

La muerte súbita en el corazón sano

Ramon Brugada

Centro de Genética Cardiovascular IDIBGI. Facultad de Medicina. Universitat de Girona. Girona. España.

En los últimos veinte años hemos podido observar cómo la biología molecular y la genética han mejorado sustancialmente el conocimiento de las enfermedades cardíacas. Gracias a la investigación en familias, se han identificado docenas de alteraciones en genes causantes de defectos estructurales del corazón y de arritmias en el corazón sano. Esta investigación ha dado el salto a la práctica clínica recientemente y proporciona un diagnóstico a la muerte súbita inexplicada. Las implicaciones de esta medicina traslacional y multidisciplinaria no son simples. Del diagnóstico de un individuo con signos y síntomas de una enfermedad, con los estudios genéticos se ha pasado al diagnóstico de varios miembros de una familia sin otro signo que ser portador genético de una mutación. La complejidad del campo y de las decisiones clínicas requiere la dedicación de un equipo especializado en genética, cardiología y arritmología.

Palabras clave: Genética. Muerte súbita. Arritmias.

Sudden Death and the Healthy Heart

Over the last 20 years, molecular biology and genetics have significantly increased our knowledge of heart disease. Family studies have led to the identification of dozens of genetic alterations that can cause structural cardiac defects or arrhythmia in the healthy heart. Recently this research has resulted in a significant step forward in clinical practice by providing a way of diagnosing unexplained sudden death. The implications of this multidisciplinary and translational medical development are not straightforward. Genetic studies have enabled us to progress from the diagnosis of an individual with symptoms and signs of a disease to the diagnosis of family members who have no sign of an illness other than carrying a genetic mutation. The complexity of this area of medicine and of the clinical decisions that must be taken mean that patients should be seen by a multidisciplinary team with specialized knowledge of genetics, cardiology and arrhythmology.

Key words: Genetics. Sudden death. Arrhythmias.

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población general. Su manifestación clínica más temida es la muerte súbita (MS), definida como la que acontece en un tiempo < 1 h desde el inicio de los síntomas hasta su desenlace final, producida en la mayoría de los casos por una fibrilación ventricular (FV) subyacente¹. La MS cardíaca causa aproximadamente 800.000 muertes anuales en el mundo occidental, lo que suma más muertes que las causadas en conjunto por el sida, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y los accidentes cerebrovasculares¹.

Además de su impacto social y económico, la MS acarrea importantes secuelas psicológicas en el entorno en el que acontece, especialmente cuando

afecta a sujetos jóvenes o sin enfermedad previa conocida. En este sentido, es importante tener en cuenta que, aunque la mayoría de los episodios arrítmicos tienen lugar en corazones con alteraciones estructurales definidas, un 15-20% de los casos de MS ocurre en corazones jóvenes previamente sin enfermedad. En estos casos, la arritmia fatal puede ser consecuencia de una enfermedad de origen genético que, por lo tanto, puede transmitirse a través de las generaciones de una familia.

Cuando la MS ha afectado a varios miembros de una misma familia sin causa aparente, hay más probabilidad de que la enfermedad sea de origen genético. Estos casos han sido recogidos en los últimos 30 años para investigar e identificar los factores hereditarios que predisponen a estas MS. Los avances en el conocimiento de estas enfermedades arritmogénicas familiares han sido muy importantes, gracias a la introducción de las tecnologías de genética y de biología molecular en la cardiología. Desde inicios de los años noventa, cuando se descubrió el primer gen causante de MS asociado con miocardiopatía hipertrófica (MCH), se ha podido identi-

Correspondencia: Dr. R. Brugada.
Centro de Genética Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universitat de Girona.
Campus Montilivi, s/n. Mòduls M20. 17071 Girona. España.
Correo electrónico: ramon@brugada.org

ABREVIATURAS

ADNmt: ADN mitocondrial.
 BrS: síndrome de Brugada.
 CASQ2: calsequestrina 2.
 DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
 FV: fibrilación ventricular.
 LQTS: síndrome de QT largo.
 MCD: miocardiopatía dilatada.
 MCH: miocardiopatía hipertrófica.
 MS: muerte súbita.
 SQTC: síndrome de QT corto.
 TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

ficar múltiples mutaciones causantes de trastornos arrítmicos que podrían conducir a la MS, tanto en caso de un corazón estructuralmente sano como en cardiopatía estructural². A medida que se ha desarrollado el mapa genético de la MS cardiaca (MSC) familiar, se han distinguido diferentes categorías de enfermedades genéticas cardiacas. Así, la MSC pueden causarla mutaciones en genes codificantes de cuatro familias de proteínas: sarcoméricas (causan MCH)³, citoesqueléticas (causan miocardiopatía dilatada [MCD]⁴), desmosómicas (causan displasia arritmogénica de ventrículo derecho [DAVD]³) y los canales iónicos (causan enfermedades eléctricas, como el síndrome de QT largo [SQTL]⁵ o síndrome de Brugada [BrS]⁶). A medida que avanzan las investigaciones, se ha podido deducir que ésta es una clasificación bastante simplista de las enfermedades genéticas asociadas a MS. Con la identificación de la caveolina 3⁷ como causante de SQTL o de SCN5A, canal de sodio cardiaco, como causante de MCD⁸ se ha deducido que hay un solapamiento importante entre los diferentes genes y las enfermedades y que éstos están íntimamente relacionados en el medio celular. Son precisamente dos de estas miocardiopatías, la MCH y la DAVD, las causas del mayor porcentaje de MS en el atleta joven profesional. A pesar de ser enfermedades raras, con una frecuencia que oscila entre 1/500 en la MCH y 1/5.000 en la DAVD, el hecho de que causen MS en el atleta conlleva un impacto mediático instantáneo que crea una alarma importante en la sociedad y en los jóvenes deportistas.

SÍNDROME DE BRUGADA

El BrS es una enfermedad arritmogénica caracterizada por una elevación característica del segmento ST⁹. En los casos dudosos, y ante la sospecha de la enfermedad, se aconseja realizar la prueba de ajma-

lina, la administración intravenosa de un bloqueador del canal de sodio que hace evidente el patrón electrocardiográfico diagnóstico¹⁰. A pesar de que hay varios genes descritos, actualmente sólo una forma parte de las pruebas diagnósticas, SCN5A, gen que codifica el canal de sodio cardiaco y causa el 25% de los BrS¹¹.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad familiar que causa MSC inducida por el ejercicio y/o el estrés. La TVPC es un trastorno del calcio intracardiaco agravado por la estimulación simpática. Mutaciones en el receptor de rianodina (RYR2)¹² y calsequestrina 2 (CASQ2)¹³ producen una sobrecarga de calcio que se ha relacionado con la enfermedad. Las pruebas genéticas diagnósticas están dirigidas al análisis de RYR2, el gen más frecuente.

SÍNDROME DE QT LARGO

El SQTL se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el ECG de reposo (> 470 ms en varones y > 480 ms en mujeres como diagnóstico, y 440-470 ms como límite)¹⁴. El síndrome se relacionó inicialmente con la pérdida de función en los canales de potasio y la ganancia de la función en el canal de sodio. Los análisis genéticos están especialmente dirigidos a estos genes, que causan alrededor de un 60% de los casos.

SÍNDROME DE QT CORTO

El síndrome de QT corto (SQTC) se caracteriza por acortamiento del QT en el ECG (QT < 340 ms es sospechoso y < 320 ms es claramente diagnóstico) y clínicamente por episodios de síncope, fibrilación auricular paroxística y/o arritmias letales. Aunque se han publicado algunos casos de familias afectadas, se dispone de poca información sobre la enfermedad. El SQTC se ha relacionado con mutaciones en los genes que codifican canales de potasio, KCNH2¹⁵, KCNQ1^{16,17} y KCNJ2¹⁸. Los análisis genéticos están dirigidos a los primeros dos. El gen KCNJ2 causa un QT corto con una alteración típica de la onda T que permite directamente analizar dicho gen.

DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO

La DAVD es una enfermedad familiar del músculo cardiaco caracterizada por cambios estructurales (distrofia progresiva del ventrículo derecho,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019602>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019602>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)