SQT. El coste por genotipo positivo en cada grupo se calculó según el coste del genotipo de SQT comercialmente disponible, es decir, 5.400 dólares por prueba de cribado de los genes de SQT del 1 al 5. El rendimiento de la genotipificación de SQT fue del 2% en el grupo 1, del 14% en el grupo 2 y del 64% en el grupo 3. Basándonos en el coste actual de 5.400 dólares por cribado, el coste por genotipo positivo es de 256.500 dólares en pacientes con QTc normal, 37.565 dólares en pacientes con QTc limítrofe y 8.418 dólares en pacientes con QTc ≥ 470 ms (p < 0,0001). Estas consideraciones de coste aconsejan dar prioridad en las pruebas a los pacientes con diagnóstico clínico de SQT cuya genotipificación se utilice para estratificar el riesgo y servir de guía de tratamiento. El cribado de pacientes con diagnóstico de SQT incierto y de pacientes con QT normal y factores de riesgo de SQT resulta aún muy caro para justificar su uso fuera del laboratorio de investigación. En otro estudio se estableció la relación incremental de coste-eficacia de las pruebas genéticas respecto a las pruebas no genéticas en los casos índices sintomáticos. Los autores encontraron que la realización de pruebas genéticas es más coste-efectiva que no realizarlas en los casos índices sintomáticos, con un coste calculado de 2.500 euros por año de vida salvada⁴².

Correlaciones entre genotipo y fenotipo

A pesar de algún solapamiento, los 3 subtipos principales de SQT (QTL1, QTL2 y QTL3) poseen su propio perfil clínico. Las diferencias fenotípicas en sus formas genéticamente diferenciadas de SQT pueden englobar cualquier aspecto del cuadro clínico: características del electrocardiograma, la dinámica del QT

durante el ejercicio, los factores desencadenantes relacionados con arritmias, el inicio de las arritmias, la historia natural, los sucesos cardiacos relacionados con el embarazo y la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta. Examinaremos los conocimientos más recientes en las últimas 4 correlaciones.

Aparición de arritmias específicas de los genotipos

La aparición de las *torsades de pointes* puede variar entre los pacientes con SQT y ser dependiente de las pausas en unos, pero no en otros. Esta disparidad podría apuntar hacia diferentes mecanismos como causantes de las arritmias, lo que podría afectar a las estrategias de tratamiento (véase más adelante). Parece que las pausas preceden las *torsades de pointes* más a menudo y de forma significativa en el QTL2 que en el QTL1, y que el intervalo inmediatamente antes de la *torsade de pointes* (intervalo de la pausa) es significativamente más largo en el QTL2 que en el QTL1⁴³.

Historia natural

Población general con síndrome de QT largo. En 2003 publicamos los datos sobre la historia natural de 647 pacientes genotipificados y procedentes de 193 familias no seleccionadas⁴⁴. La edad media del primer suceso cardiaco no fue diferente entre los subgrupos QTL1, 2 y 3, el riesgo de volverse sintomático fue más bajo entre los pacientes con QTL1 y se registró un número significativamente mayor de sucesos cardiacos en los pacientes con QTL2 que con QTL1. Además, se observó una tendencia a experimentar más sucesos en los pacientes con QTL3 que en los pacientes con QTL1⁴⁴. La tasa de mortalidad acumulada fue diferente entre los grupos: resultó significativamente superior en los pacientes con QTL2 que en los que tenían QTL1, y había una tendencia hacia una tasa de mortalidad acumulada mayor en los pacientes con QTL3 que con QTL1⁴⁴. En el mismo estudio estratificamos el riesgo según el genotipo, junto con otras variables clínicas como el sexo y la duración del intervalo QT, y propusimos un esquema de estratificación de riesgos para su uso en el tratamiento de pacientes asintomáticos, siempre que el genotipo estuviese disponible⁴⁴.

Subgrupos específicos

ADOLESCENTES. Puesto que en el análisis de los predictores de sucesos cardiacos el síncope se considera un criterio de valoración crucial, se realizó un estudio específico con 2.772 pacientes con SQT para identificar los factores de riesgo asociados con paro cardiaco «abortado» y muerte cardiaca súbita durante la adolescencia⁴⁵. Las variables predictivas independientes y significativas de paro cardiaco «abortado» o de muerte cardiaca súbita durante la adolescencia fueron el sín-

cope, el intervalo QTc y el sexo. Los pacientes con un episodio de síncope en los últimos 2 años presentaban un cociente de riesgo instantáneo ajustado (*hazard ratio* [HR]) de 11,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,0-19,5; $p < 0,001$), y los que tenían 2 o más episodios de síncope en los últimos 2 años tenían una HR ajustada de 18,1 (IC del 95%, 10,4-31,2; $p < 0,001$) de casos potencialmente mortales. Con independencia de los sucesos ocurridos más de 2 años atrás, un QTc ≥ 530 ms se asoció con mayor riesgo (HR ajustada = 2,3; IC del 95%, 1,6-3,3; $p < 0,001$) respecto a un QTc inferior. Los varones con edades comprendidas entre los 10 y los 12 años presentaban mayor riesgo que las mujeres (HR = 4,0; IC del 95%, 1,8-9,2; $p = 0,001$), pero no había diferencias de riesgo significativas entre ambos sexos entre las edades de 13 y 20 años.

ADULTOS. En un estudio muy reciente, el sexo femenino, el intervalo QTc, el genotipo QTL2 y la frecuencia de sucesos cardiacos antes de los 18 años estaban relacionados con un mayor riesgo de presentar cualquier evento cardiaco entre los 18 y los 40 años en 812 pacientes participantes, con mutaciones confirmadas para SQTL y una edad de 18 años o superior⁴⁶. En el mismo grupo, el sexo femenino, un intervalo QTc ≥ 500 ms y sucesos sincopales intercurrentes durante el seguimiento, pasados los 18 años de edad, se asociaron con un aumento significativo del riesgo de sucesos cardiacos potencialmente mortales en la edad adulta. La gravedad del SQTL en la edad adulta puede, por lo tanto, ser estratificada respecto al riesgo si poseemos información sobre el genotipo, el sexo, la duración del QTc y la historia de eventos cardiacos. Por desgracia, no hay datos respecto al comportamiento clínico del SQTL en la población anciana.

UBICACIÓN DE LA MUTACIÓN EN EL CANAL. Según un estudio reciente, los pacientes con QTL2 y mutaciones en la región del poro del gen *KCNH2* presentan un riesgo marcadamente superior de experimentar sucesos cardiacos relacionados con arritmias que las personas con mutaciones en otras regiones⁴⁷. Además de las mutaciones en el poro, aquellas en el dominio PAS del canal *KCNH2* también pueden conllevar efectos perjudiciales⁴⁸. De igual manera, las mutaciones asociadas con QTL1 y que implican a los dominios transmembranales o a regiones del poro del canal *KCNQ1* se asociaron con un desenlace clínico peor que las mutaciones en el C-terminus portadas por otros pacientes con QTL1⁴⁹.

SÍNDROME J-LN. Este subgrupo es la variante más grave del SQTL, con una aparición muy temprana y una mayor prolongación del QTc⁵⁰. En un estudio con 186 pacientes que presentaban el síndrome J-LN se identificaron distintos subgrupos; las mujeres, los pa-

cientes con un QTc ≤ 550 ms, las personas sin sucesos en el primer año de vida y con mutaciones en *KCNE1* presentan un riesgo relativamente menor de experimentar paro cardiaco «abortado» y muerte cardiaca súbita⁵¹.

Sucesos cardiacos relacionados con el embarazo

En un estudio reciente se ha investigado el curso clínico del SQTL en mujeres durante y después del embarazo: las mujeres con SQTL tienen un riesgo reducido de presentar sucesos cardiacos durante el embarazo, pero éste aumenta durante el período posparto de 9 meses, especialmente en las mujeres con genotipo QTL2⁵².

Respuesta al tratamiento con bloqueadores beta

Los bloqueadores beta son considerados el tratamiento de elección para los pacientes con SQTL, aunque esa decisión se basa principalmente en pruebas obtenidas en estudios no aleatorizados⁵³.

Un estudio observacional y retrospectivo del registro de SQTL⁵⁴ indicaba una reducción significativa de la tasa media de sucesos cardiacos después de iniciar el tratamiento con bloqueadores beta. Sin embargo, los pacientes que tenían síntomas antes de iniciar ese tratamiento presentaban una probabilidad elevada de experimentar sucesos cardiacos recurrentes (el 32% en 5 años) a pesar de recibir tratamiento. Además, se prevé que el 14% de los pacientes que hayan presentado un paro cardiaco «abortado» antes del tratamiento con bloqueadores beta experimente un paro cardiaco recurrente o muera en el transcurso de 5 años a pesar del tratamiento. En este mismo estudio se introdujo el concepto de que la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta podría estar modulada por un sustrato genético. Dada la elevada incidencia de sucesos cardiacos durante el ejercicio en los pacientes con QTL1, es razonable formular como hipótesis que los bloqueadores beta son particularmente eficaces para el subgrupo QTL1⁵⁵. En una gran cohorte de SQTL tratada con bloqueadores beta se observó un gradiente del riesgo de QTL1, QTL2 a QTL3. Así, ocurrieron eventos cardiacos en 19 de los 187 (10%) pacientes con QTL1, en 27 de los 120 (23%) pacientes con QTL2 y en 9 de los 28 (32%) pacientes con QTL3⁵⁶. Estos resultados indican que un tratamiento más agresivo, por ejemplo, el implante profiláctico de un desfibrilador automático implantable (DAI), podría estar justificado en pacientes con QTL2 y QTL3^{53,56}.

Recientemente, han visto la luz datos sobre el tratamiento con bloqueadores beta en poblaciones específicas de SQTL. En un estudio sobre la historia natural del SQTL en adolescentes, el tratamiento con bloqueadores beta se asoció con un riesgo reducido en los pacientes con síncope reciente⁴⁵. En un estudio del com-

portamiento del SQTl en adultos, los bloqueadores beta redujeron de forma eficaz el riesgo de sucesos cardiacos sincopales o potencialmente mortales, pero no los eliminaron por completo en los pacientes adultos con SQTl portadores mutaciones confirmadas⁴⁶. Entre los pacientes con síndrome J-LN tratados con bloqueadores beta, la probabilidad acumulativa de muerte relacionada con SQTl fue del 35% en un estudio⁵⁰. En un segundo estudio, el 51% de los pacientes con síndrome J-LN presentó sucesos cardiacos a pesar del tratamiento⁵¹. Por lo tanto, puede concluirse que los bloqueadores beta presentan una eficacia limitada en el síndrome de J-LN. Por último, los bloqueadores beta se asociaron con una reducción de los sucesos cardiacos durante el posparto, período de alto riesgo⁵².

Los efectos clínicos favorables de los bloqueadores beta en el QTL1 no están plenamente dilucidados. Cabe destacar que el tratamiento con bloqueadores beta reduce los sucesos arrítmicos en QTL1 sin una influencia conocida sobre la duración del intervalo QT. El análisis reciente de los registros electrocardiográficos de 24 h de 24 pacientes con QTL1, que se obtuvieron antes y durante el tratamiento con bloqueadores beta, indica una disminución en el intervalo entre el pico diurno máximo de la onda T y el fin de la onda T, y en el cociente máximo entre las amplitudes máximas temprana y tardía de la onda T, que son las contrapartes electrocardiográficas de la dispersión transmural de la repolarización y de las posdespolarizaciones tempranas, respectivamente. Además, el tratamiento con bloqueadores beta disminuyó los intervalos QT máximos abruptos ocurridos con frecuencias cardiacas superiores a 85 lat/min, mientras que los intervalos QT medidos en condiciones de equilibrio permanecieron inalterados⁵⁷. Como se indicó antes, la aparición de *torsades de pointes* dependientes de la pausa en SQTl parece ser específica de ciertos genotipos y predomina en el QTL2, pero está ausente en el QTL1⁴³. Es muy probable que la *torsades de pointes* dependiente de la pausa se desencadene por posdespolarizaciones tempranas (realizadas por canales Ca²⁺ del tipo L) y que las *torsades de pointes* tras una frecuencia cardiaca relativamente rápida en QTL1 sean compatibles con posdespolarizaciones retardadas (secundarias a una sobrecarga intracelular de Ca²⁺). En cualquier caso, la propuesta de que tanto las posdespolarizaciones precoces como las tardías están implicadas justifica el uso de bloqueadores beta, ya que estos medicamentos contrarrestan la reserva de carga intracelular de Ca²⁺ mediante procesos dependientes del AMPc⁴³.

Resumen de los avances recientes en la comprensión del síndrome de QT largo

Este editorial destaca los impresionantes avances logrados en el campo del SQTl en los últimos 10 años. Entre los aspectos más importantes que marcan un

claro avance respecto a los conocimientos previos cabe destacar el concepto de que el sustrato genético identifica formas diferenciadas del SQTl que presentan características específicas y requieren tratamientos distintos. En consecuencia, QTL1, QTL2, QTL3, QTL5 son los 4 tipos de SQTl dentro del síndrome Romano-Ward, y JLN1 y JLN2 son los 2 tipos SQTl presentes en el síndrome de J-LN. Además, se han identificado varios trastornos dentro del espectro del SQTl en los que hay manifestaciones cardiacas o extracardiacas específicas. Este grupo incluye los QTL4, QTL7 y QTL8, que han sido tratados en los apartados anteriores. Algunas variantes genéticas poco comunes, como el LQT7 y el LQT9, identificadas en un puñado de pacientes en todo el mundo, continúan siendo informes anecdóticos y es imposible decidir por el momento si presentan rasgos distintivos o no.

Dado el papel comprobado que la identificación del sustrato genético desempeña en el tratamiento de pacientes con SQTl, el reto más importante en este campo es ahora aumentar el acceso y el reembolso de los análisis genéticos para SQTl. En este sentido, es importante implementarlos en los centros de referencia de cada país para que el aún caro y lento proceso de la genotipificación se convierta en una herramienta de diagnóstico sistemática en cardiología y se logre así la caracterización genética de todos los pacientes y la administración de un tratamiento en concordancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. *Clinical Pediatrics*. 1963;45:656-83.
2. Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J Iri Med Assoc*. 1964;54:103-6.
3. Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen IM. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355:2744-51.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59-68.
5. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco M, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation*. 1998;97:2420-5.
6. Larsen LA, Fosdal I, Andersen PS, Kanters JK, Vuust J, Wettrell G, et al. Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:724-8.
7. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest*. 2003;112:810-5.
8. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MD. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med*. 1997;336:1562-7.
9. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Atkinson DL, Keating MT. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet*. 1997;15:186-9.
10. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet*. 1997;17:267-8.

11. Wang Z, Li H, Moss AJ, Robinson J, Zareba W, Knilans T, et al. Compound heterozygous mutations in KvLQT1 cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002;75:308-16.
12. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, Bottelli G, Sharpe L, Timothy K, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9137-42.
13. Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I, Guicheney P, Caron L, Driskell IM, et al. Defining the cellular phenotype of «ankyrin-B syndrome» variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation.* 2007;115:432-41.
14. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell.* 2001;105:511-9.
15. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest.* 2002;110:381-8.
16. Reichenbach H, Meister EM, Theile H. The heart-hand syndrome. A new variant of disorders of heart conduction and syndactylia including osseous changes in hands and feet. *Kinderarztl Prax.* 1992;60:54-6.
17. Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, Keating M. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:59-64.
18. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Keating MT. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119:19-31.
19. Splawski I, Timothy KW, Decher N. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8089-96.
20. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114:2104-12.
21. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome. *JAMA.* 2005;294:2975-80.
22. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005;2:507-17.
23. Murray A, Donger C, Fenske C, Spillman I, Richard P, Dong YB, et al. Splicing mutations in KCNQ1: a mutation hot spot at codon 344 that produces in frame transcripts. *Circulation.* 1999;100:1077-84.
24. Napolitano C, Priori S, Schwartz PJ. Identification of a mutational hot spot in HERG-related long QT syndrome (LQT2): phenotypic implications. *Circulation.* 1997;96 Suppl 1:212.
25. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases?: the intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1120-1.
26. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1834-41.
27. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Schwartz PJ, Crotti L. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.
28. Cronk LB, Ye B, Kaku T, Tester DJ, Vatta M, Makielski JC, et al. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm.* 2007;4:161-6.
29. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005;67:388-96.
30. Berul CI, Perry JC. Contribution of long-QT syndrome genes to sudden infant death syndrome: is it time to consider newborn electrocardiographic screening? *Circulation.* 2007;115:294-6.
31. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:240-6.
32. Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, Pedrazzini N, Ferrandi C, De Ferrari GM, et al. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2005;112:1251-8.
33. Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S, Mueller JC, Hinterseer M, Illig T, et al. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res.* 2005;96:693-701.
34. Arking DE, Pfeufer A, Post W, Kao WH, Newton-Cheh C, Ikeda M, et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat Genet.* 2006;38:644-51.
35. Koopmann TT, Alders M, Jongbloed RJ, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA, et al. Long QT syndrome caused by a large duplication in the KCNH2 (HERG) gene undetectable by current polymerase chain reaction-based exon-scanning methodologies. *Heart Rhythm.* 2006;3:52-5.
36. Padgett RA, Grabowski PJ, Konarska MM, Seiler S, Sharp PA. Splicing of messenger RNA precursors. *Annu Rev Biochem.* 1986;55:1119-50.
37. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105:1342-7.
38. Rossenbacker T, Schollen E, Kuiperi C, De Ravel TJ, Derriend TK, Matthijs G, et al. Unconventional intronic splice site mutation in SCN5A associates with cardiac sodium channelopathy. *J Med Genet.* 2005;42:e29.
39. Zhang L, Vincent GM, Baralle M, De Ravel TJ, Devriendt K. An intronic mutation causes long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1283-91.
40. Crotti L, Marzena A, Lewandowska B, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Intronic branch point mutations may contribute to the current failure of identifying mutations in patients affected by the Long QT Syndrome [abstract]. *Heart Rhythm Society Abstract book.* 2007.
41. Bai R, Bloise R, Ronchetti E, et al. Cost efficacy considerations for LQTS genetic screening in different groups of patients: considerations to prioritize access to molecular diagnosis [abstract]. *Heart Rhythm Society Abstract book,* 2007.
42. Phillips KA, Ackerman MJ, Sakowski J, et al. Cost-effectiveness analysis of genetic testing for familial long QT syndrome in symptomatic index cases. *Heart Rhythm.* 2005;2:1294-300.
43. Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Berul CI. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation.* 2006;114:2096-103.
44. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Folli R, Cappellotti D, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
45. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006;296:1249-54.
46. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson R, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:329-37.
47. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gartman E, Peterson DR, Benhorin J, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation.* 2002;105:794-9.
48. Rossenbacker T, Mubagwa K, Jongbloed RJ, Vereecke J, Devriendt K. Novel mutation in the Per-Arnt-Sim domain of KCNH2 causes a malignant form of long-QT syndrome. *Circulation.* 2005;111:961-8.
49. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:117-25.

50. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:1161-8.
51. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation.* 2006;113:783-90.
52. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1092-8.
53. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer G, et al. 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.
54. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2000;101: 616-23.
55. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
56. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292:1341-4.
57. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventricular repolarization documented by 24-h electrocardiography in patients with type 1 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:747-53.