



ESTUDIOS GENÉTICOS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA NO ISQUÉMICA: ARTÍCULO DE REVISIÓN

GENETIC STUDIES TO DETERMINE THE RISK OF NON-ISCHEMIC SUDDEN DEATH:
REVIEW ARTICLE

María del Carmen Castro-Mujica^{1a}, Juan Carlos Gómez de la Torre^{1b}, La Serna-Infantes J^{3a},
Daniella Arenas Siles^{2c}

RESUMEN

La cardiopatía es la causa de muerte súbita en más del 80% de casos. La cardiopatía isquémica es responsable en el 90% del total de las muertes súbitas cardiacas, mientras que en el 10% de casos restantes, las cardiopatías tienen un origen hereditario y comprenden un amplio espectro de trastornos que incluyen a las cardiomiopatías y las canalopatías. El objetivo de esta revisión es poner en evidencia la importancia del asesoramiento genético de los pacientes con enfermedad cardiovascular hereditaria y su evaluación a través de un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Cardiopatías; Muerte Súbita; Genética; Asesoramiento Genético. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Heart disease is the cause of sudden death in more than 80% of cases. Ischemic heart disease is the cause for 90% of all sudden cardiac deaths, while in the remaining 10% of cases, heart diseases have a hereditary origin and comprise a wide spectrum of disorders that include cardiomyopathies and channelopathies. The aim of this review is to highlight the importance of genetic counseling for patients with hereditary cardiovascular disease and its evaluation by a multidisciplinary team.

Keywords: Heart diseases; Sudden death; Genetics; Genetic Counseling. (Source: MESH-NLM)

¹ Sequence Reference Lab

² Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

³ Instituto de investigaciones en ciencias biomédicas. Facultad de medicina Humana. Universidad Ricardo Palma

^a Médico Genetista.

^b Médico patólogo clínico.

^c Médico residente de Patología Clínica.

Citar como: Castro-Mujica MC, Gómez de la Torre JC, La Serna-Infantes J, Arenas Siles D. Estudios genéticos para determinar el riesgo de muerte súbita no isquémica: Artículo de revisión. Rev Fac Med Hum. 2022;22(4):841-856. [doi.10.25176/RFMH.v22i4.5098](https://doi.org/10.25176/RFMH.v22i4.5098)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

Se considera que una muerte repentina e inexplicable se debe a un trastorno arrítmico primario cuando no se encuentra una enfermedad cardíaca estructural en la necropsia y no hay documentación previa de enfermedad cardíaca^(1,2). En la población general, la incidencia de muerte súbita varía de 1/100,000 en adolescentes a 1/1,000 en individuos de 45 a 75 años⁽³⁾. Se cree que las canalopatías son responsables del 10% al 15% de los casos de muerte súbita sin explicación en adultos jóvenes y niños⁽⁴⁾.

Las cardiomiopatías hereditarias son un grupo genético y fenotípicamente heterogéneo que predispone a insuficiencia cardíaca y muerte súbita, debido a variantes patogénicas en genes que codifican proteínas fundamentales en los componentes estructurales de cardiomiocitos y son clasificadas funcional y morfológicamente por sus características en: miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía/dilatación arritmogénica ventricular derecha, miocardiopatía por ventrículo no compactado y cardiomiopatía restrictiva⁽⁵⁾.

Las canalopatías son un conjunto de síndromes hereditarios de arritmia cardíaca, de expresividad clínica variable, que incluye al síndrome de Brugada, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT corto y el

síndrome de repolarización precoz⁽⁶⁾. Estas canalopatías surgen de defectos en complejos macromoleculares de canales iónicos o proteínas críticas para el manejo intracelular del calcio, sodio y/o potasio. Los pacientes que poseen una canalopatía suelen tener un corazón estructuralmente normal, pero estar predispuestos a presentar síncope/crisis arrítmicas y muerte súbita cardíaca⁽⁷⁾.

Desde el descubrimiento de los genes asociados a la enfermedad cardiovascular hereditaria de origen monogénico a principios de los años 90 hasta la actualidad donde se realizan estudios de paneles genéticos o exomas completos⁽⁶⁾ en pacientes con sospecha de una cardiopatía hereditaria, los estudios genéticos cumplen un rol importante en apoyo al diagnóstico de un trastorno de arritmia primaria. Además, proporcionan información pronóstica y permiten ampliar la evaluación a familiares de primer grado asintomáticos en riesgo. Los estudios genéticos son utilizados en la práctica clínica al momento de la estratificación de riesgos y manejo de los pacientes, basado en una medicina de precisión, enfocada en la medicina genómica (Figura 1)⁽⁸⁾.

El objetivo de esta revisión es poner en evidencia la importancia del asesoramiento genético de los pacientes con enfermedad cardiovascular hereditaria y su evaluación a través de un equipo multidisciplinario.

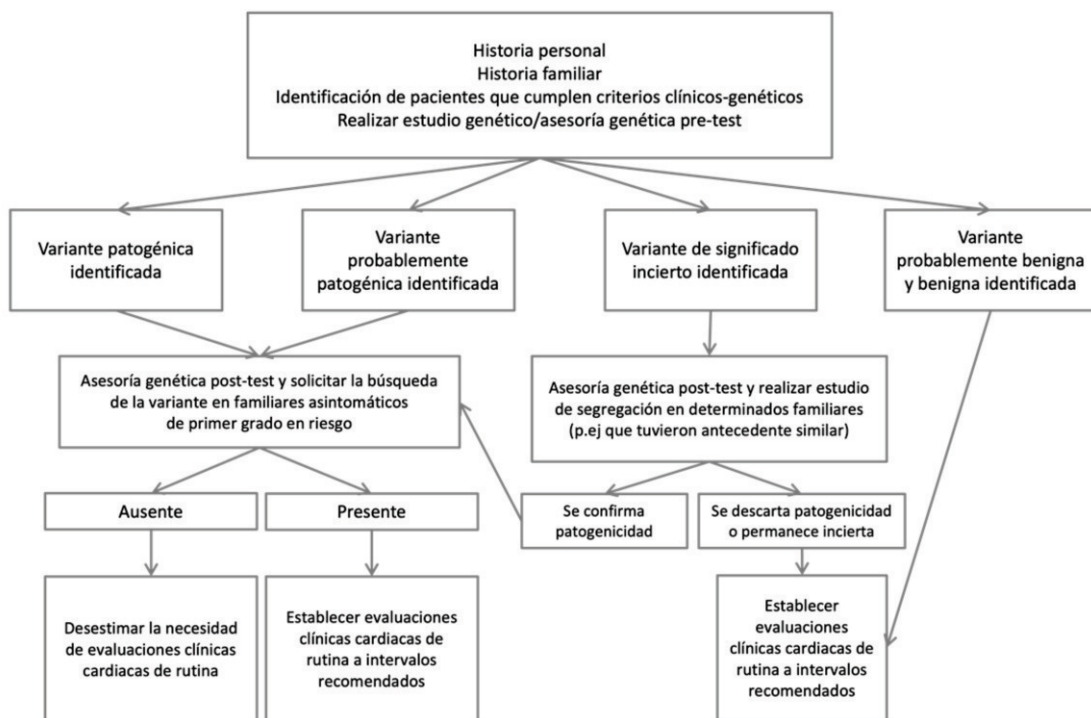


Figura 1. Flujograma de trabajo en pacientes con sospecha de cardiopatías congénitas.

Cardiomiopatía hipertrófica

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) se caracteriza por la hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de una afección sistémica subyacente u otra enfermedad cardíaca, como enfermedad cardíaca valvular o hipertensión. Se estima que posee una prevalencia de 1 en 500 en la población general⁽⁹⁾. La CMH es la afección cardíaca de tipo hereditaria más común y la causa principal de muerte súbita en adultos jóvenes y atletas competitivos en Estados Unidos⁽¹⁰⁾. Aunque la edad de inicio de la CMH puede variar desde la infancia hasta la vejez, las manifestaciones, en aquellos portadores de una variante patogénica, generalmente no aparecen antes de la adolescencia⁽¹⁰⁾. La CMH se hereda principalmente bajo un patrón autosómico dominante, con penetrancia reducida y variabilidad clínica. Las manifestaciones clínicas varían desde ser completamente asintomáticos hasta insuficiencia cardíaca progresiva y muerte súbita causadas por defectos mecánicos o eléctricos.

La CMH se define por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda sin explicación, con un espesor máximo de pared ≥ 15 mm en adultos o un score $Z > 3$ en niños⁽¹¹⁾. Si existen antecedentes familiares de CMH, o si las pruebas genéticas confirman que un familiar ha heredado alguna variante patogénica, el grosor máximo de la pared del VI ≥ 13 mm respaldará el diagnóstico. La alteración en la relajación del ventrículo izquierdo, puede identificarse en individuos que posean una variante patogénica en un gen que codifica un componente del sarcómero (CMH no sindrómica) que tienen un grosor normal de la pared del ventrículo izquierdo⁽¹²⁾ lo que sugiere que la disfunción diastólica es un fenotipo temprano de CMH en lugar de una consecuencia secundaria de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Aunque la hipertrofia del ventrículo izquierdo y un diagnóstico clínico de CMH con frecuencia son evidentes durante la adolescencia, alrededor del inicio de la pubertad o durante la edad adulta, el inicio puede ser más temprano (en la infancia y la niñez)⁽¹³⁾.

La CMH se describe con frecuencia como una enfermedad del sarcómero, y se han detectado variantes patogénicas en casi todas las proteínas sarcoméricas⁽¹⁴⁾. Los mecanismos moleculares incluyen una mayor actividad de ATPasa activada por actina, interrupción de la interacción actina-miosina y una alteración en la señalización intracelular del calcio

en los cardiomiocitos⁽¹⁵⁾. Además, algunos datos sugieren que la hipertrofia del ventrículo izquierdo puede ser causada por alteraciones en las vías de señalización del factor de crecimiento transformante By CaMKII Mef2⁽¹⁶⁾.

De acuerdo a la etiología genética de la CMH, se han descrito variantes patogénicas en diversos genes que codifican las proteínas sarcoméricas, siendo la mayoría (80%) en los genes MYH7 y MYBPC3⁽¹⁷⁾. (Tabla 1) Las variantes patogénicas en los genes que codifican un componente del sarcómero se encuentran en aproximadamente el 50% - 60% de los probandos (adultos y niños) con antecedentes familiares de CMH, y aproximadamente en el 20% -30% de los probandos sin antecedentes familiares de HCM⁽¹⁸⁾.

Aproximadamente el 3% - 5% de las personas afectadas tienen variantes bialélicas en 1 gen o variantes heterocigotas en más de 1 gen⁽¹⁹⁾. Recientemente, el espectro de genes asociados a la CMH se ha ampliado a genes no sarcoméricos e incluye genes que codifican proteínas del disco Z y proteínas ubicadas en el retículo sarcoplásmico y membrana plasmática. Sin embargo, las variantes en estos genes son poco frecuentes.

Las variantes en el gen MYH7 generalmente conducen a una hipertrofia ventricular izquierda significativa, en la segunda década de la vida y se cree que están asociadas con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita cardíaca⁽²⁰⁾. En contraste, se cree que las variantes patogénicas en MYBPC3 se asocian con una edad mayor al diagnóstico⁽¹⁸⁾ aunque también se han identificado en una proporción significativa de pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo de inicio en la infancia⁽¹⁹⁾.

El diagnóstico diferencial de la CMH incluye diversos síndromes que generalmente se manifiestan con compromiso multiorgánico pero que también pueden presentarse con hipertrofia del ventrículo izquierdo de forma aislada o predominante. Estos síndromes incluyen cardiomiopatías metabólicas de depósito como la enfermedad de Danon (gen LAMP2), el síndrome de Wolff-Parkinson-White (gen PRKAG2)⁽²¹⁾, la enfermedad de Fabry que es un trastorno de almacenamiento lisosomal (gen GLA)⁽²²⁾ así como trastornos sindrómicos (con otra afectación sistémica) (Tabla 2) y no sindrómicos (sin otra afectación sistémica).

**Tabla 1.** Genes asociados a cardiomiopatía hipertrófica

Gen	Herencia	% de CMH causada por variante patogénica en este gen	Desordenes alélicos	OMIM (Online Mendelian Inherited in Man)
<i>MYBPC3</i>	AD	50%	CMD	600958
<i>MYH7</i>	AD	33%	Miopatía por depósito de miosina Cardiomiopatía por ventrículo no compactado	160760
<i>TNNI3</i>	AD	5%	CMD Cardiomiopatía restrictiva	191044
<i>TNNT2</i>	AD	4%	CMD Cardiomiopatía por ventrículo no compactado Cardiomiopatía restrictiva familiar	191045
<i>ACTC1</i>	AD	<3%	CMD	102540
<i>MYL2</i>	AD	<3%		160781
<i>MYL3</i>	AD AR	<3%		160790
<i>TPM1</i>	AD	<3%	CMD	191010
<i>PLN</i>	AD	<3%	CMD	172405
<i>ALPK3</i>	AR	Raro		617608
<i>ACTN2</i>	AD	<1%	CMD	102573
<i>CSRP3</i>	AD	<1%	CMD	600824
<i>TNNC1</i>	AD	<1%	CMD	191040
<i>JPH2</i>	AD	Raro		605267
<i>MYOZ2</i>	AD	<1%		605602
<i>NEXN</i>	AD	<1%	CMD	613121
<i>ANKRD1</i>	AD	Raro		
<i>CALR3</i>	AD	Raro		611414
<i>KLF10</i>	AD	Raro		601878
<i>MYH6</i>	AD	Raro	CMD	160710
<i>MYLK2</i>	Digénica	Raro		606566
<i>MYOM1</i>	AD	Raro		603508
<i>MYPN</i>	AD	Raro	CMD Miopatía nemalínica	608517
<i>OBSCN</i>	AD	Raro		608616
<i>PDLIM3</i>	AD	Raro		605889
<i>RYR2</i>	AD	Raro	Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	180902
<i>TCAP</i>	AD	Raro	CMD	604488
<i>TRIM63</i>	AD	Raro		606131
<i>TTN</i>	AD	Raro	CMD Miopatía hereditaria con falla respiratoria temprana Miopatía distal de Salih Miopatía distal Udd	613765
<i>VCL</i>	AD	Raro	CMD	193065

AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; CMD: Cardiomiopatía dilatada.



Tabla 2. Cardiomiopatía hipertrófica sintomática.

Desorden	Gen(es)	Herencia	Otras características clínicas (no cardíacas)
Enfermedad de Danon	<i>LAMP2</i>	XL	<ul style="list-style-type: none"> Miopatía Distrofia retinal
Enfermedad de Fabry	<i>GLA</i>	XL	<ul style="list-style-type: none"> Crisis periódicas de dolor en las extremidades Angioqueratomas Hipohidrosis Anomalías oculares Proteinuria y deterioro de función renal
Ataxia de Friedreich	<i>FXN</i>	AR	<ul style="list-style-type: none"> Ataxia, lentamente progresiva antes de los 25 años Disartria Debilidad muscular
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno del corazón, congénita letal	<i>PRKAG2</i>	AD	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglicemia neonatal Miopatía vacuolar Dismorfia facial y/o macroglosia
Amiloidosis hereditaria por transtiretina	<i>TTR</i>	AD	<ul style="list-style-type: none"> Neuropatía sensitivomotora periférica progresiva lenta y neuropatía autonómica Opacidad vítrea Amiloidosis del SNC
Enfermedad de Pompe	<i>GAA</i>	AR	<ul style="list-style-type: none"> Mala alimentación Macroglosia Retraso motor / debilidad muscular Dificultad respiratoria
Rasopatías: <ul style="list-style-type: none"> Síndrome Noonan Síndrome Cardiofasciocutáneo Síndrome Costello Síndrome de Noonan con múltiples lentiginos 	<i>BRAF</i> <i>HRAS</i> <i>KRAS</i> <i>LZTR1</i> <i>MAP2K1</i> <i>MAP2K2</i> <i>NRAS</i> <i>PTPN11</i> <i>RAF1</i> <i>RASA2</i> <i>RRAS</i> <i>RIT1</i> <i>SOS1</i> <i>SOS2</i>	AD	<ul style="list-style-type: none"> Facies características Talla baja Retraso variable del desarrollo variable Cuello ancho y alado

AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; XL: Ligado al cromosoma X

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cardiomiopatía dilatada

La cardiomiopatía dilatada (CMD) se define por dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica, y es la indicación más común para el trasplante cardíaco en los Estados Unidos⁽²³⁾. El espectro de manifestaciones clínicas incluye insuficiencia cardíaca, tromboembolismo y muerte súbita. La prevalencia estimada de CMD de tipo idiopática es de 1 de cada 2500 individuos. El porcentaje de CMD idiopáticas que tienen una etiología genética se estima entre 30% y 50% en función de la presencia de antecedentes familiares⁽²³⁾. La edad de inicio puede variar desde la infancia hasta la edad adulta tardía, aunque la mayoría de los pacientes son diagnosticados entre 20 y 50 años de edad⁽²⁴⁾. En comparación con la CMH, que es

principalmente una enfermedad del sarcómero, la CMD presenta una mayor heterogeneidad genética (más de 40 genes descritos hasta la fecha)⁽²⁵⁾.

La CMD se hereda principalmente bajo un patrón autosómico dominante, sin embargo se han descrito también por herencia ligada al cromosoma X⁽²⁶⁾. Debido a la heterogeneidad de locus y alélica que posee la CMD, las pruebas genéticas que se utilizan con mayor frecuencia son los paneles genéticos. Se estima que se pueden identificar variantes patogénicas en 17% a 30% de los individuos con CMD cuando se realizan análisis por paneles multigenes de hasta 20 genes⁽²⁷⁾. Las variantes patogénicas en los genes LMNA y SCN5 están claramente asociadas a CMD y enfermedad del sistema de conducción⁽²⁸⁾.



Las variantes patogénicas en el gen *TTN* se identifican hasta en el 25% de los casos familiares y el 18% de casos esporádicos de CMD⁽²⁹⁾. (Tabla 3).
Las personas con CMD en las que se ha determinado

que la causa no es adquirida (secundaria) o sindrómica (con otra afectación sistémica) (Tabla 4), tienen CMD no sindrómica (sin otra afectación sistémica).

Tabla 3. Genes asociados a cardiomiopatía dilatada.

Gen	Herencia	% de CMH causada por variante patogénica en este gen	Desordenes alélicos	OMIM (Online Mendelian Inherited in Man)	Gen
<i>ACTC1</i>	<1%	AD		CMH familiar	102540
<i>ACTN2</i>	<1%	AD		CMH familiar	102573
<i>ANKRD1</i>	2.2%	AD			609599
<i>BAG3</i>	2.5%	AD		Miopatía miofibrilar progresiva	603883, PS601419
<i>CSRP3</i>	<1%	AD		CMH familiar	600824
<i>DES</i>	<1%	AD	Arritmia y afectación neuromuscular	Miopatía miofibrilar	125660, PS601419
<i>DMD</i>	?	XL	Afectación neuromuscular	Distrofinopatías	300377
<i>DSG2</i>		AD	Posible afectación del ventrículo derecho		125671
<i>EYA4</i>	?	AD	Sordera	Sordera no sindrómica	603550
<i>LDB3</i>	1%	AD		Miopatía miofibrilar	605906, PS601419
<i>LMNA</i>	6%	AD	Arritmia y enfermedad del sistema de conducción	Lipodistrofia parcial Charcot Marie Tooth 2B1 Distrofia muscular Emery-Dreifuss Síndrome Progeria de Hutchinson-Gilford Síndrome de Werner atípico Enfermedad muscular relacionada a LMNA	150330
<i>MYBPC3</i>	2%-4%	AD		CMH familiar	600958
<i>MYH6</i>	3%-4%	AD		CMH familiar	160710
<i>MYH7</i>	4.2%	AD		Miopatía distal de Laing CMH familiar Miopatía por depósito (<i>MYH7</i>) Cardiomiopatía por ventrículo no compactado	160760
<i>NEXN</i>	<1%	AD		CMH familiar	613121
<i>PLN</i>	?	AD	Arritmia y enfermedad del sistema de conducción		172405
<i>PSEN1</i>	<1%	AD		Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano	104311
<i>PSEN2</i>	<1%	AD		Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y tardío	600759
					613171
<i>SCN5A</i>	2%-4%	AD	Arritmia y enfermedad del sistema de conducción	Síndrome QT largo tipo 3 Síndrome de Brugada Fibrilación ventricular idiopática Síndrome del seno enfermo Enfermedad del sistema de conducción cardíaca	600163



SGCD	<1%	AD		Delta sarcoglicanopatía	601411
TAZ	?	XL	Presentación en la infancia	Síndrome de Barth Fibroelastosis endocardial tipo 2 Cardiomiopatía por ventrículo no compactado familiar	300394
TCAP	1%	AD		CMH familiar	604488
TMPO	1.1%	AD			188380
TNNC1	<1%-1.3%	AD		CMH familiar	191040
TNNI3	1.3% (AD) <1% (AR)	AD		CMH familiar Cardiomiopatía restrictiva	191044
TNNT2	2.9%	AD		CMH familiar Cardiomiopatía por ventrículo no compactado Cardiomiopatía restrictiva familiar relacionado a TNNT2	191045
TPM1	<1%-1.9%	AD		CMH familiar	191010

Tabla 4. Cardiomiopatía dilatada sindrómica.

Desorden	Gen(es)	Herencia	Otras características clínicas (no cardíacas)	Observaciones
Síndrome de Barth	<i>TAZ</i>	XL	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia Debilidad muscular Retraso del desarrollo 	
Síndrome de Carvajal	<i>DSP</i>	AR	<ul style="list-style-type: none"> Cabello lanoso Queratodermia palmoplantar 	
Distrofia muscular de Duchenne / Becker	<i>DMD</i>	XL	<p>En varones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Debilidad muscular Niveles séricos de CK elevados Pérdida de la deambulación en la infancia 	Las mujeres heterocigotas pueden presentar CMD aislada
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	<i>EMD</i> <i>FHL1</i> <i>LMNA</i>	XL AD AR	<ul style="list-style-type: none"> Contracturas articulares Niveles séricos de CK elevados 	Enfermedades del sistema de conducción y / o arritmias son frecuentes.
Hemocromatosis hereditaria	<i>HFE</i>	AR	<ul style="list-style-type: none"> Cirrosis Diabetes Pigmentación hipermelanótica Aumento de los niveles séricos de hierro y ferritina. 	Cardiomiopatía no dilatada y / o infiltrativa es más frecuente que la DCM
Miopatía distal de Laing	<i>MYH7</i>	AD	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad facial Debilidad (de inicio en la infancia) de tobillos, dedos gordos, extensores de dedos y flexores de cuello. 	
Distrofia muscular de la cintura escapular IB	<i>LMNA</i>	AD	Debilidad proximal de las extremidades inferiores	Enfermedades del sistema de conducción y / o arritmias son frecuentes.
CMD mitocondrial	ADNmt	Mat	<p>Fenotipos complejos que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomeruloesclerosis segmentaria focal - Síndrome de Kearns-Sayre 	

AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; XL: Ligada al cromosoma X; ADNmt: ADN mitocondrial; Mat: Herencia materna

Las pruebas genéticas se deben ofrecer a todas las personas de cualquier edad con CMD no isquémica⁽³⁰⁾, incluidas aquellas con cardiomiopatía periparto o asociada al embarazo⁽³¹⁾. El propósito de establecer un diagnóstico molecular de CMD es informar la evaluación de riesgos de los familiares del paciente.

Se han informado variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto en más de 30 genes en el 40% -50% de los individuos con CMD familiar (cuando existen más de dos familiares de primer grado afectados)⁽³²⁾ o en casos aislados (en sólo un miembro de la familia)⁽³³⁾. La tasa de detección de variantes patogénicas y probablemente patogénicas es de aproximadamente el 27%⁽³⁴⁾.

Actualmente la realización de estudios genéticos a través de paneles multigenes han permitido el análisis en simultáneo y en paralelo de todos los genes relacionados a la CMD. Dada la complejidad de interpretar los resultados de las pruebas genéticas y sus implicaciones para el seguimiento y manejo, estos casos deben ser discutidos de forma multidisciplinaria donde se incluya la asesoría genética correspondiente⁽³⁵⁾. El screening en familiares de primer grado asintomáticos de un individuo con CMD puede permitir su detección temprana, el inicio inmediato del tratamiento y la mejora de los resultados a largo plazo⁽³⁶⁾. La aclaración del estado genético de los miembros de la familia de primer grado de un individuo con CMD puede informar la indicación y la frecuencia de las evaluaciones cardiovasculares correspondientes.

Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (CAVD) se define por la pérdida de miocitos y la infiltración fibrograsa en el miocardio, que se asocia con una mayor susceptibilidad a las arritmias y muerte súbita, y que representa una porción significativa de muertes súbitas en atletas y adultos jóvenes⁽³⁷⁾. La CAVD se hereda típicamente bajo un patrón autosómico dominante con penetrancia reducida y expresividad variable, que afecta a los hombres con mayor frecuencia que las mujeres⁽³⁸⁾.

En los adultos jóvenes, el 80% de los casos se diagnostican antes de los 40 años de edad. El diagnóstico definitivo puede ser un desafío para el clínico, debido a la superposición fenotípica con otras cardiomiopatías genéticas y adquiridas.

La CAVD se describe principalmente como una enfermedad del desmosoma, un complejo multiproteico que forma uniones de célula a célula y une filamentos intermedios de células adyacentes, estableciendo así una red intercelular funcional. Los desmosomas son especialmente prevalentes en los tejidos que están sometidos a estrés mecánico, como el músculo cardíaco y la piel, lo que explica por qué el espectro fenotípico de la CAVD abarca manifestaciones cardíacas y cutáneas. Los mecanismos moleculares de CAVD incluyen la alteración de la adhesión célula-célula y la transmisión defectuosa de la fuerza contráctil⁽³⁹⁾.

La mayoría de las variantes patogénicas en CAVD están presentes en los genes JUP, DSP, DSC2, DSG2 y PKP2⁽⁴⁰⁾. Además, se han descrito variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en los genes DSP y JUP en pacientes con CMD o CAVD⁽⁴¹⁾. Se han descrito además algunos genes no desmosómicos, incluido el gen TMEM43⁽⁴²⁾. El análisis de la secuencia codificante de los genes desmosomales pueden identificar una variante patogénica hasta en 50% de los individuos con CAVD, siendo el 40% de casos debido a una variante en el gen PKK2⁽⁴⁰⁾.

Cardiomiopatía por ventrículo no compactado

La cardiomiopatía por ventrículo no compactado (CVNC) aislada, se caracteriza por una apariencia muy trabeculada del miocardio del VI. Se cree que la detención en la compactación miocárdica durante el primer trimestre del desarrollo embrionario es sería la causa, sin embargo diversos autores han propuesto que puede ser un proceso adquirido basado en observaciones de casos de pacientes que desarrollan CVNC luego de haber tenido hallazgos ecocardiográficos normales previos⁽⁴³⁾.

La prevalencia real de la CVNC se desconoce, sin embargo existen diversos reportes que indican que varía de 0.014% a 1.3%⁽⁴³⁾. Los pacientes con LVNC tienden a tener una enfermedad de inicio temprano, con una expresión clínica que varía de asintomática hasta una función cardíaca progresivamente deficiente, hipertrofia ventricular, aumento de eventos tromboembólicos y muerte súbita⁽⁴⁴⁾. El ventrículo izquierdo generalmente se ve afectado, pero el 50% de los pacientes tienen además la afectación del ventrículo derecho⁽⁴⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud lista a la CVNC como una cardiomiopatía no clasificada⁽⁴⁶⁾ así como lo hace la Sociedad Europea de Cardiología⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, la Asociación Americana del Corazón clasificó a la CVNC como una cardiomiopatía genética primaria en el año 2006⁽⁴⁸⁾. Se han descrito variantes en genes conocidos asociados a la CMD y CMH que codifican componentes del sarcómero (ACTC1, MYH7, MYBPC3 y TNT2)⁽⁴⁹⁾, del disco Z (LDB3)⁽⁵⁰⁾, de la lámina nuclear (LMNA)⁽⁵¹⁾, el complejo de glucoproteína asociada a distrofina (DTNA)⁽⁵²⁾, así como el gen del síndrome de Bart (TAZ)⁽⁵³⁾.

Cardiomiopatía restrictiva

La Cardiomiopatía restrictiva (CMR) se caracteriza por una mayor rigidez de las cámaras ventriculares, aunque el grosor de la pared ventricular y la función sistólica generalmente se encuentran dentro de los límites normales. La mayoría de los pacientes con CMR desarrollan insuficiencia cardíaca, lo que conlleva a la muerte temprana⁽⁵⁴⁾.

Diversos reportes sugieren que existe una superposición clínica entre la CMR y CMH⁽⁵⁵⁾. Estudios recientes han identificado que las variantes patogénicas en genes que codifican a proteínas sarcoméricas, que incluyen a TNNI3, TNNT2, MYH7 y ACTC1⁽⁵⁶⁾. Además, se han identificado variantes sin sentido en el gen de la desmina (DES) en varias familias con miopatía relacionada con la desmina, que pueden presentarse con CMR⁽⁵⁷⁾. Las Guías de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco recomiendan las pruebas genéticas específicas de la variante genética específica en todos los miembros de la familia en riesgo luego de la identificación de una variante patogénica en el paciente probando⁽⁵⁸⁾.

Síndrome de QT largo (SQTL)

El síndrome de QT largo se caracteriza por una prolongación excesiva de la repolarización ventricular asociada a un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares, síncope o muerte súbita en pacientes con un corazón morfológicamente intacto^(2,59). La prevalencia estimada oscila entre 1:2500 y 1:5000. Sin embargo, debido a la probabilidad de que 2/3 de los pacientes sean subdiagnosticados y que aproximadamente entre el 10% y 35% de ellos tengan un intervalo QT corregido (QTc) normal, es posible que la prevalencia real sea mayor^(21,22,60).

El SQTL se puede producir tanto por factores genéticos como por factores adquiridos. El SQTL congénito es una enfermedad hereditaria causada por distintas mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de los canales iónicos transmembrana de Na⁺ o de K⁺⁽²²⁾.

Existen dos tipos de SQTL congénitos clásicos: el síndrome de Jervell y Lange-Nielson (síndrome de QT largo y sordera) y el síndrome de Romano Ward (prolongación del intervalo QT aislado). Ambos se relacionan a episodios de muerte súbita cardíaca debidos a fibrilación ventricular o arritmias de tipos Torsades de Pointes que conducen finalmente a la muerte⁽⁶¹⁾. En total se han identificado hasta 15 tipos de LQTS, que ocasionan una ralentización en el proceso de inactivación de la corriente de despolarización del sodio hacia el interior de la célula y retardan la corriente de repolarización del potasio hacia el exterior de la misma. Todo lo anterior causa un incremento de la despolarización y dispersión de la repolarización⁽⁶²⁾.

Se calcula que la tasa de mortalidad de los pacientes no tratados con SQTL es aproximadamente de 1% - 2% al año. La incidencia de muerte súbita cardíaca varía de una familia a otra en función del genotipo específico. El registro internacional de SQTL informa que la frecuencia de eventos cardíacos fue significativamente más alta en los individuos con SQTL1 (63%) o SQTL2 (46%) comparado con pacientes con SQTL3 (18%)⁽⁶³⁾. Además, la media del intervalo QTc fue significativamente más prolongada en el grupo SQTL3 (510 ± 48 ms) comparado con los grupos SQTL1 (490 ± 43 ms) o SQTL2 (495 ± 43)⁽⁶⁴⁾. Además, se determinó que a pesar de que la mortalidad acumulada hasta los 40 años fue similar en los grupos de los tres genotipos, la probabilidad de morir durante un evento cardíaco fue superior en los individuos SQTL3 (20%) que la de los individuos SQTL1 y SQTL2 (4% para cada grupo)⁽⁶⁴⁾. Desde el punto de vista genético, SQTL es una afección heterogénea, que posee una penetrancia incompleta (40%)⁽⁶⁵⁾.

A pesar de que las mutaciones que afectan a los genes KCNQ1 (SQTL1), KCNH2 (SQTL2) y SCN5A (SQTL3) son responsables de más del 90% de los casos genéticamente definidos de SQTL⁽⁶⁶⁾ (Tabla 5) se han descrito también formas menos comunes (<1% de casos) con etiologías moleculares heterogéneas



(AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1) que se expresan finalmente como una prolongación del intervalo QT y aumento del riesgo de arritmias ventriculares letales. Existe una variabilidad significativa en las tasas de eventos en SQTL, incluso dentro del mismo subgrupo genético, lo cual conlleva a una diversidad de variables clínicas y genéticas que confieren (de acuerdo a su combinación de presentación en cada paciente) distintos tipos de riesgo para cada individuo^(67,68). También, se determinó que la aparición de eventos arrítmicos durante la infancia es un factor importante de predicción del riesgo, ya que se ha reportado que las personas que tienen su primer evento en este período, tiene riesgo muy alto de presentar eventos futuros⁽⁶⁹⁾.

El pronóstico de SQTL también está relacionado con la anomalía genética subyacente. Algunos datos provenientes del Registro Internacional de SQTL demuestran que la frecuencia de eventos clínicos, antes del inicio del tratamiento, desde el nacimiento hasta la edad de 40 años, fue significativamente mayor en pacientes con SQTL2 (46%) y SQTL3 (42%) en comparación con aquellos con SQTL1 (30%)⁽⁶⁸⁾.

Se ha reportado también una mayor letalidad y menor respuesta al tratamiento para los eventos relacionados con SQTL3 que con otros subtipos⁽⁶⁹⁾. Las variantes patogénicas que resultan en cambios de aminoácidos en regiones específicas del canal iónico también confieren un mayor riesgo de arritmia⁽²⁾.

Tabla 5. Genes asociados síndrome qt largo.

Gen	Fenotipo de SQTL	% de SQTL atribuido a variantes patogénicas en este gen	Proporción de variantes patogénicas detectadas por determinada metodología	
			Análisis de secuenciamiento	Análisis de deleciones/duplicaciones
<i>KCNH2</i>	SQTL tipo 2	25%-30%	97%-98%	2%-3%
<i>KCNQ1</i>	SQTL tipo 1	30%-35%	97%-98%	2%-3%
<i>SCN5A</i>	SQTL tipo 3	5%-10%	Todas las variantes reportadas hasta la actualidad	Ninguna reportada

El diagnóstico confirmatorio de SQTL se realizará en pacientes que cumplan con los criterios clínicos de enfermedad y la presencia de una variante patogénica en cualquiera de los genes implicados identificados mediante pruebas genéticas; a través, del análisis de genes específicos, paneles multigenes y/o pruebas exómicas o genómicas más completas. Se realizará el análisis de secuenciación de algún gen en específico en el caso que la variante patogénica familiar sea conocida⁽⁷⁰⁾.

De las personas que mueren por complicaciones de SQTL, la muerte es el primer signo del trastorno en un estimado del 10% al 15%. Los estudios del registro del síndrome de QT largo que incluyen pacientes, individuos con una variante patógena (en su mayoría tratados) y también familiares que murieron repentinamente muestran una mortalidad acumulada antes de los 40 años de 6%-8% en el SQTL tipo 1, tipo 2 y fenotipos tipo 3^(71,72). En individuos entre las edades de 0 y 18 años, aquellos con un fenotipo SQTL tipo 1, tipo 2 o tipo 3 tuvieron una mortalidad acumulada de 2%, 3% y 7%, respectivamente⁽⁷¹⁾. Desde los 19 a los 40 años, las tasas de mortalidad fueron del 5%, 7% y 5%,

respectivamente⁽⁷¹⁾. Aunque, los eventos sincopales son más comunes en el fenotipo SQTL tipo 1 (63%), seguidos por el fenotipo SQTL tipo 2 (46%) y el fenotipo SQTL tipo 3 (18%), la incidencia de muerte es similar en los tres⁽⁷¹⁾.

Para el fenotipo SQTL tipo 1 (una variante patógena específica), se observó un aumento severo de la mortalidad durante la infancia (edades 1-19 años), para el fenotipo tipo 2, se observó un aumento de la mortalidad entre las edades 15 y 39 años, y en el tipo 3 fenotipo, se observó un aumento de la mortalidad entre las edades de 15 y 19 años⁽⁷³⁾.

Algunos tipos de SQTL están asociados con un fenotipo que se extiende más allá de la arritmia cardíaca⁽⁷²⁾:

-El síndrome de Andersen-Tawil (SQTL tipo 7) se asocia con un intervalo QT prolongado, debilidad muscular y dismorfismo facial.

-El síndrome de Timothy (SQTL tipo 8) se caracteriza por un intervalo QT prolongado y características de desarrollo neurológico de manos/pies, faciales



-El síndrome de Jervell y Lange-Nielson (JLNS), un trastorno SQTl asociado con las variantes patógenas bialélicas *KCNQ1* o *KCNE1*, está asociado con una pérdida auditiva neurosensorial profunda.

Es importante señalar que el SQTl asociado a variantes patogénicas bialélicas o heterocigotas en dos genes diferentes (variantes patogénicas digénicas) generalmente se asocia con un fenotipo más grave con un intervalo QT más largo y una mayor incidencia de eventos cardíacos⁽⁷⁴⁾. Hasta la fecha no se ha establecido correlaciones específicas de genotipo-fenotipo. Además, el SQTl exhibe una penetrancia reducida en relación con los hallazgos del ECG. Aproximadamente el 25% de las personas con una variante patogénica tienen un intervalo QT normal (<440 ms) en el ECG basal. En un estudio realizado por Priori, se determinó que el porcentaje de individuos genéticamente afectados con presencia de un QTc normal fue mayor en el grupo SQTl tipo 1 (36%) que en el grupo SQTl tipo 2 (19%) o tipo 3 (10%)⁽⁷⁵⁾. Además, la penetrancia de los síntomas también se reduce, al menos el 37% de las pacientes con fenotipo SQTl tipo 1, el 54% con el fenotipo tipo 2 y el 82% con el fenotipo tipo 3 permanecen asintomáticos⁽⁷⁶⁾.

Síndrome de QT corto (SQTC)

El síndrome de QT corto (SQTC) es una canalopatía heredada de manera autosómica dominante que se caracteriza principalmente por un intervalo QT más

corto de lo normal en el EKG (< 350 ms), arritmias auriculares y ventriculares y una predisposición a la muerte súbita cardíaca^(77,78). Debido a que es una condición rara, los datos acerca de su prevalencia y datos demográficos aún son limitados.

La mayoría de los pacientes con SQTC tienen una historia familiar de muerte súbita y/o FA. La edad a la aparición de manifestaciones clínicas puede ser la infancia, por lo que se ha catalogado como una posible causa de muerte súbita del lactante. La gravedad de las manifestaciones clínicas del síndrome de QT corto es muy variable, desde asintomático a la FA, síncope recurrente y muerte súbita⁽⁷⁹⁾.

Los análisis genéticos revelan que SQTC es una enfermedad genéticamente heterogénea (Tabla 6) con variantes patogénicas de ganancia de función en el gen *KCNH2*, dando lugar al síndrome de QT corto de tipo 1 (SQTC1), en el gen *KCNQ1* asociado al síndrome QT corto de tipo 2 (SQTC2), en el gen *KCNJ2* asociado al síndrome de QT corto de tipo 3 (SQTC3) y variantes de pérdida de función con un fenotipo de Síndrome de Brugada en el gen *CACNA1C*, dando lugar al síndrome de QT corto de tipo 4 (SQTC4) y en el gen *CACNB2*, dando lugar al síndrome de QT corto de tipo 5 (SQTC5)⁽⁸⁰⁾. Los datos de una cohorte de pacientes, sugieren que los portadores de mutaciones en *KCNH2* pueden presentar un intervalo QT más corto⁽⁸¹⁾.

Tabla 6. Genes asociados síndrome qt corto.

Subtipo	Modo de herencia	Gen	Efecto neto de la mutación
SQTC1	AD	<i>KCNH2</i>	Ganancia de función de IKr
SQTC2	AD	<i>KCNQ1</i>	Ganancia de función de IKs
SQTC3	AD	<i>KCNJ2</i>	Ganancia de función de IK1
SQTC4	AD	<i>CACNA1C</i>	Pérdida de función de ICa.
SQTC5	AD	<i>CACNB2</i>	Pérdida de función de ICa.

Como la mayoría de las canalopatías heredadas, el SQTC es genéticamente heterogéneo con un modo de herencia autosómico dominante. Tanto las mutaciones de ganancia de función en los canales de potasio como la pérdida de función en los canales de calcio se han

implicado en la base genética de la enfermedad⁽⁸¹⁾. Hasta la fecha se han identificado variantes patogénicas en cinco genes diferentes que son responsables los subtipos del síndrome que van desde SQTC1 hasta SQTC5⁽²⁾.

El diagnóstico de SQTS debería ser considerado en los pacientes que cuenten principalmente con un estudio de EKG que revele un intervalo QT corto, antecedentes familiares de SQTS o de muerte súbita antes de los 40 años de edad⁽⁸²⁾.

Síndrome de Brugada (Sbr)

El síndrome de Brugada (SBr) también conocido como el síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST y muerte súbita es una canalopatía hereditaria descrita por primera vez en el año 1992, que se caracteriza principalmente por un patrón electrocardiográfico característico en las derivaciones precordiales derechas y la predisposición a presentar arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca⁽⁸³⁾. Se considera causante del 4% - 12% de todas las muertes súbitas y hasta de un 20% de las muertes súbitas que acontecen en pacientes con corazones estructuralmente normales⁽⁸⁴⁾.

Se ha determinado que el SBr tiene una prevalencia de 5 en cada 10.000 habitantes, aunque posiblemente esta cifra subestima la prevalencia real dado a que los pacientes pueden presentar formas silentes de la enfermedad⁽⁸⁵⁾. En ciertas poblaciones del sudeste asiático como en Filipinas, Japón y Tailandia se considera un problema de salud endémico⁽⁸⁵⁾.

Si bien el SBr se transmite bajo un patrón de herencia autosómico dominante⁽⁸⁴⁾, la penetrancia clínica estimada basada en el análisis de individuos portadores de variantes patogénicas del canal de sodio es del 16%⁽⁸⁴⁾. A pesar de que hasta el momento se han identificado varios genes causantes del SBr, en la mayoría de los casos (~ 65%) no se identifica ninguna mutación genética⁽²⁾.

En el año 1998, fueron identificadas las primeras variantes patogénicas relacionadas con el SBr en el gen SCN5A (locus 3p21), el cual codifica para el canal de sodio cardíaco⁽⁸⁶⁾. La selección de dicho gen en un pequeño número de familias e individuos con fibrilación ventricular idiopática y un EKG característico de SBr reveló variantes de sentido erróneo, cambio de marco y empalme. Hasta en un 28% de pacientes con pruebas genéticas positivas se encontraron variantes patogénicas de pérdida de función en SCN5A⁽⁸⁶⁾.

Actualmente se han descrito en el gen SCN5A más de 100 variantes patogénicas distintas responsables de BrS cuyo efecto en todos los casos es la reducción de las corrientes transmembrana de sodio (I_{Na}), por una

reducción cuantitativa o por una disfunción cualitativa de los canales^(85,86). En este subtipo de SBr (Sbr1), los hallazgos clínicos que se correlacionan con una variante patogénica son: un intervalo PR más largo en el ECG en reposo y un aumento exagerado en la duración del QRS con agentes bloqueadores del canal de sodio⁽⁸⁷⁾. Los antecedentes genéticos parecen jugar un papel muy importante en la expresión fenotípica de la enfermedad en el ECG⁽⁸⁸⁾.

Las variantes patogénicas en otros genes también se han relacionado, con menor frecuencia, con la ocurrencia del SBr. Las variantes en el gen GPD1L (SBr2) fueron identificadas inicialmente mediante un análisis de vinculación en una numerosa familia⁽⁸⁹⁾ y posteriormente en víctimas del síndrome de muerte súbita infantil⁽⁹⁰⁾. Por otro lado, en un grupo de pacientes con SBr asociado con intervalos QT cortos, el cribado del gen candidato reveló mutaciones de pérdida de función en CACNA1C dando lugar al síndrome de Brugada de tipo 3 (SBr3) y en CACNB2, dando lugar al síndrome de Brugada de tipo 4 (SBr4)⁽⁹⁰⁾. Otros genes relacionados a SBr menos frecuentes (<1% de casos) son: SCN1B, KCNE3, SCN3B, HCN4⁽⁹¹⁾.

En los pacientes con un patrón Brugada positivo en el ECG puede ser útil la detección genética dirigida al gen SCN5A. En el caso de hallarse alguna variante patogénica, se recomienda realizar pruebas específicas de mutación en los familiares de primer grado⁽⁸²⁾. El hallazgo de una variante genética es un indicador de potencial desarrollo del fenotipo clínico de la enfermedad. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente con el fin de identificar la aparición espontánea del patrón Brugada tipo 1, la aparición de síntomas clínicos, o bien una combinación de ambas⁽²⁾.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una forma altamente letal de la enfermedad arritmogénica hereditaria caracterizada principalmente por la ocurrencia de arritmias ventriculares polimórficas en presencia de producción de catecolaminas (a través del ejercicio físico y/o estrés) y en ausencia de cardiopatía estructural⁽⁹²⁾. La TVPC es una entidad infrecuente (1: 10.000 habitantes), pero muy importante, debido al alto riesgo de muerte súbita que supone⁽⁹²⁾. Esta cifra podría

estar subregistrada debido a que el hecho de no identificar ninguna mutación genética podría llevar a diagnósticos erróneos tales como fibrilación ventricular idiopática⁽⁹³⁾. En ausencia de tratamiento adecuado se calcula que fallecerán súbitamente hasta el 50% de los pacientes afectados antes de los 20 años de edad⁽¹¹²⁾. La edad promedio del debut de la enfermedad oscila entre los 6 y 10 años, aunque se han reportado también casos esporádicos alrededor de los 30 años⁽⁹³⁾.

La TVPC debe sospecharse en todo paciente joven, en especial niño o adolescente, que presente síncope relacionado con el ejercicio físico o el estrés emocional, que no tenga cardiopatía estructural y que su electrocardiograma muestre un intervalo QT normal⁽⁹³⁾. En el año 2001 Priori y Lahat descubrieron la causa genética de la enfermedad identificando dos variantes de la misma⁽⁹⁵⁾, una heredada bajo un patrón autosómico dominante asociada a variantes en el gen que codifica para el receptor cardíaco de rianodina (RyR2) y otra heredada bajo un patrón autosómico recesivo asociada con mutaciones homocigotas en el gen que codifica para la isoforma cardíaca de calsequestrina (CASQ2). Hoy en día es posible confirmar el diagnóstico a través de la realización de distintas pruebas genéticas en los genes que se saben asociados a la enfermedad^(96,97).

Posteriormente, se identificaron mutaciones en el gen de la calsequestrina 2 (CASQ2) en un paciente con un patrón de herencia autosómica recesiva de TVPC (TVPC2)⁽⁹⁵⁾. Este fue el segundo gen relacionado a la TVPC. La calsequestrina 2 es una proteína crucial en la regulación del Ca²⁺ intracelular. Constituye el mayor reservorio de este ion en el retículo sarcoplásmico y modula además su liberación a través del RyR2. Cuando disminuye la capacidad de la calsequestrina 2 para almacenar Ca²⁺, se incrementan las concentraciones de este ion libre en el espacio intercelular, hecho que determinará la prematura activación del RyR2 que dejará escapar más iones Ca²⁺ durante la sístole⁽⁹⁶⁾.

Aproximadamente un 30% - 40% de los pacientes con TVPC cuenta con algún antecedente familiar de muerte súbita; hecho que respalda el origen genético de esta enfermedad⁽⁹³⁾. Hasta la fecha, se han caracterizado 130 mutaciones en el RyR2, que representan entre el 50-60% del total de las identificadas en la TVPC⁽⁹⁶⁾. Estas exhiben un patrón de herencia autosómica dominante, una penetrancia del 83% y condicionan la TVPC de tipo

1⁽⁹³⁾. Los casos de pacientes con TVPC por variantes patogénicas en el gen CASQ2 que condicionan al TVPC de tipo 2, representan solo el 5% de todos los casos. Se heredan bajo un patrón autosómico recesivo⁽⁹⁸⁾, debido a variantes patogénicas homocigotas u heterocigotas compuestas en el gen CASQ2 y posee una penetrancia del 78%⁽⁹⁹⁾. Se han identificado también alteraciones en otros genes a través del análisis de ligamiento del genoma completo que incluye a los genes de la calmodulina 1 (CALM1) en el origen de la TVPC de tipo 4 y al gen de la triadina (TRDN) como una causa de CPVT de tipo 5⁽¹⁰⁰⁾. Finalmente, SCN5A se ha implicado en las arritmias ventriculares polimórficas inducidas por el ejercicio, con la reciente identificación de una nueva mutación sin sentido en una región altamente conservada del gen en una familia numerosa con un fenotipo CPVT. Debe sospecharse de TVPC en todo paciente joven (principalmente niño/adolescente) que presente síncope relacionado con el ejercicio físico, estrés emocional, en ausencia de cardiopatía estructural y con un EKG sin alteraciones (intervalo QT normal)⁽⁹³⁾.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades cardíacas hereditarias susceptibles de producir arritmias ventriculares malignas por el ejercicio y/o estrés emocional como el síndrome de QT largo (SQT1, SQT2 y SQT3), ya que ambas condiciones comparten características clínicas tales como edad de debut, ausencia de cardiopatía estructural, antecedentes familiares de síncope o muerte súbita, aparición de síntomas relacionados al estrés físico o emocional y el carácter polimórfico de las arritmias ventriculares⁽⁹³⁾. La mayor diferencia entre ambas es el intervalo QT prolongado en SQT, aunque un intervalo QT normal no excluye el diagnóstico de SQT (5-10% de portadores de variantes genéticas en el SQT muestran un intervalo QT normal).

Las pruebas genéticas se recomiendan como parte de la evaluación de un individuo con taquicardia ventricular inducida por ejercicio o polimórfica (documentadas en el ECG), y cuando estas arritmias ocurren en el contexto de estrés emocional⁽¹⁰⁰⁾. También pueden considerarse en la evaluación de un paro cardíaco en el contexto de esfuerzo o estrés emocional. La secuenciación del gen RyR2 se recomienda en casos esporádicos o cuando la historia familiar sugiere una herencia autosómica dominante⁽¹⁰⁰⁾. En los casos esporádicos en que exista un historial familiar de consanguinidad o cuando se



sospecha de un patrón de herencia autosómico recesivo se recomienda la secuenciación del gen CASQ2. Las variantes patogénicas en el gen CASQ2 se han identificado en sólo 1% - 2% de todos los pacientes con TVPC⁽¹⁰⁰⁾.

CONCLUSIONES

El rol de los estudios genéticos en la estratificación de riesgo de muerte súbita, se basa en el estudio del paciente con sospecha clínica de un trastorno cardíaco de origen genético. Las pruebas genéticas son útiles para el diagnóstico y manejo clínico del paciente, además el asesoramiento oportuno permite la identificación de las familias en riesgo para establecer medidas de seguimiento y de prevención de forma personalizada, basada en las guías clínicas e

información científica relevante.

Si bien los avances tecnológicos nos permiten actualmente tener a disposición estudios genéticos a través de paneles multigenes a través del secuenciamiento de próxima generación (NGS, next generation sequencing), y a su vez permitir la identificación de nuevas variantes asociadas a la enfermedad, no todos los pacientes tienen el acceso hospitalario a estos análisis. Una limitación de esta revisión fue no contar con una base de datos nacional sobre estudios moleculares de pacientes con enfermedad cardíaca de origen genético, esto podría deberse a que no se realizan en ningún laboratorio del país, el costo para su realización en el extranjero no podría ser cubierto por los pacientes o que no se han realizado publicaciones sobre este tema.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño del proyecto, recolección e interpretación de datos y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 14 de mayo, 2022

Aprobado: 17 de agosto, 2022

Correspondencia: Maria del Carmen Castro Mujica.

Dirección: Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima-Perú.

Teléfono: 987597107

Email: mc.castro.mujica@gmail.com

REFERENCIAS

- Girolami F, Friso G, Benelli M, Crotti L, Iascone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinical applications. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2018;19(1):1.
- Spears DA, Gollob MH. Genetics of inherited primary arrhythmia disorders. The application of clinical genetics. 2015;8:215.
- Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(3):369-81.
- Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4):620-37.
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn*. 2013 Mar;15(2):158-70.
- Giudicessi JR, Kullo IJ, Ackerman MJ, editors. Precision cardiovascular medicine: state of genetic testing. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.
- Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genetic testing in heritable cardiac arrhythmia syndromes: differentiating pathogenic mutations from background genetic noise. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(1):63.
- Kaufersstein S, Kiehne N, Jenewein T, Biel S, Kopp M, König R, et al. Genetic analysis of sudden unexplained death: a multidisciplinary approach. *Forensic science international*. 2013;229(1-3):122-7.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild D. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 1995; 92:785-789
- Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM: Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:882-888
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:2761-96.
- Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001;104:128-30.
- Nimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105:446-51.
- Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 2011, 108:743-750
- Fatkin D, Graham RM: Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002, 82:945-980
- Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Nayor M, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest* 2010, 120:3520-3529.
- Callis TE, Jensen BC, Weck KE, Willis MS: Evolving molecular diagnostics for familial cardiomyopathies: at the heart of it all. *Expert Rev Mol Diagn* 2010, 10:329-351.
- Ho CY: Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010, 122:2430-2440.
- Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17:880-8.
- Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K⁺ channels: structure, function, and clinical significance. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1393-478.
- MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(1):26-32.
- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *The Lancet*. 1999;354(9190):1625-33.





23. Hershberger RE, Kushner JD, and Parks SB: Dilated Cardiomyopathy Overview. In GeneReviews [Internet]. Copyright University of Washington, Seattle. 1993e2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309>, last revised March 19, 2009
24. Dec GW, Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994, 331:1564-1575.
25. Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest* 2005, 115:518-526.
26. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C: Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011, 364:1643-1656.
27. Hershberger RE, Norton N, Morales A, Li D, Siegfried JD, Gonzalez-Quintana J: Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNT3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010, 3:155-161.
28. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, Li D, Jakobs P, Litt M, Porter CB, Rakhko PS, Hershberger RE: Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008, 156:161-169.
29. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012, 366:619-628.
30. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2009b;15:83–97.
31. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111:2050–5.
32. Hershberger RE, Siegfried JD. State of the Art Review. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641–9.
33. Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, Li D, Ludwigsen S, Jakobs P, Nauman D, Burgess D, Partain J, Litt M. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2008;1:21–6.
34. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, Bowser M, Harrison B, Aaron D, Mahanta LM, Lakdawala NK, McDermott G, White ET, Rehm HL, Lebo M, Funke BH. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16:601–8.
35. Galeshu C, Day S, Rehm HL, Baxter S. Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart*. 2010;96:1669–75.
36. Morales A, Hershberger RE. The rationale and timing of molecular genetic testing for dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31:1309–12.
37. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1512-1520.
38. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, Corrado D, Winnicki M, Daliento L, Rigato I, Steriotes A, Mazzotti E, Thiene G, Nava A: Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol* 2008, 102:1252-1257.
39. Lombardi R, Marian AJ: Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells. *Pediatr Cardiol* 2011, 32:360-365.
40. den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, Llado LI, Jain R, Daly A, Tichnell C, James C, Amat-Alarcon N, Abraham T, Russell SD, Blumke DA, Calkins H, Dalal D, Judge DP: Comprehensive desmosome mutation analysis in North Americans with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009, 2:428-435.
41. Protonotarios N, Tsatsopoulou A: Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004, 13:185-194.
42. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W, Gallagher B, Morris-Larkin L, Bassett AS, Parfrey PS, Young TL: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008, 82:809-821.
43. Oechslin E, Jenni R: Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011, 32: 1446-1456.
44. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, Craigen WJ, Wu J, El Said H, Bezold LJ, Clunie S, Fernbach S, Bowles NE, Towbin JA: Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003, 108:2672-2678.
45. Ritter M, Oechslin E, Suttsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R: Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997, 72:26-31.
46. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996, 93:841-842.
47. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008, 29:270-276.
48. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006, 113:1807-1816.
49. Finsterer J: Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2009, 30:659-681.
50. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:2014-2027.
51. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, Rodriguez E, Bouzas B, Alvarez N, Muniz J, Crespo-Leiro M: Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol* 2004, 94:50-54.
52. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, Dreyer WJ, Messina J, Li H, Bowles NE, Towbin JA: Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001, 103:1256-1263.
53. Ichida F. Left ventricular noncompaction. *Circ J* 2009, 73:19-26.
54. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ: Genetics of restrictive cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010, 6:179-186.
55. Karam S, Raboisson MJ, Ducreux C, Chalabreysse L, Millat G, Bozio A, Bouvagnet P: A de novo mutation of the beta cardiac myosin heavy chain gene in an infantile restrictive cardiomyopathy. *Congenit Heart Dis* 2008, 3:138-143.
56. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, Thaman R, Mogensen J, Elliott PM, Doi Y, McKenna WJ: Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:2419-2426.
57. Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, Repetto A, Bellini O, Azan G, Scaffino M, Campana C, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L: Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail* 2006, 8:477-483.
58. 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 this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart rhythm*. 2011;8(8):1308-39.
59. Priori S, Cantu F, Schwartz P. The long QT syndrome: new diagnostic and therapeutic approach in the era of molecular biology. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1996;126(41):1727-31.
60. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):569-74.
61. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *The American journal of medicine*. 2001;110(5):385-98.
62. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K+ channels and their role in cardiac arrhythmias. *The American journal of medicine*. 2001;110(1):50-9.
63. Muñoz Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. *Emergencias*. 2004;16:85-92.
64. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *The American journal of medicine*. 2002;112(1):58-66.
65. Berge K, Haugaa K, Frøh A, Anfinsen OG, Gjesdal K, Siem G, et al. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in Norway indicating a high prevalence of heterozygous mutation carriers. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2008;68(5):362-8.
66. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000;102(10):1178-85.
67. Goldenberg I, Moss AJ, Bradley J, Polonsky S, Peterson DR, McNitt S, et al. Long-QT syndrome after age 40. *Circulation*. 2008;117(17):2192-201.
68. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(19):1866-74.
69. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, Schwartz PJ, McNitt S, Ouellet G, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):832-7.
70. Pagon R, Adam M, Ardinger H, Wallace S, Amemiya A, Bean L, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993;201.
71. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998;339:960–5.
72. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33:629–94.
73. Nannenberg EA, Sijbrands EJ, Dijkstra LM, Alders M, van Tintelen JP, Birnie M, Van Langen IM, Wilde AA. Mortality of inherited arrhythmia syndromes: insight into their natural history. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:183–9.



74. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1120-1
75. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
76. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:51-9.
77. Khera S, Jacobson JT. Short QT syndrome in current clinical practice. *Cardiology in review.* 2016;24(4):190-3.
78. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94(2):99-102.
79. Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Bases genéticas de las arritmias malignas y las miocardiopatías. *Revista española de cardiología.* 2009;62(4):422-36.
80. Patel C, Yan G-X, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2010;3(4):401-8.
81. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;58(6):587-95.
82. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm.* 2013;10(12):1932-63.
83. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology.* 1992;20(6):1391-6.
84. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111(5):659-70.
85. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *The American journal of cardiology.* 2000;86(1):91-4.
86. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998;392(6673):293-6.
87. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;40(2):350-6.
88. Probst V, Wilde AA, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circulation Cardiovascular genetics.* 2009;2(6):552-7
89. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation.* 2002;105(6):707-13.
90. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Ueda K, London B, Makielski JC, et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;116(20):2253-9.
91. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpon E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart rhythm.* 2010;7(12):1872-82.
92. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of cellular physiology.* 2002;190(1):1-6.
93. Cruz Cardentey M. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2012;31(2):187-98.
94. Cohen TJ, Liem LB, Hancock EW. Association of bidirectional ventricular tachycardia with familial sudden death syndrome. *The American journal of cardiology.* 1989;64(16):1078-9.
95. Lahat H, Pras E, Eldar M. A missense mutation in CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Annals of medicine.* 2004;36 Suppl 1:87-91.
96. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2001;103(2):196-200.
97. Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology.* 2002;67:333-7.
98. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *American journal of human genetics.* 2001;69(6):1378-84.
99. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *Journal of medical genetics.* 2005;42(11):863-70.
100. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human molecular genetics.* 2012;21(12):2759-67.