

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

La autopsia molecular en las canalopatías Y ahora, ¿qué? Revisión sistemática de la literatura.

Egilea / Autor:
Irantzu Unzaga Rubio
Zuzendaria / Director/a:
Dr. José David Rodrigo Carbonero

AGRADECIMIENTOS

A Clarita, que nos cuida desde el Cielo. Por ella empezó todo y para ella es este trabajo.

A mis Aitas, por apostar siempre por mi y a mi Ize por ser mi mentora en tantos aspectos de la vida y ayudarme siempre tanto.

Al Dr. Arriandiaga por remitirme al Dr. Rodrigo Carbonero.

Al Dr. Rodrigo Carbonero por acogerme, orientarme y estimularme con ideas y retos nuevos.

ABREVIATURAS

- **AI** – Artificial Intelligence (Inteligencia artificial)
- **ACMG/AMP** – American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y Asociación para la Patología Molecular)
- **APHRS** – Asia Pacific Heart Rhythm Society (Sociedad del Ritmo Cardíaco de Asia Pacífico)
- **ATS** – Andersen-Tawil Syndrome (Síndrome de Andersen-Tawil)
- **AV** – Arritmias Ventriculares
- **bp** – Base Pair (Pares de Bases)
- **BrS** – Brugada Syndrome (Síndrome de Brugada)
- **CPVT** – Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica)
- **CASQ2** – Calsequestrina
- **CHO Cells** – Chinese Hamster Ovary Cells (Células de Ovario de Hámster Chino)
- **CM** – Cardiomiocito
- **CRISPR/cas9** – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Irregularmente Interespaciadas asociadas a la proteína 9)
- **DAI** – Desfibrilador Automático Implantable
- **DL** – Deep Learning (Aprendizaje Profundo)
- **DNA** – Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
- **EAD** – Early Afterdepolarizations (Postpotenciales Precoces)
- **ECG** – **Electrocardiograma**
- **EDTA** – Ethylenediaminetetraacetic Acid (Ácido Etilendiaminotetraacético)
- **EHRA** – European Heart Rhythm Association (Asociación Europea del Ritmo Cardíaco)
- **FFPET** – Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue (Tejidos Fijados en Formol e Incluidos en Parafina)

- **HEK Cells** – Human Embryonic Kidney Cells (Células de Riñón Embrionario Humano)
- **hiPSC** – Human induced Pluripotent Stem Cell (Célula Madre Humana Pluripotente Inducida)
- **HRS** – Heart Rhythm Society (Sociedad del Ritmo Cardíaco)
- **IC** – Insuficiencia Cardíaca
- **KO** – Knockout (Noqueado)
- **LQTS** – Long QT Syndrome (Síndrome de QT Largo)
- **MEA** – Multielectrode Array (Matriz de Multielectrodos)
- **ML** – **Machine Learning** (Aprendizaje Automatizado)
- **MSC** – Muerte Súbita Cardíaca
- **NGS** – Next Generation Sequencing (Secuenciación de Próxima Generación)
- **PA** – Potencial de Acción
- **PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Elementos de Presentación de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis)
- **RCP** – Reanimación Cardiopulmonar
- **RMC** – Resonancia Magnética Cardíaca
- **RNA** – Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucleico)
- **RNA-seq** – RNA Sequencing (Secuenciación de RNA)
- **SADS** – Sudden Arrhythmic Death Síndrome (Síndrome de Muerte Súbita Arrítmica)
- **SMSL** – Síndrome de Muerte Súbita del Lactante
- **SQTS** – Short QT Syndrome (Síndrome de QT Corto)
- **SUDY** – Sudden Unexpected Death in the Young (Muerte Súbita Inexplicable en los Jóvenes)
- **TC** – Tomografía Computarizada
- **TdP** – Torsades de Pointes
- **VUS** – Variants of Uncertain Significance (Variantes de Significado Incierto)
- **WES** – Whole Exome Sequencing (Secuenciación del Exoma Completo)
- **WGS** – Whole Genome Sequencing (Secuenciación del Genoma Completo)
- **WT** – Wild Type (Alelo Silvestre)

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ESTADO ACTUAL	2
1.1.1. CANALOPATÍAS	2
1.1.2. PRINCIPALES CANALOPATÍAS.....	4
1.1.2.1. SÍNDROME DE QT LARGO (LQTS).....	4
1.1.2.2. SÍNDROME DE BRUGADA (BRS)	6
1.1.2.3. TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (CPVT)	7
1.1.2.4. SÍNDROME QT CORTO (SQTS).....	8
1.2. AUTOPSIA MOLECULAR	9
1.2.1. SECUENCIACIÓN SANGER EN LA MSC.....	11
1.2.2. NGS EN LA MSC	14
2. OBJETIVOS	19
3. MATERIAL Y MÉTODOS	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
4.1. Y AHORA, ¿QUÉ?.....	23
4.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....	24
4.3. LIMITACIONES	34
4.4. Y ¿SI PUDIÉRAMOS PREVENIR LA MUERTE SÚBITA? FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.	35
5. CONCLUSIONES	39
6. BIBLIOGRAFÍA	40
7. ANEXOS	1
7.1. TABLAS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	1
7.2. REVISIÓN WEB DE LA SOCIEDAD VASCONAVARRA DE CARDIOLOGÍA	13
7.3. PREMIO A LA MEJOR REVISIÓN WEB DEL CONGRESO DE LA SOCIEDAD VASCONAVARRA DE CARDIOLOGÍA 2021.....	28

RESUMEN

Antecedentes: Los avances en el campo de la genética han servido para desarrollar la denominada autopsia molecular desde Sanger, hasta la Next Generation Sequencing (NGS). Conocemos un entramado de genes que codifican unas proteínas esenciales a la hora de generar el Potencial de Acción (PA) cardiaco correcto. Pero no todo son soluciones. Nos encontramos con obstáculos a la hora de hacer siempre una interpretación clínica coherente de los resultados que ayude clínicamente y que no nos ocasione más problemas de los que pretendemos resolver.

Objetivo principal: Recopilar, revisar y combinar los resultados de estudios publicados sobre el uso de las nuevas plataformas diagnósticas en diferentes probandos clínicos con Variantes de Significado Incierto (VUS) generadas mediante NGS y determinar su utilidad práctica en la canalopatía más frecuente el Síndrome de QT Largo (LQTS).

Material y Métodos: Revisión sistemática de la literatura en la base de datos PubMed de los estudios que utilizan células pluripotenciales humanas y la edición del genoma para analizar VUS.

Resultados. Se revisaron 29 artículos en los que se usan nuevas tecnologías como *human induced Pluripotent Stem Cells* (hiPSCs) y/o la edición del genoma mediante *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR/cas9) con las que se ha podido delinear la patogenicidad de VUS usando **la edición del genoma** para corregir la variante en el gen y normalizándose de este modo el fenotipo celular.

Limitaciones: La inmadurez de las células, la necesidad de modelos 3D (3 Dimensiones), el tiempo de generación.

Conclusiones: hiPSCs y/o CRISPR/cas9 son herramientas muy útiles para predecir in vitro el comportamiento de las VUS. Estas tecnologías junto con el uso de la Inteligencia Artificial (AI) nos permitirá avanzar en la medicina de precisión.

Palabras clave: Muerte Súbita Inexplicable en los Jóvenes, Variantes de Significado Incierto, Secuenciación de Próxima Generación.

Background: Advances in the field of genetics have served to develop the so-called molecular autopsy from Sanger, to the Next Generation Sequencing (NGS). We know that there is a network of genes that encodes proteins that are essential for generating the correct cardiac action potential. Not everything is a solution. We encounter obstacles when it comes to always making a coherent clinical interpretation of the results that help clinically and do not cause more problems than those we are trying to solve.

Main objective: To collect, review and combine the results of published studies on the use of new diagnostic platforms in different clinical probands with Variants of Uncertain Significance (VUS) generated by NGS and to determine their practical utility in the most frequent channelopathy, the Long QT Syndrome (LQTS).

Material and Methods: Systematic literature review in the PubMed database of studies using human pluripotent cells and genome editing to analyze VUS.

Results: 29 articles were reviewed using new technologies such as *human induced Pluripotent Stem Cells* (hiPSCs) and/or genome editing using *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR/cas9) which has made possible to delineate the pathogenicity of VUS using genome editing to correct the variant in the gene and thereby normalizing the cellular phenotype.

Limitations: Immaturity of cells, need for 3D models, generation time.

Conclusions: hiPSCs and/or CRISPR/cas9 are very useful tools for predicting VUS behavior in vitro. These technologies, together with the use of Artificial Intelligence (AI), will allow us to advance in precision medicine.

Key words: Sudden Unexpected Death in the Young, Variants of uncertain significance, Next generation sequencing.

1. INTRODUCCIÓN

Se define como Muerte Súbita aquella que ocurre por causas naturales, de forma inesperada en el tiempo y en su forma de presentación. Es precedida por la pérdida brusca de la consciencia y se produce dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Representa alrededor del 10% de todas las muertes (1). Si es de un miembro joven es una noticia impactante a nivel social y no digamos a nivel familiar o en una comunidad de amigos.

En el 88% de los casos, la muerte súbita se debe a una causa cardíaca y se habla entonces de **MUERTE SÚBITA CARDIACA (MSC)**, en una persona con o sin antecedentes de cardiopatía conocida.

Debido a la naturaleza impredecible, a las dificultades en la identificación y determinación retrospectiva de la etiología, la cuantificación precisa de la carga de morbilidad es difícil. Se estima que hay hasta 5 millones de casos de MSC por año en todo el mundo con una incidencia anual de 50 a 100 por 100.000 en los países occidentales y tasas más bajas en países asiáticos (2). La incidencia media de MSC en jóvenes de los cinco continentes según el trabajo de Couper (3) confirma la existencia de una heterogeneidad y se cifra en 1.7 por 100.000 personas año con un rango desde 0.75 a 11.9 casos por 100.000 personas año. Es mayor en varones. En nuestro País, los estudios de Morentín revelan unos datos de incidencia de muerte súbita en Bizkaia en personas de 1 a 35 años de 2.4 por 100.000 habitantes confirmando un riesgo triplicado en los varones (4).

Entre las personas de 1 a 35 años la MSC está causada a menudo por enfermedades estructurales del corazón (la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho), por miocarditis y por trastornos arritmogénicos primarios (5). Los trastornos arritmogénicos muestran **AUTOPSIAS BLANCAS**, lo que justifica el diagnóstico de **SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA ARRÍTMICA (SADS)** basado en la suposición de que el ritmo cardíaco habitual es sustituido bruscamente por una arritmia ventricular letal. Este fenómeno ocurre hasta en el 40% de las muertes inesperadas en menores de 35 años (6).

La revisión que se realizó para el XXIII de la sociedad Vasco-Navarra de cardiología (**Anexo 2**) que fue premiada (**Anexo 3**) como la mejor revisión web “*SQTL3 y muerte súbita cardiaca en el sueño. ¿la inteligencia artificial nos podría ayudar?*” (7) nos animó a centrar el Trabajo de Fin de Grado en la medicina personalizada, que se basa en la genética y en la implementación progresiva de herramientas de AI.

Los avances en el campo de la genética han servido para desarrollar la denominada autopsia molecular desde la secuenciación de primera generación, también conocida como de Sanger, hasta la NGS. Estas técnicas nos abren una puerta para conocer que existe un entramado de genes que codifican unas proteínas esenciales a la hora de generar el PA cardiaco correcto. No todo son soluciones. También nos encontramos con obstáculos a la hora de hacer siempre una interpretación clínica coherente de los resultados que ayude clínicamente y que no nos ocasione más problemas que los que pretendemos resolver.

A esta cuestión responde este trabajo que pretendemos realizar ¿qué hay más allá de los resultados de la secuenciación de próxima generación? ¿cómo interpretamos las variantes de significado incierto? ¿existe alguna manera para avanzar en este problema? ¿se puede prevenir la MSC? ¿hacia dónde se dirigen las respuestas?

Y ahora, ¿qué?

1.1. ESTADO ACTUAL

1.1.1. Canalopatías

Las canalopatías son enfermedades eléctricas que afectan a los canales iónicos que generan el PA de la célula cardiaca y predisponen a producir arritmias cardiacas. Los canales iónicos son proteínas de membrana que están embebidas en ella y que permiten el paso de iones a través de ellos, con lo que se consigue el cambio de potencial de la célula (6).

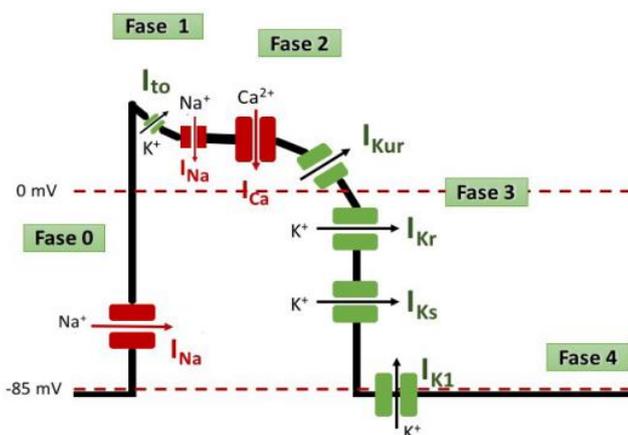
La mayoría ocurren por defecto en los genes que codifican los canales iónicos y como consecuencia modifican la estructura y función del canal correspondiente o bien, por el efecto de ciertos fármacos sobre dichos canales. Según el canal afectado y el tipo de

disfunción del mismo se han identificado distintas enfermedades con diversas manifestaciones clínicas.

El PA celular que impulsa el ciclo cardíaco está formado por una serie específica de corrientes iónicas despolarizantes y repolarizantes mediadas por los canales iónicos. Las alteraciones de cualquiera de estas corrientes y de la disponibilidad de Ca^{2+} libre intracelular hacen que el miocardio sea vulnerable a la taquicardia ventricular polimórfica o a la fibrilación ventricular. Cada canalopatía tiene su propia firma de Electrocardiograma (ECG), su modo típico de presentación y un gen más comúnmente relacionado. La consecuencia final de todas ellas es la posibilidad de que aparezcan arritmias ventriculares malignas y como resultado se produzca una MSC (6).

Los impulsos cardíacos que provocan la contracción miocárdica tienen su origen en el nodo sinoauricular (aurícula derecha). A través de los haces internodales llegan al nodo auriculoventricular, y mediante las fibras de Purkinje se propaga a toda la superficie ventricular. El PA cardíaco (**Figura 1**), que se puede registrar mediante un electrodo intracelular, se correlaciona con una rápida despolarización de la membrana, seguida de la repolarización hasta el potencial de membrana. Los canales (de Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) se pueden abrir o cerrar según el potencial de la célula, lo que genera las diversas fases del PA (8). La generación del PA se traduce en una contracción cardíaca.

Figura 1. Representación de las distintas fases de un PA ventricular y las diversas corrientes iónicas de entrada y salida. Tomado de (9)



De manera general podríamos decir que en las fibras rápidas:

- La **FASE 0**, corresponde a la despolarización mediante APERTURA DE CANALES DE Na^+ . El Na^+ penetra y el potencial de membrana se vuelve más positivo, pasando de -85mV en reposo, a $+40\text{mV}$.
- La **FASE 1**, como tiene muchas cargas positivas en el interior, y LA CÉLULA SIEMPRE TIENDE A VOLVER AL REPOSO, se inicia la repolarización parcial con la corriente I_{to} de potasio (K^+). Este sale de la célula por difusión pasiva, pierde cargas positivas.
- La **FASE 2**, se activan y abren los canales de Ca^{2+} por voltaje, que vuelve o mantiene a la célula positiva y se forma una meseta. Esto es básico para que se produzca la contracción muscular.
- La **FASE 3** corresponde a la repolarización, donde se produce la apertura de canales de K^+ que favorece su salida a través de I_{Ks} , I_{Kr} . Con ello que la célula vuelve al reposo.

¿Qué pasa cuando los canales no funcionan? Lo que ocurre es un desequilibrio de las corrientes y, por lo tanto, un funcionamiento atípico del corazón.

1.1.2. Principales canalopatías

1.1.2.1. Síndrome de QT Largo (LQTS)

Es una enfermedad arritmogénica rara con una prevalencia estimada de aproximadamente 1:2.500 nacimientos (10). Se caracteriza por una alteración en la repolarización. Está retardada. Se traduce en un intervalo QTc prolongado en el ECG de 12 derivaciones en ausencia de cualquier condición específica conocida que lo alargue (con valores de $\text{QTc} > 480 \text{ ms}$) (11), así como en anomalías de la onda T en el ECG (12). Se asocian a taquiarritmias, típicamente la taquicardia ventricular Torsades de Pointes (TdP). La TdP suele ser autoterminante, lo que provoca un síncope, el síntoma más común en individuos con LQTS (12).

Estos eventos cardíacos suelen ocurrir **tras la estimulación adrenérgica** (estímulos auditivos, el ejercicio y el estrés emocional), con menos frecuencia durante el sueño, y normalmente sin previo aviso. En algunos casos, la TdP degenera en fibrilación

ventricular y provoca una parada cardíaca abortada (si el individuo es desfibrilado) o la muerte súbita. Aproximadamente el 50% de los individuos no tratados con una variante patogénica en uno de los genes asociados al LQTS presentan síntomas, normalmente uno o varios síncope. El síncope suele ser precipitado y sin previo aviso, por lo que difiere de los síncope comunes vasovagales y ortostáticos, en las que se producen presíncope y otros síntomas de advertencia. La ausencia de aura, incontinencia y hallazgos postictales ayudan a diferenciar el síncope asociado al LQTS de las convulsiones. Aunque los episodios cardíacos pueden producirse desde la infancia hasta una edad media, son más frecuentes desde la preadolescencia hasta los 20 años.

Algunos tipos de LQTS se asocian a un fenotipo que va más allá de la arritmia cardíaca. Además del intervalo QT prolongado, las asociaciones incluyen:

- **LQTS 7:** Debilidad muscular y dismorfismo facial en el Síndrome de Andersen-Tawil (ATS);
- **LQTS 8:** Sindactilia de los dedos de la mano/pie, malformaciones de la cara y del neurodesarrollo en el síndrome de Timothy;
- La pérdida auditiva neurosensorial profunda en Jervell y Lange-Nielsen.

En el campo forense, el LQTS se ha informado como la principal causa del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) que representa casi 12% de los casos.

Son conocidos diecinueve genes diferentes que codifican proteínas relacionadas con las corrientes de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} causantes del LQTS (11): AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, RYR2, SCN1B, SCN4B, SCN5A, SNTA1 y TRDN.

- El **LQTS 1** está causada por mutaciones de pérdida de función en KCNQ1 (Kv7.1), que codifica la subunidad α del canal de potasio de activación lenta, lo que conduce a una reducción de la corriente I_{Ks} . Los episodios aparecen durante el ejercicio o nadando.
- El **LQTS 2** se asocia a mutaciones de pérdida de función en KCNH2 (Kv11.1) (hERG) y una corriente de potasio de activación rápida reducida I_{Kr} . Los

episodios son típicos durante el sueño/ reposo, tras estímulos auditivos y en mujeres durante el puerperio.

- El **LQTS 3** está causada por mutaciones de ganancia de función en SCN5A (Nav1.5) y un aumento de la corriente I_{Na} durante la meseta y la fase tardía del PA. Los episodios típicos durante sueño/reposo.
- El raro **LQTS 5** se asocia a mutaciones en el KCNE1, que codifica la subunidad β auxiliar del canal I_{Ks} , lo que provoca la pérdida de corriente.

Los genes más comúnmente afectados son: KCNQ1 (35%), KCNH2 (20-25%) y SCN5A (10-15%) (11).

1.1.2.2. Síndrome de Brugada (BrS)

Es una enfermedad arritmogénica hereditaria rara (1/2000 a 1/5.000). Es más frecuente en los países de sur de Asia. El diagnóstico clínico se realiza por una elevación característica del segmento ST > 2 mm en el punto J, seguida de una onda T en al menos una de las derivaciones precordiales derechas (en basal o después de la inducción de bloqueadores de sodio). Esto indica alteraciones de la corriente iónica que conducen a despolarización y/o anomalías de repolarización que dan como resultado arritmias ventriculares (AV) que causan MSC. El signo del ECG puede no estar presente de forma consistente y puede ser desenmascarado por un fármaco de clase Ic (por ejemplo, ajmalina o flecainida). Sin embargo, cuando el ECG es desenmascarado por los fármacos, se requieren criterios clínicos adicionales para el diagnóstico del Síndrome de BrS (6).

Se asocia a un riesgo de arritmias potencialmente letales que **suelen producirse bajo desencadenantes vagales** (por ejemplo, después de comidas y durante la noche) o durante la fiebre. El riesgo de arritmias es mayor en la cuarta y quinta décadas, y los hombres se ven más afectados que las mujeres (6). El BrS presenta un patrón de herencia autosómico dominante, y 24 genes están actualmente asociados con la enfermedad: ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP y TRPM4 (11). El

principal gen afectado es SCN5A, responsable del 25-30% de los pacientes con BrS (11).

1.1.2.3. Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (CPVT)

La presentación típica es la de un niño de entre 4 y 12 años que presenta un síncope repentino relacionado **con el ejercicio** o una parada cardíaca, a menudo relacionada **con la natación**. Tiende a ser peor en los varones. Es mucho más grave que el LQTS. La CPVT es una enfermedad arritmogénica letal rara (1/10.000). El ECG basal de los pacientes con CPVT tiende a ser normal, a veces se puede observar bradicardia y ondas U.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de ejercicio después de excluir una cardiopatía estructural, al detectar contracciones ventriculares prematuras de más de 100 latidos por minuto en la prueba de esfuerzo, que evolucionan hacia una CPVT y, a veces, hacia la clásica "TV bidireccional", que es patognomónica.

Actualmente, ocho genes pueden estar asociados con la CPVT: ANK2, CASQ2, CALM1, CALM2, CALM3, KCNJ2, RYR2 y TRDN (11). Las mutaciones de CPVT provocan una mayor liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico durante la diástole, y la adrenalina estimula una mayor liberación de Ca^{2+} lo que da lugar a un retraso en las despolarizaciones y a una actividad desencadenada.

Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen una mutación en el gen del receptor cardíaco de rianodina cardíaco RyR2 (CPVT 1) (11). Aunque esta mutación es autosómica dominante, los casos que se presentan en la primera infancia suelen ser de novo, lo que refleja la gravedad de esta enfermedad. Las mutaciones son muy penetrantes.

La CPVT 2 es autosómica recesiva y muy infrecuente, causada por mutaciones de calsequestrina (CASQ2). Otros casos raros se han relacionado con otros genes de manejo del Ca^{2+} genes CALM1 (que codifica la calmodulina) y TRDN (que codifica la triadina). Las mutaciones de KCNJ2 y TECRL también se han visto implicadas (6).

En la mayoría de los casos, el fenotipo es severo y complejo, y combina las características de CPVT con otras miocardiopatías.

1.1.2.4. Síndrome QT Corto (SQTS)

El SQTS es la enfermedad hereditaria rara más letal (1/10.000) informada hasta ahora. Se caracteriza por un intervalo QTc corto (<360 ms) sin enfermedad cardíaca estructural evidente.

Se han publicado casos de SQTS en un pequeño número de familias en todo el mundo. Hasta en el 40% de los pacientes, el paro cardíaco es el síntoma más frecuente, seguido de palpitaciones (30%), síncope (25%) y fibrilación auricular (20%). La MSC puede ser la primera manifestación de la enfermedad y puede ocurrir en **situaciones de ruido fuerte o durante el descanso, el ejercicio o la actividad diaria** (11).

El SQTS ha sido diagnosticado mediante estudios patológicos en fetos de pacientes que padecen múltiples muertes intrauterinas en embarazos consecutivos.

Se han asociado seis genes con SQTS (KCNQ1, KCNH2, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2 y CACNA2D1) (11), siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante (13). Las tres primeras codifican canales de K⁺ y se asocian con los subtipos SQTS1, SQTS2 y SQTS3, respectivamente. A diferencia de las variantes de pérdida de función asociadas al LQTS, las variantes causantes del LQTS en KCNH2, KCNQ1 y KCNJ2 conducen a un defecto de ganancia de función del canal de K⁺ afectado. Las mutaciones en los genes de la subunidad del canal de Ca²⁺ de tipo L (CACNA1C, CACNB2 y CACNA2D1) se han descrito en pacientes que se presentan con un QTc más corto de lo normal o un fenotipo superpuesto que combina un QTc abreviado y un fenotipo de ECG de BrS, aunque las pruebas de su causalidad son limitadas. Se espera que estas mutaciones provoquen una pérdida de la función del canal, con lo que también se acorta el PA.

1.2. AUTOPSIA MOLECULAR

Previo a la realización de una autopsia molecular es importante recoger los siguientes datos para completar la investigación de la MSC:

Historia personal y familiar: La historia clínica es la base esencial del abordaje del estudio de una muerte súbita que guiará la interpretación de otras tecnologías diagnósticas. Debe centrarse tanto en el probando como en la familia. Han de ser estudiados por un **equipo multidisciplinar** dentro de un programa de trastornos genéticos cardiovasculares con personal médico, genetistas y atención psicológica adecuado (14). En ella deben de constar la edad, momento de la muerte, detallada historia médica y de medicación previa, así como síntomas previos relevantes del probando. Los hallazgos no cardíacos pueden ser también relevantes: los relatos de los testigos sobre los acontecimientos que se produjeron antes del colapso y durante los intentos de reanimación.

Investigaciones premórbidas: Se basan en recopilar los datos precedentes a la muerte (14): Si existe monitorización ambulatoria del ECG, si se produjo un síncope (es un síntoma clínico centinela y aporta información útil en particular), el desencadenante de dicho síncope en caso de haberlo, existencia de ecocardiografía transtorácica, Tomografía Computarizada (TC) cardíaca o una Resonancia Magnética Cardíaca (RMC). En tal caso un examen detallado puede indicar una cardiomiopatía arritmogénica. En caso de haberse tomado una muestra de sangre u otro tejido antes de la MSC, ésta puede ser una fuente de ADN si no existiese recogida postmortem de tejido. Los hallazgos neurológicos, tales como el retraso del desarrollo o convulsiones sospechosas de epilepsia en vida, pueden contribuir al diagnóstico de una canalopatía cardíaca, como la CTVP o el LQTS. Si un paciente con MSC tiene implantado un Desfibrilador Automático Implantable (DAI), el examen postmortem del DAI es útil para determinar la causa y el momento de la MSC.

Examen postmortem - examen y diagnóstico por imagen: La autopsia debe ser exhaustiva, examinando todos los órganos y ha de ser realizada con un método sistemático y objetivo, centrándose en la estandarización de los informes. Los casos deben derivarse a un patólogo cardíaco cuando se sospeche una causa cardíaca. El diagnóstico por imagen incluye radiografías y fotografías. La fotografía es útil para

documentar las características sindrómicas y resaltar patología individual de los órganos. El TC postmortem y la RM han demostrado ser útiles, pero no están disponibles universalmente.

La *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (15) realizó entre el 16 de enero y el 23 de febrero del año 2021 una encuesta para conocer la práctica actual para la investigación de la Muerte Súbita Inexplicable en los Jóvenes (SUDY) entre 24 países europeos. Hubo 81 centros encuestados. El cuestionario constaba de 21 preguntas. Se realizó una autopsia en el 43% de los casos de SUDY, el examen macroscópico del cuerpo y todos los órganos se completaron en el 71% de los casos, se realizó un examen cardíaco experto en el 32%, se solicitaron pruebas genéticas post-mortem en el 37% de los casos de SADS, el apoyo psicológico y el asesoramiento en duelo para las familias de SADS/SUDY estuvo disponible para <50% de participantes, el electrocardiograma (ECG) y la ecocardiografía se emplearon en gran medida para investigar familiares de SADS, no así pruebas de provocación con ECG de esfuerzo, fármacos bloqueantes de canales de sodio y/o epinefrina y pruebas genéticas. En definitiva, la encuesta destacó por una heterogeneidad significativa en la prestación de servicios y una adherencia variable a las recomendaciones actuales para la investigación de SUDY.

Cuando hablamos de "**autopsia molecular**" nos referimos a los procedimientos genéticos post-mortem que se realizan sobre el DNA extraído de la sangre o de los tejidos de la autopsia para detectar una causa genética responsable de una MSC (14). Muchas autopsias pueden ser negativas, blancas o no concluyentes, e incluso encontrar Variantes genéticas de Significado Desconocido (VUS) pese a que utilicemos tecnologías avanzadas de secuenciación (16) (17) (18).

El documento de consenso de la HRS/EHRA sobre pruebas genéticas para canalopatías y cardiomiopatías, así como el documento de consenso de la HRS/Sociedad del Ritmo Cardíaco de Asia Pacífico (APHRS) sobre la investigación de fallecidos con MSC y pacientes con parada cardíaca súbita recomienda la recogida de las siguientes muestras aptas para el análisis genético de DNA: 5-10 mL de sangre total en un tubo de Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA), una tarjeta de manchas

de sangre o una muestra congelada de corazón, hígado o médula ósea o bazo. Se almacenan refrigeradas (<4 semanas) o congeladas a -20 °C a -80 °C (>4 semanas) para no comprometer la integridad del DNA. Las muestras de Tejido Fijadas en Formol e Incluidas en arafina (FFPET) son ampliamente accesibles, y son una alternativa valiosa, aunque el proceso de fijación con formalina altera el DNA mediante el entrecruzamiento y la degradación en fragmentos de una longitud media de ~150 pb. La secuenciación Sanger, que se basa en una longitud de lectura >250 pb, es, por tanto, difícil de realizar en DNA derivado de FFPET. La NGS, gracias a su menor longitud de longitud de lectura, puede superar estas limitaciones (14).

Es importante relacionar la variante genética identificada con el fenotipo del fallecido y estudiar la segregación de la variante dentro de la familia para establecer una asociación genotipo-fenotipo definida. La correlación genotipo-fenotipo se complica cuando algunos fenotipos no se manifiestan en todos los individuos portadores de la misma mutación genética (penetrancia incompleta), y cuando el tipo y la gravedad de los fenotipos varían entre los individuos con genotipo positivo (expresividad variable) (19). Por ello como parte de la evaluación familiar, se recomienda un pedigrí de tres generaciones (como mínimo).

1.2.1. Secuenciación Sanger en la MSC

Las tecnologías de secuenciación de primera generación están representadas principalmente por la secuenciación Sanger, que utiliza cebadores de oligonucleótidos para buscar regiones de DNA específicas y previamente conocidas (16). Se compara el electroferograma del paciente con uno de control. Ha sido el estándar de oro para la investigación genética durante casi 3 décadas. A pesar de su simplicidad y precisión, tiene un alto coste por muestra y permite la secuenciación de un fragmento de ADN a la vez; lo que conlleva pérdida de información sobre otros posibles genes causantes de enfermedades o modificadores de genes, y se traduce en un bajo "*rendimiento diagnóstico*" general (es decir, de baja eficiencia). Además, es poco aplicable para el cribado genético a gran escala (16).

Los resultados más relevantes de los estudios más citados en la bibliografía se muestran en la **Tabla 1** donde se recogen los genes detectados, las canalopatías

implicadas, el número de casos estudiados en cada serie, la edad, así como hallazgos destacables por los autores. Cabe resaltar que la mayoría de ellos hacen referencia al rendimiento de la prueba en la detección de la causa de la MSC de las canalopatías.

Tabla 1. Trabajos relevantes de la secuenciación de primera generación de Sanger. En la columna de genes se encuentran en negrita los genes implicados en las patologías y entre corchetes el número de casos.

Autor	Canalopatías	Genes	n/MS	Edad	Rendimiento	Hallazgos destacables
Ackerman (1999) (20)	LQTS	KCNQ1 [1]	1/1	19	100%	Primer estudio
Chugh (2004) (21)	LQTS	KCNQ1, KCNH2 [2], SCN5A, KCNE1 y KCNE2	2/12	>=20	17%	
Di Paolo (2004) (22)	LQTS	KCNQ1 [2]	2/10	13-29	20%	
Doolan (2004) (23)	LQTS	KCNQ1, SCN5A	0/59	1-35	0%	Formol
Tester (2007) (24)	LQTS - CPVT 1	KCNQ1 [5], KCNH2 [3], SCN5A [2], KCNE1, KCNE2 y RYR2 [7]	17/49	1-43	35%	Canalopatía/sexo
Creighton (2006) (25)	LQTS - CPVT 1	KVLQT1 [1], HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2 y RYR2 [3]	4/14	1-43	29%	Tejidos congelados
Nishio (2006) (26)	CPTV 1	KCNQ1 [1], KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 y RYR2 [3]	4/17	2-42	11%	
Tester (2012) (17)	LQTS - CPVT 1	KCNQ1 [11], KCNH2 [6], SCN5A [6], KCNE1, KCNE2 [2] y RYR2 [20]	45/173	1-69	27%	Rendimiento mujeres > hombres
Gladding (2010) (23)	LQTS	KCNQ1 [2], KCNH2 [2], SCN5A, KCNE1 [2], KCNE2	6/19	2-39	21%	DNA sangre prueba Guthrie. VUS 2

Skinner (2011) (23)	LQTS	KCNQ1 [1], KCNH2 [1] SCN5A [1], KCNE1 [2], KCNE2	5/33	1-40	15%	
------------------------	------	--	------	------	-----	--

La serie de Tester es la más amplia de autopsias moleculares con secuenciación genética (173 casos de LQTS y un análisis específico del gen RYR2) (17). El rendimiento fue de un 27% al identificar 45 mutaciones patogénicas putativas. Las mujeres mostraron un mayor rendimiento que los varones (38,8% frente a 17,9%) y en ellas la mutación se asociaba al LQTS, mientras que los varones positivos la mutación tenían más probabilidades de estar asociada al CPVT 1. El esfuerzo (34,8%) y el sueño (18,6%) fueron también factores desencadenantes importantes. Además, se descubrió que el 40,5% de los casos (70/173) tenían antecedentes personales o familiares positivos de síncope, convulsiones, paro cardíaco, casi ahogamiento o ahogamiento inexplicable (en un miembro de la familia) o un intervalo QT prolongado conocido.

Muchos de los estudios moleculares realizados se han basado en FFPET y se cree que es menos fiable para la obtención de resultado. Así, el estudio de Doolan (23) no encontró ninguna mutación patológica putativa en una serie de 59 casos de muerte súbita cuando se utilizó DNA extraído de FFPET. También se ha utilizado ADN de la sangre de la prueba de talón de Guthrie con buenos resultados por el equipo de Gladding (23).

Estos estudios demostraron que una proporción significativa de MSC deriva de arritmias mortales causadas por una canalopatía y que el rendimiento de la detección de mutaciones fue muy variable por una importante heterogeneidad en cuanto a la población examinada, a la fuente de DNA (sangre frente a tejido embebido en parafina), el número de genes analizados y los criterios de atribución de la patogenicidad de las variantes.

La evidencia del conjunto de estudios publicados lleva a elaborar un documento de consenso de la Sociedad del Ritmo Cardíaco y la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (HRS/EHRA) sobre las pruebas genéticas para las cardiomiopatías y

canalopatías. Determina las pruebas genéticas que se han de realizar para esclarecer la causa de la muerte y facilitar el cribado de los familiares potencialmente en riesgo, especialmente cuando se sospecha de LQTS o CPVT (clase IIb, nivel de evidencia C), siendo los genes a estudiar obligatoriamente: KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, RYR2 y SCN5A (27).

1.2.2. NGS en la MSC

Las tecnologías de secuenciación masiva en paralelo, más conocidas como NGS (18), han sido diseñadas para superar las barreras de la secuenciación de primera generación. Analiza simultáneamente millones de pequeños fragmentos de polinucleótidos de 50 a 250 Pares de Bases (bp), llamados "*lecturas cortas*", lo que permite una secuenciación de alto rendimiento. Este proceso es muy rápido y rentable, ya que permite secuenciar todo el genoma en pocos días utilizando sólo una cantidad limitada de DNA. La tecnología NGS proporciona datos precisos y fiables para la mayor parte del genoma y ha sido ampliamente validada frente a la secuenciación Sanger.

El diseño de una NGS se puede dirigir: a un panel de genes restringido, al exoma completo (WES), al genoma completo (WGS), incluso la secuenciación del RNA (RNA-seq):

Los paneles de genes pueden abarcar desde decenas hasta miles de genes y son la prueba preferida cuando se sospecha de una enfermedad específica o de un grupo de enfermedades. Pretende maximizar la sensibilidad, la especificidad y la cobertura de los genes seleccionados, por lo que suele tener un mayor rendimiento diagnóstico que el WES o el WGS. Los estudios sobre la MSC suelen incluir genes asociados tanto a canalopatías como a cardiomiopatías. El coste de un panel de genes es variable dependiendo de la personalización, pero suele ser menor que el de WES.

El WES examina todos los ~22.000 genes codificadores de proteínas conocidos, que constituyen el 1-2% de todo el genoma. El WES se emplea para las pruebas genéticas de fenotipos con un amplio diagnóstico diferencial o como prueba de segunda línea cuando los paneles genéticos dirigidos no han sido concluyentes.

La WGS cubre una gran parte de todo el genoma. Proporciona información sobre las regiones reguladoras, intrónicas e intergénicas. Las indicaciones de uso de la WGS son

similares a las de la WES. La secuenciación del DNA es más uniforme que la WES, pero la gran cantidad de datos que proporciona limita su aplicabilidad debido a los problemas de almacenamiento y análisis. La WGS también tiene un coste más elevado que la WES o los paneles de genes.

La RNA-seq proporciona información sobre transcritos de RNA específicos o incluso sobre todo el transcriptoma.

La NGS proporciona un gran número de variantes que necesitan ser filtradas y priorizadas para su interpretación clínica. Las “*variantes*” surgen al identificar desajustes entre el genoma de referencia y las lecturas alineadas sobre él. Son necesarias varias herramientas bioinformáticas para un análisis de varios pasos (16). Hay herramientas estadísticas específicas dedicadas a “*filtrar*” las variantes en función de la probabilidad de que un desajuste detectado represente una verdadera variante genética o un error técnico. Esto es la “*filtración técnica*”. Tras ella las variantes deben someterse a una “*filtración biológica*”. Las variantes raras deben diferenciarse de gran número de mutaciones sin sentido sin relevancia biológica presente en la población general, descrita como “*ruido de fondo*”. Finalmente, otro criterio biológico importante es el impacto de la proteína mutada. Existen numerosos enfoques para priorizar las variantes, y se han publicado directrices para estandarizar este proceso por el American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) que recomienda el uso de una terminología estándar para clasificar las variantes: ‘*patogénicas*’, ‘*probablemente patogénicas*’, ‘*probablemente benigna*’, ‘*benigna*’ y ‘*variante de significado desconocido*’ (VUS).

Los resultados obtenidos tras la realización de técnicas de NGS (24) se muestran en la **Tabla 2**. Se recogen los trabajos más relevantes mencionados en la literatura, la tecnología empleada y número de genes estudiados, número de casos estudiados, el rendimiento y número de VUS, así como observaciones importantes.

Tabla 2. Trabajos relevantes de NGS mencionados en la literatura.

Referencia	Tecnología	MSC estudiados	Rendimiento	VUS	Observaciones
Bagnall R 2014 (16)	WES	28		3	
Bagnall R 2016 (5)	Panel (69-98-101 genes) /WES	51/62	27%		
Hata 2016 (16)	Panel (70 genes)	25		3	5 variantes conocidas, 10 analizadas <i>in silico</i> : alto riesgo. No aplicable un gen una enfermedad
Ripoll-Vera 2021 (28)	194-380 genes	62	30.6%	34%	
Nunn LM 2016 (29)	WES (135 genes)	59	29%	19 (34%)	
Hertz 2016 (16)	Panel (100 genes)	52		15 (29%)	Cardiomiopatía canalopatía
Dewar 2017 (16)	71 genes	191		36 (18,9%)	
Lahrouchi (30)	77 genes	302	13%	42%	Genes LQTS y CPVT y genes relacionados con cardiomiopatía

La introducción de la NGS pretende superar los límites de la secuenciación de primera generación y reducir significativamente el coste de las pruebas genéticas. Por otra parte, nos encontramos con que se generan una enorme cantidad de datos bioinformáticos y por lo tanto se obtienen múltiples variantes genéticas. Además, la interpretación de cualquier información genética debe ser cuidadosamente evaluada y puesta en el contexto del paciente/familia que se está examinando. Esto es especialmente importante si tenemos en cuenta que nuestra capacidad para evaluar la patogenicidad de variantes inespecíficas es muy limitada.

Uno de los artículos con más casos de MSC analizados mediante esta tecnología es el publicado por Lahrouchi (n=302) emplearon un panel de 77 genes (30). 40 sujetos (13%) portaban una mutación patógena o probablemente patógena, mientras que el 42% portaba una VUS. La mayoría de las mutaciones implicaron genes asociados con LQTS y CPVT, pero también estaban representados los genes relacionados con miocardiopatías. Los mismos resultados se obtienen en otros trabajos realizados por Dewar, así como Ripoll-Vera (28) entre otros, donde se incrementa el número de VUS que pueden llegar hasta el 30%. También, gracias a la secuenciación masiva el trabajo de Hata (16) encuentra variantes raras combinadas, es decir, varios sujetos presentaban tres o más variantes. Se da un paso más, la noción de un gen - una enfermedad no debería de aplicarse a todos los casos de MSC, sino que puede resultar de la interacción de múltiples mutaciones.

En comparación con la autopsia molecular basada en la secuenciación Sanger, los estudios de NGS han puesto de relieve que los genes de las cardiomiopatías pueden desempeñar un papel en algunos casos de MSC, especialmente en presencia de sutiles anomalías cardíacas no diagnósticas, incluso en su ausencia. Se puede observar también que, aunque los trabajos presentan tasas de detección de mutaciones variables, este dato no es siempre comparable por la heterogeneidad de los genes examinados, los casos analizados y los métodos empleados para la priorización de variantes. Sí se puede afirmar en cambio, que la NGS ha mejorado ligeramente el rendimiento diagnóstico global de la MSC (de media, del 20% a casi el 35%), sobre todo debido al importante papel que siguen desempeñando los 5 genes más comunes relacionados con las canalopatías (KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, RYR2 y SCN5A), que deben ser analizados en todos los casos de MSC. Además, con el creciente número de genes analizados, la mayoría de las variantes adicionales identificadas tienden a ser VUS.

La **reclasificación de VUS** es la clave para mejorar significativamente el rendimiento diagnóstico de la autopsia molecular NGS. Shank (31) considera que hasta el 10% de las variantes publicadas como mutaciones asociadas al LQTS pueden ser clasificadas incorrectamente y puede llegar hasta un 30% en todas las enfermedades causadas por variantes. Campuzano (32) reevaluó 17 casos de MSC diagnosticados antes de 2010 de síndromes arritmogénicos heredados, encontrando que más del 70% de las variantes

raras asociadas a estas condiciones habían cambiado su clasificación. Otros autores como Sarquella-Brugada (33) observó que en cinco años hasta un 18.36% de las variantes raras asociadas con canalopatías habían sido reclasificadas, lo que sugiere que debe ser el tiempo potencial para el reanálisis de las variantes raras asociadas a las principales canalopatías como lo avalan los criterios actuales del ACMG. Si existen cambios significativos en la clasificación, el cardiólogo debe informar rápidamente a los pacientes interesados y, si fuese preciso, modificar el enfoque terapéutico.

El trabajo de Ackerman va mucho más allá (34) acuñando el término de “*purgatorio genético*”. El médico y el paciente/familia están atrapados en un lugar que denomina purgatorio genético y es donde se producen muchas torpezas con respecto a la interpretación del resultado. En efecto, el purgatorio genético es un lugar real y da miedo y en palabras de Peter Schwartz, confirma a Ackerman “***this is not genetic purgatory, this is one hell of a situation***” ya que una mala interpretación puede conllevar situaciones dramáticas clínicamente. Alerta de la importancia de considerar al fenotipo como el rey, y el genotipo como la reina: “*Sino está seguro del fenotipo no vaya a buscar el genotipo*”.

2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** fue recopilar, revisar y combinar los resultados de estudios publicados sobre el uso de las nuevas plataformas diagnósticas como las human induced Pluripotent Stem Cells (hiPSCs) y/o la edición del genoma mediante Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR/cas9) en diferentes probandos clínicos con Variantes de Significado Incierto (VUS) obtenidas mediante las técnicas de secuenciación y describir su posible utilidad práctica.

Para ello llevamos a cabo **una revisión sistemática de la literatura** del uso de estas técnicas centrándonos en la canalopatía más frecuente: el Síndrome del QT Largo (LQTS).

El **objetivo secundario** conocer los pasos dados en la AI para prevenir la MSC.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Previa a la revisión sistemática, objetivo específico de nuestro estudio, se realizaron búsquedas bibliográficas de revisiones recientes en relación con la epidemiología de la muerte súbita arritmogénica, las canalopatías, su diagnóstico (autopsia molecular), y uso de la AI en predicción y prevención de muerte súbita por canalopatías.

Revisión sistemática:

1. La estrategia de búsqueda:

La revisión sistemática se generó en la base de datos PubMed utilizando los siguientes descriptores:

Induced pluripotent stem cell long QT syndrome

("induced pluripotent stem cells"[MeSH Terms] OR ("induced"[All Fields] AND "pluripotent"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "induced pluripotent stem cells"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "pluripotent"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "induced pluripotent stem cell"[All Fields]) AND ("long qt syndrome"[MeSH Terms] OR ("long"[All Fields] AND "qt"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "long qt syndrome"[All Fields])

Genome editing induced pluripotent stem cell long QT syndrome

"gene editing"[MeSH Terms] OR ("gene"[All Fields] AND "editing"[All Fields]) OR "gene editing"[All Fields] OR ("genome"[All Fields] AND "editing"[All Fields]) OR "genome editing"[All Fields]) AND ("induced pluripotent stem cells"[MeSH Terms] OR ("induced"[All Fields] AND "pluripotent"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "induced pluripotent stem cells"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "pluripotent"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "induced pluripotent stem cell"[All Fields]) AND ("long qt syndrome"[MeSH Terms] OR ("long"[All Fields] AND "qt"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "long qt syndrome"[All Fields]).

2. Los criterios de inclusión y exclusión:

No se aplicaron restricciones de búsqueda en las fechas de publicación, y se incluyeron todos los artículos hasta el 7 de enero de 2022. Se incluyeron para un análisis posterior si cumplían ciertos criterios, a saber: los artículos originales de investigación y los informes de casos, excluyendo las revisiones, editoriales y/o los artículos de opinión. Tampoco se incluyeron los artículos relacionados con el desarrollo y/o la optimización de métodos moleculares, la generación de líneas celulares específicas, los trabajos dirigidos a experimentar únicamente con fármacos y los artículos para conocer el mecanismo de generación de arritmias. Los idiomas incluidos en la búsqueda fueron el inglés y el alemán. Solo se aceptaron los artículos con texto completo y en algún caso obtenido este mediante la página web <https://sci-hub.mkksa.top/>. No se incluyeron estudios de fetos. Se examinó la relevancia de todos los artículos resultantes de la búsqueda mediante la lectura del título y del resumen.

3. Extracción y síntesis de la información.

Para la extracción sistemática de la información de los artículos incluidos en el estudio, se elaboró una ficha para cada uno de ellos que contenían las siguientes variables: Tipo de LQTS, referencia, año, país, sexo, edad del paciente probando, número de afectados, gen causal, fenotipo celular, efecto en los canales iónicos, aproximación experimental, célula a partir de la que se generó la hiPSC, y observaciones.

4. Evaluación de la calidad de los estudios.

Para evaluar la calidad de los estudios fundamentalmente en la metodología empleada, los resultados principales, las limitaciones y las conclusiones se usaron los ítems de la declaración **PRISMA** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

5. Análisis de variables.

Se realizó un **análisis cuantitativo** de las siguientes variables: tipo de LQTS, las revistas con más publicaciones, así como el país. También se determinó la edad y sexo de los probandos y la célula a partir de la que se generó la célula pluripotencial. También se clasificaron los estudios según la similitud de los resultados o técnicas

específicas usadas que nos sirvió para realizar la discusión y determinar más fácilmente las conclusiones.

4. RESULTADOS y DISCUSIÓN

4.1. Y AHORA, ¿QUÉ?

Debido a todo lo mencionado existe una gran necesidad de mejorar las plataformas de diagnóstico, y a poder ser que éstas sean de origen humano, y que puedan validar el significado funcional de las variantes genéticas y evaluar con precisión las respuestas a los agentes terapéuticos.

Los cardiomiocitos (CM) humanos nativos son ideales para estudiar los mecanismos moleculares asociados a las anomalías de los canales iónicos cardiacos. Sin embargo, la obtención de tejido cardíaco de los pacientes no sólo es muy invasiva y engorrosa, sino que además no es fácil mantener estas células en cultivo a largo plazo. Por ello, la mayoría de los estudios funcionales sobre mutaciones específicas se han basado en la sobreexpresión de los canales mutados en sistemas de expresión heterólogos, como ovocitos de *Xenopus*, Células de Riñón Embrionario Humano (HEK) y Células de Ovario de Hámster Chino (CHO).

Los recientes avances en las plataformas con hiPSCs que se generaron originalmente en el año 2007 han permitido un amplio conocimiento de las canalopatías modelando estos síndromes *in vitro*. Se consigue la representación de un paciente a nivel individual en una placa, aportando un conocimiento clave de las variantes detectadas y dirigiéndonos hacia la medicina de precisión o medicina personalizada. Para crear hiPSCs, las células somáticas pueden obtenerse del cabello, la sangre, la piel, la grasa, la orina o la mucosa oral del paciente. Luego se reprograma a un estado pluripotente mediante la introducción de genes asociados a la pluripotencia. Las hiPSCs resultantes se diferencian a continuación en cardiomiocitos utilizando una serie de estrategias. Después de aproximadamente 8-12 días, suelen aparecer grupos de células latentes que, tras su maduración en cultivo, pueden disociarse enzimáticamente en cardiomiocitos individuales para el análisis molecular y funcional.

La metodología usada para el análisis funcional de los cardiomiocitos hiPSCs es la siguiente:

La técnica de **patch clamp** es el estándar de oro para medir el PA de las hiPSCs-CMs (35).

Multielectrode Array / Matriz de Multielectrodos (MEA). Método no invasivo que permite realizar mediciones a largo plazo de señales de potencial de monocapas de hiPSCs-CMs.

Fluorescence Imaging / Imágenes de fluorescencia. Método no invasivo para medir las fluctuaciones de iones intracelulares y los cambios de voltaje mediante tintes sensibles al Ca^{2+} .

Impedancia. La impedancia es una medida indirecta de la contractilidad no invasivo, y de alto rendimiento. El desplazamiento mecánico de las células durante la contracción del cardiomiocito se mide como variaciones en la impedancia (equivalente a la resistencia en un circuito de corriente continua) que se correlaciona directamente con la frecuencia de latido.

Si a esto le sumamos el auge de las actuales tecnologías de edición del genoma basadas en nucleasas programables CRISPR/cas9 se consigue mejorar la capacidad para realizar modificaciones precisas en los genomas de células eucariotas, incluidas las hiPSCs. Estas enzimas permiten la edición precisa del genoma mediante la creación de rupturas de doble cadena de DNA en loci genómicos.

4.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Con los descriptores (A) *induced pluripotent stem cell long QT syndrome* obtuvimos n= 241 artículos en el periodo 2009-2022. Eran artículos de revisión n=35 y editoriales n=12. Procedimos a revisar el título y el resumen de n=194. Eliminamos artículos de generación de líneas celulares (n=29), experimentación exclusivamente con fármacos n=27, trabajos con fetos (n=1). Tras este cribado nos quedamos con n=137. Cribamos nuevamente (n=109) por no estar relacionados estrictamente con el tema. El total de artículos fueron n= 28.

Con los descriptores (B) *genome editing induced pluripotent stem cell long QT syndrome* obtuvimos n=18 artículos en el periodo 2009-2022. Eran artículos de

Los n=29 artículos objeto de la revisión sistemática se encuentran en la **Tabla 3** según año de publicación:

Tabla 3. Recoge los 29 artículos de la revisión sistemática

Autor	Revista	Referencia
Pierre M,	Sci Rep. 2021	(36)
Zhao Y,	Medicine (Baltimore). 2021	(37)
Ye D,	Int J Cardiol. 2020	(38)
Shah D,	Cells. 2020	(39)
Mesquita FCP,	Sci Rep. 2019	(40)
Chavali NV,	Heart Rhythm. 2019	(41)
Yoshinaga D,	Epub. 2019	(42)
Estes SI,	Circ Genom Precis Med. 2019	(43)
Wang Z,	Epub. 2019	(44)
Wuriyanghai Y,	Heart Rhythm. 2018	(45)
Garg P,	J Am Coll Cardiol. 2018	(35)
Chai S,	J Clin Invest. 2018	(46)
Gélinas R,	Circ Cardiovasc Genet. 2017	(47)
Mura M,	Int J Cardiol. 2017	(48)
Yamamoto Y,	Hum Mol Genet. 2017	(49)
Rocchetti M,	Cardiovasc Res. 2017	(50)
Pipilas DC,	Heart Rhythm. 2016	(51)
Sogo T,	Regen Ther. 2016	(52)
Malan D,	Basic Res Cardiol. 2016	(53)
Jouni M,	J Am Heart Assoc. 2015	(54)
Ma D,	Stem Cell Res Ther. 2015	(55)
Matsa E,	PLoS One. 2013	(56)

Bellin M,	EMBO J. 2013	(57)
Ma D,	Cardiovasc Res. 2012	(58)
Fatima,	PLos One. 2013	(59)
Egashira,	Cardiovasc Res. 2012	(60)
Lahti AL,	Dis Model Mech. 2012	(61)
Itzhaki I,	Nature. 2011	(62)
Moretti A,	N Engl J Med. 2010	(63)

Los resultados de la revisión sistemática se recogen en el **Anexo** con las siguientes variables: Tipo de LQTS, referencia, país, sexo, edad del paciente probando, número de afectados, gen causal, fenotipo celular, efecto en los canales iónicos, aproximación experimental y célula a partir de la que se generó la hiPSC.

Los años con más publicaciones fueron el 2019 (n=6) (20.69%), 2017 (n=5) (17.24%), y 2013 (n=3) (10.34%) **Figura 3**. Los artículos fueron publicados en 22 revistas diferentes. La mayoría publicaron un solo artículo, salvo Int J Cardiol (n=3), Heart Rhythm (n=3), Cardiovasc Res. (n=2) y Stem Cell Res Ther. (n=2). Los artículos representan una cohorte de 13 países, para determinar el origen de los artículos únicamente se consideró al primer autor siendo USA el que más artículos publica (n=6) en global. Son trabajos europeos (Alemania, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, incluyendo UK) n = 10, americanos (Canadá, USA y Brasil) n= 9, asiáticos (Japón, China y Singapur) n= 9 e israelíes n=1 **Figura 4**. Los probandos de los estudios fueron n=21 hombres (56.76%) y n=16 mujeres (43.24%). La edad media fue de 26.29 años con una mediana de 22 y una moda de 13. Edad mínima cero años y máxima de 61 años. Los trabajos más frecuentes, estudiaron el LQTS 2 (n=12) (36.36%), luego el LQTS 1 (n=8) (24.24%) y el LQTS 3 (n=5) (15.15%), LQTS 7 (n=1) (3.03%), LQTS 8 (n=2) (6.06%) y LQTS 14, 15 (n=4) (12.12%) **Figura 5**. Las mutaciones más estudiadas fueron las presentes en los genes KCNQ2 (n=11), KCNQ1 (n=8), SCN5A (n=4) siendo la mayoría de tipo missense. Los canales iónicos alterados en LQTS1 son I_{Kr} , I_{Ks} en LQTS 2 y I_{Na} en LQTS 3. La tecnología para la edición y corrección del

genoma CRISPR/cas9 se utilizó en n=8 trabajos, en n=1 se realizó por recombinación homóloga y en otro caso se consiguió mediante iRNA.

Figura 3: Distribución de las publicaciones por año.

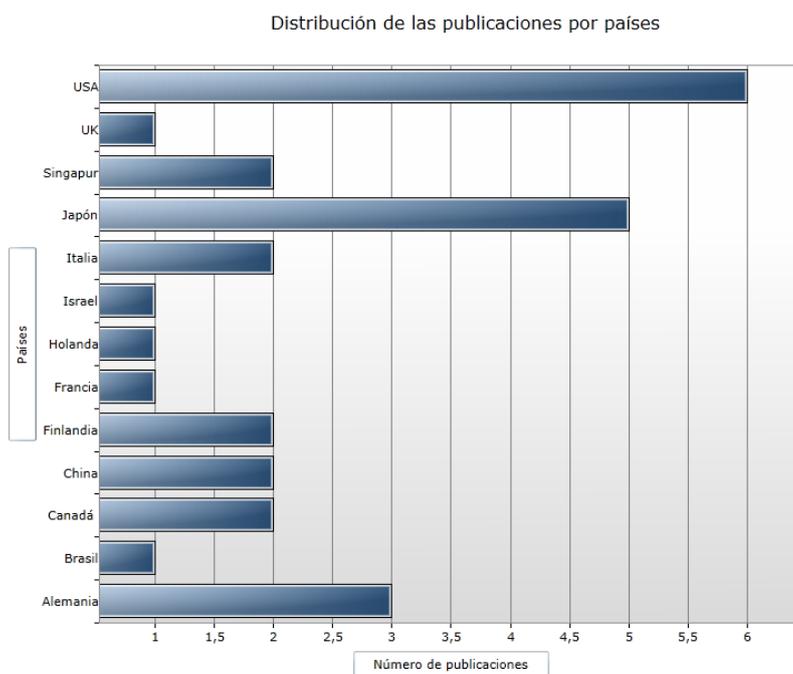


Figura 4: Distribución de las publicaciones por país de origen del primer autor.

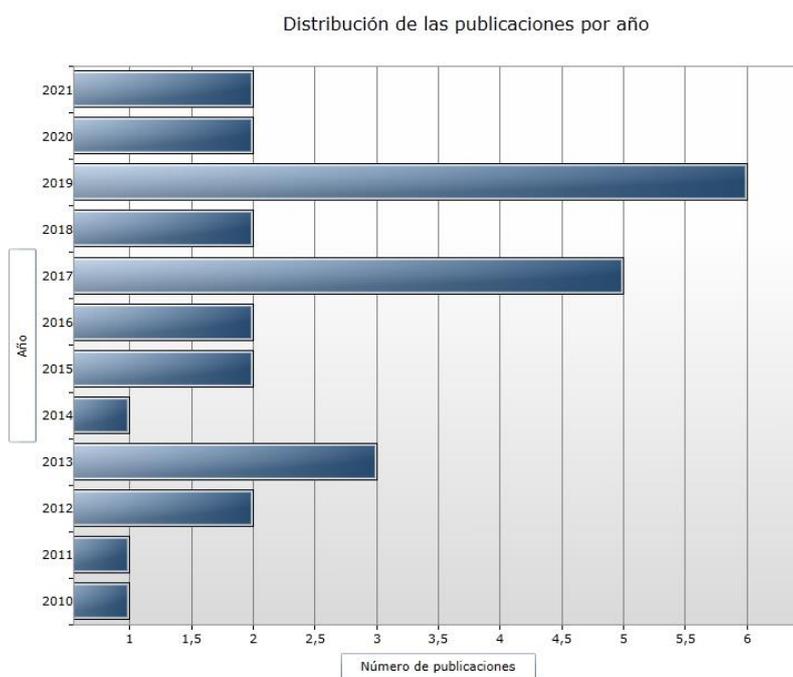
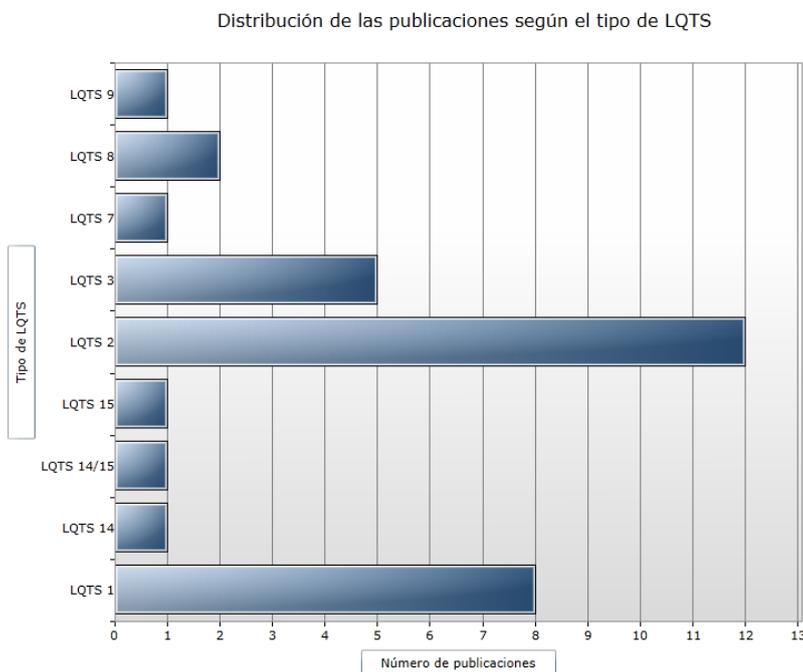


Figura 5: Publicaciones por Tipo de LQTS.



El primer estudio que usó el modelo hiPSCs-CMs se realizó por Moretti (63). Lo empleó en dos miembros de una familia con LQTS 1 portadores de la mutación missense R190Q en el gen *KCNQ1*. En consecuencia, **las células enfermas mostraron *in vitro* el fenotipo distintivo del LQTS**, caracterizado por una prolongación del PA, así como una alteración de la cinética de los canales I_{Ks} . En esta misma línea y entre otros, mencionaré los trabajos de Ma (55) quien obtuvo hiPSCs-CMs de un paciente con LQTS1 que presentaba una mutación diferente de *KCNQ1* (exón 7 del) y demostró que las hiPSCs-CMs específicas del paciente reproducían fielmente el fenotipo clínico. Egashira (60) generó una hiPSC-CM a partir de un paciente con LQTS esporádico con una mutación 1893delC en el gen *KCNQ*. Igualmente, los registros obtenidos mediante MEA revelaron PA marcadamente prolongada. Trabajos similares se observan en la patología más común del LQTS como es el tipo 2 realizados por Itzhaki (62) Matsa (56) y Lathi (61) y Mura (48) entre otros, quien afirma que esta tecnología sirve para una más refinada caracterización de la enfermedad y un manejo más personalizado, y los trabajos de Ma (58) y Malan (53) en relación con LQTS 3. De modo similar Pipilas (51) mediante el modelo de hiPSCs

demuestra el papel de dos nuevas mutaciones en la alteración de los canales del Ca^{2+} , al igual que Rochetti (50).

La mayoría de las **células del probando** que sirvieron para generar las hiPSCs fueron los fibroblastos dérmicos (n=19) seguido de las células mononucleares de sangre periférica (n=8) quedando validadas para su uso clínico. Las células derivadas del epitelio urinario son usadas en el trabajo de Jouni (54) con resultados óptimos. En el trabajo de Wang (64) se usan células del epitelio urinario para generar la hiPSCs y también se estudia la mutación splicing del probando en linfocitos pues es la célula recomendada para este tipo de mutación. Las conclusiones de trabajo de Wang difieren de la obtenidas por Wurinyangai (45) sobre si es mejor generar el modelo de hiPSCs-CMs o trabajar con linfocitos para el análisis de los mecanismos precisos que subyacen a los trastornos cardíacos por mutaciones del sitio de empalme (splice). Para Wang son similares los dos modelos mientras que Wurinyangai defiende el uso de los modelos hiPSCs al identificar más variantes comparadas con las identificadas en los linfocitos periféricos. Wang considera que la diferencia de conclusiones entre ambos trabajos obedece a la diferencia de mutación y al diferente ambiente genético. Existe una nueva tendencia en el origen de las hiPSCs para favorecer la rapidez de su generación y obtener resultados más rápidamente posibles. El estudio de Chavali (41) se realiza con una línea hiPSCs independiente del paciente con lo que se consigue una plataforma menos laboriosa y costosa que la derivada del paciente. Pero presenta una limitación muy importante. Si el resultado del estudio de la variante fuera negativo, no probaría que la variante fuera benigna porque el fenotipo pudiera no hacerse evidente en un ambiente genético diferente y en una línea no relacionada con el paciente. De modo similar en el estudio de Gélinas (47) se confirma la patogenicidad de la variante de un paciente con ATS mediante el uso de cardiomiocitos isogénicos de hiPSCs como modelo relevante para screening de las variantes de función desconocida. Estes (43) caracterizó una línea celular CACNA1C-p.R518C específica para el paciente mediante un control isogénico corregido mediante CRISPR/cas9. También Bellin muestra el papel de la mutación KCNH2 en el LQTS tanto en fibroblastos del probando como en una línea isogénica (57).

Estas plataformas no solamente modelan la enfermedad, sino que **gracias a las tecnologías de edición del genoma** se han convertido en una poderosa herramienta para discriminar el efecto de las VUS en canalopatías cardíacas como los siguientes estudios revisados nos muestran. Así se han realizado trabajos diseñados para insertar la variante en una línea tipo salvaje, para verificar si la variante desencadena un fenotipo de la enfermedad o bien, corregir la variante en líneas celulares para rescatar el fenotipo de la enfermedad. Antes del desarrollo de la tecnología CRISPR/cas9 el trabajo de Bellin (57) utiliza la recombinación homóloga y Mutsaers RNA de interferencia (iRNA) (56) con los mismos objetivos. La corrección genética mediante recombinación homóloga normaliza la corriente de I_{Kr} y el PA en pacientes específicos de LQTS 2 - hiPSCs. La misma mutación introducida en un fondo genético diferente (hESC) da lugar a un fenotipo electrofisiológico muy similar. Se pueden usar parejas isogénicas para observar una correlación fenotipo-genotipo y desentrañar la fisiopatología como hemos comentado anteriormente. Mesquita (40) usa CRISPR/cas9 para insertar la misma mutación del probando en un control, al igual que Chavali (41) en un voluntario sano. El grupo de Estes (43) caracterizaron una línea celular CACNA1C-p.R518C específica para el paciente mediante un control isogénico corregido mediante CRISPR/cas9. En el trabajo de Garg (35) se aislaron células mononucleares de sangre periférica de un portador con una nueva variante de sentido erróneo (T983I) en el gen KCNH2 (LQTS 2) y de un sujeto de control sano no relacionado y se diferenciaron en CM derivados de hiPSCs. Los registros de patch clamp revelaron las características fisiológicas de la canalopatía. La corrección selectiva de la variante causal en las hiPSCs-CMs mediante la edición génica CRISPR/cas9 (control isogénico) normalizó el fenotipo celular aberrante, mientras que la introducción de la variante homocigota en las células de control sanas, devolvió los rasgos distintivos del trastorno del LQTS. Los resultados sugirieron que la VUS KCNH2T983I puede clasificarse como potencialmente patógena. De este modo cada línea editada del genoma representa el control adecuado para la comparación cuando se valida la patogenicidad de una variante. Similar es el trabajo de Yamamoto (49) que mediante CRISPR/cas9 se obtuvo una mutación knockout alelo específico. La ablación del mutante rescata las anomalías electrofisiológicas indicando que el alelo mutante causaba una supresión dominante negativa de la inactivación de los

canales LTCC dando como resultado una prolongación del PA. El único trabajo de la serie que no responde a un caso clínico es el de Pierre (36) que es muy similar al descrito por Garg (35). Pierre (36) desarrolló una línea hiPSC Knockout de NaV1.5 homocigota capaz de diferenciarse en cardiomiocitos con la herramienta CRISPR/cas9 para expresar variantes de NaV1.5. La expresión de NaV1.5 mostró que los canales de Na⁺ disfuncionales tenían una corriente de Na⁺ persistente y causaban una duración prolongada del PA que conducía a eventos arrítmicos, características de la LQTS 3. El estudio de Wang (44) que presenta una doble mutación consigue también mediante CRISPR/cas9 corregir una de las dos mutaciones presentes en el probando, pero no las dos a la vez.

Los enfoques personalizados para estudiar el LQTS también pueden favorecer el descubrimiento de **mecanismos reguladores sutiles que difícilmente se habrían conocido con estudios poblacionales de gran tamaño**. La penetrancia incompleta del LQTS se manifiesta en individuos afectados por idénticas mutaciones causantes de enfermedad mediante expresividad variable del fenotipo de la enfermedad. Las combinaciones de hiPSCs-CMs específicas de pacientes, genética y la edición del genoma permiten, como en el trabajo de Chai (46), reproducir la gravedad del fenotipo variable de sus donantes *in vitro* en cuanto a la duración del PA y los niveles de corriente iónica. Es importante destacar que las hiPSCs-CMs derivadas de los pacientes gravemente afectados mostraron potenciales de acción prolongados en comparación con las células de familiares de primer grado levemente afectados. Las hiPSCs-CMs derivadas de todos los pacientes con la mutación hERG R752W mostraron una menor amplitud de I_{Kr}. Curiosamente, las hiPSCs-CMs de individuos gravemente afectados por la mutación mostraron una mayor corriente de Ca²⁺. La secuenciación del exoma completo identificó variantes de KCNK17 y de la proteína de unión a GTP REM2, lo cual proporcionó explicaciones biológicamente plausibles para esta expresividad variable. La edición del genoma para corregir una variante de REM2 revirtió el aumento de la corriente de Ca²⁺ y el PA prolongado observado en hiPSCs-CMs de individuos gravemente afectados. Así pues, mediante la combinación de análisis fisiológicos y genómicos complementarios se pueden identificar modificadores genéticos y posibles dianas terapéuticas de un trastorno monogénico. También Shah (39) demuestra que las diferencias entre el paciente sintomático y

asintomático con la misma mutación pero con desequilibrio alélico difieren en la existencia de corrientes de salida compensatorias en asintomáticos que no existen en sintomáticos. Mura (48) confirma la importancia de esta tecnología para entender factores modificadores de la severidad de la enfermedad. Así, muestra cómo la mutación *KCNH2* IVS9-28A/G causa expresión de isoformas aberrantes que se traduce en que un paciente muestre un fenotipo clínico severo y otro sea un portador silente de la mutación. Deduce que el equilibrio en el ratio entre isoformas funcionales y no funcionales puede ser crucial en la expresión de los canales de superficie hERG (48). El trabajo de Ye (38) detalla una serie de ensayos de validación funcional para una nueva variante ultra-rara, p.V37L que se localiza en el N-terminal de la proteína caveolina-3 codificada por *CAV3*- lo que permite que la variante pase de ser una VUS a la designación de variante probablemente patogénica. La *CAV3-V37L* se identificó en un paciente con una parada cardíaca inducida por fármacos (levofloxacino y ondansetrón) en el hospital con una profunda prolongación del QT (QTc N 600 ms) y TdP. En el LQTS adquirido, el mecanismo se debe casi siempre al bloqueo del canal *Kv11.1/I_{Kr}* codificado por *KCNH2*. Curiosamente, a diferencia de la acentuación de la corriente de sodio tardía, similar a la de LQTS 3, que se observó en las variantes originales de *CAV3* asociadas a LQTS 9, esta variante *CAV3-V37L* reveló un nuevo fenotipo patobiológico en el que, a pesar de la reducción del canal de sodio, los otros tres canales iónicos primarios asociados a LQTS estaban perturbados. Los estudios de expresión heteróloga revelaron un fenotipo de ganancia de función del canal de Ca^{2+} cardíaco tipo L (*I_{Ca,L}*) y un fenotipo de pérdida de función de los canales de potasio *I_{Ks}* e *I_{Kr}* que sería coherente con el alargamiento de la duración del PA cardíaco y la prolongación del intervalo QT resultante en el ECG del paciente. Cuando se sobreexpresó *CAV3-WT* o *V37L* en las hiPSCs-CMs de control tanto la PA50 como la PA90 se prolongaron significativamente, lo que proporcionó pruebas adicionales de que *CAV3-V37L* era la causa probable de la prolongación del QTc del paciente.

Estas plataformas han permitido a su vez **evaluar la respuesta de estas alteraciones arrítmicas a drogas**. Los trabajos de Ma (55) además de reproducir el fenotipo clínico causante de la mutación comprueban cómo la molécula ML277 rescata el fenotipo. Sogo (52) comprueba cómo el isoproterenol prolonga los PA, Zhao (37) ve cómo el verapamilo es útil en la mutación estudiada. Existen discrepancias en los efectos de la

mexiletina en todos los LQTS 3. Ma (58), consigue un rescate parcial de fenotipo del PA con altas dosis de mexiletina mientras que Malan (53), no observó ningún efecto sobre el PA al controlar el tratamiento con mexiletina en hiPSCs-CMs WT sugiriendo que esta droga actúa en las corrientes reactivadas de Na^+ , por lo que concluyen que la monitorización de los efectos sobre el PA proporciona lecturas integradas que podrían ser más robustos y predictivos para investigar las respuestas de los fármacos en modelos de hiPSCs de LQTS 3. En esta línea de experimentación con fármacos, Yoshinaga realiza un ensayo de diagnóstico fenotípico en las hiPSCs-CMs para reconocimiento de las VUS mediante el bloqueo de los I_{Kr} con E4031, los I_{Ks} con Chromanol y los I_{Na} con tetrodotoxina. Se distinguen el LQTS 1, 2, y 3. Se utiliza CRISPR/cas9 para corregir las mutaciones. De forma similar procede en su trabajo Egashira (60).

Todos estos trabajos revisados, que tienen en común la evaluación de mutaciones directamente de pacientes enfermos mediante hiPSCs, han permitido conocer los mecanismos que acontecen en una mutación/paciente. En combinación con la edición del genoma, la tecnología de las hiPSCs ya ha surgido como una potente plataforma para estudiar la asociación genotipo-fenotipo y así mismo para predecir la respuesta de los pacientes a la terapia individualizada. Claramente, las hiPSCs tienen un enorme potencial para avanzar en la práctica de la medicina personalizada. En el futuro, un conocimiento más profundo de los procesos de la enfermedad de estos síndromes podría permitirnos utilizar una sola terapia dirigida y minimizar la necesidad de desfibriladores cardioversores implantables.

4.3. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de la tecnología hiPSC es la inmadurez de las hiPSCs-CMs con lo que ello conlleva (la falta de túbulos T, una morfología anormal, una expresión génica alterada y una organización reducida de los sarcómeros e incluso de la expresión de los canales iónicos y su organización). Quizás tengan características similares más a los cardiomiocitos fetales que a los maduros, pero como la mayoría de estos acontecimientos suceden en gente joven, la hipótesis que se maneja es que alcance suficiente nivel de madurez para reproducir la mayoría de los fenotipos in vitro.

En las enfermedades humanas, por ejemplo, en las basadas en interacciones complejas de múltiples factores genéticos y ambientales o de un largo tiempo de incubación, no es posible modelizarlas utilizando la plataforma hiPSCs.

La sólida combinación de las hiPSCs y la edición del genoma proporcionará una oportunidad única para recapitular sistemática y fielmente las enfermedades humanas *in vitro*, revelando nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de los trastornos monogénicos y complejos. Sin embargo, para utilizar las hiPSCs en la medicina de precisión, será fundamental desarrollar protocolos de diferenciación mejorados y enfoques de bioingeniería en 3D para recrear la complejidad del tejido cardiaco. La plataforma denominada organ-a chip contribuirá a ello.

Para intentar solucionar estas limitaciones se ha creado Leducq Foundation Transatlantic Networks of Excellence para mejorar la eficiencia de la diferenciación, la maduración celular y la especificidad de los linajes, desarrollar nuevos ensayos para el fenotipado celular de alto rendimiento y formar a jóvenes investigadores para que apliquen clínicamente modelos genéticos específicos para cada paciente.

4.4. Y ¿SI PUDIÉRAMOS PREVENIR LA MUERTE SÚBITA? FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Los enfoques computacionales han introducido importantes avances en la forma de realizar los experimentos y analizar e interpretar los datos. Uno de los conceptos que se maneja con asiduidad es el de “**digital twin**” para adquirir y combinar datos de múltiples fuentes, como historias clínicas, informes de imágenes, -ómica y datos experimentales *in vitro* para construir modelos matemáticos capaces de extraer parámetros relevantes para los médicos y generar nuevos conocimientos para lograr objetivos que normalmente requieren la función cognitiva humana. Hablamos de **AI** (65) y se vale del aprendizaje automático conocido como *Machine Learning* (ML), que emplea algoritmos para aprender patrones de forma empírica a partir de los datos. Supera a la estadística tradicional ya que es capaz de identificar relaciones no lineales e interacciones de alto orden entre múltiples variables (65). El *Deep Learning* o Aprendizaje Profundo (DL) ha surgido como un poderoso arma de aprendizaje automático que aprovecha los grandes conjuntos de datos y el aumento de la potencia

de cálculo para **tomar decisiones** eficientes sobre datos complejos. Se han convertido en la principal arquitectura de red para realizar predicciones avanzadas a partir de ECG en estudios recientes (66).

Este concepto ha surgido con algunos ejemplos notables en el campo de la cardiología y podría perfeccionarse para abarcar también enfermedades de inicio temprano como las canalopatías congénitas, con datos poblacionales, la genómica y las evaluaciones funcionales in vitro que guíen la estratificación del riesgo y los tratamientos farmacológicos clínicos (67).

La AI existe desde 1970 aplicada a la electrofisiología cardíaca, con una interpretación automatizada de ECG, así como de la imagen cardiovascular que ha llevado a cambiar los mecanismos tradicionales para detectar y diagnosticar enfermedades, de predecir los resultados de los pacientes y comprender y caracterizar los procesos de la enfermedad (65).

Además, la AI es el arma que puede ayudar a diseñar artilugios fiables que midan la variabilidad de múltiples parámetros cardiológicos con el fin de usarlos en la medicina preventiva y en pacientes con patologías cardiológicas. Es una revolución de la que los médicos se deben de hacer partícipes a fin de ser introducidas en la práctica clínica y avanzar(68).

En esta línea, ya se han creado diversos algoritmos de AI para pronosticar el riesgo de enfermedades cardíacas anormales como la Insuficiencia cardíaca (IC), la fibrilación auricular y enfermedades inflamatorias cardíacas. También puede predecir con éxito cuando se aumenta el riesgo de paro cardíaco -ataques al corazón- utilizando datos de tiempo y meteorológicos (69). Así mismo el ML de las grabaciones de los potenciales de acción monofásicos ventriculares, combinados con los análisis biofísicos celulares, han revelado fenotipos electrofisiológicos que fueron capaces de predecir los resultados a largo plazo en pacientes con miocardiopatía isquémica (70).

La parada cardíaca puede detectarse y predecirse no sólo con un ECG convencional de 12 derivaciones, sino también con un ECG de una sola derivación utilizando un dispositivo portátil que emplea el algoritmo de *Deep Learning* de AI (71). Por otra

parte, el uso omnipresente de los teléfonos y los altavoces inteligentes ofrecen una oportunidad única para descubrir el biomarcador de audio y conectar a las víctimas de paradas cardíacas con los servicios médicos de emergencia o con cualquier persona que pueda administrar la Reanimación Cardiopulmonar (RCP). Otro dispositivo muy conocido para los pacientes cardíacos es el marcapasos que está destinado a los pacientes que tienen una arritmia o un ritmo cardíaco errático, que indica que el corazón late demasiado rápido, demasiado lento o de forma irregular. Los datos generados por un marcapasos son importantes y podrían utilizarse de muchas maneras para aprender y predecir el comportamiento.

Los primeros pasos del uso de la AI en el LQTS fueron dados por el grupo de Ackerman demostrando la aparente superioridad de la AI en comparación con la simple evaluación del QTc (72). Utilizando electrodos habilitados para teléfonos inteligentes, **la AI puede predecir con precisión el QTc de un ECG estándar de 12 derivaciones**. El mismo grupo mediante AI-ECG distingue a los pacientes con LQTS electrocardiográficamente oculto de los que son dados de alta sin un diagnóstico de LQTS y proporciona una anticipación de la prueba pregenética del estado del genotipo del LQTS de casi el 80% (73). Este modelo puede ayudar a detectar el LQTS en los pacientes que se presentan a una clínica de arritmias y, con la validación, puede ser el trampolín para desarrollar herramientas similares para su uso en la población general.

Prifti y Salem (74) utilizan la AI, para analizar los ECG de individuos sanos antes y después de la ingesta de sotalol, un bloqueador de I_{Kr} , la corriente iónica cardíaca que está alterada en el LQTS 2. Así reconoce los patrones de ECG asociados con el bloqueo de I_{Kr} independientemente de su origen (congénito o por fármacos). Esto es importante, porque el bloqueo I_{Kr} es la causa de la gran mayoría de los casos de LQTS. Su interés se basa en su capacidad para detectar cambios en el patrón del ECG al menos 24 horas antes de que se produzca la TdP, y el hecho de que su precisión diagnóstica es igualmente alta en un registro de ECG de una sola derivación que en un registro de 12 derivaciones.

Estas características son las principales bazas para el desarrollo de un sistema de monitorización remota fácil de usar y posiblemente operado por el paciente para

detectar cambios potencialmente peligrosos en el ECG a tiempo de tomar medidas para evitar el riesgo arrítmico.

5. CONCLUSIONES

1. La generación de hiPSCs-CMs en portadores de VUS ha demostrado un fenotipo electrofisiológico anormal ya que los cardiomiocitos generados presentan rasgos similares y expresan marcadores específicos.
2. Los fibroblastos son las líneas más empleadas para la generación de las hiPSCs-CMs. Las líneas isogénicas se muestran como un futuro prometedor para disminuir el tiempo de generación de los modelos hiPSCs-CMs aunque tiene sus limitaciones.
3. Se ha podido delinear la patogenicidad de VUS usando las hiPSCs-CMs en conjunto con la edición del genoma para corregir la variante en el gen y normalizándose de este modo el fenotipo celular.
4. Las hiPSCs-CMs han permitido el descubrimiento de mecanismos reguladores sutiles que difícilmente se habrían conocido con estudios poblacionales de gran tamaño.
5. Las hiPSCs-CMs facilitan la experimentación con fármacos tanto para el diagnóstico y tratamiento de las canalopatías.
6. El futuro de las arritmias cardíacas hereditarias está en la medicina personalizada que gracias a la AI de la mano del ML y DL nos permitirán avanzar no solo en la prevención, sino en el diagnóstico y tratamiento como ya se están haciendo hoy en día con otras cardiopatías.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 12 de diciembre de 2021];12(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.119.007453>
2. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J.* julio de 2019;49(7):826-33.
3. Couper K, Putt O, Field R, Poole K, Bradlow W, Clarke A, et al. Incidence of sudden cardiac death in the young: a systematic review. *BMJ Open.* octubre de 2020;10(10):e040815.
4. Morentin B, Aguilera B, Suárez-Mier MP, Molina P, Lucena J. A forensic pathology approach to sudden death in children and young adults in Biscay and Seville (Spain). *Medwave.* 1 de octubre de 2012;12(09):e5529-e5529.
5. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 23 de junio de 2016;374(25):2441-52.
6. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ.* enero de 2019;28(1):22-30.
7. <http://www.svncardio.org/dokumentuak/Programa-completo-V2.pdf> [Internet]. 2021. Disponible en: <http://www.svncardio.org/dokumentuak/Programa-completo-V2.pdf>
8. Yu S, Li G, Huang CL-H, Lei M, Wu L. Late sodium current associated cardiac electrophysiological and mechanical dysfunction. *Pflüg Arch - Eur J Physiol.* marzo de 2018;470(3):461-9.

9. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ.* enero de 2019;28(1):22-30.
10. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* marzo de 2019;44(3):92-106.
11. Mates J, Mademont-Soler I, Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, et al. Sudden Cardiac Death and Copy Number Variants: What Do We Know after 10 Years of Genetic Analysis? *Forensic Sci Int Genet.* julio de 2020;47:102281.
12. Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/>
13. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primer.* diciembre de 2020;6(1):58.
14. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *J Arrhythmia.* junio de 2021;37(3):481-534.
15. Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, Marijon E, Crotti L, Iliodromitis KE, et al. Investigation on Sudden Unexpected Death in the Young (SUDY) in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *EP Eur.* 5 de agosto de 2021;euab176.

16. Castiglione V, Modena M, Aimo A, Chiti E, Botto N, Vittorini S, et al. Molecular Autopsy of Sudden Cardiac Death in the Genomics Era. *Diagnostics*. 30 de julio de 2021;11(8):1378.
17. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac Channel Molecular Autopsy: Insights From 173 Consecutive Cases of Autopsy-Negative Sudden Unexplained Death Referred for Postmortem Genetic Testing. *Mayo Clin Proc*. junio de 2012;87(6):524-39.
18. Stallmeyer B, Dittmann S, Schulze-Bahr E. Genetische Diagnostik zur Vermeidung des plötzlichen Herztods. *Internist*. agosto de 2018;59(8):776-89.
19. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythmia*. octubre de 2016;32(5):389-97.
20. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD. Molecular Diagnosis of the Inherited Long-QT Syndrome in a Woman Who Died after Near-Drowning. *N Engl J Med*. 7 de octubre de 1999;341(15):1121-5.
21. Chugh SS, Senashova O, Watts A, Tran PT, Zhou Z, Gong Q, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol*. mayo de 2004;43(9):1625-9.
22. Di Paolo M, Luchini D, Bloise R, Priori SG. Postmortem Molecular Analysis in Victims of Sudden Unexplained Death. *Am J Forensic Med Pathol*. junio de 2004;25(2):182-4.
23. Tester DJ, Ackerman MJ. The Molecular Autopsy: Should the Evaluation Continue After the Funeral? *Pediatr Cardiol*. marzo de 2012;33(3):461-70.
24. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem Long QT Syndrome Genetic Testing for Sudden Unexplained Death in the Young. *J Am Coll Cardiol*. enero de 2007;49(2):240-6.

25. Creighton W, Virmani R, Kutys R, Burke A. Identification of Novel Missense Mutations of Cardiac Ryanodine Receptor Gene in Exercise-Induced Sudden Death at Autopsy. *J Mol Diagn.* febrero de 2006;8(1):62-7.
26. Nishio H, Suzuki K. Postmortem molecular analysis for fatal arrhythmogenic disease in sudden unexplained death. *Leg Med.* abril de 2009;11:S119-20.
27. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* agosto de 2011;8(8):1308-39.
28. Ripoll-Vera T, Pérez Luengo C, Borondo Alcázar JC, García Ruiz AB, Sánchez Del Valle N, Barceló Martín B, et al. Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva. *Rev Esp Cardiol.* mayo de 2021;74(5):402-13.
29. Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, Murphy C, Plagnol V, Firman E, et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Europace.* junio de 2016;18(6):888-96.
30. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* mayo de 2017;69(17):2134-45.
31. Shanks GW, Tester DJ, Ackerman JP, Simpson MA, Behr ER, White SM, et al. Importance of Variant Interpretation in Whole-Exome Molecular Autopsy: Population-Based Case Series. *Circulation.* 19 de junio de 2018;137(25):2705-15.
32. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Arbelo E, Cesar S, Jordà P, Pérez-Serra A, et al. Genetic Variants as Sudden-Death Risk Markers in Inherited Arrhythmogenic Syndromes: Personalized Genetic Interpretation. *J Clin Med.* 15 de junio de 2020;9(6):1866.

33. Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, Cesar S, Arbelo E, Coll M, Perez-Serra A, et al. Clinical impact of rare variants associated with inherited channelopathies: a 5-year update. *Hum Genet* [Internet]. 21 de septiembre de 2021 [citado 27 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00439-021-02370-4>
34. Ackerman MJ. Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: Exposing the variants of uncertain/unknown significance issue. *Heart Rhythm*. noviembre de 2015;12(11):2325-31.
35. Garg P, Oikonomopoulos A, Chen H, Li Y, Lam CK, Sallam K, et al. Genome Editing of Induced Pluripotent Stem Cells to Decipher Cardiac Channelopathy Variant. *J Am Coll Cardiol*. julio de 2018;72(1):62-75.
36. Pierre M, Djemai M, Poulin H, Chahine M. NaV1.5 knockout in iPSCs: a novel approach to study NaV1.5 variants in a human cardiomyocyte environment. *Sci Rep*. diciembre de 2021;11(1):17168.
37. Zhao Y, Feng M, Shang L-X, Sun H, Zhou X-H, Lu Y-M, et al. KCNQ1 G219E and TRPM4 T160M polymorphisms are involved in the pathogenesis of long QT syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 15 de enero de 2021;100(2):e24032.
38. Ye D, Zhou W, Tester DJ, Ackerman MJ. Discovery and characterization of a monogenetic insult, caveolin-3-V37L, that precipitated oligo-proteomic perturbations governing repolarization reserve. *Int J Cardiol*. noviembre de 2020;319:71-7.
39. Shah D, Prajapati C, Penttinen K, Cherian RM, Koivumäki JT, Alexanova A, et al. hiPSC-Derived Cardiomyocyte Model of LQT2 Syndrome Derived from Asymptomatic and Symptomatic Mutation Carriers Reproduces Clinical Differences in Aggregates but Not in Single Cells. *Cells*. 7 de mayo de 2020;9(5):1153.

40. Mesquita FCP, Arantes PC, Kasai-Brunswick TH, Araujo DS, Gubert F, Monnerat G, et al. R534C mutation in hERG causes a trafficking defect in iPSC-derived cardiomyocytes from patients with type 2 long QT syndrome. *Sci Rep*. diciembre de 2019;9(1):19203.
41. Chavali NV, Kryshtal DO, Parikh SS, Wang L, Glazer AM, Blackwell DJ, et al. Patient-independent human induced pluripotent stem cell model: A new tool for rapid determination of genetic variant pathogenicity in long QT syndrome. *Heart Rhythm*. noviembre de 2019;16(11):1686-95.
42. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, et al. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rep*. agosto de 2019;13(2):394-404.
43. Estes SI, Ye D, Zhou W, Dotzler SM, Tester DJ, Bos JM, et al. Characterization of the CACNA1C-R518C Missense Mutation in the Pathobiology of Long-QT Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cell Cardiomyocytes Shows Action Potential Prolongation and L-Type Calcium Channel Perturbation. *Circ Genomic Precis Med* [Internet]. agosto de 2019 [citado 15 de enero de 2022];12(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGEN.119.002534>
44. Wang Y, Liang P, Lan F, Wu H, Lisowski L, Gu M, et al. Genome Editing of Isogenic Human Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulates Long QT Phenotype for Drug Testing. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2014;64(5):451-9.
45. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, et al. Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. *Heart Rhythm*. octubre de 2018;15(10):1566-74.
46. Chai S, Wan X, Ramirez-Navarro A, Tesar PJ, Kaufman ES, Ficker E, et al. Physiological genomics identifies genetic modifiers of long QT syndrome type 2 severity. *J Clin Invest*. 12 de febrero de 2018;128(3):1043-56.

47. Gélinas R, El Khoury N, Chaix M-A, Beauchamp C, Alikashani A, Ethier N, et al. Characterization of a Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Model for the Study of Variant Pathogenicity: Validation of a *KCNJ2* Mutation. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. octubre de 2017 [citado 15 de enero de 2022];10(5). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGENETICS.117.001755>
48. Mura M, Mehta A, Ramachandra CJ, Zappatore R, Pisano F, Ciuffreda MC, et al. The *KCNH2* -IVS9-28A/G mutation causes aberrant isoform expression and hERG trafficking defect in cardiomyocytes derived from patients affected by Long QT Syndrome type 2. *Int J Cardiol*. agosto de 2017;240:367-71.
49. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, et al. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a *CALM2* mutation. *Hum Mol Genet*. 1 de mayo de 2017;26(9):1670-7.
50. Rocchetti M, Sala L, Dreizehnter L, Crotti L, Sinnecker D, Mura M, et al. Elucidating arrhythmogenic mechanisms of long-QT syndrome *CALM1*-F142L mutation in patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 1 de abril de 2017;113(5):531-41.
51. Pipilas DC, Johnson CN, Webster G, Schlaepfer J, Fellmann F, Sekarski N, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital long QT syndrome affect calcium current in human cardiomyocytes. *Heart Rhythm*. octubre de 2016;13(10):2012-9.
52. Sogo T, Morikawa K, Kurata Y, Li P, Ichinose T, Yuasa S, et al. Electrophysiological properties of iPS cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome type 1 harboring the novel mutation M437V of *KCNQ1*. *Regen Ther*. junio de 2016;4:9-17.
53. Malan D, Zhang M, Stallmeyer B, Müller J, Fleischmann BK, Schulze-Bahr E, et al. Human iPS cell model of type 3 long QT syndrome recapitulates drug-based phenotype correction. *Basic Res Cardiol*. marzo de 2016;111(2):14.

54. Jouni M, Si-Tayeb K, Es-Salah-Lamoureux Z, Latypova X, Champon B, Caillaud A, et al. Toward Personalized Medicine: Using Cardiomyocytes Differentiated From Urine-Derived Pluripotent Stem Cells to Recapitulate Electrophysiological Characteristics of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 16 de septiembre de 2015 [citado 15 de enero de 2022];4(9). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002159>
55. Ma D, Wei H, Lu J, Huang D, Liu Z, Loh LJ, et al. Characterization of a novel KCNQ1 mutation for type 1 long QT syndrome and assessment of the therapeutic potential of a novel IKs activator using patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther.* diciembre de 2015;6(1):39.
56. Matsa E, Dixon JE, Medway C, Georgiou O, Patel MJ, Morgan K, et al. Allele-specific RNA interference rescues the long-QT syndrome phenotype in human-induced pluripotency stem cell cardiomyocytes. *Eur Heart J.* 21 de abril de 2014;35(16):1078-87.
57. Bellin M, Casini S, Davis RP, D'Aniello C, Haas J, Ward-van Oostwaard D, et al. Isogenic human pluripotent stem cell pairs reveal the role of a KCNH2 mutation in long-QT syndrome: Isogenic pairs of LQT2 pluripotent stem cells. *EMBO J.* 11 de diciembre de 2013;32(24):3161-75.
58. Ma D, Wei H, Zhao Y, Lu J, Li G, Sahib NBE, et al. Modeling type 3 long QT syndrome with cardiomyocytes derived from patient-specific induced pluripotent stem cells. *Int J Cardiol.* octubre de 2013;168(6):5277-86.
59. Fatima A, Kaifeng S, Dittmann S, Xu G, Gupta MK, Linke M, et al. The Disease-Specific Phenotype in Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells of Two Long QT Syndrome Type 3 Patients. Aalto-Setälä K, editor. *PLoS ONE.* 11 de diciembre de 2013;8(12):e83005.
60. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi T, et al. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res.* 1 de septiembre de 2012;95(4):419-29.

61. Lahti AL, Kujala VJ, Chapman H, Koivisto A-P, Pekkanen-Mattila M, Kerkelä E, et al. Model for long QT syndrome type 2 using human iPS cells demonstrates arrhythmogenic characteristics in cell culture. *Dis Model Mech*. 1 de marzo de 2012;5(2):220-30.
62. Itzhaki I, Maizels L, Huber I, Zwi-Dantsis L, Caspi O, Winterstern A, et al. Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. *Nature*. marzo de 2011;471(7337):225-9.
63. Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT, Bott-Flügel L, et al. Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long-QT Syndrome. *N Engl J Med*. 7 de octubre de 2010;363(15):1397-409.
64. Wang Z, Wang L, Liu W, Hu D, Gao Y, Ge Q, et al. Pathogenic mechanism and gene correction for LQTS-causing double mutations in *KCNQ1* using a pluripotent stem cell model. *Stem Cell Res*. julio de 2019;38:101483.
65. Feeny AK, Chung MK, Madabhushi A, Attia ZI, Cikes M, Firouznia M, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 20 de febrero de 2022];13(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.119.007952>
66. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J*. 1 de julio de 2019;40(25):2058-73.
67. Gnecci M, Sala L, Schwartz PJ. Precision Medicine and cardiac channelopathies: when dreams meet reality. *Eur Heart J*. 1 de mayo de 2021;42(17):1661-75.
68. Alamgir A, Mousa O, Shah Z. Artificial Intelligence in Predicting Cardiac Arrest: Scoping Review. *JMIR Med Inform*. 17 de diciembre de 2021;9(12):e30798.

69. Nakashima T, Ogata S, Noguchi T, Tahara Y, Onozuka D, Kato S, et al. Machine learning model for predicting out-of-hospital cardiac arrests using meteorological and chronological data. *Heart*. julio de 2021;107(13):1084-91.
70. Rogers AJ, Selvalingam A, Alhusseini MI, Krummen DE, Corrado C, Abuzaid F, et al. Machine Learned Cellular Phenotypes in Cardiomyopathy Predict Sudden Death. *Circ Res*. 22 de enero de 2021;128(2):172-84.
71. Kwon J, Kim K-H, Jeon K-H, Lee SY, Park J, Oh B-H. Artificial intelligence algorithm for predicting cardiac arrest using electrocardiography. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. diciembre de 2020;28(1):98.
72. Schwartz PJ, Tan HL. Long QT syndrome, artificial intelligence, and common sense. *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2021;42(38):3962-4.
73. Bos JM, Attia ZI, Albert DE, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Use of Artificial Intelligence and Deep Neural Networks in Evaluation of Patients With Electrocardiographically Concealed Long QT Syndrome From the Surface 12-Lead Electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 1 de mayo de 2021;6(5):532.
74. Prifti E, Fall A, Davogustto G, Pulini A, Denjoy I, Funck-Brentano C, et al. Deep learning analysis of electrocardiogram for risk prediction of drug-induced arrhythmias and diagnosis of long QT syndrome. *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2021;42(38):3948-61.

7. ANEXOS

7.1. TABLAS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad años	afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
1	(63)	Alemania	Padre / Hijo	42 / 8	2	KCNQ1 (R190Q) missense .	Reduce expresión proteína KCNQ1 en la superficie. Reduce 70% de las I_{Ks} . --> prolonga el PA. Respuesta anormal catecolaminas / responde betabloqueantes .	I _{Kr} : defecto de tráfico por papel dominante negativo .	Patch clamp	Fibroblastos dérmicos
1	(60)	Japón	Hombre	13	1	KCNQ1 1893 delIC (P631fs/33).	I _{Kr} <u>bloqueante E4031/i</u> + I _{Ks} <u>bloqueante chromanol</u> : confirma I _{Ks} .	I _{Ks} : defecto de tráfico por un papel dominante negativo en I _{Ks} .	Patch clamp, MEA	Fibroblastos dérmicos
1	(55)	Singapur	Padre / Hija	54/ 19	2	KCNQ1 delección exon 7 (P308).	I _{Ks} reducción 50% . I _{Ks} <u>activador ML277</u> . Rescata el fenotipo, podría tener efecto terapéutico.	I _{Ks} : posible haploinsuficiencia y defecto de tráfico de kcng1/kv7.1.	Patch clamp	Fibroblastos dérmicos
1	(52)	Japón	Hombre	18	1	KCNQ1 missense (M437).	isoproterenol prolonga el PA en cardiomiocitos / despolarizaciones tempranas por estimulación betaadrenérgica .	I _{Ks} : reducción I _{Ks} Sin afectación del tráfico .	Patch clamp	Mononucleares de sangre periférica

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad años	afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
1	(44)	China	1 sin datos de sexo ni edad			KCNQ1 doble splicing mutación (c. 605- 2A > G/c. 815G > A).	La proteína truncada por splicing causa disminución I_{Ks} .	I_{Ks} . efecto dominante negativo / deficiencia de tráfico.	Patch clamp	Epitelio urinario / el modelo splicing en linfocitos = al de hiPSCs-CMs generada del epitelio urinario. CRISPR/cas9 : No se pudieron corregir las dos mutaciones simultáneamente.
1	(37)	China	Mujer	37	1	Missensens KCNQ1 (G219E y TRPM4 T160M).	No respuesta a la adrenalina → un PA prolongado. Responde a verapamilo , aunque los betabloqueantes sean tratamiento de elección.	I_{Ks} : deficiencia de tráfico.	Patch clamp	Mononucleares de sangre periférica.
1	(45)	Japón	Hombre	11	1	KCNQ1- splicing A344Aspl.	El isoproterenol alarga el PA. E403 (I_{Kr} bloqueador) induce EAD. ML277 , el ácido fenilborónico y activadores I_{Ks} : mejoran el PA. Fenotipo de un LQTS oculto.	I_{Ks} : deficiencia de tráfico.	MEA	Mononucleares de sangre periférica. El modelo de hiPSCs-CMs es más adecuado para el análisis de los mecanismos precisos que subyacen a los trastornos cardíacos con mutaciones del sitio de empalme (splice) al identificar siete variantes comparadas con las identificadas en los linfocitos periféricos. Fenotipo de un LQTS oculto.
2	(62)	Israel	Mujer	28	1	KCNH2 missense (A614V).	Los bloqueantes del Ca^{2+} (nifedipino) llevan a un acortamiento del QT. Pinacidil abole los EAD.	Defecto de tráfico. Dominante negativa.	Patch clamp, MEA	Fibroblastos dérmicos.

LQTS	Ref.	Pais	Sexo	Edad años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
2	(61)	Finlandia	Hombre	61	1 asintomático	Gen hERG2 KCNH2 (R176W)	E-4031 (bloqueante) induce arritmicidad en control y en LQTS2. SOTALOL = Actividad antiarritmogénica. El contacto célula - célula en el sincitio, protege el sistema de repolarización	<72% I_{Kr} : defecto de tráfico . No efecto dominante negativo.	Patch clamp, MEA	Fibroblastos dérmicos.
2	(57)	Holanda	Mujer	38	1	KCNH2 (N996I)	El inhibidor del PROTEOSOMA LACTACYSTIN → rescate parcial. La corrección genética mediante recombinación homóloga normaliza la corriente de I_{Kr} y el PA en pacientes específicos de LQTS 2- hiPSCs. La misma mutación introducida en un fondo genético diferente (hESC) da lugar a un fenotipo electrofisiológico muy similar. Parejas isogénicas se pueden usar para observar la correlación fenotipo-genotipo y desentrañar la fisiopatología.	<30-40% I_{Kr} : defecto de tráfico . Haploinsuficiencia por reducción <50% en la corriente de repolarización de K.	Patch clamp, MEA	Fibroblastos dérmicos Línea isogénica.
2	(56)	UK	No datos de edad y1 sexo			KCNH2 (G1681A) missense	E4031 induce arritmogénesis. Apertores de canales I_{Kr} en asociación (nicorandil , PD-118057) acortan el PA. Apertores de isoprenalina disparan las anomalías. El trato de los cardiomiocitos con la mutación específica mediante iRNA (RNA de interferencia) causa el knockdown de esta y normaliza el PA y las corrientes de K ⁺ .	I_{Kr} : defecto de tráfico dominante . negativo .	MEA	Fibroblastos dérmicos.

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
2	(54)	Francia	Hombre	22	1	KCNH2 Mutación A561P	Prolongación del PA. El I_{Kr} fue reducido	I_{Kr} : alteración del tráfico.	Patch clamp	Células derivadas del epitelio urinario. La muestra de orina es una alternativa importante de más fácil acceso que los fibroblastos. Mejores resultados del estudio de esta mutación con estas células que con las COS-7, que son más inmaduras.
2	(48)	Italia	No datos de edad y sexo		2	KCNH2 splicing- IVS9- 28A/G	La mutación KCNH2 IVS9-28A/G causa expresión de isoformas aberrantes. Esto se traduce en un paciente con un fenotipo clínico severo y otro silente. El equilibrio isoformas funcionales / no es crucial para la expresión de canales de superficie hERG. El inhibidor proteasómico ALLN revierte la mutación.	I_{Kr} : defecto de tráfico.	Patch clamp	Fibroblastos dérmicos
2	(46)	USA	Padre / Hijo, Hermana / Hermana con fenotipos discordantes severa y moderadamente afectados en cada pareja. 61/27 y 17/15 años.		Una familia	KCNH2 hERG missense R752W KCNK17 . (REM2)	Los <u>severamente afectados</u> > prolongación del PA. Todos amplitud de I_{Kr} y curiosamente, solo los <u>severamente afectados</u> una > corriente de Ca^{2+} → variante KCNK17 (-) y REM2 (+). KCNK17 (-) protege de la enfermedad mientras que REM2 (+) la promueve. La edición del genoma mediante CRISPs/cas9 corrige REM2 y revirtió el aumento de la corriente de Ca^{2+} y el PA prolongado.	I_{Kr} : defecto de tráfico.	Patch clamp MEA	Fibroblastos dérmicos

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
2	(35)	USA	Hombre	39	1	KCNH2 missense (T983)	KCNH2 (T983) se clasifica como VUS patogénica. Mediante CRIPSR/cas9 se corrige la anomalía. ICA-105574 , potente activador I_{Kr} , devuelve el PA a la normalidad.	I_{Kr} : defecto del tráfico	del Patch clamp, MEA	Mononucleares de sangre periférica.
2	(40)	Brasil	Mujer hombre	/44 / 17	2	KCNH2, hERG R534C	HERG4031 , inhibidor I_{Kr} , causó solo prolongación del PA en el control.	I_{Kr} : defecto del tráfico.	del Patch clamp, MEA	Mononucleares de sangre periférica.

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
2	(39)	Finlandia	Hombre / mujer	192 asintomático / M 44 sintomática.		KCNH2, hERG L552S	Las diferencias entre el paciente <u>sintomático y asintomático</u> con la misma mutación, pero con <u>desequilibrio alélico</u> difieren en la corriente de Ca ²⁺ . Al comparar las células hiPSCs en asintomáticos y sintomáticos de LQTS 2 la densidad de la corriente de K y la arritmicidad en la exposición a la adrenalina fueron similares, pero se observó una diferencia en las corrientes transitorias de Ca ²⁺ . Las principales diferencias se observaron a nivel de los cardiomiocitos agregados , con una mayor susceptibilidad a arritmias tras la exposición a la adrenalina o a los bloqueadores de los canales de K de los individuos sintomáticos. Edición genoma CRISPR/cas9 para insertar la misma mutación en un control. Se sugieren corrientes compensatorias en asintomático.	alteración de tráfico de I _{Kr} : defecto de tráfico.	Patch clamp, MEA.	Fibroblastos dérmicos
3	(58)	Singapur	Mujer	7 años	1	SCN5A (V1763M)	Demostó la típica ganancia de función de la mutación SCN5A. Además, existe un desplazamiento positivo de la inactivación del estado estacionario, un acortamiento de la recuperación de la inactivación de la corriente de Na ⁺ , un aumento I _{NaL} , una prolongación del PA., un aumento de la sensibilidad tardía incrementada a TETRODOTOXINA . Se revierte el fenotipo por bloqueadores Nav1,5 mexiletina.	Alteración canales de Na ⁺ . Ganancia de función de la SCN5A incrementando la corriente tardía de Na ⁺ .	Patch clamp	Fibroblastos dérmicos

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
3	(59)	Alemania	Mujer / hombre	32 / 30	2	SCN5A (V240M R535Q)	Aumento insignificante del PA y retraso en el pico de inactivación del I _{Na} . Canal de Na ⁺ defectuoso causado por deficiencia en la inactivación del estado abierto del canal de Na ⁺ que es característico del LQTS 3.	Alteración de la ganancia de función de la SCN5A incrementando la corriente tardía de Na ⁺ .	Patch clamp	Fibroblastos dérmicos
3	(53)	Alemania	Un miembro de una familia sin datos de edad y sexo			SCN5A (R1644H)	El efecto de las drogas como la mexiletina en la duración del PA y las EAD es el candidato más robusto y predictivo en la investigación de la respuesta a drogas en los hiPSCs models del LQTS 3. (MA-TERRENOIRE).	Alteración de la ganancia de función de la SCN5A incrementando la corriente tardía de Na ⁺ .	Patch clamp MEA	Fibroblastos dérmicos

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
3	(36)	Canadá	No es un caso clínico			(Knockout KO) Nav1.5.	Con el KO esperamos pequeñas corrientes de Na ⁺ .	Alteración canales de Na ⁺ . Ganancia de función de la SCN5A incrementando la corriente tardía de Na ⁺ .	Patch clamp	Líneas de control desarrollan una línea de hiPSCs homocigotas nav1.5 KO capaces de diferenciarse en cardiomiocitos con la herramienta CRISPR/cas9 . Los canales de Na ⁺ disfuncionales mostraban una corriente de Na ⁺ persistente y causaban una duración prolongada del PA que conducía a eventos arrítmicos.
7	(47)	Canadá	Mujer	37	1	KCNJ2 variante Kir2.1-52V.	Pérdida de corriente I _{K1} en las células que expresan Kir2.1-52V.	Efecto dominante negativo/ deficiencia de tráfico.	Patch clamp, Inmunohistoquímica.	Una línea isogénica de hiPSCs-CMs , con la alteración genética (Cor.4U hiPSC-CMs).

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
8	(41)	USA	Mujer	10	1	CACNA1C-N639T	Efecto en la inactivación de las corrientes CaV1.2.	Prolonga el PA al ralentizar la inactivación dependiente del voltaje de las corrientes CaV1.2.	Patch clamp.	Utilizando la edición del genoma CRISPR/cas9 , se introdujo el CACNA1C-p.N639T heterocigoto en una línea de un voluntario sano . El uso de hiPSCs del paciente es más laborioso y costoso que el uso de modelo hiPSCs independiente del paciente. Limitación: Si el resultado negativo no prueba que la variante sea benigna porque el fenotipo puede no ser evidente en un ambiente genético diferente y en una línea no relacionada con el donante. Se reclasifica esta VUS como "likely pathogenic".

LQTS	Ref.	Pais	Sexo	Edad Años	afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
8	(43)	USA	Hombre	13	1	CACNA1C-p.R518C	p.R518C conduce a un aumento de la corriente tardía del LTCC y a una desaceleración del componente de inactivación lenta de la LTCC, prolongando así la inward (corriente de despolarización de la fase 2 del PA del miocito), lo que conduce a una repolarización retardada y a una PA prolongada.	INCREMENTO EN LAS CORRIENTES TARDIAS DE CA.	Patch clamp.	Fibroblastos dérmicos Caracterizaron una línea celular CACNA1C-p.R518C específica para el paciente mediante un control isogénico corregido mediante CRISPR/cas9.
9	(38)	USA	Mujer	39	1	CAV3-V37L (VUS)	Prolongación del PA.	No se afecta la corriente tardía de Nav1.5. Ganancia de función del $I_{Ca,L}$ y pérdida de función del I_{Ks} e I_{Kr} .	Patch clamp.	TSA201. Las variantes CAV3 causan un LQTS 3- like con una acentuación en la corriente de Na^+ tardía. El ensayo permite cambiar el estado de VUS a Variante patogénica.

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
14	(50)	Italia	Hombre	14	1	CALM1-F142L	Las anomalías revertidas por el VERAPAMILLO.	Inactivación retrasada de I _{CaL} , repolarización prolongada y manejo intracelular del Ca ²⁺ alterado. La mutación no afecta al I _{Ks} al final y marginalmente cambia al pacemaker current if.	MEA	Fibroblastos dérmicos
15	(49)	Japón	Hombre	12 años	1	CALM2-N98S	Prolongación PA. Disminuyen latidos por alteración I _{CaL} (L.TCC). La corrección del alelo mutante rescató el fenotipo anormal. Mediante CRISPR/cas9 se obtuvo una mutación knockout alelo específico. La ablación del mutante rescata las anomalías electrofisiológicas indicando que el alelo mutante causaba una supresión dominante negativa de la inactivación de los canales LTCC dando como resultado una prolongación del PA.	Alteración de Canales de Ca ²⁺ .	Patch clamp	Mononucleares de sangre periférica

LQTS	Ref.	País	Sexo	Edad Años	Afectados	Gen causal	Fenotipo celular	Efecto de los canales iónicos	Aproximación experimental	hiPSC-CM
14-15	(51)	USA	Neonato hombre	3 DÍAS	2	CALM-2 (D132H) CALM-1 (D132V)	Deterioran la afinidad de unión del Ca ²⁺ que atenúa la inactivación dependiente de los LTCC. Prolongación del PA.	Alteraciones en los canales del Ca ²⁺	Pacht clamp	Mononucleares de sangre periférica
1	(42)	Japón	Hombre	11	1	KCNQ1 A344Aspl splicing	LQT1A344Aspl-hiPSC-CMs muestran una respuesta atenuada al bloqueo de I _{Ks} Reconocimiento de las VUS mediante el bloqueo de los I _{Kr} , los I _{Ks} y los I _{Na} . Se distinguen el LQTS 1, 2, y 3. Se utiliza CRISPR/cas9 para corregir las mutaciones.		Pacht-clamp, MEA	Fibroblastos dérmicos
2			Mujer	53	1	KCNH2 A422T heterocigota missense	LQT2A422T- y LQT2G601S-hiPSC-CMs muestran una menor respuesta al bloqueo de I _{Kr} .			
2			Mujer	14	1 asintomático	KCNH2 G601S heterocigota missense	LQT2A422T- y LQT2G601S-hiPSC-CMs muestran una menor respuesta al bloqueo de I _{Kr} .			
3			Mujer	20	1	SCN5A N406K heterocigota missense	Las LQT3N406K-hiPSC-CMs muestran una mayor respuesta al bloqueo del I _{Na} que se normalizó con la corrección genética.			

7.2. REVISIÓN WEB DE LA SOCIEDAD VASCONAVARRA DE CARDIOLOGÍA

SQTL3 Y MUERTE SÚBITA CARDIACA EN EL SUEÑO. ¿LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL NOS PODRÍA AYUDAR? PEQUEÑA REVISIÓN.

Rodrigo Carbonero, J.D. (1); Unzaga Rubio, I. (2); Pérez García, P.M. (1); García-Zapirain, B. (3); Jojoa Acosta, M.(3); Alonso Gómez, A. (4); Ormaetxe Merodio, J.M. (5)

(1) Hospital niversitario Cruces. Bizkaia (2) Facultad de Medicina, EHU/UPV. Bizkaia (3) eVIDA Research Group, Universidad de Deusto. Bizkaia (4) Servicio de Cardiología Hospital Txagorritxu, Prof. Asociado Fac. de Medicina EHU/UPV. Araba-Álava (5) Servicio de Cardiología Hospital Basurto, Prof. Asociado Fac. de Medicina EHU/UPV. Bizkaia.

La **inteligencia artificial (IA)** consiste en el procesamiento de datos mediante máquinas para lograr objetivos que normalmente requieren la función cognitiva humana. De este modo se tiene al alcance humano el potencial de clasificar patrones complejos, y representaciones de dichos datos más allá de la interpretación humana directa. ¹

Para ello IA se vale del aprendizaje automático conocido como **Machine Learning** (ML), que es una subdisciplina de la IA que emplea algoritmos para aprender patrones de forma empírica a partir de los datos. Supera a la estadística tradicional porque es capaz de identificar relaciones no lineales e interacciones de alto orden entre múltiples variables. ¹

El **Deep Learning** (DL) o aprendizaje profundo ha surgido como una poderosa arma de aprendizaje automático que aprovecha los grandes conjuntos de datos y el aumento de la potencia de cálculo para tomar decisiones eficientes sobre datos complejos. En diversas disciplinas, incluida la medicina, la cardiología y las arritmias. Incluye **redes neuronales convolucionales profundas** (CNN), que suelen procesar datos de entrada brutos (por ejemplo, imágenes, ECG) para predecir un resultado categórico. Se han convertido en la principal arquitectura de red para realizar predicciones avanzadas a partir de ECG en estudios recientes^{1,2}. Las explicaciones anteriores se pueden ver interrelacionadas visualmente en el diagrama de Venn-Euler (**Figura 1**)². Además,

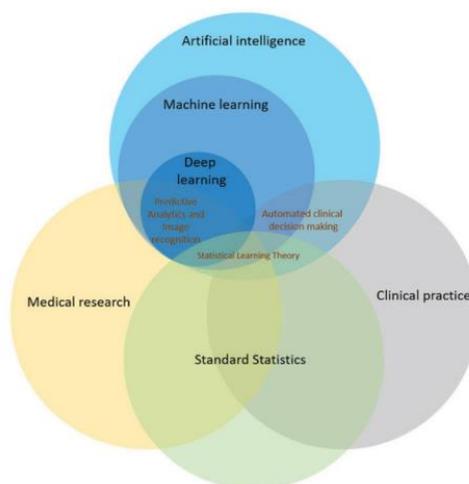
existen las *redes recurrentes (RNN)* también con múltiples resultados exitosos en el ámbito de la salud^{22,23}.

Entre las posibilidades aplicadas a la medicina en general están la obtención de información de calidad ante el gran número de bibliografía médica, reducir los errores relacionados con el cansancio humano porque los algoritmos de la IA son incansables, rápidos y precisos, incluso mejorar la relación médico paciente y reducir el costo del cuidado médico, ya que las actuaciones médicas serían más precisas.

La IA existe desde 1970 aplicada a la electrofisiología cardíaca, con una interpretación automatizada de ECG, así como de la imagen cardiovascular que ha llevado a cambiar los mecanismos tradicionales para detectar y diagnosticar enfermedades, de predecir los resultados de los pacientes y comprender y caracterizar los procesos de la enfermedad¹.

Es el arma que puede ayudar a diseñar artilugios fiables que midan la variabilidad de múltiples parámetros cardiológicos con el fin de usarlos en la medicina preventiva y en pacientes con patologías cardiológicas. Es una revolución de la que es importante que los médicos se hagan partícipes para ser introducidas en la práctica clínica y en concreto en la patología tema de esta revisión.

Figura1. Diagrama de Veen que muestra el aprendizaje profundo como un tipo de aprendizaje automático dentro del ámbito de la inteligencia artificial. Tomado de ².



El sueño es un proceso fisiológico complejo en el que intervienen múltiples sistemas biológicos y es fundamental para la salud.

En su regulación es **esencial** el **sistema nervioso autónomo (SNA)** ya que se encarga **del control de** la presión sanguínea, la función miocárdica, la respiración, la temperatura corporal, la digestión, la micción, permitiendo respuestas adaptativas a los factores estresantes y externos y, garantizando el medio homeostático del cuerpo³.

En la mayor parte del sueño **NREM** existe un **PREDOMINIO VAGAL** que se hace mayor según se profundiza. Como resultado, disminuye la tensión arterial y el pulso. Este hecho se ve alterado por la presencia de microdespertares (*arousals*) que aumenta la actividad del sistema simpático y así como por los denominados complejos K que causan elevación de la frecuencia cardíaca - más breve que los mencionados *arousals*- elevación de la tensión arterial y aumento de la actividad simpática.

En el sueño **REM** se observa mayor variabilidad autonómica lo que se traduce en taquicardias, bradicardias y patrones irregulares de la respiración⁴.

El término de **VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA o DEL RITMO CARDIACO** en el sueño, hace referencia al comentado **predominio parasimpático sobre el sistema simpático**. Si esta relación disminuye por una mayor actividad simpática, estaremos en situación de un mayor riesgo de eventos cardíacos y muerte en general, que suele ocurrir en **la madrugada, donde predomina el sueño REM**⁴.

En el caso de las canalopatías ¿tenemos alguna explicación de por qué alguna de ellas, en concreto el SQT3, acontece con más frecuencia cuando el individuo está en reposo o durmiendo?

Empecemos recordando que **las canalopatías** son enfermedades eléctricas que afectan a **los canales iónicos** que generan **el potencial de acción de la célula cardíaca** y predisponen a producir **arritmias cardíacas**. **Los canales iónicos** son **proteínas de membrana** que están embebidas en ella, es decir, son poros que permiten el paso de iones a través de ellos con lo que se consigue el cambio de potencial de la célula⁵.

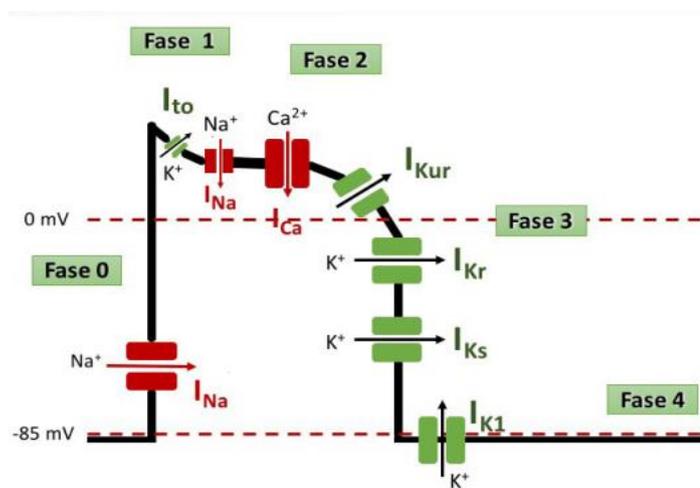
La mayoría ocurren por **defecto en los genes que codifican los canales iónicos** y como consecuencia modifican la estructura y función del canal correspondiente **o bien**, por el efecto de **ciertos fármacos** sobre dichos canales. Según el canal afectado y el

tipo de disfunción del mismo se han identificado distintas enfermedades con manifestaciones clínicas⁶.

El potencial de acción celular que impulsa el ciclo cardíaco está formado por una serie específica de corrientes iónicas despolarizantes y repolarizantes mediadas por **CANALES IÓNICOS**. Las alteraciones de cualquiera de estas corrientes y de la disponibilidad de **calcio libre intracelular** hacen que el miocardio sea vulnerable a la taquicardia ventricular polimórfica o a la fibrilación ventricular. Cada canalopatía tiene su propia firma de electrocardiograma (ECG), su modo típico de presentación y el gen más comúnmente relacionado⁵. La consecuencia final de todas ellas es la posibilidad de que aparezcan **arritmias ventriculares malignas** y como resultado se produzca una muerte súbita cardíaca^{5,6}.

Los impulsos cardíacos que provocan la contracción miocárdica tienen su origen en el **nodo sinoauricular**, (aurícula derecha), a través de los haces internodales llegan al **nodo auriculoventricular**, y mediante las fibras de Purkinje se propaga a toda la **superficie ventricular**. EL POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO (**Figura 2**⁷), que se puede registrar mediante un electrodo intracelular, se correlaciona con una rápida **despolarización** de la membrana, seguida de la **repolarización** hasta el potencial de membrana. Los canales (de Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) se pueden abrir o cerrar según el potencial de la célula lo que genera las diversas fases del potencial de acción^{6,8}. La generación del potencial de acción se traduce en una **CONTRACCIÓN CARDÍACA**.

Figura 2. Potencial de acción cardíaco. Tomado de⁷.



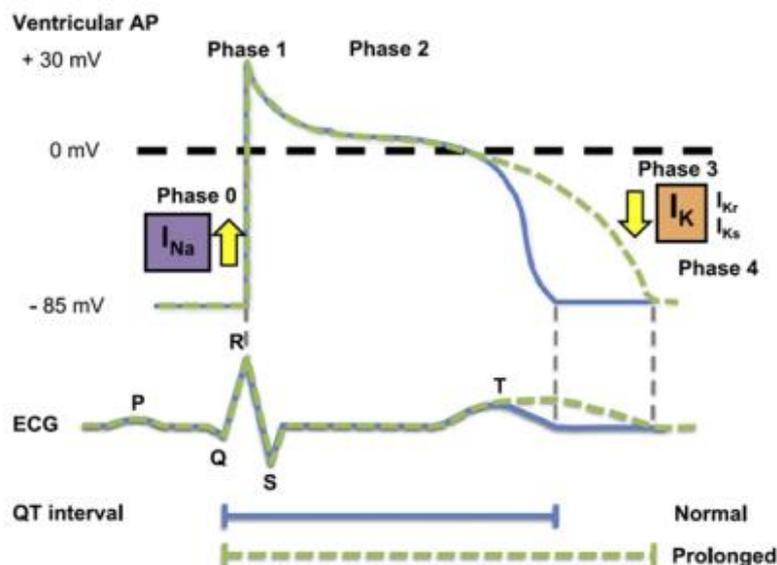
De manera general podríamos decir que en las fibras rápidas⁵⁻⁷:

- **La FASE 0**, corresponde a la **APERTURA DE CANALES DE Na⁺** (despolarización) **penetra** el Na⁺ y el potencial de membrana se vuelve más positivo que (-85mV) en reposo a (+40mV).
- **FASE 1**, como tiene muchas cargas positivas en el interior, y **LA CÉLULA SIEMPRE TIENDE VOLVER AL REPOSO**, se inicia la repolarización parcial con la corriente I_{to} de potasio (K⁺), este sale de la célula por difusión pasiva, pierde cargas positivas, tendiendo al reposo.
- **LA FASE 2:** se activan y abren los canales de **Ca²⁺** por voltaje, que vuelve o mantiene a la célula positiva y se forma una meseta. Esto es básico para que se produzca la contracción muscular.
- **LA FASE 3** corresponde a la apertura de canales de **K⁺** que favorece su salida I_{ks}, I_{kr} que es **la repolarización, con lo que la célula vuelve al reposo**⁵⁻⁷.

El defecto que se ha encontrado en el síndrome de QT largo parece ser que la existencia de mutaciones genéticas en los canales iónicos cardíacos responsables de generar potenciales de acción.

Actualmente hay más de 16 genes descritos implicados en el SQT⁹. La mayoría de estos genes, por decirlo de un modo general codifican **CANALES DE POTASIO**, con la excepción de SLQT3, que codifica **UN CANAL DE SODIO**. Como consecuencia de dichas mutaciones se produce una alteración en los flujos iónicos a través de las membranas citoplásmicas de las células cardíacas, lo que conduce a prolongación del potencial de acción cardíaco y alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie.⁷ (**Figura 3**¹⁰).

Figura3. Representa en verde un potencial de acción prolongado que se traduce en el ECG en un QT largo y en azul uno normal. Tomada de¹⁰.



Los canales de potasio que llevan las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} del potencial de acción cardíaco tiene una estructura multimérica, esto es, que los alelos de ambos padres se cree que contribuyen a la construcción de estos canales de potasio. Un alelo mutante de un padre único conducirá a una "pérdida de función", por lo que la corriente total transportada por el canal de potasio defectuoso será reducida. Por el contrario, una mutación en el sodio canal que lleva la corriente I_{Na} dará lugar a una "ganancia en función" permaneciendo así el canal de sodio persistentemente activado⁹.

Tres genes principales son responsables de aproximadamente el 90% de los pacientes con genotipo positivo y de alrededor del 75% de todos los pacientes con SQT1 diagnosticado clínicamente⁹.

El SQT1 está causado por mutaciones DE PÉRDIDA DE FUNCIÓN en **KCNQ1**, que codifica la subunidad α del canal de potasio de activación lenta **Kv7.1**, lo que conduce a una reducción de la corriente I_K . I_{Ks} e I_{Kr} son los componentes lentos y rápidos de la corriente I_K rectificadora retardada, el principal determinante de la fase 3 del potencial de acción. En condiciones fisiológicas, la I_K aumenta con la **ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA** y es esencial para la adaptación del QT durante la taquicardia^{9,10}.

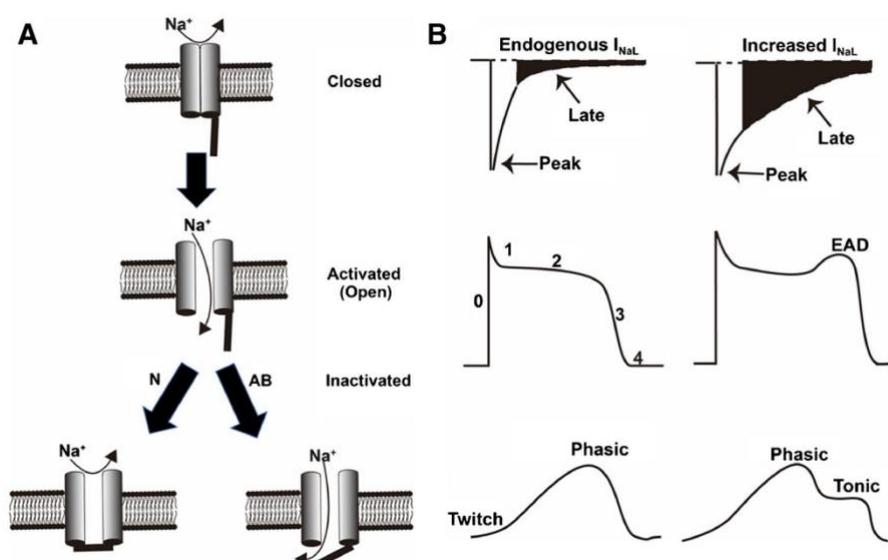
El **SQT2** se asocia con mutaciones de PÉRDIDA DE FUNCIÓN en **KCNH2 (hERG)** y una corriente de potasio de activación rápida reducida I_{Kr} .

La **SLQT3** está causada por mutaciones de pérdida de función en el SCN5A que codifica la subunidad α del canal de sodio Nav1.5, que dan lugar a un AUMENTO DE LA CORRIENTE I_{Na} durante la meseta y la fase tardía del potencial de acción.^{7,9,10}

Deteniéndonos más profundamente en **los canales de Na^+** activados por voltaje, los cardiomiocitos expresan la isoforma Nav1.5 codificada por SCN5A. El inicio del potencial de acción como ya hemos mencionado anteriormente, implica UNA APERTURA TRANSITORIA (1~3 ms) de dicho canal lo que permite que la despolarización de la membrana ocurra por la entrada de Na^+ por la corriente de sodio (I_{Na}) formada, lo que se traduce en un pico transitorio de I_{Na} .

A continuación, los canales de Na^+ pasan rápidamente a un estado de inactivación total, del que sólo se recuperan con la repolarización completa de la membrana celular. Sin embargo, una fracción significativa permanece abierta o se reabre después de la inactivación, permitiendo la entrada de Na^+ durante la fase de meseta, es decir, **LA CORRIENTE DE SODIO TARDÍA** (I_{NaL}), puede persistir durante varios cientos de milisegundos durante y después de la repolarización del potencial de acción. Normalmente, la I_{NaL} es pequeña, representando $< 0,5\%$ del pico de I_{Na} y, por lo tanto, no altera significativamente la duración y la forma de la onda del potencial de acción, o la función mecánica de los cardiomiocitos (**Figura 4**⁸). Por lo tanto, se consideró inicialmente como una cola sostenida de I_{Na} ⁸.

Figura 4. Muestra el efecto de la expresión normal y aumentada de los canales I_{NaL} . Tomado de ⁸.



El aumento del I_{NaL} se identificó tanto en los corazones portadores de mutaciones en el gen *SCN5A* que causan el síndrome de QT largo congénito tipo 3, así como con muchas condiciones patológicas, farmacológicas y toxicológicas adquiridas. Se cree que el aumento del I_{NaL} incrementa la duración del potencial de acción (DPA) y aumenta la propensión a otros eventos pro-arritmicos incluyendo posdespolarizaciones precoces (PPP) y tardías (PPT)^{12,13} arritmias desencadenadas, despolarización diastólica espontánea y la carga de Ca^{2+} celular. Esto, a su vez, aumenta la dispersión espacial y temporal del tiempo de repolarización y puede dar lugar a arritmias reentrantes^{14,15}.

El I_{Na} , contribuye a la prolongación del potencial de la acción, SIENDO MAYOR SU ACTIVIDAD a FRECUENCIAS CARDIACAS LENTAS, su efecto es mayor en el miocardio medio que en los miocitos epi o endocárdicos por lo que podemos concluir que el papel del I_{Na} para aumentar la dispersión de la repolarización y la formación de depolarizaciones tempranas se ve facilitada por la ralentización de la frecuencia cardíaca¹²⁻¹⁵.

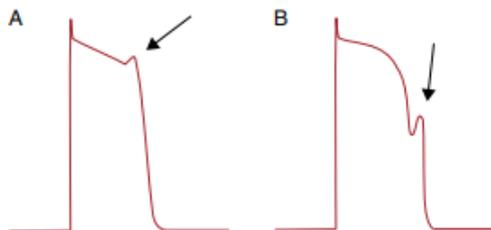
Además, la bradicardia que se genera durante el estado de sueño puede prolongar excesivamente el intervalo QT, aumentando así la probabilidad de que se produzca una disritmia ventricular mortal^{10,11}.

La clasificación de los **MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE ARRITMIAS** fundamentalmente se basa bien en los trastornos de la formación del impulso, o en los trastornos de la conducción del impulso. También es frecuente la combinación de ambos¹².

En el caso del SQTl se considera que el mecanismo de producción de la arritmia se debe a TRASTORNOS DE LA FORMACIÓN DEL IMPULSO y concretamente al fenómeno denominado **TIGGERED ACTIVITY O ACTIVIDAD DESENCADENADA**. La actividad desencadenada se produce cuando las posdespolarizaciones inducidas por un potencial de acción precedente elevan el potencial de membrana en reposo por encima del valor umbral, dando lugar a un potencial de acción adicional. Las posdespolarizaciones pueden clasificarse como **TEMPRANAS**, que ocurren durante la fase III del potencial de acción antes de lograr la repolarización completa, o **RETARDADAS**, que ocurren después de la repolarización completa de la membrana. Las posdespolarizaciones pueden estimular

UN IMPULSO extra propagado AISLADO o conducir a una ACTIVIDAD REPETITIVA SOSTENIDA. La diferencia crucial entre la actividad desencadenada y el automatismo anormal es que la actividad desencadenada depende de un potencial de acción precedente y no puede ser autoinducida ¹² (**Figura 5**¹²).

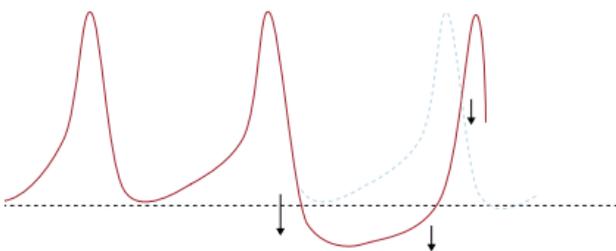
Figura 5. Generación de pospotenciales precoces en fase 2 en A y en fase 3 en B. Tomado de ¹².



A nivel electrocardiográfico como ya sabemos se traduce en la prolongación del intervalo QT.

Las arritmias inducidas por PPP dependen de la FRECUENCIA y, en general, la amplitud de los PPP AUMENTA A FRECUENCIAS LENTAS. En el sueño, momento en el que se producen la mayoría de las anomalías del SQT3, el dominio del SISTEMA AUTÓNOMO PARASIMPÁTICO se encarga de reducir la frecuencia de descarga de las células marcapasos mediante la liberación de ACETILCOLINA hecho que se traduce en la hiperpolarización de las células mediada por los canales de K^+ . También puede reducir la actividad de I_{Ca-L} entre otros, lo que conlleva a UNA DISMINUCIÓN DE LA FRECUENCIA y es en este sustrato donde se ve facilitada la aparición de las arritmias en los pacientes que presentan el SQT3¹² (**Figura 6**¹²).

Figura 6. Efecto del sistema nervioso parasimpáticos en el potencial de acción de reducción de la frecuencia cardíaca. Tomado de¹².



El estudio realizado por Stramba-Badiale M et al¹³ en el año 2000 en un grupo de 26 pacientes con SQT1 mostró en dicho grupo **UNA VARIACIÓN CIRCADIANA SIGNIFICATIVA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA** pero **NO** de la repolarización ventricular. La frecuencia cardíaca media fue menor durante el sueño que durante la vigilia (64 ± 13 frente a 73 ± 15 b/min, $p < 0,001$) mientras que la duración del QTc no difirió (497 ± 44 vs 493 ± 38 ms, $p = \text{NS}$).

Por otra parte, el análisis de la **VARIACIÓN CIRCADIANA DEL QTc** en los **tres genotipos** detectó un patrón específico. En el paciente con **SQT2**, a pesar de la gran variabilidad, el QTc **no difiere entre** las horas de vigilia y las de sueño, mientras que en el paciente **SQT1** el QTc tendió a **disminuir** durante el sueño, en comparación con la vigilia. Por el contrario, en el paciente con **SQT3** hay una **marcada prolongación** del QTc durante el sueño (549 ± 23 vs 475 ± 35 ms, $p < 0.005$), con valores intermedios para los pacientes con SQT2 (490 ± 39 ms). Esta no puede explicarse por una variación circadiana porque como ya se había señalado anteriormente, la disminución de la frecuencia cardíaca durante el sueño fue similar¹³.

Cuando se compararon los **CONTROLES SANOS** con los pacientes con SQT1 o SQT2 (emparejados por edad y sexo) no hubo diferencias en la variación circadiana; por el contrario, **SI** hubo diferencia significativa entre los controles y los pacientes con SQT3 (-11 ± 15 vs $+27 \pm 18$, $p < 0.05$)¹³.

Intentaron buscar una explicación de la marcada prolongación que ocurre en el QTc a la noche en los pacientes SQT3 y valoraron diferentes hipótesis. Una de ellas, aunque según ellos sería poco probable y es que esté en relación con el **sueño *per se***. Optan por otra hipótesis que se basa en la **PROLONGACIÓN DEL CICLO CARDIACO**, o lo que es lo mismo, **LA REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA** que acompaña a la mayor parte del sueño, es decir al dominio parasimpático¹³.

Una posible explicación se basa en el hecho de que estas **mutaciones del SCN5A** que están presentes en SQT3 implican **UNA INACTIVACIÓN DEFECTUOSA** de la I_{Na} , corriente responsable de la despolarización o fase 0 del potencial de acción cardíaco. La mayoría de las mutaciones de SQT3 **SON MUTACIONES SIN SENTIDO QUE CAUSAN CORRIENTES TARDÍAS** que aumentan la probabilidad de que el canal de Na^+ no se inactive rápidamente o que se reabra más fácilmente desde el estado cerrado^{14,16}

Este fenómeno también ha sido descrito con la toxina antopleurina que interfiere en la inactivación de la corriente de Na^+ .

Por otra parte, se demostró que esta corriente tardía de entrada de Na^+ , era bastante sensible a la estimulación rápida, lo que sugiere que LOS AUMENTOS DE LA FRECUENCIA cardíaca podrían acortar el intervalo QT en SLQT3.

Los pacientes con SLQT3 tienen más probabilidades de desarrollar Torsades de Pointes (TdP) como **resultado de post-despolarizaciones tempranas** favorecidas por **frecuencias cardíacas lentas** que a consecuencia de LA ACTIVACIÓN SIMPÁTICA.

Por este motivo, durante el ESTRÉS FÍSICO, este grupo puede tener un riesgo no particularmente alto y que al presentar la taquicardia sinusal progresiva SUS INTERVALOS QT SE ACORTARÍAN NOTABLEMENTE. Esta situación cambiaría en reacción al estrés emocional que conlleva, previo al aumento de la frecuencia cardíaca, la liberación abrupta de **norepinefrina**.

A consecuencia de esta fisiopatología estos pacientes pueden beneficiarse menos que otros pacientes con SQT3 del bloqueo β -adrenérgico. Estos pacientes están protegidos por la DENERVACIÓN SIMPÁTICA CARDÍACA izquierda, lo que reduce notablemente la liberación de noradrenalina a nivel ventricular sin reducir la frecuencia cardíaca por lo que se benefician estos pacientes de la TERAPIA CRÓNICA con mexiletina y del marcapasos^{16,17}.

A modo de **CONCLUSIÓN** la aparición de la muerte súbita en el sueño en los pacientes con SQT3 pudiera deberse a que, en el sueño, por la DOMINANTE ACTIVIDAD PARASIMPÁTICA que tiene, crea un sustrato arritmogénico y de inestabilidad eléctrica para que la MANIFESTACIÓN GENÉTICA de este síndrome que conlleva un AUMENTO DE LA ACTIVIDAD de los canales I_{Na} se ponga más fácilmente de manifiesto que ante acontecimientos con predominio del sistema simpático. El resultado es la generación de una corriente despolarizadora que aumenta la dispersión espacial y temporal del tiempo de repolarización y puede dar lugar a arritmias reentrantes y a una disritmia ventricular mortal.

Los primeros pasos del uso de la inteligencia artificial en el SQT3 han sido dados por el grupo de Ackerman demostrando la aparente superioridad de la IA en comparación con la simple evaluación del QTc ¹⁸. Utilizando electrodos habilitados para teléfonos

inteligentes, una red neuronal profunda (Deep Neuronal Network DNN) de IA puede predecir con precisión el QTc de un ECG estándar de 12 derivaciones. El mismo grupo mediante AI-ECG distingue a los pacientes con SQTl electrocardiográficamente oculto de los que son dados de alta sin un diagnóstico de SQTl y proporciona una anticipación de la prueba pregenética del estado del genotipo del SQTl de casi el 80%^{19,20}.

Prifti y Salem²¹ utilizan el modelo CNN de IA, mencionado anteriormente, para analizar los ECG de individuos sanos antes y después de la ingesta de sotalol, un bloqueador de IKr, la corriente iónica cardíaca que está alterada en el SQTc tipo 2. Así reconoce los patrones de ECG asociados con el bloqueo de IKr independientemente de su origen (congénito o por fármacos). Esto es importante, porque el bloqueo IKr es la causa de la gran mayoría de los casos de SQTl.

Su interés se basa en su capacidad para detectar cambios en el patrón del ECG al menos 24 horas antes de que se produzca la TdP, y el hecho de que su precisión diagnóstica es igualmente alta en un registro de ECG de una sola derivación que en un registro de 12 derivaciones. Estas características son las principales bazas para el desarrollo de un sistema de monitorización remota fácil de usar (posiblemente operado por el paciente) para detectar cambios potencialmente peligrosos en el ECG a tiempo de tomar medidas para evitar el riesgo arrítmico.

Un modelo similar con los receptores del SQTl3 INaL podrían ser útil para el estudio de dicho genotipo, que nos aporte conocimientos fisiopatológicos y clínicos relevantes.

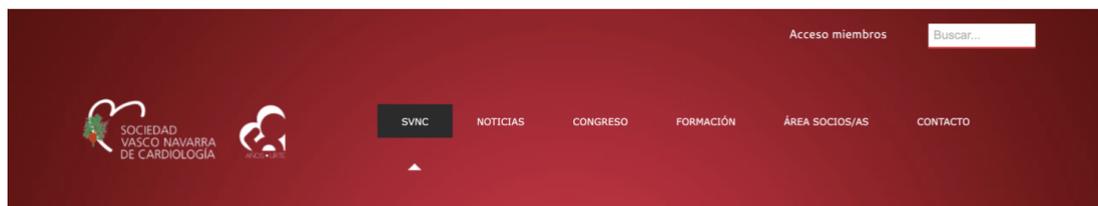
BIBLIOGRAFÍA

1. Feeny, A. K., Chung, M. K., Madabhushi, A., Attia, Z. I., Cikes, M., Firouznia, M., Friedman, P. A., Kalscheur, M. M., Kapa, S., Narayan, S. M., Noseworthy, P. A., Passman, R. S., Perez, M. V., Peters, N. S., Piccini, J. P., Tarakji, K. G., Thomas, S. A., Trayanova, N. A., Turakhia, M. P., & Wang, P. J. (2020). Artificial Intelligence and Machine Learning in Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, *13*(8), e007952. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007952>
2. Krittanawong, C., Johnson, K. W., Rosenson, R. S., Wang, Z., Aydar, M., Baber, U., Min, J. K., Tang, W., Halperin, J. L., & Narayan, S. M. (2019). Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *European heart journal*, *40*(25), 2058–2073. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz056>
3. de Zambotti, M., Trinder, J., Silvani, A., Colrain, I. M., & Baker, F. C. (2018). Dynamic coupling between the central and autonomic nervous systems during sleep: A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *90*, 84–103.
4. Aguirre, R.I. (2013). Cambios Fisiológicos en el Sueño. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, *22*, 1-3.
5. Skinner, J. R., Winbo, A., Abrams, D., Vohra, J., & Wilde, A. A. (2019). Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart, lung & circulation*, *28*(1), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>.
6. Borstnar, C. R., & Cardellach, F. (Eds.). (2020). Farreras Rozman. *Medicina Interna* (19a ed.). Elsevier.
7. Sociedad Española de Cardiología, & Universidad Francisco de Vitoria. (2020). I Título de Experto en Cardiopatías Familiares. Arbelo, E. Canalopatías. Síndrome de QT largo: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
8. Yu, S., Li, G., Huang, C. L., Lei, M., & Wu, L. (2018). Late sodium current associated cardiac electrophysiological and mechanical dysfunction. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, *470*(3), 461–469. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2079-7>
9. Neira, V., Enriquez, A., Simpson, C., & Baranchuk, A. (2019). Update on long QT syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *30*(12), 3068–3078. <https://doi.org/10.1111/jce.14227>

10. Lankaputhra, M., & Voskoboinik, A. (2021). Congenital Long QT Syndrome: A Clinician's Guide. *Internal medicine journal*, 10.1111/imj.15437. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/imj.15437>
11. Patel, N. D., Singh, B. K., & Mathew, S. T. (2006). The heterogeneous spectrum of the long QT syndrome. *European journal of internal medicine*, 17(4), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.12.001>.
12. Gaztañaga, L., Marchlinski, F. E., & Betensky, B. P. (2012). Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 65(2), 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.09.018>
13. Stramba-Badiale, M., Priori, S. G., Napolitano, C., Locati, E. H., Viñolas, X., Haverkamp, W., Schulze-Bahr, E., Goulene, K., & Schwartz, P. J. (2000). Gene-specific differences in the circadian variation of ventricular repolarization in the long QT syndrome: a key to sudden death during sleep?. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 1(5), 323–328.
14. Antzelevitch, C., Nesterenko, V., Shryock, J. C., Rajamani, S., Song, Y., & Belardinelli, L. (2014). The role of late I_{Na} in development of cardiac arrhythmias. *Handbook of experimental pharmacology*, 221, 137–168. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41588-3_7
15. Shryock, J. C., Song, Y., Rajamani, S., Antzelevitch, C., & Belardinelli, L. (2013). The arrhythmogenic consequences of increasing late I_{Na} in the cardiomyocyte. *Cardiovascular research*, 99(4), 600–611. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt145>
16. Schwartz, P. J., Priori, S. G., Locati, E. H., Napolitano, C., Cantù, F., Towbin, J. A., Keating, M. T., Hammoude, H., Brown, A. M., Chen, L. S., & Colatsky, T. J. (1995). Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*, 92(12), 3381–3386. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.12.3381>.
17. Shah, S. R., Park, K., & Alweis, R. (2019). Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Current problems in cardiology*, 44(3), 92–106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>

18. Schwartz, P. J., & Tan, H. L. (2021). Long QT syndrome, artificial intelligence, and common sense. *European heart journal*, 42(38), 3962–3964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab611>
19. Giudicessi, J. R., Schram, M., Bos, J. M., Galloway, C. D., Shreibati, J. B., Johnson, P. W., Carter, R. E., Disrud, L. W., Kleiman, R., Attia, Z. I., Noseworthy, P. A., Friedman, P. A., Albert, D. E., & Ackerman, M. J. (2021). Artificial Intelligence-Enabled Assessment of the Heart Rate Corrected QT Interval Using a Mobile Electrocardiogram Device. *Circulation*, 143(13), 1274–1286. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050231>
20. Bos, J. M., Attia, Z. I., Albert, D. E., Noseworthy, P. A., Friedman, P. A., & Ackerman, M. J. (2021). Use of Artificial Intelligence and Deep Neural Networks in Evaluation of Patients With Electrocardiographically Concealed Long QT Syndrome From the Surface 12-Lead Electrocardiogram. *JAMA cardiology*, 6(5), 532–538. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7422>
21. Prifti, E., Fall, A., Davogustto, G., Pulini, A., Denjoy, I., Funck-Brentano, C., Khan, Y., Durand-Salmon, A., Badilini, F., Wells, Q. S., Leenhardt, A., Zucker, J. D., Roden, D. M., Extramiana, F., & Salem, J. E. (2021). Deep learning analysis of electrocardiogram for risk prediction of drug-induced arrhythmias and diagnosis of long QT syndrome. *European heart journal*, 42(38), 3948–3961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab588>
22. Zabit Hameed, Begonya Garcia-Zapirain Soto. Sentiment classification using a single-layered BiLSTM model. *IEEE Access*. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2988550>. IF: 3.745 (Q1)
23. Md. Zia Uddin, Mohammed Mehedi Hassan, Ahmed Alsanad, Claudio Savaglio. A body sensor data fusion and deep recurrent neural network-based behavior recognition approach for robust healthcare. *Information Fusion*. 2020. ISSN 1566-2535. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2019.08.004>.

7.3. PREMIO A LA MEJOR REVISIÓN WEB DEL CONGRESO DE LA SOCIEDAD VASCONAVARRA DE CARDIOLOGÍA 2021



XXI Congreso SVNC-EHKE



Donostia-San Sebastián

22-23/11/2019

more

2021

PREMIOS SVNC A LAS MEJORES COMUNICACIONES DEL CONGRESO

Mejor comunicación

Escala MADIT. Potencial utilidad en miocardiopatía dilatada no isquémica

Mora Ayestarán, N.; Roy Añón, I.; AlcaldeRodríguez, O.; Romero Roldán, J.; Martínez Basterra, J.; Álvarez Asián, V.; BasurteElorz, M.T.; Basterra Sola, N. Hospital Universitario de Navarra

Segunda mejor comunicación

Estenosis Aórtica Severa Asintomática: Validación de Score Pronóstico

Gomis Sanchez, M.; Cacicedo Fernández de Bobadilla, A.; Velasco del Castillo, M.S.; Villanueva Etxebarria, A.; Onaindia Gandarias, J.J.; Rodríguez Sánchez, I.; UrkulluNaveda, A.; Oria González, G.; Ullate de la Torre, A.; Subinas Elorriaga, A.; Romero Pereiro, A.; Zugazabellitrazabal, G.; Florido Pereña, J.; Quintana Raczkka, O.; Salcedo Arruti, A. Hospital de Galdakao-Usánsolo.

PREMIOS SVNC A LOS MEJORES TRABAJOS WEB DEL CONGRESO

Mejor caso clínico

Infección del injerto aórtico por aspergillus niger en un paciente inmunocompetente

Hernández de Alba, L.; Villanueva Benito, I.; Solla Ruiz, I.; Izaguirre Yarza, A.; Echeverría García, T. Hospital Universitario Donostia. Gipuzkoa.

Mejor imagen

Seno coronario dilatado

Aranguren Aurrecochea, A.; Velasco del Castillo, S.; ArmendarizTellitu, K.; Onaindia Gandarias, J.J.;Larunbe Kareaga, A.; Gomis Sánchez, M.; Ormaetxe Albeniz, J. Hospital de Galdakao-Usánsolo. Bizkaia.

Mejor revisión

SQTL3 y muerte súbita cardiaca en el sueño. ¿la inteligencia artificial nos podría ayudar?

Rodrigo Carbonero, J.D. (1); Unzaga Rubio, I. (2); Pérez García, P.M. (1); García-Zapirain, B. (3); Jojoa Acosta, M.(3); Alonso Gómez, A. (4); Ormaetxe Merodio, J.M. (5) (1) Hospital niversitario Cruces. Bizkaia (2) Facultad de Medicina, EHU/UPV. Bizkaia (3) eVIDA Research Group, Universidad de Deusto. Bizkaia (4) Servicio de Cardiología Hospital Txagorritxu, Prof. Asociado Fac. de Medicina EHU/UPV. Araba-Álava (5) Servicio de Cardiología Hospital Basurto, Prof. Asociado Fac. de Medicina EHU/UPV. Bizkaia.

