

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:

El electrocardiograma en las canalopatías

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Medigraphic.com

El electrocardiograma en las canalopatías

Jesús Antonio González-Hermosillo G*

Resumen

Las enfermedades de los canales iónicos del corazón son una colección de padecimientos arritmogénicos genéticamente determinados que resultan de mutaciones en los genes responsables del correcto funcionamiento de los canales iónicos que generan el potencial de acción transmembrana. Nuestro conocimiento de estas "canalopatías" genéticas se ha incrementado dramáticamente gracias al reconocimiento de las alteraciones electrocardiográficas del intervalo QT, y el segmento ST-T asociadas a la aparición de taquicardia ventricular helicoidal en individuos con síncope y/o muerte súbita. Los avances en biología molecular han permitido establecer nuevas correlaciones entre el genotipo y el fenotipo de estas enfermedades para buscar nuevos tratamientos específicamente dirigidos al gen afectado.

Summary

THE ELECTROCARDIOGRAM IN "CHANNELOPATHIES"

The ion channel diseases of the heart are a collection of genetically distinct arrhythmogenic cardiovascular disorders resulting from mutations in fundamental cardiac ion channels that orchestrate the action potential of the human heart. Our understanding of these genetic "channelopathies" has increased dramatically from electrocardiographic depictions of QT prolongations, ST-T alterations and torsades de pointes and clinical descriptions of people experiencing syncope and sudden death to molecular revelations of perturbed ion channel genes. These exciting molecular breakthroughs have provided new opportunities for translational research with investigations into genotype-phenotype correlations and gene targeted therapies.

Palabras clave: Genética. Canales iónicos. Síndrome de QT largo congénito. Síndrome de Brugada. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Key words: Genetics, Cardiac ion channels, Long QT syndrome, Brugada syndrome, Catecholaminergic polymorphic, ventricular tachycardia.

La muerte súbita ocurre en los Estados Unidos de Norteamérica con una incidencia de más de 300,000 casos por año. Aunque la cardiopatía coronaria es la mayor causa de muerte, otras entidades contribuyen a este problema. El 5% de todas las muertes súbitas que ocurren en la infancia y en la juventud son debidas a enfermedades hereditarias caracterizadas por alteraciones en la repolarización ventricular cardíaca capaces de ocasionar arritmias ventriculares malignas con una incidencia de 1.5 a 8 por cada 100,000 niños por año.¹

La ausencia de un sustrato anatómico en las necropsias de las víctimas de estas enfermedades hizo que estas entidades fueran denominadas cardiopatías eléctricas primarias. Dentro de ellas, desta-

can por su importancia; el síndrome de QT largo congénito con una prevalencia de 1:5,000, el síndrome de Brugada con una prevalencia de 1:5,000/7,000, y la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, con prevalencia desconocida.

Algunas de estas muertes son impredecibles y es difícil detectar la enfermedad por los métodos diagnósticos a nuestro alcance; sin embargo, en muchos casos existen síntomas premonitorios, antecedentes familiares de muerte súbita durante la juventud y anomalías clínicas o electrocardiográficas que permiten sospecharlas.

Estas arritmias primarias son causadas por mutaciones en los genes responsables del adecuado funcionamiento de los canales iónicos del corazón.

* Departamento de Electrofisiología Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. J Antonio González-Hermosillo G. Departamento de Electrofisiología Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

La mayor parte de estas enfermedades tiene expresión variable y penetración incompleta.

Conceptos de electrofisiología celular

La célula normalmente polarizada es normalmente excitable, es decir responde adecuadamente a un estímulo eléctrico. Cuando se estimulan eléctricamente, las fibras cardíacas responden con cambios importantes en el potencial a través de la membrana que se manifiestan en el registro eléctrico por una curva llamada potencial de acción transmembrana. En realidad, esta es la curva primaria de la que se deriva el electrocardiograma. Las células miocárdicas ventriculares poseen un potencial de acción transmembrana que refleja la actividad coordinada de múltiples canales iónicos que se abren, cierran y se inactivan en diferentes momentos. La fase 0 del potencial de acción es causada por una corriente de entrada brusca de sodio a través de un canal voltaje-dependiente y corresponde a lo que se denomina despolarización sistólica de la membrana celular (fase de ascenso rápido) que es seguida por una repolarización transitoria (fase 1) que refleja la inactivación del canal de sodio y la activación de un canal de potasio voltaje dependiente que permite una corriente de salida de este ion. Esta repolarización transitoria o “muesca” determina la altura y la duración de la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción, la cual depende de un equilibrio delicado entre las corrientes de entrada (Ca^{2+} y Na^+) y las corrientes de salida (K^+). Aunque la entrada del calcio a través de canales voltaje-dependientes (tipo L) es la principal responsable de la meseta durante la repolarización ventricular, esta corriente declina durante la fase 2 a medida que los canales de calcio se inactivan, permitiendo que predominen las corrientes de salida de potasio lo que da lugar a una segunda fase rápida de la repolarización (fase 3) que reestablece el potencial de reposo (fase 4). Durante la repolarización (fases 2 y 3) que corresponden en el electrocardiograma periférico al segmento RS-T y a la onda T respectivamente, va aumentando progresivamente la negatividad intracelular que había desaparecido durante la fase 0. Durante la fase 4 la célula se ha recuperado totalmente y se vuelve a registrar el mismo potencial de reposo que existía antes de la despolarización de la membrana.

La altura y la duración de la meseta del potencial de acción, así como las propiedades depen-

dientes de tiempo y voltaje de las corrientes de sodio, potasio y calcio, determinan la duración del potencial de acción. El resultado de las modificaciones en las propiedades o en las densidades de cualquiera de estos canales puede producir dramáticas modificaciones en la morfología del potencial de acción, duración de los períodos refractarios y la aparición de arritmias.

Los estudios electrofisiológicos han permitido conocer las propiedades de las corrientes de entrada de sodio y calcio, así como de las corrientes de salida de potasio que determinan la altura y la duración de los potenciales de acción ventriculares. En contraste con las corrientes de sodio y calcio, hay múltiples corrientes de potasio en los miocitos ventriculares de las diferentes especies. Existen dos corrientes transitorias de salida, rápida, $\text{I}_{to,f}$ y lenta, $\text{I}_{to,s}$ y varios componentes de la rectificación retardada, que incluyen la rápida I_{Kr} y la lenta I_{Ks} .

Las duraciones de los potenciales de acción de la pared ventricular pueden variar en las diferentes regiones del corazón de los mamíferos. Esta heterogeneidad en la prolongación del potencial de acción (dispersión temporal) puede predisponer a arritmias ventriculares.

El síndrome de QT largo congénito

El síndrome de QT largo (SQTL) hereditario es una enfermedad poco común caracterizada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y predisposición al síncope, y a la muerte súbita. Una forma del SQTL descrita por Jervell y Lange-Nielsen (J-LN) en 1957, que es la más grave pero también la más rara (1 a 6 casos por 1 millón de población) se caracteriza por sordera y una transmisión autosómica recesiva. La forma más común (1 por 10,000 personas) del SQTL congénito fue inicialmente descrita por Romano y Ward (R-W), y es caracterizada por herencia autosómica dominante y audición normal. Ambos síndromes obedecen a mutaciones en los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos de las células miocárdicas.² Es interesante señalar que independientemente de ser o no sintomáticos, los padres de cada paciente con J-LN están por definición afectados por el síndrome de R-W. En otras palabras, el fenotipo cardíaco (prolongación del QT) del síndrome de J-LN es heredado en forma dominante, mientras que la sordera lo hace en forma recesiva.

Hasta la actualidad se han identificado más de 170 mutaciones en por lo menos cuatro genes de

los canales iónicos que causan las manifestaciones clínicas del SQTL (QTL1, 2, 3 y 5).³ Un gen adicional ha sido localizado en el cromosoma 4, pero la mutación no ha sido identificada (QTL4). Estas mutaciones representan sólo el 50% de las familias conocidas con SQTL, lo cual tiene importantes implicaciones para el diagnóstico molecular.⁴ En la mayoría de los casos, se han identificado múltiples mutaciones para cada gen, lo que ocasiona variaciones en las consecuencias funcionales. Esta heterogeneidad genética contribuye a las variaciones encontradas en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Las mutaciones encontradas a la fecha caen en dos categorías generales: un tipo de mutación resulta en una función reducida de las corrientes de salida de potasio responsables del proceso de repolarización ventricular (IKr y IKs) que determina una salida continua del potasio intracelular. El gen QTL1 (KvLQT1) en el cromosoma 11 codifica una subunidad α anormal del IKs. El gen QTL2 en el cromosoma 7, conocido como HERG codifica una proteína IKr anormal y es responsable del síndrome de Romano-Ward. El gen QTL5 (KCNE1) en el cromosoma 21, codifica la proteína minK, la cual es la subunidad β de IKs. Los pacientes con QTL1 y QTL5 comparten un interesante rasgo clínico: algunas mutaciones causan el síndrome de Romano-Ward, y otras se asocian con el síndrome de Jervell y Lange Nielsen.

La segunda clase general de mutaciones consiste en una ganancia en la función de la corriente despolarizante de entrada del sodio. El gen QTL3 en el cromosoma 3 (también conocido como SCN5A) codifica una proteína anormal del canal de sodio con alteración en la inactivación rápida, que condiciona una entrada continua de la corriente de sodio a la célula y repolarización prolongada.

Recientemente se descubrió un gen nuevo para los canales de potasio que se denomina MIRP1 o KCNE2 y que se presupone origina el SQTL6 y codifica un canal IKr anormal.

Diversos estudios han mostrado que el 50% de los casos de SQTL se deben a un defecto en el gen KVLQT, seguido en orden decreciente de frecuencia por defectos en los genes HERG y SCN5A.

La rápida acumulación de evidencia apoyada por los informes de la literatura ha venido a confirmar la hipótesis de que el genotipo del SQTL influye sobre el fenotipo clínico de la enferme-

dad. Los electrocardiogramas de los enfermos con SQTL asociados a los genotipos SQTL1, SQTL2 y SQTL3 se caracterizan por diferentes morfología y duración del segmento ST y onda T, lo que facilita su identificación. Por ejemplo, pacientes con mutación del gen HERG, el subtipo SQTL2 tienen una onda T de baja amplitud, bimodal y de base amplia, mientras que aquéllos con mutación en el canal de sodio SCN5A (SQTL3) tienen una onda T normal en duración y amplitud pero de aparición muy tardía (ST prolongado). Las mutaciones genéticas en el SQTL1 exhiben una onda T de base amplia y generación lenta con duración muy prolongada.

Se ha reconocido que los factores precipitantes de las arritmias ventriculares en los diferentes genotipos no son los mismos. Así, los estímulos auditivos precipitan con mayor frecuencia un evento cardíaco en los pacientes con SQTL2 que en los de SQTL1,⁵ mientras que los pacientes con SQTL3 son más susceptibles a eventos cardíacos durante el reposo o el sueño a diferencia de aquéllos con SQTL1 que hacen arritmias con el ejercicio. Es interesante señalar que los pacientes con SQTL3 exhiben un acortamiento exagerado del intervalo QT durante el ejercicio físico, lo que pudiera protegerlos de las arritmias durante la actividad.

Los criterios diagnósticos electrocardiográficos incluyen un intervalo QT igual o mayor a 460 mseg, una frecuencia cardíaca en reposo baja para la edad del paciente, alternancia de la onda T, empastamientos de la onda T en tres derivaciones y la documentación de taquicardia ventricular helicoidal. La historia clínica de estos pacientes permite sospechar la enfermedad cuando existen antecedentes familiares de SQTL documentado o de muerte súbita antes de los 30 años en un familiar de primer grado. Los individuos afectados pueden tener una historia de síncope precipitado por ejercicio o emociones que debe hacer sospechar una arritmia ventricular maligna autolimitada, aunque recientemente se ha señalado que en ocasiones puede tener un origen neurocardiogénico.^{6,7}

Muy pocos laboratorios tienen posibilidades de realizar un diagnóstico molecular para todas las mutaciones que han sido identificadas. Aunque un resultado positivo permite establecer un diagnóstico definitivo en un individuo con prolongación marginal del QT, uno negativo no lo excluye, dado que sólo el 50% de las familias con SQTL1 y SQTL2 han sido genéticamente caracterizadas.

Una vez establecido el diagnóstico los individuos afectados deben ser tratados con betabloqueadores adrenérgicos, mientras que el uso concomitante de un marcapaso debe reservarse a los pacientes con bradicardia sinusal o con SQT3, que tienen riesgo de desarrollar un evento arrítmico maligno pausa-dependiente durante el sueño o en el reposo.⁸

El síndrome de Brugada

Durante los últimos años el síndrome de Brugada ha ganado importancia como una causa importante de fibrilación ventricular en individuos con corazón estructuralmente sano.^{9,10} Esta entidad es responsable del 40-60% de los casos de fibrilación ventricular idiopática en el Oriente.

El síndrome de Brugada se caracteriza por episodios de síncope y/o muerte súbita en presencia de anomalías electrocardiográficas peculiares, caracterizadas por elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3 y complejos QRS cuya imagen se parece a la del bloqueo de rama derecha. Los episodios de síncope y la muerte súbita son causados por episodios de taquicardia ventricular multiforme. El intervalo QT es normal y ocasionalmente se observan, precediendo a la arritmia, las secuencias "ciclo cortociclo largo", habitual en los síndromes de QT largo congénito.

El síndrome de Brugada está determinado genéticamente. En alrededor del 60% de los pacientes rescatados de un episodio de muerte súbita que presentan anomalías electrocardiográficas características hay una historia familiar de muerte súbita, se encuentran familiares con alteraciones electrocardiográficas idénticas y se producen nuevas muertes súbitas durante el seguimiento en miembros de la familia que rehusan ser evaluados. La transmisión es autosómica dominante y el predominio en el sexo masculino es bien claro. Si bien se han identificado varias mutaciones,¹¹ ellas no están presentes en todas las familias estudiadas, lo cual indica que la enfermedad es heterogénea y que se descubrirán más mutaciones.

Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan el canal de sodio que se inactiva con mayor rapidez que el de las células no mutantes. Estos efectos son dependientes de la temperatura; cuando más alta es ésta, más rápida es la inactivación del canal del sodio, de tal manera que la fiebre puede actuar como desencadenante de las arritmias

ventriculares. En consecuencia durante la fase 1 del potencial de acción, la corriente Ito (corriente transitoria de salida de potasio) no es contrarrestada por la corriente de entrada de sodio y ello provoca el acortamiento del potencial de acción en las células epicárdicas.¹² De este modo se crean las bases para los trastornos de la conducción y la heterogeneidad de los períodos refractarios que pueden causar arritmias.

El diagnóstico del síndrome de Brugada es relativamente fácil cuando están presentes los rasgos electrocardiográficos típicos en un paciente que ha sido recuperado de una arritmia ventricular maligna, pero hay casos sin anomalías electrocardiográficas, en los cuales el síndrome se reconoce "a posteriori", cuando las anomalías aparecen, sea en forma espontánea o por el efecto de fármacos que bloquean el canal de sodio, como la ajmalina, la procainamida o la flecaínida.

El pronóstico de los pacientes con el síndrome de Brugada es excelente cuando se les protege con un cardiodesfibrilador automático implantable.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica fue descrita por vez primera en 1975 por Reid,¹³ se caracteriza por la aparición de taquicardias ventriculares polimórficas bidireccionales inducidas por el ejercicio o por la administración de catecolaminas. Aproximadamente un tercio de los casos tienen una historia familiar de muerte súbita en la adolescencia y/o síncope precipitado por estrés. El electrocardiograma incluyendo el intervalo QT es normal y no se han demostrado anomalías cardíacas estructurales. Su transmisión genética es autosómica dominante y está relacionada con anomalías de los canales iónicos responsables de la entrada de calcio a la célula. El gen mutante, es el hRyR2 que codifica el receptor cardíaco de la ryanodina, una proteína que es determinante para la liberación del calcio del retículo sarcoplasmático.¹⁴

A pesar de los notables avances logrados en los últimos años mediante la aplicación de las nuevas técnicas de genética molecular en el campo de las enfermedades hereditarias de los canales iónicos, todavía quedan muchos aspectos sin esclarecer.

Referencias

1. DRISCOLL DJ, EDWARDS WD: *Sudden unexpected death in children and adolescents*. J Am Coll Cardiol 1985; 5(Suppl): 118 B.
2. MOSS AJ: *Management of patients with the hereditary long QT syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9(6): 668-674.
3. VINCENT GM: *The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death*. Annu Rev Med 1998; 49: 263-274.
4. SCHWARTZ PJ, PRIORI SG: *The long QT syndrome*. ANE 1998; 3(1): 63-73.
5. RASHBA EJ, LINK MS, ESTES III M: *Long QT syndrome, Brugada syndrome, Right ventricular cardiomyopathy, and Commotio cordis*. En: Ganz LI editor: *Management of Cardiac Arrhythmias*. Totowa New Jersey. Humana Press. 2002: 379-418.
6. HERMOSILLO AG, FALCÓN JC, MÁRQUEZ MF, ARTEAGA D, CÁRDENAS M: *Positive head-up tilt table test in patients with the long QT syndrome*. Europace 1999; 1: 213-217.
7. TOFT E, AAROE J, JENSEN BT, CHRISTIANSEN M, FOG L, THOMSEN PEB, KANTERS JK: *Long QT syndrome patients may faint due to neurocardiogenic syncope*. Europace 2003; 5: 367-370.
8. ACKERMAN MJ: *The long QT syndrome: Ion channel diseases of the Heart*. Mayo Clin Proc 1998; 73: 250-269.
9. BRUGADA P, BRUGADA J: *Right bundle Branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-1396.
10. MARTÍNI B, NAVA A, THIENE G, BUJA G: *Ventricular fibrillation without apparent Heart disease: Description of six cases*. Am Heart J 1989; 118: 1203-1209.
11. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GASPARINI M, PAPPONE C, DELLA BELLA P, BRIGNOLE M, ET AL: *Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families*. Circulation 2000; 102: 2509-2515.
12. ANTZELEVITCH CH: *The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms*. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 268-272.
13. REID DS, TYNAN M, BRAIDWOOD L, FITZGERALD GR: *Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography*. Br Heart J 1975; 37: 339-344.
14. SORRENTINO V, BARONE V, ROSSI D: *Intracellular Ca²⁺ release channels in evolution*. Curr Opin Genet Dev 2000; 10: 662-667.