

Bases genéticas de patologías arrítmicas asociadas a muerte súbita cardíaca

Mònica Coll¹, Marta Puigmulé^{1,2,4}, Alexandra Perez-Serra¹, Anna Fernandez-Falgueras¹, Jesús Mates¹, Bernat del Olmo¹, Anna Iglesias¹, Laura Lopez¹, Ferran Picó¹, Ramon Brugada^{1,2,3,4}, Oscar Campuzano^{1,2,4}

¹ Centro de Genética Cardiovascular, IDIBGI, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Parc Hospitalari Martí i Julià, Edificio M2 (Salt)

² Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona (Girona)

³ Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta (Girona)

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)

Autor correspondencia: Oscar Campuzano, BSc, PhD, oscar@brugada.org

RESUMEN

La muerte súbita cardíaca se define como una muerte inesperada de causa cardíaca. En población mayor de 50 años, el infarto de miocardio o patología coronaria es la principal causa. En cambio, en población menor de 35 años, la mayoría de estas muertes se deben a enfermedades arritmogénicas de causa genética, por lo tanto, hereditarias. Concretamente, en los individuos más jóvenes, incluso niños y bebés, la principal causa suelen ser aquellas patologías conocidas como canalopatías. Este tipo de síndromes suelen seguir un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable lo que las hace de difícil diagnóstico. El mayor riesgo es la identificación precoz ya que la primera manifestación de estas patologías puede ser la propia muerte súbita, sin ningún síntoma previo. La identificación de la causa genética puede ayudar a diagnosticar precozmente a los familiares portadores del defecto genético y, por lo tanto, en riesgo de sufrir una arritmia maligna. En esta revisión determinaremos las principales bases genéticas de patologías arrítmicas asociadas a muerte súbita cardíaca.

Palabras clave: muerte súbita cardíaca, arritmia, canalopatías, síndrome de Brugada, síndrome de QT largo, síndrome de QT corto

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca (MSC) se define como una muerte natural de causa cardíaca que ocurre en la primera hora desde el inicio de los síntomas, en un paciente con o sin historia previa de enfermedad cardiovascular (Zipes et al., 1998). La MSC tiene una incidencia variable pero en general se encuentra en el rango de 50-100 casos por cada 100.000 personas en los países industrializados y es responsable del 80-90% de todas las muertes súbitas (MS) en adultos (Fishman et al., 2010). Al menos el 85% de las MSC son causadas por cardiopatías coronarias y afectan mayoritariamente a población adulta (mayor de 45 años) (Oliva 2011, Myerburg and Junttila 2012). Esta patología coronaria tiene una base genética mayoritariamente debida a la acumulación de variantes comunes, es decir, alteraciones genéticas presentes en más de un 1% de la población general.

El 20% de MSC restantes se deben a enfermedades cardíacas hereditarias debidas a variantes genéticas raras en la población (frecuencia menor del 1%) que suelen seguir un patrón de herencia mendeliano (mayoritariamente autosómico dominante). Aunque en la mayoría de casos las variantes genéticas son heredadas de sus progenitores existe la posibilidad de encontrar variantes *de novo* en el paciente como resultado de una mutación en una de las células germinales de los padres y por lo tanto, ningún antecedente la familia sería portador de ésta. También se han descrito casos de mosaicismo, donde un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren de su composición genética. Un ejemplo lo encontramos en dos gemelos afectados por el síndrome de Timothy y portadores de una mutación en el gen *CACNA1C* cuyos padres no presentan la mutación. La hipótesis del mosaicismo se confirmó tras la identificación de un pequeño pico de la mutación

missense en DNA de la mucosa oral de la madre (Splawski et al., 2004).

Estas patologías suelen afectar a menores de 35 años y las podemos clasificar en 2 grandes grupos: las cardiomiopatías y las canalopatías.

Las cardiomiopatías se caracterizan por la presencia de alteraciones genéticas en genes que codifican para proteínas que forman parte del citoesqueleto del miocardio, así como del sarcómero, los desmosomas e incluso la membrana nuclear. Las principales son: cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada y la cardiomiopatía arritmogénica. Las canalopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas causadas por la disfunción de los canales iónicos cardíacos y/o proteínas asociadas a estos. Las principales son el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de Brugada (SBr), el síndrome de QT corto (SQTC) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Todas las enfermedades cardíacas hereditarias (excepto la cardiomiopatía hipertrófica y recientemente también sugerida la dilatada) son enfermedades raras, ya que afectan un porcentaje bajo de la población (menos de 1 en 2000) y se deben generalmente a variantes genéticas raras (McKenna et al., 2017).

El electrocardiograma (ECG) es una representación en papel de los cambios eléctricos que se producen durante la transmisión de la señal eléctrica a lo largo del miocardio. Esta transmisión eléctrica es la responsable de la contracción del miocardio y consecuente bombeo de la sangre desde su interior hacia los vasos sanguíneos (Figura 1A). La actividad eléctrica del corazón es el resultado de un balance de corrientes de despolarización y repolarización y la dirección de las corrientes viene determinada por el gradiente electroquímico de cada ion (principalmente sodio, calcio y potasio). El balance del impulso eléctrico generado por este intercambio de iones en las células excitables se llama potencial de acción cardíaco (PAC). La forma típica de PAC ventricular consta de 5 fases (Figura 1B-C):

- *Fase de despolarización rápida* (o fase 0): en esta fase se produce una entrada masiva de iones de sodio a través de los canales de sodio dependientes

de voltaje (I_{Na}). La diferencia de potencial de la membrana pasa de $-90mV$ a $+40mV$.

- *Repolarización parcial de la membrana* (o fase 1): esta repolarización sutil se da por la inactivación de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio responsables del corriente transitorio de salida de potasio (I_{to}).
- *Fase plateau* (o fase 2): esta fase corresponde a la entrada del corriente de I_{Ca} por los canales de calcio tipo L (I_{CaL}). Esta entrada de calcio activa los receptores de rianodina presentes en el retículo sarcoplasmático (RS) al citoplasma y permite la contracción de los cardiomiocitos.
- *Fase de repolarización celular* (o fase 3): el final de la fase 2 y la fase 3 corresponden al efecto de diferentes corrientes salientes de potasio.
- *Fase de reposo* (o fase 4): en esta fase los cardiomiocitos se mantienen estables en un potencial negativo de $-90mV$.

ENFERMEDADES ARRITMOGÉNICAS HEREDITARIAS

El correcto funcionamiento del corazón se basa en la sincronización de las corrientes de entrada y salida de iones a través de los canales iónicos dependientes de voltaje que se encuentran en la membrana plasmática de los cardiomiocitos. Las variantes patogénicas en los genes que codifican para estos canales, o en sus proteínas asociadas, pueden resultar en malformaciones del canal que induzcan una alteración de sus propiedades biofísicas. Estos cambios pueden generar cambios en las corrientes y dar lugar a una fibrilación ventricular (FV) que lleve a una parada del bombeo cardíaco, a la pérdida de consciencia y a una posible MSC si no se recupera la correcta actividad eléctrica y el consecuente bombeo sanguíneo. Estas patologías arritmogénicas inducen cambios eléctricos en la transmisión de la señal eléctrica a través del corazón, pero sin inducir ningún tipo de malformación estructural. Esto puede provocar que la MSC sea la primera manifestación de la patología, sin síntoma previo. Por esta razón, la identificación precoz es cru-

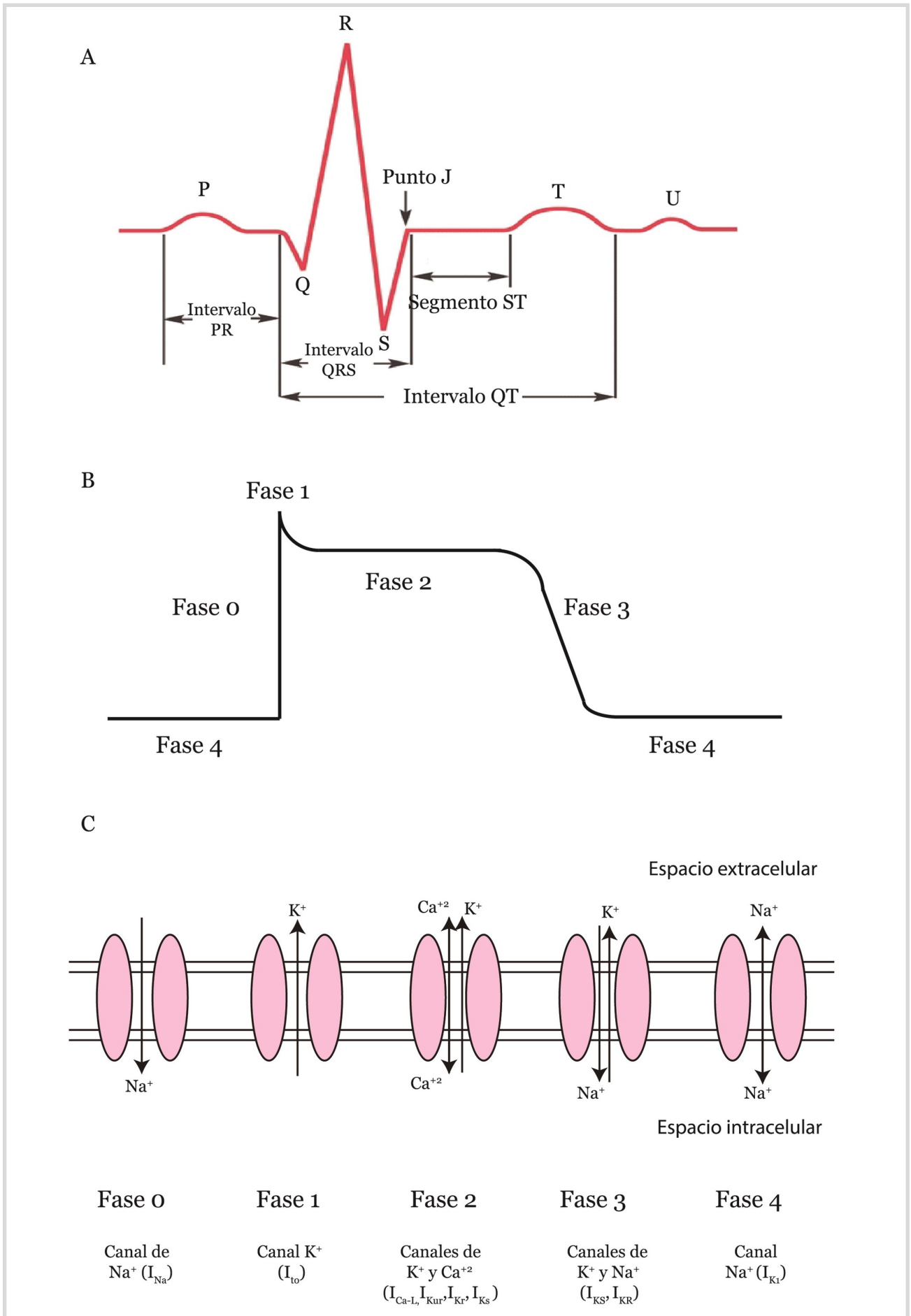


Figura 1. Representación del potencial de acción cardíaco. A: representación de un electrocardiograma (ECG); B: modelo estándar del potencial de acción cardíaco; C: representación de las entradas y salidas de iones a través de la célula gracias a los canales iónicos.

cial para poder prevenir episodios letales mediante tratamiento personalizado.

PENETRANCIA INCOMPLETA, EXPRESIVIDAD VARIABLE Y PLEIOTROPÍA

Generalmente, las enfermedades cardíacas hereditarias siguen un patrón de herencia autosómico dominante pero como ocurre en otras enfermedades existe también el riesgo de encontrar penetrancia incompleta, expresividad variable y solapamiento genético entre enfermedades (Coll et al., 2017).

La penetrancia incompleta se define como la proporción de portadores de la alteración genética que no expresan el fenotipo. La expresividad variable se refiere al diferente grado de gravedad de la patología, así como la diferente edad de manifestación y evolución que pueden aparecer en diferentes pacientes con una misma variante genética. Tanto la penetrancia incompleta como la expresividad variable se dan probablemente por la combinación de factores genéticos, ambientales y del estilo de vida. En este tipo de enfermedades también encontramos solapamiento entre ellas, conocido con el término pleiotropía. Este fenómeno ocurre cuando variantes patogénicas en un único gen pueden dar como resultado diferentes enfermedades (Figura 2).

Dentro de los factores genéticos, encontramos la posibilidad de tener múltiples variantes raras (en un mismo gen o en genes distintos) con efecto aditivo, CNVs o nuevos genes asociados a la enfermedad aún por identificar. También existen estudios que asocian variantes comunes, llamadas "second hits", que podrían estar modulando (positiva o negativamente) el efecto de otra variante rara. También existe una posibilidad poco estudiada como sería la eventualidad de mutaciones somáticas que afectaran de forma local, conocido también como "neural crest theory" (Brugada 2016).

Finalmente, podemos encontrar variantes en regiones no codificantes como las regiones intrónicas, UTR o en regiones que codifican para microRNAs. En los factores no genéticos encontramos la edad del paciente, el sexo y factores exógenos como la fiebre

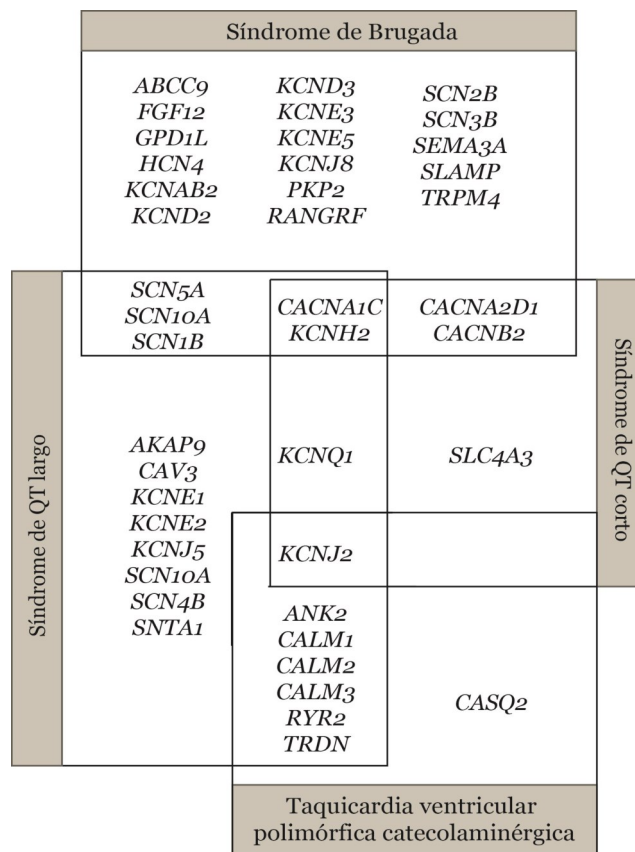


Figura 2. Diagrama de solapamiento de genes entre las diferentes enfermedades arritmogénicas hereditarias.

o la toma de determinados fármacos (Coll et al., 2017).

ESTUDIO GENÉTICO

La secuenciación automática Sanger ha sido y sigue siendo el método *gold standard* para la identificación de variantes genéticas. Sin embargo, el descubrimiento de una gran cantidad de nuevos genes asociados a las patologías puso en evidencia la necesidad de una secuenciación más rápida y económica. Esto ha llevado a las grandes compañías a desarrollar nuevas tecnologías para el análisis del genoma humano llamadas *Next Generation Sequencing* (NGS) o *High Throughput Sequencing*. Existen diferentes aproximaciones de secuenciación, como el diseño de paneles mediante sondas, en la que se analizan sólo determinados genes o regiones de interés; pero también existen aproximaciones más complejas como la secuenciación de exoma o incluso de genoma. En el campo de la cardiología y concretamente en las enfermedades cardíacas hereditarias el uso de paneles

es la primera de las opciones a tener en cuenta para de estudiar las causas genéticas de la enfermedad. Esta aproximación nos permite identificar variantes en un único nucleótido (SNPs), pequeñas inserciones-delecciones (indels) y variantes en el número de copias (CNVs) ya sean todas ellas variantes comunes (frecuencia del alelo menor >1%), raras (frecuencia del alelo menor <1%) o privadas. Sin embargo, el diagnóstico genético positivo oscila del 30% en pacientes con SBr al 85% en pacientes con SQTL, quedando muchos casos sin resolver genéticamente. La secuenciación de exoma o genoma sería una opción a tener en cuenta en aquellos casos sin resolver ya que con ella se pueden identificar nuevos genes y/o regiones asociadas a la patología.

Síndrome de Brugada

El SBr fue descrito por primera vez en 1992 por los hermanos Brugada (Brugada y Brugada 1992). En su representación en el ECG se caracteriza por la elevación del segmento ST en las derivaciones V1-V3 que induce anomalías en la conducción eléctrica cardíaca en pacientes sin alteraciones estructurales llevando a la predisposición para presentar arritmias ventriculares y MSC (Benito 2009). Existen 3 patrones electrocardiográficos diferentes de SBr pero sólo el tipo I es considerado diagnóstico de la enfermedad (Wilde et al., 2002, Antzelevitch et al., 2005).

Tiene una prevalencia estimada de 1-5/10.000 habitantes en Europa aunque ésta puede estarse subestimando debido a las formas silenciosas de la enfermedad (Berne y Brugada 2012). Sin embargo, el SBr parece tener una prevalencia menor en el norte de Europa (1.1/100.000) y superior en el Sud-Este de Asia (12/10.000) (Holst et al., 2012, Nademanee et al., 1997). El SBr está clasificado como una enfermedad rara con un tipo de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable. La penetrancia del SBr depende de la edad y del sexo del paciente, siendo más letal en varones a partir de los 40 años de edad (3.34 veces mayor). Estas diferencias pueden estar relacionadas con el efecto diferencial de las hormonas sexuales en las densidades de corrientes en los canales iónicos (Juang and Horie et al., 2016).

Bases genéticas

En 1998, *Chen et al* describieron la primera alteración patogénica en el gen *SCN5A* (Chen et al., 1998). El gen *SCN5A* (localizado en 3p22.2) codifica para la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco dependiente de voltaje (Nav1.5) y variantes patogénicas en este gen explican actualmente alrededor del 25% de los casos de SBr (Priori et al., 2015). Se han descrito más de 500 mutaciones en más de 20 genes diferentes que codifican para canales de sodio, calcio y potasio, así como proteínas que afectan y/o regulan estos canales. Las variantes patogénicas en todos estos genes adicionales pueden explicar hasta un 10% más de los casos, con lo que el 65% de los casos de SBr quedan genéticamente sin resolver tras un estudio genético exhaustivo de todos los genes conocidos hasta la fecha (Tabla 1) (Fernandez-Falgueras et al., 2017).

Variantes patogénicas en genes que codifican para las subunidades β del canal de sodio cardíaco como *SCN1B*, *SCN2B* y *SCN3B* pueden modificar también la función del canal. El gen *SCN1B* codifica para las subunidades β_1 y β_{1b} las cuales son proteínas auxiliares modificadoras de la función del canal. Mutaciones en este gen provocan una disminución de la corriente de sodio ya que tiene efecto en el transporte del canal de sodio cardíaco a membrana (Watanabe et al., 2008). Los genes *SCN2B* y *SCN3B* codifican para las subunidades β_2 y β_3 , respectivamente, del canal de sodio cardíaco y mutaciones en ambos llevan a una pérdida de función del canal de sodio cardíaco (Riuro et al., 2013, Hu et al., 2009). También se han descrito mutaciones asociadas al SBr en el canal de sodio neuronal *SCN10A*, que modula la expresión de *SCN5A* y la función eléctrica del corazón (Hu et al., 2014). Se han identificado mutaciones en genes que pueden regular la expresión y/o la localización de los canales de sodio, por ejemplo, en los genes *RANGRF*, *GPD1L*, *SLAMP*, *PKP2* y *TRPM4*. A parte de genes asociados a los canales de sodio, también se han descrito mutaciones asociadas al SBr en genes que codifican para canales de calcio y potasio. En el caso de los canales de calcio encontramos los genes *CACNA1C*, *CACN1B* y *CACNA2D1*. Se detectan mutaciones en *CACNA1C* y *CACN1B* en un 11.5% de los pa-

Tabla 1: Genes asociados a los diferentes tipos de Síndrome de Brugada.

Gen	Corriente	Efecto funcional	Incidencia	Referencia
<i>ABCC9</i>	I_{K-ATP}	Ganancia de función	Rara	(Hu et al., 2014)
<i>CACNA1C</i>	I_{CaL}	Perdida de función	6-7%	(Antzelevitch et al., 2007)
<i>CACNA2D1</i>	I_{CaL}	Perdida de función	Rara	(Burashnikov et al., 2010)
<i>CACNB2</i>	I_{CaL}	Perdida de función	4-5%	(Antzelevitch et al., 2007)
<i>FGF12</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Hennessey et al., 2013)
<i>GPD1L</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Makiyama et al., 2008)
<i>HCN4</i>	I_f	Ganancia de función	Rara	(Crotti et al., 2012)
<i>KCNAB2</i>	I_{to}	Ganancia de función	Rara	(Portero et al., 2016)
<i>KCND2</i>	I_{to}	Ganancia de función	Rara	(Perrin et al., 2014)
<i>KCND3</i>	I_{to}	Ganancia de función	Rara	(Giudicessi et al., 2011)
<i>KCNE3</i>	I_{to} / I_{Ks}	Perdida de función	Rara	(Delpon et al., 2008)
<i>KCNE5</i>	I_{to} / I_{Ks}	Ganancia de función	Rara	(Ohno et al., 2011)
<i>KCNH2</i>	I_{Kr}	Ganancia de función	Rara	(Verkerk et al., 2005)
<i>KCNJ8</i>	I_{K-ATP}	Ganancia de función	Rara	(Medeiros-Domingo et al., 2010)
<i>LRRC10</i>	-	-	Rara	(Huang et al., 2017)
<i>PKP2</i>	-	Perdida de función	Rara	(Cerrone et al., 2014)
<i>RANGRF</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Kattygnarath et al., 2011)
<i>SCN1B</i>	I_{Na}	Perdida de función	1-2%	(Watanabe et al., 2008)
<i>SCN2B</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Riuro et al., 2013)
<i>SCN3B</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Hu et al., 2009)
<i>SCN5A</i>	I_{Na}	Perdida de función	11-24%	(Chen et al., 1998)
<i>SCN10A</i>	I_{Na}	Perdida de función	2-5%	(Hu et al., 2014)
<i>SEMA3A</i>	I_{to}	Ganancia de función	Rara	(Boczek et al., 2014)
<i>SLMAP</i>	I_{Na}	Perdida de función	Rara	(Ishikawa et al., 2012)
<i>TRMP4</i>	NSC_{Ca}	Perdida/ganancia de función	Rara	(Liu et al., 2013)

cientes con SBr (Kapplinger et al., 2010). Además, se encuentran también mutaciones que producen ganancia de función en genes que codifican para canales de potasio como *KCNAB2*, *KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5* y *KCNJ8*.

Hasta el momento, en la genética del SBr tan solo se habían considerado las variantes puntuales o pequeñas inserciones o deleciones. Sin embargo, en 2011

Eastaugh et al identificó la primera variante en número de copia que implicaba la delección de los exones 9 y 10 del gen *SCN5A* (Eastaugh et al., 2011). Aunque la llegada de las nuevas tecnologías facilita la identificación de este tipo de reordenamientos el porcentaje de variantes de este tipo en el gen *SCN5A* y en los genes minoritarios sigue siendo bajo. (Mademont-Soler et al., 2016)

Tabla 2: Genes asociados al Síndrome de QT largo.

Gen	Corriente	Efecto funcional	Incidencia	Referencia
AKAP9	I _{Ks}	Perdida de función	Rara (SQTL11)	(Chen et al., 2007)
ANK2	I _{CaL}	Alteración localización canales	Rara (SQTL4)	(Mohler et al., 2003)
CACNA1C	I _{CaL}	Ganancia de función	Rara (Síndrome de Timothy,	(Boczek et al., 2013)
CALM1	I _{CaL}	Múltiples	Rara (SQTL14)	(Crotti et al., 2013)
CALM2	I _{CaL}		Rara (SQTL15)	(Crotti et al., 2013)
CALM3	I _{CaL}		Rara (SQTL16)	(Reed et al., 2015)
CAV3	I _{Ca-T}	Ganancia de función	Rara (SQTL9)	(Vatta et al., 2006)
KCNE1	I _{Ks}	Perdida de función	Rara (SQTL5)	(Splawski et al., 1997)
KCNE2	I _{Kr}	Perdida de función	Rara (SQTL6)	(Splawski et al., 2000)
KCNH2	I _{Kr}	Perdida de función	25% (SQTL2)	(Curran et al., 1995)
KCNJ2	I _{K1}	Perdida de función	Rara (Síndrome de Andersen-Tawil, SQTL7)	(Tristani-Firouzi et al., 2002)
KCNJ5	I _{K,Ach}	Perdida de función	Rara (SQTL13)	(Yang et al., 2010)
KCNQ1	I _{Ks}	Perdida de función	35% (SQTL1)	(Mannens y Wilde 1997)
RYR2	I _{Ca}	Ganancia de función	Rara	(Kaufenstein et al., 2011)
SCN10A	I _{Na}	Perdida de función	Rara	(Abou Ziki et al., 2017)
SCN1B	I _{Na}	Ganancia de función	Rara	(Lopez-Santiago et al., 2007)
SCN4B	I _{Na}	Ganancia de función	Rara (SQTL10)	(Medeiros-Domingo et al., 2007)
SCN5A	I _{Na}	Ganancia de función	15% (SQTL3)	(Wang et al., 1995)
SNTA1	I _{Na}	Ganancia de función	Rara (SQTL12)	(Ueda et al., 2008)
TRDN	I _{CaL}	Ganancia de función	Rara	(Altmann et al., 2015)

Síndrome de QT Largo

El SQTL es un desorden eléctrico cardíaco caracterizado por una prolongación anormal del intervalo QT en el ECG. Actualmente se considera un valor de QTc (QT corregido respecto a la frecuencia cardíaca) mayor de 480 ms como diagnóstico en ambos sexos (o bien un score Schwartz ≥ 3) (Goldenberg and Moss 2008). Los pacientes con SQTL pueden presentar

arritmias ventriculares como *torsade de pointes* y MSC. La prevalencia estimada del SQTL es de 1 en 2000 individuos (Schwartz et al., 2009). Aunque la mayoría de los pacientes pueden estar sin diagnosticar durante su vida, hasta un 13% puede sufrir una MSC y un 36% sufre algún síncope antes de los 40 años de edad (Priori et al., 2003). Evitar los medicamentos que potencialmente pueden prolongar el QT

Tabla 3: Genes asociados al Síndrome de QT corto

Gen	Corriente	Efecto funcional	Incidencia	Referencia
<i>CACNA1C</i>	I _{CaL}	Perdida de función	Rara	(Antzelevitch et al., 2007)
<i>CACNA2D1</i>	I _{CaL}	Perdida de función	Rara	(Templin et al., 2011)
<i>CACNB2</i>	I _{CaL}	Perdida de función	Rara	(Antzelevitch et al., 2007)
<i>KCNH2</i>	I _{Kr}	Ganancia de función	15 % (SQTC1)	(Brugada et al., 2004)
<i>KCNJ2</i>	I _{K1}	Ganancia de función	Rara (SQTC3)	(Priori et al., 2005)
<i>KCNQ1</i>	I _{Ks}	Ganancia de función	Rara (SQTC2)	(Bellocq et al., 2004)
<i>SLC4A3</i>	-	Cambios fisicoquímicos	Rara	(Thorsen et al., 2017)

es una recomendación universal para todos los pacientes con SQTL.

Bases genéticas

El SQTL se caracteriza por una prolongación del PAC debido al incremento de corrientes entrantes (principalmente de sodio y calcio) o la disminución de corrientes salientes de potasio. La mayoría de mutaciones descritas siguen un patrón de herencia autosómica dominante excepto el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen que sigue un patrón de herencia autosómica recesiva (Tabla 2). Aproximadamente el 75% de los pacientes con SQTL presentan alteraciones patogénicas en alguno de los 3 genes principales: *KCNQ1* (SQTL1), *KCNH2* (SQTL2) o *SCN5A* (SQTL3). El SQTL1 causado por variantes en el gen *KCNQ1* recoge aproximadamente un 35% de los casos de SQTL. Este gen codifica para la proteína Kv7.1 del canal de K⁺ dependiente de voltaje, proteína fundamental en la fase de repolarización del potencial de acción. Las variantes patogénicas identificadas en este gen producen una pérdida de función del canal y una disminución de la corriente I_{Ks}, que explica la prolongación del potencial de acción y el intervalo QT en el ECG. El STQL2 se da en un 25% de los casos y está causado por variantes patogénicas en el gen *KCNH2*, también denominado HERG. La proteína que codifica, Kv11.1, es responsable de la activación rápida I_{Kr}. Finalmente, el STQL3 es causado por variantes patogénicas en el gen *SCN5A* y puede llegar a explicar el 15% de los casos de SQTL. Alteraciones en otros genes minoritarios que codifican para otros canales ió-

nicos cardíacos o proteínas que interaccionan con estos canales y que regulan la función del canal pueden llegar a explicar hasta un 10% adicional de casos, quedando un 15% de casos sin causa genética tras un estudio genético exhaustivo (Ackerman et al., 2013). La mayoría de variantes patogénicas asociadas al SQTL son sustituciones de un único nucleótido y pequeñas inserciones/delecciones dentro de las regiones codificantes. Sin embargo, también se han descrito reordenamientos genéticos que resultan en grandes delecciones o duplicaciones del gen (Campuzano et al., 2014).

Síndrome de QT Corto

El SQTC fue descrito por primera vez en el año 2000 (Gussak et al., 2000). Esta canalopatía se caracteriza por un acortamiento del intervalo QT en el ECG y una predisposición a desarrollar arritmias ventriculares. Actualmente se considera un valor de QTc (QT corregido) menor de <350 ms como diagnóstico (Monteforte 2012). Es una enfermedad muy rara y, por lo tanto, hay muy pocos datos al respecto. La parada cardíaca es el síntoma más común (40% de los pacientes) y es más predominante en varones con una media de edad de 26±15 años (Giudicessi y Ackerman 2013).

Bases genéticas

El SQTC es una enfermedad genética hereditaria pero en sólo el 15% de los casos se identifica una variante posiblemente causal (García-Elias y Benito 2018). Hasta el momento se han descrito alteraciones pato-

Tabla 4: Genes asociados a la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. RS: retículo sarcoplasmático.

Gen	Efecto funcional	Incidencia	Referencia
<i>ANK2</i>	Perdida de función	<1%	(Mohler et al., 2004)
<i>CALM1</i>	Liberación Ca^{2+} del RS debido a pérdida de interacción CaM-RyR2	<1%	(Nyegaard et al., 2012)
<i>CALM2</i>	Reducción afinidad unión al Ca^{2+} en el dominio CaM	<1%	(Makita et al., 2014)
<i>CALM3</i>	Reducción afinidad unión al Ca^{2+} en el dominio CaM	<1%	(Gomez-Hurtado et al., 2016)
<i>CASQ2</i>	Disminución del contenido en Ca^{2+} en el RS	2-5%	(Lahat et al., 2001)
<i>KCNJ2</i>	Perdida de función	<1%	(Vega et al., 2009)
<i>RYR2</i>	Saturación Ca^{2+} citoplasmático debido a liberación Ca^{2+} del RS	50-60%	(Priori et al., 2001)
<i>TRDN</i>	Saturación de Ca^{2+} citoplasmático debido a liberación Ca^{2+} del RS	<1%	(Roux-Buisson et al., 2012)

génicas en 7 genes diferentes que siguen un patrón de herencia autosómica dominante. Se demuestra así la elevada penetrancia y siendo responsable del 60% de los casos (Tabla 3). Todas ellas afectan a genes que codifican para canales de calcio y potasio. El subtipo más prevalente está asociado a variantes patogénicas con ganancia de función en el gen *KCNH2* (SQTC1) que aumentan la corriente a través del canal y acorta la duración del PAC y el intervalo QT (Brugada et al., 2004). El SQTC tipo 2 está asociado a variantes patogénicas en el gen *KCNQ1* el cual produce un aumento de la función de los canales de potasio produciendo un acortamiento del PAC. El síndrome de QT corto tipo 3 es causado por variantes patogénicas en el gen *KCNJ2*, produciendo una aceleración de la fase 3 del PAC (Campuzano et al., 2015). Se han descrito también muchas variantes patogénicas que producen pérdida de función en genes que codifican para diferentes subunidades. Entre ellos encontramos los canales de calcio como *CACNA1C*, *CACNB2* y *CACNA2D1*. El gen *CACNA1C* codifica para la proteína $Ca_v1.2$ y se ha visto que las variantes patogénicas identificadas en este gen producen un acortamiento del PAC reduciendo el tráfico de la subunidad $\alpha1C$ a membrana (Antzelevitch et al., 2007). El gen *CACNB2* codifica para la subunidad β de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L y las variantes patogénicas en él producen una dismi-

nución del corriente I_{CaL} pero no afectan al tráfico del canal (García-Eliás y Benito 2018). Finalmente, en 2011 *Templin C. et al* reportaron por primera vez una alteración en el gen *CACNA2D1* que causaba SQTC (Templin et al., 2011). Este gen codifica para la subunidad $\alpha2\delta1$ de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. Recientemente se ha identificado una variante patogénica *missense* en dos familias afectadas por el SQTC en el gen *SLC4A3* (Thorsen et al., 2017). Esta alteración reduce la expresión de AE3 y disminuye el transporte de bicarbonato a la membrana. El análisis mecanístico sugiere que un incremento en el pH y una disminución de Cl^- acortaría la duración del potencial de acción cardíaco.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

La TVPC se caracteriza por episodios de síncope durante el ejercicio o ante fuertes emociones en individuos sin anomalías cardíacas estructurales (Napolitano et al., 1993). Aunque es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 en 10.000, se trata de una enfermedad extremadamente severa (Napolitano et al., 2014). El ECG basal no suele mostrar alteraciones con lo que es necesario un ECG de 24 horas, una prueba de esfuerzo y el test Epinefrina o Isoproterenol para su diagnóstico (Lopez-Perez et al., 2014). La base molecular de la TVPC se encuentra

en una liberación anómala del calcio proveniente del RS en respuesta a la estimulación adrenérgica.

Bases genéticas

En 1999 *Swan et al* estudiaron 2 familias con TVPC y asignaron el locus de la enfermedad en el cromosoma 1q42-q43 (*Swan et al.*, 1999). Posteriormente, *Priori et al* demostró que el gen asociado con la TVPC era el gen de la rianodina (*RYR2*) (*Priori et al.*, 2001). Un 50-60% de los pacientes son portadores de una variante patogénica en este gen. El gen *RYR2* codifica para un canal de calcio intracelular necesario para la excitación-contracción de los cardiomiocitos (*Priori et al.*, 2001). Los receptores cardíacos de rianodina son canales de liberación de calcio presentes en el RS, un orgánulo intracelular que juega un papel clave en la regulación de la homeóstasis del Ca^{2+} en el corazón. El calcio se une al receptor *RyR2* y desencadena la apertura de los canales permitiendo una salida rápida de Ca^{2+} del RS. Esta elevada concentración de Ca^{2+} citoplasmático induce una contracción del miocardio. Este ciclo está regulado muy finamente y una disfunción en él se asocia a enfermedades cardíacas como la TVPC (*Leenhardt et al.*, 2012).

Poco después, *Lahat et al* identificaron un locus en el cromosoma 1p13-21 que se heredaba de forma recesiva y se detectó una variante patogénica *missense* en una región altamente conservada del gen *CASQ2*, donde se encuentra el mayor reservorio de calcio del RS de los cardiomiocitos (*Lahat et al.*, 2001). Un 5% de los pacientes con TVPC presentan variantes patogénicas en este gen y en menor porcentaje en otros genes como las calmodulinas, *ANK2* y *KCNJ2* (Tabla 4).

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardíacas hereditarias siguen mayoritariamente un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, como ocurre en otras enfermedades mendelianas, presentan penetrancia incompleta, expresividad variable y solapamiento fenotípico con otras enfermedades. La utilización de la secuenciación masiva en la práctica clínica se está

convirtiendo por su coste-efectividad en una herramienta clave en el diagnóstico genético de las enfermedades cardíacas hereditarias. La identificación de una causa genética de la enfermedad puede ayudar especialmente a otros miembros de la familia que pueden estar en riesgo de sufrir una arritmia maligna con un posible desenlace letal.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Obra Social 'La Caixa', Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, PI14/01773) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y "Fundació Privada Daniel Bravo Andreu". CIBERCV es una iniciativa del ISCIII, Ministerio de Economía y Competitividad de España.

BIBLIOGRAFIA

- Abou Ziki MD, et al. Deleterious protein-altering mutations in the *SCN10A* voltage-gated sodium channel gene are associated with prolonged QT. *Clin Genet*. 2017. doi: 10.1111/cge.13036.
- Ackerman MJ, et al. Personalized medicine: genetic diagnosis for inherited cardiomyopathies/channelopathies. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(4):298-307. doi: 10.1016/j.recesp.2012.12.010.
- Altmann HM, et al. Homozygous/Compound Heterozygous Triadin Mutations Associated With Autosomal-Recessive Long-QT Syndrome and Pediatric Sudden Cardiac Arrest: Elucidation of the Triadin Knockout Syndrome. *Circulation*. 2015;131(23):2051-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015397.
- Antzelevitch C, 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
- Antzelevitch C, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical

- entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115(4):442-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392.
- Belloq C, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004;109(20):2394-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000130409.72142.FE.
- Benito B, et al. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1297-315.
- Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J*. 2012;76(7):1563-71.
- Boczek NJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(3):279-89. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000138.
- Boczek NJ, et al. Characterization of SEMA3A-encoded semaphorin as a naturally occurring Kv4.3 protein inhibitor and its contribution to Brugada syndrome. *Circ Res*. 2014;115(4):460-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303657.
- 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. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-6.
- Brugada R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109(1):30-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000109482.92774.3A.
- Brugada P. Brugada syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *Journal of cardiology*. 2016;67(3):215-20. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.08.009.
- Burashnikov E, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(12):1872-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026.
- Campuzano O, et al. Identification of Genetic Alterations, as Causative Genetic Defects in Long QT Syndrome, Using Next Generation Sequencing Technology. *PloS one*. 2014;9(12):e114894. doi: 10.1371/journal.pone.0114894.
- Campuzano O, et al. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Global cardiology science & practice*. 2015;2015(3):39. doi: 10.5339/gcsp.2015.39.
- Cerrone M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014;129(10):1092-103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003077.
- Chen Q, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293-6. doi: 10.1038/32675.
- Chen L, et al. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(52):20990-5. doi: 10.1073/pnas.0710527105.
- Coll M, et al. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: Hallmarks in Channelopathies Associated with Sudden Cardiac Death. *Biology*. 2017;7(1). doi: 10.3390/biology7010003.
- Crotti L, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.037.
- Crotti L, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*. 2013;127(9):1009-17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001216.
- Curran ME, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80(5):795-803.
- Delpon E, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysio-*

- logy. 2008;1(3):209-18. doi: 10.1161/CIRCEP.107.748103.
- Estaugh LJ, et al. Brugada syndrome caused by a large deletion in SCN5A only detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Cardio Electro.* 2011;22(9):1073-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.02003.x.
- Fishman GI, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation.* 2010;122(22):2335-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.
- Fernandez-Falgueras A, et al. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel).* 2017;6(1). doi: 10.3390/biology6010007.
- Garcia-Elias A, Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). doi: 10.3390/ijms19030692.
- Giudicessi JR, et al. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society.* 2011;8(7):1024-32. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.021.
- Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2013;161(1):1-14. doi: 10.1016/j.trsl.2012.08.005.
- Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(24):2291-300. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
- Gomez-Hurtado N, et al. Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in CALM3 (CALM3-A103V) Activates Arrhythmogenic Ca Waves and Sparks. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2016;9(8). doi: 10.1161/CIRCEP.116.004161
- Gussak I, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94(2):99-102. doi: 47299.
- Hennessey JA, et al. FGF12 is a candidate Brugada syndrome locus. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society.* 2013;10(12):1886-94. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.064.
- Holst AG, et al. Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study. *Europace.* 2012;14(7):1025-9. doi: 10.1093/europace/eus002.
- Hu D, et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(3):270-8.
- Hu D, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):66-79. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.032..
- Hu D, et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J cardio.* 2014;171(3):431-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.084..
- Huang L, et al. Molecular pathological study on LRRc10 in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population. *Int J Legal Med.* 2017;131(3):621-8. doi: 10.1007/s00414-016-1516-z.
- Ishikawa T, et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2012;5(6):1098-107. doi: 10.1161/CIRCEP.111.969972.
- Juang JJ, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *Journal of arrhythmia.* 2016;32(5):418-25. doi: 10.1016/j.joa.2016.07.012.
- Kapplinger JD, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010;7(1):33-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069.
- Kattynarath D, et al. MOG1: a new susceptibility gene for Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.*

- 2011;4(3):261-8. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959130.
- Kaufenstein S, et al. A novel mutation in the cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) in a patient with an unequivocal LQTS. *Int J of Cardiol.* 2011;146(2):249-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.062
- Lahat H, 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. *Am J Hum Gen.* 2001;69(6):1378-84. doi: 10.1086/324565.
- Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2012;5(5):1044-52. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962027.
- Liu H, et al. Molecular genetics and functional anomalies in a series of 248 Brugada cases with 11 mutations in the TRPM4 channel. *PloS one.* 2013;8(1):e54131. doi: 10.1371/journal.pone.0054131.
- Lopez-Perez M, et al. Complex Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Rev Esp Cardiol.* 2014. doi: 10.1016/j.recesp.2013.09.022.
- Lopez-Santiago LF, et al. Sodium channel Scn1b null mice exhibit prolonged QT and RR intervals. *J Mol Cel Cardiol.* 2007;43(5):636-47. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.07.062.
- Mademont-Soler I, et al. Large Genomic Imbalances in Brugada Syndrome. *PloS one.* 2016;11(9):e0163514. doi: 10.1371/journal.pone.0163514.
- Makiyama T, et al. Mutation analysis of the glycerol-3 phosphate dehydrogenase-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2008;72(10):1705-6.
- Makita N, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(4):466-74. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459
- Mannens M, Wilde A. KVLQT1, the rhythm of imprinting. *Nat Gen.* 1997;15(2):113-5. doi: 10.1038/ngo297-113.
- McKenna WJ, et al. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
- Medeiros-Domingo A, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007;116(2):134-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659086.
- Medeiros-Domingo A, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society.* 2010;7(10):1466-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.06.016.
- Mohler PJ, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature.* 2003;421(6923):634-9. doi: 10.1038/nature01335.
- Mohler PJ, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(24):9137-42. doi: 10.1073/pnas.0402546101.
- Monteforte N, et al. Genetics and arrhythmias: diagnostic and prognostic applications. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(3):278-86. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.008.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125(8):1043-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.
- Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. *Am J Cardiol.* 1997;79(6A):10-1.
- Napolitano C, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)1993.
- Napolitano C, et al. Clinical utility gene card for: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

- (CPVT). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(1). doi: 10.1038/ejhg.2013.55.
- Nyegaard M, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Gen.* 2012;91(4):703-12. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.015.
- Ohno S, et al. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2011;4(3):352-61. doi: 10.1161/CIRCEP.110.959619.
- Oliva A, et al. Autopsy investigation and Bayesian approach to coronary artery disease in victims of motor-vehicle accidents. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):28-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.012.
- Perrin MJ, et al. Evaluation of genes encoding for the transient outward current (Ito) identifies the KCND2 gene as a cause of J-wave syndrome associated with sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(6):782-9. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000623.
- Portero V, et al. Dysfunction of the Voltage-Gated K⁺ Channel beta2 Subunit in a Familial Case of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2016;5(6). Epub 2016/06/12. doi: 10.1161/JAHA.115.003122.
- Priori SG, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2001;103(2):196-200.
- Priori SG, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *NEJM.* 2003;348(19):1866-74. doi: 10.1056/NEJMoao22147.
- Priori SG, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005;96(7):800-7. doi: 10.1161/01.RES.0000162101.76263.8c.
- Priori SG, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal.* 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Reed GJ, et al. CALM3 mutation associated with long QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society.* 2015;12(2):419-22. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.035.
- Riuro H, et al. A missense mutation in the sodium channel beta2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Hum mut.* 2013;34(7):961-6. doi: 10.1002/humu.22328.
- Roux-Buisson N, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Gen.* 2012;21(12):2759-67. doi: 10.1093/hmg/dds104
- Splawski I, et al. Ca(V)_{1.2} calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119(1):19-31. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.011.
- Splawski I, et al. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Gen.* 1997;17(3):338-40. doi: 10.1038/ng1197-338.
- Splawski I, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 2000;102(10):1178-85.
- Schwartz PJ, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120(18):1761-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
- Swan H, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):2035-42.
- Templin C, et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQT56). *European heart journal.* 2011;32(9):1077-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehro76.
- Thorsen K, et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes

short QT syndrome. *Nat Com.* 2017;8(1):1696. doi: 10.1038/s41467-017-01630-0.

Tristani-Firouzi M, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *JCI.* 2002;110(3):381-8. doi: 10.1172/JCI15183.

Ueda K, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(27):9355-60. doi: 10.1073/pnas.0801294105.

Vatta M, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114(20):2104-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635268

Vega AL, et al. Protein kinase A-dependent biophysical phenotype for V227F-KCNJ2 mutation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2009;2(5):540-7. doi: 10.1161/CIRCEP.109.872309.

Verkerk AO, et al. Role of sequence variations in the human ether-a-go-go-related gene (HERG, KCNH2) in the Brugada syndrome. *Cardiovascular research.* 2005;68(3):441-53. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.027.

Wang Q, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):805-11.

Watanabe H, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Inv.* 2008;118(6):2260-8. doi: 10.1172/JCI33891.

Wilde AA, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation.* 2002;106(19):2514-9.

Yang Y, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *Am J Hum Gen.* 2010;86(6):872-80.

Zipes DPWHJJ. Clinical Cardiology: New Frontiers Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 1998;98:2334-51.

Artículo recibido: 24 septiembre 2018

Artículo aceptado: 12 enero 2019

Artículo publicado: 1 febrero 2019

ABSTRACT

.Cardiac sudden death is defined as an unexpected death from a cardiac cause. Among population older than 50 years, myocardium infarct or coronary disease is its primary cause. However, among population younger than 35 years, the majority of these unexpected deaths are due to arrhythmogenic genetic caused diseases, therefore, hereditary. In particular, in the youngest individuals, even children and babies, pathologies known as channelopathies are usually the main cause. These kinds of syndromes tend to have a dominant autosomal inheritance pattern with incomplete penetrance and variable expression which makes them difficult to diagnose. The principal risk is early identification since the first manifestation of these pathologies is normally the own sudden death, without previous symptoms. Identification of the genetic cause can help to an early diagnosis for relatives who are carriers of the genetic disorder, hence, at risk of suffering a pathological arrhythmia. In this review, we will summarize the main genetic basis for arrhythmic pathology' associated with sudden cardiac death.

Keywords: cardiac sudden death, arrhythmia, Brugada's síndrome, long QT síndrome, short QT syndrome