

Capítulo 50

La genética cardiovascular y su utilidad en la prevención de la muerte súbita cardíaca

Dr. Antonio López Farré

Doctor en Bioquímica y Biología Molecular. Jefe de la Unidad de Investigación Cardiovascular del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Dr. Carlos Macaya Miguel

Médico especialista en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Catedrático de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

La herencia

Las leyes de la herencia derivaron de las investigaciones sobre la hibridación entre las plantas realizadas en el siglo XIX por el monje agustino Gregor Mendel (nacido el 22 de julio de 1822 en Heinzendorf, Austria), quien entre los años 1856 y 1863 cultivó y probó cerca de 28.000 plantas del guisante. Sus experimentos le llevaron a concebir dos generalizaciones que posteriormente serían conocidas como las *leyes de Mendel de la herencia* o *herencia mendeliana*, un conjunto de reglas primarias relacionadas con la transmisión por herencia genética. Mendel describió las conclusiones de sus experimentos en un artículo titulado «Experimentos sobre hibridación de plantas». Durante más de tres décadas, sus resultados fueron prácticamente desconocidos, en gran medida porque los científicos de esa época no llegaron a comprender dicha publicación debido a su complejo tratamiento matemático. Tendrían que pasar 35 años para que otros científicos valoraran su importancia. Ni siquiera el propio Mendel había detectado la posible aplicabilidad, y creía que sus leyes sólo podían ser referidas a ciertos tipos de especies. En 1900, el trabajo de Mendel fue *redescubierto* por tres científicos europeos: Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak. Los experimentos que condujeron a su descubrimiento son los fundamentos básicos de las leyes de la herencia y supusieron la fundación de la genética como rama de la ciencia.

Cromosomas, genes y ADN

La transmisión fiel de la información genética de padres a hijos constituye uno de los procesos celulares más estrechamente controlados y de mayor relevancia para la reproducción celular. El ácido desoxirribonucleico (frecuentemente abreviado con las siglas ADN, y también como DNA, del inglés *desoxyribonucleic acid*) es la molécula portadora de la información genética de todos los seres vivos. Su transmisión de una célula madre a las células hijas exige su duplicación.

El ADN constituye el principal componente del material genético de los organismos superiores; es el componente químico primario de los cromosomas y el material con el que los genes están codificados. En los seres humanos, el número de cromosomas es de 23 pares, incluyendo los dos cromosomas sexuales, que en el hombre son los cromosomas XY y en la mujer, XX. Los genes están contenidos en el ADN, y a su vez éste está contenido en los cromosomas, por lo cual los genes están asimismo contenidos en los cromosomas. Un gen es un segmento de ADN que constituye la unidad hereditaria de los seres vivos. Un alelo (del griego, *ἀλλήλων*, *allélon*: 'uno a otro, unos a otras') es cada una de las alternativas que puede tener un gen. Por ejemplo, el gen que regula el color de la semilla del guisante presenta dos alelos: uno que determina el color verde y otro que determina el color amarillo. Por regla general se conocen varias formas alélicas de cada gen. El alelo más extendido de una población se denomina *alelo*



La transmisión fiel de la información genética de padres a hijos constituye uno de los procesos celulares más estrechamente controlados y de mayor relevancia para la reproducción celular.

normal o *salvaje*, mientras que los otros más escasos se conocen como *alelos mutantes*. En función de su expresión en el fenotipo (manifestación externa de la expresión del gen; por ejemplo, en Suecia el fenotipo más común de la expresión del gen que codifica el color del pelo es rubio), los alelos se pueden dividir en:

- Alelos dominantes: alternativa del gen que determinará el fenotipo si está presente en uno de los dos alelos.
- Alelos recesivos: alternativa del gen que debe estar presente en los dos alelos para que se exprese en el fenotipo.

Si la alternativa del gen está sólo en uno de los dos alelos, el individuo será heterocigoto para ese gen; sin embargo, si la alternativa está en los dos alelos, será homocigoto para dicho gen. Es decir, para que un gen recesivo

tenga influencia en el fenotipo del individuo, éste deberá ser homocigoto para ese gen.

Antiguamente se pensaba que en el ser humano había alrededor de 100.000 genes. Sin embargo, el proyecto genoma humano reveló que cada individuo tiene un número de genes mucho menor del previsto inicialmente: unos 30.000, el doble que una mosca y apenas la tercera parte de la cifra manejada hasta hace poco. La secuenciación del genoma humano no sólo ha supuesto un incremento de la información sobre los genes y sus secuencias, sino que también ha ayudado al desarrollo tecnológico. Actualmente sabemos que el 99,9% de las secuencias de los tres billones de bases que contiene el genoma humano son idénticas entre los individuos. En otras palabras, las modificaciones en tres millones de bases justificarían todas las diferencias existentes entre individuos, incluyendo la resistencia y la vulnerabilidad a la enfermedad.

La función principal del ADN es mantener, a través del código genético, la información genética necesaria para crear un ser vivo muy semejante a aquel del que proviene. En los eucariotas, entre los que se encuentra el ser humano, el ADN se localiza en el núcleo de la célula; aparece en forma de una escalera enrollada sobre sí misma (superenrollada). Esta forma del ADN fue descrita en Inglaterra en 1953 por James Watson y Francis Crick, quienes también descifraron la estructura molecular del ADN, lo que permitió entender cómo la información genética es almacenada y procesada. Este descubrimiento supuso a dichos investigadores obtener el Premio Nobel de Medicina. El modelo de Watson y Crick implica la existencia de dos cadenas perpendiculares y unidas por enlaces de hidrógeno (enlaces no covalentes) formando una especie de escalera de caracol. Las barandas de la escalera están constituidas por grupos de fosfatos y azúcares de cinco carbonos, y los peldaños están compuestos por cuatro tipos de bases nitrogenadas, llamadas más comúnmente *nucleótidos*: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). Las bases están unidas por los enlaces de hidrógeno que se forman entre las bases denominadas *complementarias*; la A se une a la T, y la G, a la C. Cada cadena contiene la misma información pero de manera complementaria. Así, si una cadena presenta la secuencia AGCT, la otra tendrá la secuencia TCGA. Estas bases nitrogenadas y su orden dentro del ADN determinan las secuencias de los genes. Un cambio en una de estas bases por otra o la desaparición de una simple base se denomina *mutación*. Una mutación en un gen puede inducir a que la proteína que se forma a partir de

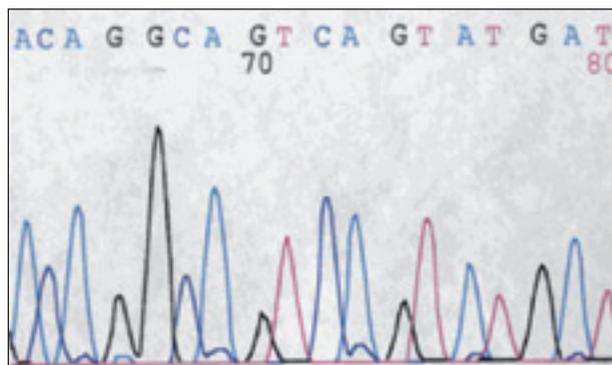
la expresión de ese gen sea diferente en su estructura y/o en su funcionalidad; debido a ello puede ocurrir una situación patológica, incluso de alto riesgo, como es el caso de la muerte súbita comentada posteriormente. Destaca, asimismo, la importancia de no confundir el concepto de la *mutación genética* con el de *polimorfismo genético*.

El polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN y que está distribuida en un porcentaje determinado entre los individuos de una población general. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora, y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, pueden traducirse en diferentes fenotipos (por ejemplo, el color de la piel). Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada —por ejemplo, la sustitución de una A (adenina) por una C (citosina)—, o puede ser más complicado —por ejemplo, la repetición de una secuencia concreta de ADN, donde un porcentaje de individuos tenga un determinado número de copias de una determinada secuencia—. Cuando el cambio en la secuencia de las bases en el ADN es poco frecuente, se considera una mutación. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población general.

Para poder detectar las mutaciones y los polimorfismos en el ADN de un individuo es necesario extraer una pequeña muestra de sangre con el fin de obtener células sanguíneas (leucocitos), de las que se extrae el ADN. Entonces, el fragmento que se quiere analizar se multiplica miles de veces utilizando una técnica denominada PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Una vez conseguidas estas miles de copias, mediante el empleo de otra máquina (secuenciador de ADN), obtenemos la lectura de los nucleótidos y su orden en el ADN del individuo. Como se conoce el orden que debería tener un ADN normal, es posible compararlo y así identificar si el ADN del individuo en estudio presenta alguna alteración.

Cómo se produce la síntesis de proteínas

Es importante recordar cómo se llega desde la expresión de la secuencia de nucleótidos a la formación de una proteína. Cuando una parte de la información contenida en la molécula de ADN debe utilizarse en el citoplasma de la célula para la construcción de las proteínas, ésta se



Ejemplo de la información que se obtiene al secuenciar el ADN. Se puede conocer el orden en que están dispuestos los diferentes nucleótidos y así encontrar alteraciones genéticas asociadas a patologías cardiovasculares.

transcribe bajo la forma de una pequeña cadena de ácido ribonucleico: el ARN mensajero (ARNm), utilizando las mismas correspondencias de base que el ADN visto anteriormente, pero con la diferencia de que la timina es reemplazada por el uracilo. Entonces, el cordón de ARN se traslada al citoplasma, en el cual se encuentran los aminoácidos, las enzimas especiales, las moléculas de ATP, los ribosomas y las moléculas de ARN de transferencia. El proceso por el que el ADN genera ARNm se llama *transcripción*.

Una vez en el citoplasma, la molécula de ARN se une a un ribosoma que contiene otro tipo de ARN, el ARN de transferencia (ARNt), que hará que cada grupo de tres nucleótidos se convierta en un aminoácido que posteriormente formará parte de la proteína. Es decir, cada tipo de ARNt engancha por un extremo a un aminoácido particular. El proceso de convertir el ARNm en proteína se denomina *traducción*.

A medida que el cordón de ARN se desplaza a lo largo del ribosoma, se sitúa en su lugar la siguiente molécula de ARNt con su aminoácido y así, poco a poco, se van generando y uniendo los aminoácidos que dan lugar a la proteína. Es por tanto comprensible que si se produce un cambio en un nucleótido del ADN o falta un nucleótido en un gen, esto se refleje finalmente en la proteína.

La mayor diferencia entre los genes de algunos organismos, como el ser humano, y los genes de otros organismos es que, en los primeros, las secuencias de los genes combinan unas secuencias que dan lugar a proteínas (exones) con otras que no lo hacen (intrones). La colocación inusual de los intrones, interrumpiendo las regiones codificadoras de los genes, y el hecho de que se requiere energía extra para mantener y procesar estas estructuras

que aparentemente no tienen ninguna función, han hecho de los intrones uno de los temas de investigación más intrigantes en la biología. Su mera existencia es un desafío para la teoría de la evolución, ya que si contribuyeran negativamente al proceso genético, la selección natural debería haberlos eliminado desde hace mucho tiempo. Algunos investigadores incluso piensan que los intrones son el más puro ejemplo del *ADN egoísta*, que está ahí simplemente para su propia supervivencia.

Qué es la muerte súbita cardíaca

La muerte súbita es una muerte repentina o inesperada que se produce como consecuencia de una parada cardíaca. La causa cardíaca está detrás del 85% de los casos de muerte súbita. Cuando el afectado es menor de 40 años, suele asociarse a una cardiopatía congénita o enfermedad de transmisión genética, mientras que si es mayor de esta edad, está relacionada con la cardiopatía isquémica, una enfermedad degenerativa de las arterias coronarias.



Secuenciador de ADN para conocer el orden de los nucleótidos y poder determinar la existencia de alteraciones (mutaciones) en el ADN del paciente.

La forma de presentación de la muerte súbita es muy evidente y llamativa: habitualmente el paciente sufre una pérdida de conocimiento y cae fulminado al suelo. Puede que muchos de estos desmayos se deban a una lipotimia, pero otros muchos tienen su origen en un fallo cardíaco, por lo que si es ésta la causa, cada minuto que pasa a partir de ese momento es de vital importancia. La vida de esa persona depende de la celeridad con que se actúe. Si existe alguna posibilidad de *resucitarla*, ese intento debe realizarse antes de 10 minutos: por cada minuto que transcurre, las posibilidades de sobrevivir se reducen un 10%, de ahí que, pasado ese breve lapso, la capacidad de recuperarla es cada vez más remota. Lo ideal sería desfibrilar en sólo cuatro minutos, porque a partir de ese momento la posibilidad de sufrir un daño cerebral o neurológico se dispara. Existen tres pasos que cualquier persona debería conocer por si presencia uno de estos desafortunados episodios.

- Llamar inmediatamente al 112, número de emergencias único. Si se está en un acto público, se debe localizar inmediatamente al personal sanitario más próximo.
- Mientras, deben practicarse maniobras de resucitación (masaje cardíaco y boca a boca).
- Asimismo, si en la zona del suceso está disponible un desfibrilador externo semiautomático, debe aplicarse. Este aparato se coloca sobre el pecho del afectado y produce una descarga que vuelve a poner el corazón en marcha.

Los expertos lamentan la escasa formación que recibe la población general con respecto a las medidas de resucitación básicas, como el masaje cardíaco y la respiración boca a boca. A su juicio, esta formación debería impartirse en las escuelas, puesto que se aprende en una hora y se recuerda toda la vida. De hecho, en algunos colegios de la Comunidad de Madrid ya se ha empezado a formar a los escolares en reanimación cardiopulmonar.

El acceso a la desfibrilación precoz ha sido uno de los avances más significativos en el tratamiento de las paradas cardíacas. Estos aparatos poseen un par de electrodos que se aplican sobre el tórax de la persona afectada por un paro cardíaco y liberan una descarga eléctrica en el corazón para que éste vuelva a latir.

La muerte súbita de una persona joven y aparentemente sana es un hecho que produce un gran impacto



La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica que permite hacer miles de copias del trozo de ADN que se quiere estudiar para identificar alteraciones genéticas.

social y familiar, sobre todo si tiene lugar durante la práctica deportiva. La muerte súbita también se da en otros ámbitos de la vida, no sólo cuando se practica ejercicio. Sin embargo, es en el seno del deporte, en personas que por su condición de deportistas suelen ser el paradigma de salud, donde la muerte súbita es menos esperada y, por ello, peor comprendida. Por ello es importante que las personas relacionadas con el deporte fomenten la realización de campañas que difundan la necesidad de que los deportistas, sobre todo en edades tempranas, tengan un buen control médico. Asimismo, sería muy positivo y recomendable que entre dichos controles se encuentre un control genético cardiovascular del deportista.

En la cima de la negra estadística de la muerte súbita se encuentran el fútbol y el ciclismo. Es probable que el mayor número de casos en estos deportes se deba a que se encuentran entre las actividades físicas

más practicadas, aunque hay que tener en cuenta que sobre todo el ciclismo es un deporte que exige un alto nivel de esfuerzo. Se ha propuesto una clasificación de los deportes según el riesgo cardiovascular y la muerte súbita que puedan comportar, de acuerdo con sus componentes estático y dinámico. Los ejercicios dinámicos producen un gran consumo de oxígeno y una sobrecarga de volumen. Por el contrario, en los ejercicios estáticos lo más característico es el gran aumento de la presión arterial y la sobrecarga de presión en el corazón. La mayoría de los deportes asociados a la muerte súbita tienen un componente dinámico alto y uno estático moderado o alto. Algunos tipos de muerte súbita son difíciles de prevenir, pues el primer síntoma es la muerte. Sin embargo, si se realiza un adecuado reconocimiento médico-deportivo previo, es posible prevenir gran parte de las enfermedades que pueden llevar a una muerte súbita en el deporte. Muchas de las enfermedades que producen muerte súbita en jóvenes son de origen cardíaco; más concretamente, son patologías que generalmente conllevan alteraciones genéticas en genes que codifican proteínas que forman parte de canales iónicos de las células cardíacas.

Actividad iónica de las células cardíacas

Un latido cardíaco consiste en una contracción (sístole) y una relajación (diástole) rítmicas y secuenciales de todo el músculo cardíaco. La contracción de cada célula está asociada a un potencial de acción en dicha célula. La producción de los potenciales de acción se debe a cambios en la permeabilidad (conductancia) para los iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , que presentan una distribución desigual dentro y fuera de la célula en reposo. La actividad eléctrica del corazón se inicia en una región marcapasos del corazón, concretamente en unas células musculares especiales localizadas en la aurícula derecha denominadas *células marcapasos del nódulo senoauricular*, y se propaga en el corazón de una célula a otra, puesto que las células están eléctricamente acopladas a través de uniones en sus membranas. El acoplamiento eléctrico de las células miocárdicas y la existencia de células especializadas en la conducción eléctrica entre aurículas y ventrículos hacen que la onda de despolarización surgida en las células marcapasos se propague rápidamente a través de todo el músculo cardíaco, permitiendo así que las células se contraigan de forma sincronizada. La naturaleza y el grado de acoplamiento determinan el patrón con que se propagará la onda eléctrica

de excitación a todo el corazón y también influyen en la velocidad de conducción.

Las células cardíacas, como los otros tejidos excitables de los mamíferos, tienen una composición iónica intracelular que difiere de la extracelular. La concentración de iones potasio K^+ en el interior de la célula es unas 30 veces mayor que la concentración extracelular, mientras que el sodio Na^+ es unas 30 veces menor. Como la membrana de las células cardíacas es más permeable al potasio que al sodio, en condiciones de reposo, los iones de potasio pueden salir de la célula con mayor facilidad que la que tienen los iones de sodio para entrar y, en consecuencia, existe una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Se dice que la membrana de la célula está polarizada. La diferencia de potencial es de -90 mV, lo que significa que hay más cargas negativas en el interior que en el exterior.

La estimulación de una célula muscular aumenta la permeabilidad de su membrana, produciendo cambios iónicos a través de ella. Inicialmente, cuando un estímulo llega a una de estas células, se alteran las propiedades fisicoquímicas de la membrana y aumenta su permeabilidad al sodio. Como el sodio está mucho más concentrado en el exterior de la célula (se dice que existe un gradiente de concentración), al aumentar la permeabilidad de la membrana, el sodio entra de forma masiva en el interior de la célula. Esta afluencia de cargas positivas invierte el potencial de la membrana celular.

Si se registra en un osciloscopio la secuencia de acontecimientos que tienen lugar cuando se estimula una célula cardíaca, en condiciones basales, el aparato registra un voltaje de -90 mV que se mantiene estable mientras el estímulo no llega a la célula. El cambio súbito de permeabilidad de la membrana cuando llega el estímulo, con la entrada masiva de iones de sodio en la célula, se refleja en un aumento muy rápido del voltaje a $+20$ mV (fase 0 o fase de excitación). Después del período de excitación, tiene lugar un período de duración variable durante el cual el potencial es prácticamente 0 (meseta del potencial o fase 2). Seguidamente, se produce un nuevo cambio de la permeabilidad de la membrana, que en este momento se hace más permeable al potasio; éste sale rápidamente de la célula y se restaura el potencial a los niveles anteriores a la llegada del estímulo (fase de repolarización o fase 3). Sigue un período estable de reposo, hasta la llegada de un nuevo estímulo (fase 4). Los cambios registrados en el osciloscopio desde



En la cima de la negra estadística de la muerte súbita se encuentran el fútbol y el ciclismo. Es probable que el mayor número de casos en estos deportes se deba a que se encuentran entre las actividades físicas más practicadas, aunque hay que tener en cuenta que sobre todo el ciclismo es un deporte que exige un alto nivel de esfuerzo.

la llegada del estímulo hasta la vuelta al estado de reposo reciben el nombre de *potencial de acción*. La despolarización se lleva a cabo mediante la entrada de sodio y de calcio a través de sus correspondientes canales lentos. En estas células no hay canales de sodio rápidos. Estas características contribuyen a una conducción más lenta de estos potenciales y a un período refractario mayor en los tejidos que muestran unas respuestas lentas.

Inicialmente son abiertos los poros de sodio, con lo cual el potencial intracelular rápidamente se hace positivo (fase 0). Se forma entonces un gradiente eléctrico que permite el transporte pasivo de iones de cloro, responsable de la repolarización temprana (fase 1).

El calcio, cuya entrada se inicia desde la fase 0, es responsable de la etapa de *plateau* o meseta, en la cual se mantiene el potencial positivo durante un período largo (fase 2). En este punto tiene lugar la contracción muscular mediada por el calcio. La salida de potasio permite la repolarización gradual de la membrana (fase 3).

Por último, la bomba Na-K ATPasa restituye la concentración original de iones retornando al potencial de reposo (fase 4).

Genética de la muerte súbita cardíaca

Las limitaciones a la hora de identificar a una persona concreta con riesgo de padecer muerte súbita cardíaca entre la población general son la principal razón de que la muerte súbita cardíaca continúe siendo un problema de salud pública importante. El argumento lógico para pensar que existe un componente genético en la muerte súbita

cardíaca proviene de amplios estudios epidemiológicos. Desde el punto de vista de las arritmias, la muerte súbita cardíaca suele afectar anualmente a 400.000 personas en los Estados Unidos y a alrededor de 50.000 en Canadá. En España no hay datos concretos en la población general. Sin embargo, se sabe que en España fallecen al año unos 20 deportistas aproximadamente por muerte súbita cardíaca. En el mundo, la muerte súbita cardíaca ocurre en adultos jóvenes, menores de 40 años, y se relaciona predominantemente con defectos genéticos asociados a la patología cardiovascular y, fundamentalmente, a problemas arritmológicos.

Podemos dividir las arritmias de herencia genética en dos grandes categorías: la genética de las arritmias supraventriculares (que ocurren a nivel auricular) y las arritmias ventriculares.

Genética de las arritmias supraventriculares

Fibrilación auricular

Es la arritmia más frecuente en la práctica clínica; aparece en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o que están sometidos a hemodiálisis. El 30% de todos los pacientes con fibrilación auricular, con o sin enfermedad cardíaca estructural, tiene una historia familiar de la enfermedad. En este sentido, el riesgo relativo de padecer fibrilación auricular aumenta en un 85% en individuos con al menos uno de los padres con historia de fibrilación auricular. Desde el punto de vista genético, existe una transmisión de la fibrilación auricular de tipo familiar. Se han identificado cuatro genes cuyas modificaciones en su secuencia de ADN se han asociado con la fibrilación auricular. Todos ellos son genes que codifican proteínas de canales de potasio. Los canales son estructuras proteicas que las células, en este caso los miocardiocitos, utilizan para intercambiar iones con el exterior. Estos intercambios iónicos van a posibilitar que la célula cambie puntualmente su potencial de membrana o, lo que es lo mismo, sufra la llamada *despolarización de la membrana*, que hace que la célula se estimule eléctricamente. Estos cambios en el intercambio iónico de los miocardiocitos se van a reflejar en el electrocardiograma. Los genes en los que se ha identificado alguna mutación, y que se han asociado a la existencia de fibrilación auricular, son cuatro: *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNH2*. Analizando los cuatro genes hasta ahora descritos, que se han asociado con fibrilación auricular familiar, podemos decir que su denominador

común es que cuando estos genes se expresan, todos dan lugar a proteínas que son subunidades de estos canales de potasio, así como que todas las mutaciones se asocian a un aumento de la función.

Taquicardias supraventriculares paroxísticas

El síndrome de Wolff-Parkinson-White es la segunda causa de taquicardias supraventriculares en el mundo occidental. Su incidencia es de 1:3.000. Esta enfermedad se asocia a la presencia de vías accesorias que conectan directamente aurículas y ventrículos. Ello evita que los impulsos cardíacos pasen a través del nodo auriculoventricular, lo que produce una preexcitación ventricular. Este síndrome se asocia a mutaciones en el gen *PRKAG2*, que codifica una subunidad de una proteína denominada *proteína quinasa*. La transmisión de la mutación es autosómica dominante.

Genética de las arritmias ventriculares

Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo (QTL) es una enfermedad hereditaria caracterizada por una prolongación en la repolarización ventricular que se manifiesta en una prolongación del segmento QT en el electrocardiograma. Está asociada a un riesgo elevado de muerte súbita por arritmia ventricular e incluye los síndromes de Romano-Ward, que es de transmisión genética autosómica dominante, y de Jervell-Lange-Nielsen, que se hereda genéticamente de forma autosómica recesiva. A veces hay síntomas que acompañan al proceso arritmológico que nos ayudan a identificar la enfermedad. En el caso del síndrome de Jervell-Lange-Nielsen se asocia con sordera bilateral. Clínicamente, el síndrome QTL se caracteriza por episodios de síncope, taquicardia ventricular maligna y fibrilación.

La mayoría de los pacientes con QTL son asintomáticos, por lo que la existencia de este síndrome se descubre muchas veces de forma accidental en el electrocardiograma, por la historia familiar, habiendo sobrevivido a un episodio de síncope o por una arritmia ventricular grave. Además, algunos fármacos que se usan como antiarrítmicos, como los macrólidos, los antifúngicos, los antihistamínicos, los antidepresivos y los antisicóticos, pueden inducir un síndrome de QTL. El síndrome de QTL congénito se asocia a mutaciones en nueve genes diferentes. De ellos, siete codifican una subunidad de un canal de potasio, uno codifica un canal de sodio y recientemente se ha

identificado una mutación en el gen de la anquirina B, una proteína relacionada con el citoesqueleto celular.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Algunos pacientes sin cardiopatía estructural presentan taquicardias ventriculares bidireccionales, síncope o convulsiones cuando realizan ejercicio físico o se someten a estrés emocional. En aproximadamente el 30% de los casos, la historia familiar revela una o múltiples muertes súbitas en la infancia o incluso más tarde, después de 20 años. Estas arritmias se asocian a mutaciones en dos genes que codifican proteínas involucradas en la regulación de los niveles de calcio dentro de la célula: el receptor de la rianodina (*RYR2*) y la calsequestrina 2 (*CASQ2*).

Síndrome de Brugada

Se caracteriza por la elevación del segmento ST en el electrocardiograma, el bloqueo de la rama derecha y un riesgo mayor de muerte súbita cardíaca. De hecho, se considera que el 12% de las muertes súbitas totales es debido a este síndrome, así como el 20% de las muertes que ocurren en pacientes con corazones estructuralmente normales. En el mundo occidental, la prevalencia de esta enfermedad es de 1:5.000 individuos. En el sudeste asiático, la enfermedad es más prevalente; es la segunda causa de muerte en hombres menores de 40 años, después de los accidentes de tráfico. Aunque las manifestaciones clínicas aparecen en la tercera o cuarta década de la vida, existen formas malignas que surgen antes; se han publicado incluso manifestaciones neonatas. Los eventos cardíacos ocurren típicamente durmiendo o en reposo.

El síndrome de Brugada tiene una transmisión genética autosómica dominante y afecta tanto a hombres como a mujeres de igual forma. Todas las mutaciones identificadas han sido localizadas en una subunidad del canal de sodio llamada *SCN5A*. Sin embargo, las mutaciones en este canal descritas hasta la fecha sólo explican el síndrome de Brugada en el 25% de los pacientes, lo que sugiere que debe haber otras mutaciones en el gen que codifica el canal *SCN5A*, o en otros genes que tengan implicación en la génesis de esta patología y que todavía no han sido identificados.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Es una cardiomiopatía de origen genético hereditario. Se caracteriza por el reemplazo del miocardio del ventrículo derecho por tejido fibrograso (tejido fibroso y tejido gra-

so), lo que se asocia a taquiarritmias originadas en el ventrículo derecho. Ocasionalmente, el ventrículo izquierdo puede también estar implicado. El reemplazo de miocardiocitos por tejido fibrograso no se localiza por azar, ya que ocurre principalmente en tres zonas específicas del ventrículo: el ápex, el *infundibulum* y el área de entrada, lo que se llama *triángulo de la displasia*. La enfermedad es especialmente frecuente en el noroeste de Italia (la prevalencia es de 1:1.000) y tiene una transmisión genética autosómica dominante. Existe una gran dificultad para el diagnóstico de esta enfermedad, ya que es fácil confundirla con la miocarditis (inflamación del miocardio). En este sentido, es una enfermedad cuyo diagnóstico definitivo sólo puede producirse mediante la biopsia del ventrículo, cuando es positiva. Sin embargo, hay muchos falsos negativos, ya que la enfermedad suele tener su origen en el epicardio y se expande al endocardio del ventrículo derecho, lo que la hace más inaccesible a la biopsia. Desde el punto de vista genético, probablemente esta patología es la más difícil de determinar, ya que, a pesar de ser una enfermedad de transmisión genética, no se conocen los genes específicos involucrados en ella. Sin embargo, sí se conocen *locis* (segmentos de ADN en los que aún no se sabe qué genes codifican) asociados a esta patología. Por lo tanto, cuando se hace un estudio genético de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, lo que se analizan son posibles mutaciones dentro de estos *locis*.

En 1986 se identificó en una familia griega de la isla de Naxos la existencia de cardiomiopatía ventricular arritmogénica, pelo lanoso y queratodermia (especie de costras con aspecto de cera) en la palma de las manos y de los pies (palmoplantar). Esta enfermedad se denominó *enfermedad de Naxos* y, a diferencia de la displasia arritmogénica ventricular, es de transmisión genética autosómica recesiva. Sus características clínicas e histopatológicas son parecidas a las de la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Desde el punto de vista genético, la enfermedad consiste en una delección de TG en el gen de la placoglobina. La placoglobina es una proteína del desmosoma (estructura celular que participa en la unión célula-célula; en el caso del corazón, en la unión miocardiocito-miocardiocito; y en la piel, en la unión célula epitelial-célula epitelial). Los defectos en los sitios de unión de la placoglobina disminuyen la unión célula-célula y la integridad tisular de la piel y del corazón, particularmente cuando aumenta el estrés mecánico en el tejido. La presencia de la delección TG

produce una proteína truncada (proteína del tamaño más pequeño no funcional). No obstante, deben existir otras mutaciones en el gen de la placoglobina, o en otros genes, que podrían estar implicadas en la enfermedad de Naxos, ya que en nuestro laboratorio hemos descrito recientemente a un paciente con características fenotípicas de la enfermedad de Naxos pero que no mostró la delección TG en 2157 del gen de la placoglobina.

Existe una variante de la enfermedad de Naxos: el síndrome de Carvajal. Esta patología cursa asimismo con el fenotipo de pelo lanoso y la queratosis palmoplantar pero, a diferencia de la enfermedad de Naxos, se asocia a la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo, si bien puede ser también biventricular, y su transmisión genética es autosómica dominante. El síndrome de Carvajal se ha asociado a mutaciones en el gen que codifica la expresión de la desmoplaquina, otra proteína que también está integrada en el desmosoma.

Cardiomiopatía hipertrófica familiar

La cardiomiopatía hipertrófica familiar es la enfermedad que hace que la pared del ventrículo izquierdo se vuelva muy gruesa, lo que dificulta la contracción y luego la relajación del ventrículo. El espacio dentro de la cámara se reduce por el grosor del músculo y resulta tan limitado que la sangre que puede fluir al ventrículo izquierdo es muy poca. La válvula (compuerta) entre la aurícula y el ventrículo izquierdos es presionada hacia un lado por el músculo ventricular agrandado. Por esta razón, la válvula no puede abrir y cerrar correctamente, y las puertas (valvas) de la válvula y la pared engrosada del ventrículo impiden el bombeo de la sangre hacia el exterior del corazón. La muerte súbita cardíaca asociada a la cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, no está necesariamente causada por la arritmia ventricular.

La cardiomiopatía hipertrófica se caracteriza por una gran heterogeneidad genética. Sin embargo, todos los genes asociados a esta enfermedad codifican proteínas que forman parte del aparato contráctil de la célula miocárdica. Las alteraciones genéticas más frecuentes se han asociado a mutaciones en los genes que codifican proteínas del filamento grueso del aparato contráctil (la cadena pesada de la miosina, las cadenas livianas esenciales y reguladoras y la proteína C de unión a la miosina), y del filamento delgado (troponina I, T, C, alfa-tropomiosina y actina cardíaca).

Utilidad de la genética en la prevención de la muerte súbita

La medicina avanza y, por supuesto, también lo hace la cardiología. Cuando a nivel molecular los investigadores descubren un resultado interesante, el primer elemento con el que topan es el escepticismo de su aplicabilidad, lo que en gran medida dificulta su traslación a la práctica clínica. Sucede algo muy similar en el área de la genética. Algunos investigadores y cardiólogos la apoyan, si bien también existe un gran número de escépticos, algo que muchas veces incluso sucede por desconocimiento real de lo que supone su aplicación. En el área cardiovascular, y más concretamente en las patologías arritmogénicas (también denominadas *cardiomiopatías* y *canalopatías*), el estudio genético debería ser primordial, teniendo en cuenta, además, que su coste tampoco es muy elevado, ya que puede llegar a salvaguardar una vida. Como ejemplo se llevó a cabo una aproximación sobre el coste de la identificación del síndrome de Timothy, la forma más letal del síndrome de QT largo. Los pacientes que sufren este síndrome comparten una mutación en un gen que codifica un canal de calcio, el CACNA1. Su identificación genética cuesta aproximadamente cien euros y su exactitud es cercana al 100%. Teniendo en cuenta que la identificación de la mutación tiene una implicación en el pronóstico, que la ausencia de la mutación excluye la presencia del síndrome y que se pueden realizar diagnóstico prenatal y *screening* familiar, la valoración de su identificación es realmente rentable. Bien es verdad que en otras patologías arritmogénicas, su identificación genética es más costosa económicamente y son muchas más las mutaciones que pueden producirse (a veces son miles las mutaciones posibles, como sucede en el caso de la miocardiopatía hipertrófica). Además, en ocasiones el conocimiento genético de la enfermedad es más limitado, y la ausencia de las alteraciones genéticas conocidas no puede descartar completamente la presencia de la enfermedad. En este sentido, uno de los objetivos principales en el QT largo y la cardiomiopatía hipertrófica familiar es identificar, desde el punto de vista genético, el mayor número de pacientes para comprender las implicaciones diagnósticas funcionales y pronósticas de cada mutación.

Un problema presente en el estudio genético del QR y de la cardiomiopatía hipertrófica familiar es la continua identificación de nuevas mutaciones en los genes asociados a la enfermedad.



Es importante difundir a la sociedad y a los profesionales del deporte la necesidad de realizar un control cardiológico y genético de los deportistas para conseguir que la actividad física sea segura.

La investigación del componente genético de las enfermedades cardiovasculares arritmogénicas hereditarias no se limita a detectar la mutación causante. Actualmente también se intenta conocer e identificar factores genéticos capaces de aumentar o disminuir el riesgo de sufrir arritmias. Entre estos factores se encuentran los polimorfismos genéticos.

En la práctica deportiva es de gran importancia tratar de prevenir la muerte súbita. Para ello es necesario un buen reconocimiento médico, y particularmente cardiológico (electrocardiograma, ecocardiografía y prueba de esfuerzo). De hecho, en algunas competiciones del deporte profesional comienza a ser obligatoria la presentación de un certificado médico específico cardiológico del deportista. La genética puede ayudar de forma importante a la identificación de deportistas con riesgo de muerte súbita. Desafortunadamente, no existen muchos centros sanitarios en el mundo capaces de efectuar una analítica genética cardiovascular completa debido a la complejidad de su realización y al exigente conocimiento que deben tener los profesionales que realizan la analítica, no sólo de la patofisiología de las enfermedades asociadas, sino de todas las mutaciones descritas, las cuales se incrementan día a día. Por eso, hay que desconfiar de pequeños laboratorios, generalmente privados, que ofrecen el diagnóstico genético cardiovascular con un gran despliegue publicitario. Los análisis realizados en ellos son muy parciales; normalmente no contemplan todos los genes implicados en una patología y, sobre todo, tampoco determinan todos los exones de los genes involucrados. Además, generalmente los profesionales que realizan los análisis no están especializados en la genética del área cardiovascular.

A la hora de hacer un estudio genético en un paciente, también es importante tener en cuenta los aspectos éticos. Hay que explicar muy bien a la familia la información que va a obtenerse. En la información que se da al paciente debe incluirse quién va tener acceso a ella y la implicación que van a tener en el paciente y sus familiares los resultados que se obtengan. Este conocimiento del paciente es fundamental para que pueda decidir si otorga o no su consentimiento. Los resultados genéticos sólo pueden darse al paciente, quien debe indicar en el consentimiento, escribiendo el nombre y el número de DNI, qué otras personas están autorizadas a conocer los resultados de sus análisis genéticos.

Consultas más frecuentes

¿Qué es una arritmia?

Una arritmia es un cambio en el ritmo de los latidos del corazón. El hecho de que el corazón lata demasiado rápido recibe el nombre de *taquicardia*. Una situación se considera como tal cuando la frecuencia cardíaca supera los 100 latidos por minuto en situación de reposo. Cuando se alcanza esta cifra durante la ejecución de una actividad deportiva, se valora como un ritmo normal. El hecho de que el corazón lata demasiado despacio se denomina *bradicardia*. Una arritmia también puede implicar que el corazón del paciente late irregularmente, que se salta un latido o que tiene un latido de más. La mayor parte de las personas han sentido en algún momento que su corazón late muy rápido o que se salta un latido. Estos cambios ocasionales pueden ser provocados por emociones fuertes o por la realización de ejercicio, y usualmente no son causa de alarma. Las arritmias que tienen lugar con mayor frecuencia, o que causan síntomas, pueden ser más graves. Es necesario entonces consultar sobre ellas con el médico.

¿Por qué es importante el conocimiento genético de la enfermedad cardiovascular y qué muestra es necesaria?

Cada vez es mayor el conocimiento que se tiene sobre el hecho de que muchas enfermedades tienen un origen genético y que, por tanto, podrían transmitirse a nuestra descendencia. En este sentido, algunas enfermedades del corazón que tienen una herencia genética se han asociado con la muerte súbita. Las pruebas utilizadas clásicamente para identificar las alteraciones en el funcionamiento cardíaco (el electrocardiograma, la prueba de esfuerzo y el ecocardiograma) no siempre pueden reconocer dichas patologías, ya que, en muchas ocasiones, al tratarse sobre todo de pacientes jóvenes, no se han producido alteraciones morfológicas ni funcionales detectables en el corazón. El conocimiento genético de la patología cardiovascular es importante en todas aquellas personas que tengan en su familia algún antecedente de patologías arritmo-

génicas asociadas a la muerte súbita y de transmisión genética (QT largo, síndrome de Brugada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y miocardiopatía hipertrófica) y, evidentemente con mayor motivo, en las personas que hacen deporte en su tiempo libre o se dedican a él de forma profesional. Este conocimiento genético de la patología cardiovascular puede evitar, en algunos casos, tener problemas cardiovasculares irreversibles.

Para hacer un estudio genético cardiovascular sólo hace falta extraer de una vena del brazo del paciente una pequeña cantidad de sangre, aproximadamente 3 ml. Los profesionales del laboratorio de genética cardiovascular aislarán los leucocitos de esa muestra; asimismo, de esos leucocitos aislarán el ADN.

¿Qué es una mutación genética? ¿Qué le sucede al paciente que la presenta?

Los genes son pequeños fragmentos del ADN. El trozo de ADN que forma un gen está formado por una combinación de cuatro moléculas cuyas iniciales son: A, C, T y G. Los genes se forman por las combinaciones de diferente longitud de esas cuatro moléculas. Si en dichas combinaciones falta alguna de esas moléculas, o el orden entre ellas está modificado, esto significa que existe una mutación en el gen. La mutación puede provocar que alguna de las moléculas necesarias para el buen funcionamiento de las células del corazón no funcione correctamente y sea la causante de una patología cardíaca. En otras ocasiones no ocurre nada en la persona que presenta la mutación en su ADN pero es recomendable saberlo, porque puede transmitirla a sus hijos y en ellos sí podría tener consecuencias.

¿Qué es una transmisión autosómica dominante y autosómica recesiva?

En la herencia de carácter autosómico dominante, el gen está ubicado en uno de los cromosomas autosómicos (los pares de cromosomas del 1 a 22, es decir, todos excepto los ligados al sexo). *Autosómico* quiere decir que afecta a hombres y mujeres por igual, y *dominante* significa que sólo se necesita un gen para tener esta característica. Cuando uno de los padres tiene la característica dominante, existe un 50% de posibilidades de que cualquiera de sus hijos también herede ese rasgo. Por lo tanto, un trastorno autosómico recesivo significa que es necesario presentar dos copias de un gen anormal en uno de los cromosomas autosomas para que se presente la enfermedad o el rasgo.

¿Quién puede tener acceso a los resultados de un análisis genético?

Solamente el médico que lo haya solicitado y los profesionales biólogos que realizan el análisis. Los profesionales únicamente podrán comentar los resultados con el paciente y con las personas que éste desee, y sólo si previamente ha dado su consentimiento escrito y en él figuran el nombre y el número de DNI de esas personas.

Glosario

Alelo: una de las posibles formas de un gen. Una célula diploide, como la de los humanos, tiene habitualmente dos alelos de un único gen que ocupan la misma posición relativa entre cromosomas homólogos.

Delección: pérdida de material genético del ADN. Puede afectar tanto a un solo nucleótido como a grandes regiones del ADN.

Gen: fragmento del ADN capaz de dar lugar a una proteína. Cada persona tiene dos copias de cada gen, una procedente del padre y otra, de la madre.

Nucleótido: uno de los componentes estructurales o unidades constituyentes del ADN o del ARN. Consta de una base (adenina, timina, guanina, uracilo o citosina), una molécula de azúcar y otra de ácido fosfórico.

Paroxístico: el corazón de un adulto late a un ritmo aproximado de 50-80 pulsaciones por minuto. Este ritmo se eleva hasta alrededor de 160 o más cuando se realiza un esfuerzo físico intenso (correr o saltar), como respuesta a la fiebre o en caso de excitación nerviosa; en este caso no resulta un trastorno sino un proceso de adaptación y se denomina *taquicardia sinusal*. Cuando una persona presenta un ataque, las pulsaciones se aceleran hasta 160 por minuto de forma repentina. El acceso puede prolongarse durante un minuto o durar varias horas.

Períodos refractarios: tiempos del ciclo de excitación de una célula cardíaca durante los cuales un nuevo estímulo no produce ninguna respuesta por no haberse completado los ciclos de apertura/cierre de las puertas de los canales. Ocurre durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3 del potencial de acción y explica por qué no puede haber una contracción hasta que la membrana celular no se haya recuperado del estímulo anterior.

Síncope: pérdida brusca de la conciencia con recuperación espontánea en un período muy corto de tiempo.

Bibliografía

LÓPEZ FARRÉ, A., y C. MACAYA. «Genética de las enfermedades cardíacas». En *Arritmias: manejo práctico*. Sociedad Española de Cardiología, 2007, 105-118.

ROSSENBACKER, T., y S. PRIORI. «The Brugada Syndrome». *Current Opinion in Cardiology* 22 (2007): 163-170.

ZAMORANO LEÓN, J. J., S. ALONSO ORGAZ, J. MORENO, R. CINZA, M. J. GARCÍA TORRENT, N. PÉREZ CASTELLANO, J. PÉREZ-VILLACASTÍN, C. MACAYA, y A. LÓPEZ FARRÉ. «Novel mutation (H420R) in the S1 domain of KCNH2-encoded gene associated with long QT syndrome in a spanish family». *International Journal of Cardiology* (2009).

WWW.PORTALESMEDICOS.COM. El portal de las ciencias de la salud. <http://www.portalesmedicos.com>. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

Resumen

- La transmisión fiel de la información genética de padres a hijos constituye uno de los procesos celulares más estrechamente controlados y de mayor relevancia para la reproducción celular.
- El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la molécula portadora de la información genética de todos los seres vivos. Está formado por cuatro tipos de bases nitrogenadas, llamadas más comúnmente *nucleótidos*: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). Un cambio en una de estas bases por otra o la desaparición de una simple base se denomina *mutación*.
- La muerte súbita es una muerte repentina o inesperada que se produce como consecuencia de una parada cardíaca. La causa cardíaca está detrás del 85% de los casos de muerte súbita. Las limitaciones a la hora de identificar a una persona concreta con riesgo de muerte súbita cardíaca entre la población general es la principal razón de que la muerte súbita cardíaca continúe siendo un problema de salud pública importante.
- Muchas de las enfermedades causantes de la muerte súbita en jóvenes son de origen cardíaco. En concreto, son patologías de herencia genética que generalmente conllevan alteraciones en genes que codifican proteínas que forman parte de canales iónicos de las células cardíacas.
- Las arritmias de herencia genética se pueden dividir en dos categorías: las supraventriculares, que ocurren a nivel auricular, y las ventriculares. Entre las primeras destacan la fibrilación auricular familiar y las taquicardias supraventriculares paroxísticas; entre las segundas, el síndrome de Brugada, el de QT largo, las taquicardias ventriculares catecolaminérgicas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho y la miocardiopatía hipertrófica.

ENFERMEDAD DE LAS
VÁLVULAS CARDÍACAS
Y DEL PERICARDIO

