

Artículo original

Baja penetrancia clínica en sujetos portadores de mutación patogénica para las canalopatías cardíacas

Juan Jiménez-Jáimez^{a,*}, Miguel Álvarez^a, María Algarra^a, Rosa Macías Ruíz^a, Rocío Peñas^a, Francisca Valverde^a, Gustavo Tortajada^a, Jose Antonio Lorente^b, Rafael Melgares^a y Luis Tercedor^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^bDepartamento de Medicina Legal y Toxicología, Universidad de Granada, GENYO-Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica y Oncología, Granada, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2012

Aceptado el 20 de septiembre de 2012

On-line el 20 de diciembre de 2012

Palabras clave:

Canalopatías

Síndrome de QT largo

Síndrome de Brugada

Muerte súbita cardíaca

Fibrilación ventricular idiopática

Mutación genética

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las canalopatías cardíacas son trastornos genéticos que pueden causar muerte súbita. Entre ellas se encuentran el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada. Ambos se diagnostican según unos criterios previamente publicados. Nuestro objetivo es evaluar la sensibilidad de esos criterios en una serie consecutiva de sujetos portadores de mutación patogénica para síndrome de QT largo y síndrome de Brugada.

Métodos: Se incluyó a 15 familias y 31 sujetos portadores de mutaciones con alta probabilidad patogénica de síndrome de QT largo o síndrome de Brugada. Realizamos estudio clínico y electrocardiográfico para analizar el cumplimiento de los criterios diagnósticos. El estudio estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 17.0.

Resultados: El 48,3% de los sujetos cumplían criterios de alta probabilidad de síndrome de QT largo o síndrome de Brugada. Entre la población con mutación para síndrome de QT largo, sólo 10 de 21 sujetos mostraron un índice de Schwartz ≥ 4 . Tanto la mediana de la puntuación de Schwartz como el intervalo QTc fueron menores en familiares que en probandos. En la población con mutación para síndrome de Brugada, el 60% no cumplía los criterios diagnósticos vigentes, algo que fue más frecuente en familiares. El test farmacológico con epinefrina y flecainida ayudó a establecer el diagnóstico en dos familias portadoras de mutación con fenotipo negativo.

Conclusiones: Los criterios diagnósticos actuales para síndrome de QT largo y síndrome de Brugada tuvieron baja sensibilidad en nuestra muestra de portadores genéticos. El test genético apoyado por tests farmacológicos puede incrementar la sensibilidad diagnóstica, especialmente en familiares asintomáticos.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Low Clinical Penetrance in Causal Mutation Carriers for Cardiac Channelopathies

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiac channelopathies are genetic alterations that can cause sudden death. Long QT syndrome and Brugada syndrome are 2 such conditions. Both are diagnosed according to previously published criteria. Our objective was to determine the sensitivity of these criteria in a consecutive series of patients carrying the mutations that cause them.

Methods: We enrolled 15 families and 31 causal mutation carriers with a high pathogenic probability of having long QT syndrome and Brugada syndrome. We conducted clinical and electrocardiographic studies to analyze the extent to which these patients fulfilled the diagnostic criteria. Statistical analysis was with SPSS 17.0.

Results: Some 48.3% of the subjects met the criteria indicating a high probability of long QT syndrome or Brugada syndrome. Among those with the mutation for long QT syndrome, only 10 out of 21 had a Schwartz index score ≥ 4 . Both the median Schwartz score and the cQT interval were lower in relatives than in probands. Of those with the mutation for Brugada syndrome, 60% failed to meet current diagnostic criteria, which were more frequently fulfilled in relatives. Pharmacological tests with epinephrine and flecainide helped establish the diagnosis in 2 mutation carriers with negative phenotype.

Conclusions: Current diagnostic criteria for long QT syndrome and Brugada syndrome had low sensitivity in our sample of genetic carriers. Genetic tests supported by pharmacological tests can increase diagnostic sensitivity, especially in asymptomatic relatives.

Full English text available from: www.revespcardiologia.org/en

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Channelopathies

Long QT syndrome

Brugada syndrome

Sudden cardiac death

Idiopathic ventricular fibrillation

Genetic mutation

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, España.

Correo electrónico: jimenez.jaimez@gmail.com (J. Jiménez-Jáimez).

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
 FVI: fibrilación ventricular idiopática
 SB: síndrome de Brugada
 SQTL: síndrome de QT largo

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita en sujetos con corazón estructuralmente normal (síndrome de la muerte súbita arrítmica) suele ser de origen arrítmico y está causada predominantemente por canalopatías o trastornos de los canales iónicos cardiacos¹. Entre estas se incluyen como más prevalentes el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de Brugada (SB), la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica y la fibrilación ventricular idiopática (FVI)². Las características comunes de las canalopatías son el origen genético definido, corazón estructuralmente normal, predisposición a las arritmias ventriculares y la muerte súbita y una penetrancia clínica habitualmente incompleta³. La evaluación cardiológica exhaustiva con electrocardiograma (ECG) de superficie y tests farmacológicos con flecainida y epinefrina consigue identificar la etiología subyacente a un episodio arrítmico en una proporción de casos sustancial⁴⁻⁶. Los casos de muerte súbita en que no se llega a un diagnóstico final pese a realizarse las pruebas convencionales se catalogan de FVI.

Para el diagnóstico de las canalopatías, y más concretamente del SQTL y el SB, existen unos criterios diagnósticos propuestos y

vigentes hasta la fecha (tabla 1). Los criterios de Schwartz, publicados en 1985 y modificados en 1993⁷, consideran el diagnóstico de SQTL como probable cuando la puntuación alcanza 4 o más puntos y tienen en cuenta datos electrocardiográficos, clínicos y de historia familiar (tabla 1A). Para el SB, los criterios vigentes desde 2005⁸ exigen la presencia del patrón de Brugada tipo 1 en al menos dos derivaciones precordiales del ECG de superficie basal o tras la infusión intravenosa de un bloqueador del sodio (tabla 1B).

Ambos criterios diagnósticos no tienen en cuenta la información del estudio genético. Estudios recientes indican la importancia del estudio genético combinado con test farmacológico dirigido por fenotipo para llegar al diagnóstico en casos dudosos debido a la penetrancia clínica incompleta de estos trastornos, sobre todo en familiares asintomáticos⁹⁻¹³. El objetivo de nuestro trabajo es analizar la validez de los criterios diagnósticos en sujetos con diagnóstico de canalopatía altamente probable con base en el resultado del test genético, y estudiar su valor diagnóstico en probando y familiares, apoyado por el test farmacológico en pacientes portadores de mutación genética y fenotipo negativo.

MÉTODOS

Se estudió a los casos índice sospechosos de padecer una canalopatía por presentar una o varias de las siguientes características: haber sufrido arritmias ventriculares polimórficas de origen no filiado o síncope de perfil cardiogénico, presentar un ECG que apunte a SQTL o SB o ser familiar directo de una persona fallecida de muerte súbita probablemente arrítmica o por

Tabla 1
Criterios diagnósticos del síndrome de QT largo y de Brugada

	Puntos
A) Criterios diagnósticos de SQTL	
<i>Hallazgos en ECG</i>	
QTc calculado mediante la fórmula de Bazett > 480 ms	3
460-40 ms	2
450 ms (varones)	1
Torsade de pointes	2
Alternancia de la onda T	1
Onda T bífida en tres derivaciones	1
Frecuencia cardiaca basal < 2 centiles de lo correspondiente para la edad	0,5
<i>Historia clínica</i>	
Síncope con estrés	2
Síncope sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
<i>Historia familiar</i>	
Familiares de primer grado con SQTL definitivo por criterios de Schwartz	1
Familiares de primer grado con muerte súbita antes de los 30 años	0,5
B) Criterios diagnósticos de SB	
<i>Criterio en ECG (necesario)</i>	Uno de los siguientes debe estar presente
Patrón de Brugada tipo 1 en dos o más derivaciones (V ₁ -V ₃) en presencia o ausencia de un bloqueador de los canales de Na	FV documentada
	TV polimórfica documentada
	Historia familiar de muerte súbita en menores de 40 años
	Patrón ECG tipo 1 en familiares directos
	TV inducible en EEF
	Síncope
	Respiración agónica nocturna

ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; FV: fibrilación ventricular; SB: síndrome de Brugada; SQTL: síndrome de QT largo; TV: taquicardia ventricular. SQTL ≥ 4 puntos: probabilidad alta; SQTL de 2-3 puntos: probabilidad intermedia; SQTL ≤ 1 punto: probabilidad baja.

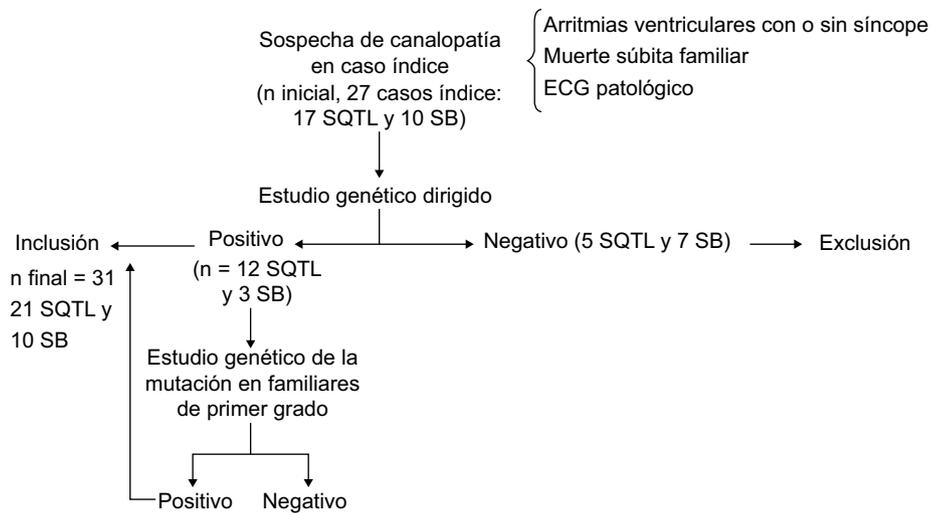


Figura 1. Algoritmo de inclusión de pacientes. Se excluyó a los casos índice y los familiares con genotipo negativo. Nótese que la prevalencia mutacional fue similar a las de estudios previos, con un 70,5% para síndrome de QT largo y un 30% para síndrome de Brugada. ECG: electrocardiograma; SB: síndrome de Brugada; SQTL: síndrome de QT largo.

síndrome de muerte súbita arrítmica (autopsia sin hallazgos estructurales y contexto de la muerte que indique muerte súbita cardíaca). Se sometió a todos ellos a estudio genético para secuenciar los genes más prevalentes en SQTL y SB. Se incluyó en el estudio sólo a los probandos portadores de una mutación patogénica. A los familiares directos de estos pacientes con mutación, se los estudió con ECG y test genético para buscar la misma mutación encontrada en el probando. Se incluyó en el estudio a los familiares portadores de mutación, y se excluyó a los no portadores y los casos con causa secundaria y reversible de prolongación del intervalo QTc (fig. 1).

La mutación hallada debía estar asociada con alta probabilidad a SQTL o SB, bien por haber sido descrita previamente, bien por presentar características moleculares que hagan que se la considere de alta probabilidad patogénica, como la localización en la proteína, el cambio aminoacídico resultante o efectos descritos de mutaciones en zonas cercanas del mismo gen¹⁴.

Se sometió a todos los sujetos a estudio con ECG a 25 y 50 mm/s, midiendo el intervalo QTc por la fórmula de Bazett¹⁵ y buscando signos de patrón de Brugada tipo 1 (elevación de segmento ST en al menos dos derivaciones precordiales de más de 1 mm con morfología típica). A todos se les practicó ecocardiografía transtorácica para descartar cardiopatía estructural. En los casos sin fenotipo en el ECG, se realizaron tests farmacológicos con epinefrina y/o flecainida^{13,16} orientados en función de genotipo y/o factores epidemiológicos de sospecha (muerte súbita en familiar en reposo para el SB o situación de máximo esfuerzo para el SQTL, estrés físico o emocional desencadenante de síncope para el SQTL, síncope o arritmias ventriculares en respuesta a estímulos auditivos o en relación con el baño para diferentes subtipos de SQTL, etc.). Se calculó el índice de Schwartz de los sujetos portadores de mutación en genes causantes de SQTL. Se evaluó de manera dicotómica si se cumplían criterios diagnósticos de SB.

Estudio estadístico

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0 (Chicago, Estados Unidos). Se estudió con variables descriptivas la proporción de sujetos que cumplían criterios diagnósticos de cada enfermedad (medidas de tendencia central, como la media y la mediana, y de proporción, como el porcentaje). Posteriormente se realizó comparación estadística mediante tests no paramétricos

(U de Mann-Whitney y test exacto de Fisher) entre probando y familiares directos para buscar diferencias en cuanto a variables de expresión fenotípica.

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de nuestro hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el estudio con secuenciación genética.

RESULTADOS

Se evaluaron inicialmente 27 casos índice con sospecha de canalopatía (fig. 1); en 17 casos se sospechaba SQTL y en los otros 10, SB. Se excluyó del estudio a 5 casos de SQTL por no haber confirmación genética del diagnóstico (prevalencia mutacional del 70,5%), y 7 casos índice con diagnóstico clínico de SB no mostraron mutaciones en *SCN5A*, por lo que también se los excluyó (prevalencia mutacional del 30%). De los 12 casos índice con SQTL, el motivo de consulta había sido síncope en 6 y parada cardíaca por fibrilación ventricular en 4; 2 casos se diagnosticaron tras estudio por muerte súbita cardíaca en familiar directo. De los 3 probandos con SB incluidos, 2 habían sufrido parada cardíaca y 1 estaba asintomático.

Las mutaciones halladas en los pacientes con SQTL se localizaban principalmente en el gen *KCNH2*; encontramos una mutación en *KCNQ1* y en 2 casos el gen afectado era el *SCN5A*. Estas mutaciones habían sido descritas previamente por nuestro grupo en un trabajo reciente^{10,17}. En el caso del SB, las tres mutaciones halladas no estaban previamente descritas y se describen en la tabla 2. De todos los casos positivos, en 2 se había realizado el estudio genético por FVI con ECG y tests farmacológicos normales.

El 20% de las mutaciones halladas estaban previamente descritas como asociadas a SQTL, mientras que en otros 2 casos nuestro grupo realizó un estudio de las propiedades electrofisiológicas del canal mutado en un modelo celular. En el resto de las mutaciones, nos apoyamos en los datos anteriormente expuestos para establecer su patogénicidad^{14,17}.

Incluyendo a los familiares de primero y segundo grado que mostraron la misma mutación altamente sospechosa de patogénicidad, se alcanzó finalmente un tamaño muestral de 31 sujetos portadores de mutaciones (21 SQTL, de los que 12 eran probandos y 9, familiares; 10 SB, 3 probandos y 7 familiares).

De acuerdo con los criterios mencionados anteriormente, 15 de los 31 sujetos analizados cumplían los criterios diagnósticos de la canalopatía en cuestión descritos en la tabla 1, lo que supone un

Tabla 2
Espectro mutacional en los probandos con síndrome de Brugada

Mutaciones en SCN5A	Código de nucleótido	Código de aminoácido	Efecto
Familia 1	g39846G > A	V281M	Missense
Familia 2	g98747-g98748insT	D1816fs	Frameshift
Familia 3	g93141A > C	Y1449S	Missense

Tabla 3
Evaluación fenotípica en portadores de mutación para síndrome de QT largo

	Probandos (n = 12)	Familiares (n = 9)	p
<i>Variables clínicas</i>			
Síncope	7 (58,3)	0	0,01
Parada cardiaca	9 (75)	0	0,001
Sordera congénita	1 (8,3)	0	ns
<i>Variables electrocardiográficas</i>			
Intervalo QTc (ms)	523,1 ± 92,3	451,2 ± 48,3	0,02
FC (lpm)	62	68	ns
Alternancia de la onda T	1 (8,3)	0	ns
Torsade de pointes	1 (8,3)	0	ns
Puntuación de Schwartz (mediana)	4	1,5	0,02

FC: frecuencia cardiaca; ns: no significativo.
Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

Tabla 4
Evaluación fenotípica en portadores de mutación para síndrome de Brugada

	Probandos (n = 3)	Familiares (n = 7)	p
Asintomático (%)	1 (33,3)	6 (85,7)	ns
Síncope (%)	1 (33,3)	1 (14,3)	ns
Fibrilación ventricular (%)	2 (66,6)	0	ns
Patrón tipo 1 espontáneo o tras flecaimida (%)	1 (33,3)	2 (28,6)	ns
Criterio diagnóstico positivo (%)	1 (33,3)	2 (28,6)	ns

ns: no significativo.

48,3% del total, 11 de 15 probandos (73,3%) y 4 de 16 familiares (25%). Por lo tanto, el estudio genético identificó la canalopatía subyacente en 4 probandos con fenotipo indeterminado y detectó el estado de portador silente en 12 familiares sin expresión fenotípica. A continuación y en las tablas 3 y 4, se exponen los resultados en función del tipo de canalopatía y el análisis comparativo de la expresión fenotípica entre probandos y familiares.

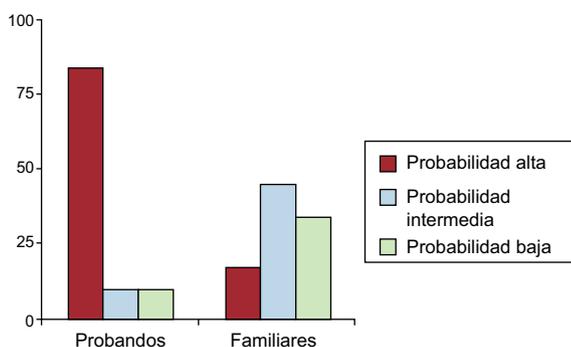


Figura 2. Probabilidad de padecer síndrome de QT largo según el índice de Schwartz en probandos y familiares. Nótese la alta proporción de familiares asintomáticos con probabilidad de síndrome de QT largo baja o intermedia respecto a los probandos. SQTl: síndrome de QT largo.

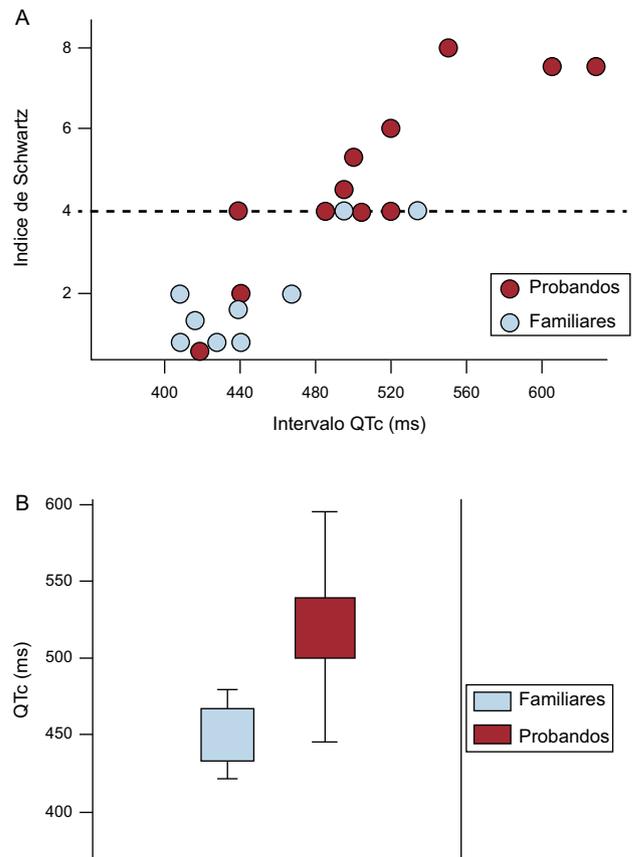


Figura 3. A: gráfico representativo de la distribución de los intervalos QTc en probandos (rojo) y familiares (azul); se observa la buena correlación entre los valores del intervalo QTc y el índice de Schwartz; la línea de puntos representa el valor 4 del índice a partir del cual el diagnóstico de síndrome de QT largo es probable; nótese la gran cantidad de familiares que no alcanzan dicho valor y los 2 casos índice, ambos con historia de fibrilación ventricular, con puntuación < 2. B: comparación de la longitud del intervalo QTc entre probando y familiares. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Síndrome de QT largo

De los 21 sujetos con genotipo de SQTl, tan sólo 12 (10 probandos y 2 familiares) cumplían criterios diagnósticos de Schwartz de alta probabilidad de padecer un SQTl (57,1%). Presentaban probabilidad intermedia para SQTl 2 (9,5%), y 7 (33,3%) mostraron baja probabilidad de padecer SQTl de acuerdo con lo criterios diagnósticos actuales. En la figura 2 se representa la diferencia entre probandos y familiares de la puntuación de Schwartz. La media de edad de este grupo era $24,1 \pm 17$ años y el 41,7% eran varones. No hubo diferencias en la expresión fenotípica en función de edad o sexo.

Como se aprecia en la figura 3A, esta alta proporción de sujetos que no cumplen criterios de SQTl muestra en general valores de intervalo QTc normales o en el límite superior de la normalidad, lo que hace que su puntuación final de Schwartz sea < 4. El coeficiente de correlación rho de Spearman para ambas variables fue 0,89, es decir, alta correlación entre ambos parámetros. Analizando por subgrupos (fig. 3A), la proporción de casos que presenta puntuación de Schwartz < 4 es significativamente mayor entre los familiares directos, habitualmente asintomáticos, que entre los casos índice. La mediana de la puntuación de Schwartz para el grupo de probandos fue 4, mientras que en el grupo de familiares fue 1,5 ($p = 0,02$). La mayoría (7 de 9) de los familiares asintomáticos tenían un índice de Schwartz < 4.

Los valores del intervalo QTc fueron los siguientes: el grupo de casos índice tuvo un intervalo QTc medio de $523,1 \pm 92,3$ ms, mientras que en familiares era $451,2 \pm 48,3$ ms ($p < 0,05$) (fig. 3B). No todos los probandos mostraron intervalo QTc prolongado ni puntuación de Schwartz ≥ 4 . De hecho, 2 casos índice que habían presentado episodio de fibrilación ventricular mostraron ECG basales normales y su puntuación de Schwartz indicaba baja probabilidad de SQT. En estos 2 casos, el test de adrenalina fue negativo y fue el test genético lo que proporcionó el diagnóstico de SQT.

Síndrome de Brugada

La media de edad de este grupo era $43,5 \pm 12,5$ años, y el 72,1% eran varones. No hubo diferencias en la expresión fenotípica en función de edad o sexo.

De los 10 casos portadores de mutación en *SCN5A* causante de SB, tan sólo 3 cumplían los criterios vigentes para el diagnóstico de esta canalopatía. Este porcentaje era mayor en los probandos que en los familiares directos (tabla 4). De los 3 casos índice, 2 no cumplían criterios diagnósticos al no mostrar el patrón de Brugada en ningún momento, ni siquiera tras flecaínida intravenosa; uno de ellos se había presentado como fibrilación ventricular (familia 2 en la tabla 2). En este caso, el diagnóstico fue posible gracias al estudio genético y el test farmacológico en dos familiares directos que sí cumplían criterios diagnósticos, pues mostraron el patrón de Brugada tipo 1 tras flecaínida (fig. 4). En el otro caso, el ECG presentaba el patrón tipo 1 en una sola derivación, por lo que tampoco cumplía los criterios diagnósticos.

Se estudió y se comparó los ECG basales de los 6 portadores genéticos en *SCN5A* que no mostraron el patrón de Brugada tipo 1 basal o tras flecaínida con los de familiares directos de estas familias que no presentaban la mutación, y se halló que el intervalo PR ($186,2 \pm 34$ frente a $153,6 \pm 26$ ms) y QRS ($109,1 \pm 23$ frente a $88,4 \pm 13$ ms) estaban significativamente prolongados en los portadores de mutación en *SCN5A* respecto a los controles

($p < 0,05$). No encontramos ningún ECG que mostrase el patrón de Brugada tipo 2, y el intervalo QTc fue similar entre ambos grupos.

Tests farmacológicos

En los probandos y/o familiares con ECG normal o que no cumplían criterios diagnósticos, se realizó test farmacológico con epinefrina y/o flecaínida en función de la sospecha clínica. Se realizaron tres tests de epinefrina en portadores de mutación en genes de SQT (2 en *KCNH2* y 1 en *SCN5A*) y 8 tests de flecaínida en portadores genéticos en *SCN5A*. De estos, el test de epinefrina ayudó a confirmar el diagnóstico en una familia con una mutación en *KCNH2*, todos asintomáticos y familiares de un sujeto con muerte súbita a los 25 años de edad (fig. 4A). En el caso del SB, el test de flecaínida demostró el patrón tipo 1 en 2 familiares directos de la probando con FVI y una mutación en *SCN5A*, y el diagnóstico se confirmó en los 3 sujetos (fig. 4B). En el resto de los casos el test farmacológico resultó negativo.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de los trastornos de los canales iónicos cardiacos en ocasiones no es sencillo. Para ello se establecieron hace años unos criterios diagnósticos que aún siguen vigentes (tabla 1)^{7,8}. La observación de que numerosos casos de pacientes con diagnóstico genético confirmado de SQT y SB no cumplían criterios diagnósticos no es reciente, si bien no hay ningún estudio en concreto que verifique su sensibilidad en una muestra genotipado de sujetos portadores de mutación patogénica^{3,18}. En el caso del SB, ya se había señalado en un trabajo reciente que es necesaria una revisión para incluir los casos que muestren el patrón tipo 1 en una sola derivación, con lo que aumentaría la sensibilidad diagnóstica en nuestra serie, al haber un probando genotipado que mostró el patrón en una sola derivación¹⁹.

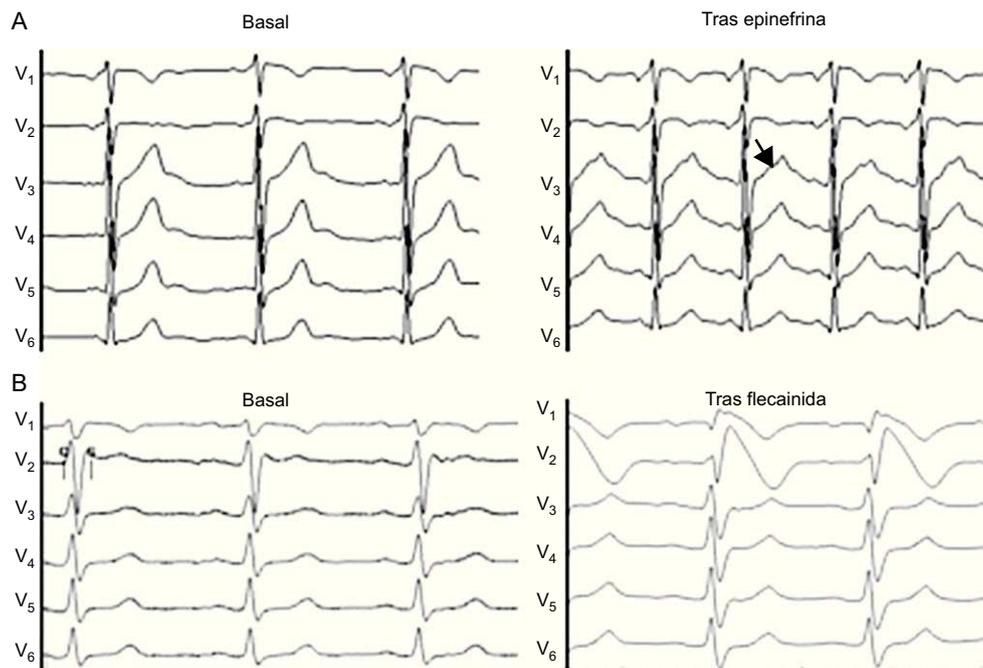


Figura 4. Test farmacológico en casos dudosos (electrocardiograma a 50 mm/s). A: corresponde a un familiar portador de mutación en *KCNH2*, hermano de un varón con muerte súbita y autopsia sin hallazgos patológicos; nótese la onda T mellada en su rama ascendente tras la infusión de adrenalina, signo característico de síndrome de QT largo tipo 2¹⁶. B: test de flecaínida en familiar directo de mujer afectada por fibrilación ventricular y electrocardiograma de superficie normal; el electrocardiograma de base ya indica síndrome de Brugada.

Nosotros presentamos una serie de portadores de mutaciones patogénicas para SQT1 y SB en los que hemos estudiado cada uno de los criterios diagnósticos. Nuestro principal hallazgo es que se identificaría a menos de la mitad de los portadores si no dispusiéramos del estudio genético apoyado en los tests farmacológicos. Este hecho ha sido más acentuado en familiares asintomáticos, pues en más del 70% de los casos no se cumplían criterios diagnósticos. Esto confirma que la penetrancia, es decir, la expresión del fenotipo en sujetos portadores de una mutación probablemente patogénica, es baja. Sin embargo, no a todos ellos se los puede considerar pacientes por el hecho de portar una mutación genética, ya que existen portadores que nunca expresan el fenotipo y otros sólo lo expresan en situaciones que alteren la repolarización, como toma de fármacos o trastornos iónicos (portadores silentes). Discernir qué portadores genéticos expresarán el fenotipo y cuáles no lo mostrarán es difícil, y en ese sentido los tests farmacológicos pueden ser un apoyo fundamental, tal y como muestra nuestro trabajo. Y es que la disfunción generada en el canal iónico puede ser de distinto grado en cada caso, y su repercusión funcional, además, depende de si puede ser compensada en parte o totalmente por otras corrientes iónicas. En este sentido, el hallazgo de que los familiares portadores genéticos de mutación en *SCN5A*, a pesar de tener fenotipo negativo para SB, muestran intervalos PR y QRS prolongados respecto a los familiares no portadores señala cierto grado de disfunción en el canal de sodio.

El hecho de padecer una canalopatía silente o con baja penetrancia no significa que no haya riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita²⁰⁻²². En la serie de Priori et al³ se demostró que la penetrancia clínica en ciertas familias con muerte súbita familiar puede ser extremadamente baja para el SQT1. Asimismo, en el registro CASPER de FVI, el uso combinado de los tests farmacológicos y genéticos sirvió para desenmascarar una canalopatía subclínica en 24 de 63 pacientes con ECG basal normal⁹. En el trabajo que presentamos, 2 probandos con SQT1 y 2 con SB no cumplían criterios diagnósticos, y 3 de ellos se habían presentado como FVI. Ello refuerza el valor diagnóstico del test genético en probandos sintomáticos en que los tests convencionales no consiguen identificar la canalopatía causante. Aunque parece que el intervalo QTc > 500 ms y el patrón de Brugada espontáneo tipo 1 aumentan el riesgo de muerte súbita^{23,24}, que no aparezcan estas alteraciones en el ECG de superficie reduce el riesgo arrítmico, pero no lo elimina por completo. Por ello, es relevante detectar estos casos de familiares asintomáticos para poder establecer medidas preventivas como la evitación de fármacos y situaciones potencialmente inductores de arritmias, y considerar el tratamiento con bloqueadores beta en el caso del SQT1.

La identificación de una mutación en un sujeto en quien sospechamos una canalopatía debe ser interpretada adecuadamente, sobre todo en el caso de familiares asintomáticos. Nuestro estudio indica que el test genético puede ser determinante para alcanzar el diagnóstico de una canalopatía oculta en probandos. Sin embargo, un hallazgo genético sin clara repercusión o cosegregación familiar con la enfermedad puede llevar a error^{14,25}. Por ello, un equipo experto y conocedor de la genética cardiovascular debe evaluar e interpretar adecuadamente las mutaciones genéticas encontradas. Todas las mutaciones presentes en nuestra serie mostraban muy alta probabilidad de ser causantes de SQT1 o SB. Esto lo razonamos por la posición del aminoácido afectado en la proteína, el tipo de cambio aminoacídico resultante y la alteración esperable de la estructura de la proteína¹⁴. En algunos casos, la mutación estaba descrita previamente en la literatura médica, a veces incluso con estudio *in vitro* de las propiedades electrofisiológicas del canal, y la conclusión sobre sus posibles efectos patogénicos en estos casos fue más evidente^{17,26,27}.

Los criterios diagnósticos vigentes no tienen en cuenta los hallazgos genéticos a la hora de establecer la probabilidad de padecer la canalopatía en cuestión. En nuestra serie de portadores genéticos, la sensibilidad de los criterios vigentes actualmente no llegó al 50%, si bien, como ya se ha expuesto, probablemente no todos ellos sufrirán el fenotipo en el futuro. En cuanto a los tests farmacológicos, aunque en el SB sí se considera la respuesta a fármacos bloqueadores de los canales del sodio entre los criterios diagnósticos, en el SQT1 el test de epinefrina no está incluido. El test de epinefrina, validado en diferentes protocolos por Shimizu et al y por el grupo de la Clínica Mayo^{16,28,29}, contribuye a aumentar la precisión diagnóstica de los hallazgos genéticos dudosos o no fácilmente interpretables, sobre todo en casos de SQT1 tipo 1. Dichos trabajos señalan que el test de epinefrina aporta un elevado valor predictivo negativo (hasta el 96%) para descartar que el hallazgo genético sea casual y hace patente un fenotipo que se mostraba oculto en el ECG basal. En nuestra serie (fig. 2A), encontramos a sujetos portadores de mutación en *SCN5A* y *KCNH2* con intervalo QTc normal. La realización del test de epinefrina en una de estas familias, pese a que la mutación no estaba en *KCNQ1*, sino en *KCNH2*, posibilitó el diagnóstico en 3 miembros afectados (fig. 4B). Como muestran nuestros resultados, el test farmacológico con epinefrina o flecainida se debe considerar no sólo en probandos con fenotipo negativo, sino también en familiares; en ocasiones, como en el caso del SB mostrado en la figura 4A, el caso índice muestra fenotipo negativo y no cumple criterios diagnósticos, con lo que el diagnóstico no se alcanza. Fue el estudio de los familiares mediante test con flecainida lo que permitió alcanzar el diagnóstico de SB en el probando que compartía la mutación con los portadores silentes. Sin embargo, a la vista de nuestros resultados, los hallazgos de los tests farmacológicos deben ser interpretados con precaución: que no aparezca alteración en respuesta a epinefrina o flecainida en un sujeto portador genético no implica ausencia de enfermedad, ya que el test de epinefrina es de difícil interpretación y tiene baja sensibilidad según el genotipo subyacente, y el test de flecainida puede ser de resultado intermitente en un mismo paciente³⁰.

Limitaciones

El escaso número de casos no permite extrapolar las conclusiones de este estudio a poblaciones más amplias. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y fundamentalmente de carácter multicéntrico. Otra limitación del presente estudio es el uso de flecainida en lugar de ajmalina para desenmascarar el SB, ya que es conocida la mayor sensibilidad de esta. Por último, el estudio genético, aunque convenientemente interpretado, no garantiza al 100% la presencia de la enfermedad en caso de hallarse una mutación no previamente descrita ni descarta la enfermedad en caso de no detectarse variaciones genéticas. Por ello, dado que se excluyeron casos con probable canalopatía por no tener una mutación en los genes secuenciados (*KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A* principalmente), no se puede descartar la presencia de mutaciones en otros genes como la rianodina o calsequestrina en los sujetos con genotipo negativo e incluso en quienes se encontró una mutación probablemente patogénica. Por ello, consideramos que el diseño del estudio de tipo transversal, con utilización del estudio genético como prueba de referencia para el diagnóstico, tiene esta limitación de excluir casos con genotipo negativo en los que no se puede descartar la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los criterios diagnósticos actuales para canalopatías han tenido baja sensibilidad en nuestra muestra de pacientes y familiares

portadores de mutación patogénica. Esto ha sido más acentuado en el grupo de familiares asintomáticos, que muestra una muy baja penetrancia, con alta prevalencia de ECG basal normal. En contextos sospechosos de posible canalopatía (FVI, muerte súbita inexplicada o síncope de perfil cardiogénico sin aparente cardiopatía), el uso combinado de los tests genéticos y farmacológicos en pacientes y familiares contribuye a aumentar el rendimiento del protocolo diagnóstico para detectar casos de SQT1 y SB con fenotipo basal no diagnóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart*. 2007;93:601-5.
- Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415:213-8.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome clinical impact. *Circulation*. 1999;99:529-33.
- Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003;362:1457-9.
- Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29:1670-80.
- Tan HL, Hofman N, Van Langen IM, Van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005;112:207-13.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-4.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659-70.
- Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120:278-85.
- Jiménez-Jáimez J, Tercedor-Sánchez L, Álvarez-López M, Martínez-Espín E, Sebastián Galdeano R, Almansa-Valencia I, et al. Estudio genético en el síndrome de QT largo en nuestro medio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:71-4.
- Lande G, Kyndt F, Baró I, Chabannes D, Boisseau P, Pony JC, et al. Dynamic analysis of the QT interval in long QT1 syndrome patients with a normal phenotype. *Eur Heart J*. 2001;22:410-22.
- Krahn AD, Gollob M, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Walker BD, et al. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*. 2005;112:2228-34.
- Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:210-7.
- Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, Harris-Kerr C, Pungliya MS, Alders M, et al. Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation*. 2009;120:1752-60.
- Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:276-83.
- Amorós I, Jiménez-Jáimez J, Tercedor L, Barana A, Gómez R, De la Fuente MG, et al. Functional effects of a missense mutation in *HERG* associated with type 2 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:463-70.
- Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating MT. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:846-52.
- Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J*. 2010;31:1357-64.
- Roden DM, Yang T. Protecting the heart against arrhythmias: potassium current physiology and repolarization. *Circulation*. 2005;112:1376-8.
- Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:51-9.
- Varró A, Papp JG. Low penetrance, subclinical congenital LQTS: concealed LQTS or silent LQTS? *Cardiovasc Res*. 2006;70:404-6.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866-74.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635-43.
- Darbar D. Is it time to develop a "pathogenicity" score to distinguish long QT syndrome causing mutations from "background" genetic noise? *Heart Rhythm*. 2009;6:1304-5.
- 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.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2*. *Circulation*. 2000;102:1178-85.
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:633-42.
- Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006;113:1385-92.
- Abello M, Merino JL, Peinado R, Gnoatto M. Negative flecainide test in Brugada syndrome patients with previous positive response. *Europace*. 2006;8:899-900.