

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LOS SÍNDROMES ARRITMOGÉNICOS FAMILIARES: INTERPRETACIÓN PERSONALIZADA Y TRASLACIÓN CLÍNICA

*Estefanía Martínez-Barrios*

*Andrea Greco*

*José Cruzalegui*

*Georgia Sarquella Brugada*

*Hospital Sant Joan de Déu. Instituto de investigación Sant Joan de Déu. Barcelona*

*Oscar Campuzano*

*Facultad de Medicina. Universidad de Girona. Instituto Investigaciones Biomédicas. Girona*

### RESUMEN

Los síndromes arritmogénicos familiares son un grupo de patologías cardíacas de origen genético causados por alteraciones en genes que codifican para canales iónicos cardíacos o proteínas asociadas a estos canales. Estas alteraciones pueden dar lugar a arritmias malignas y muerte súbita cardíaca en corazones estructuralmente normales. Entre estas entidades destacan el Síndrome de QT largo, el Síndrome de QT corto, el Síndrome de Brugada y la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica. Al ser síndromes con una base genética, varios miembros de una misma familia pueden ser portadores del mismo defecto y, por tanto, estar a riesgo de padecer un episodio arritmogénico letal. La muerte súbita cardíaca puede manifestarse como el primer síntoma de estas patologías, especialmente en población joven. Por lo tanto, una identificación precoz y adopción de medidas terapéuticas pueden reducir el riesgo de eventos malignos. El diagnóstico genético es una parte importante del diagnóstico clínico de la patología, no solo identificando el origen fisiopatológico sino también permitiendo identificar a los familiares portadores de la variante causal del síndrome. Para llevar a cabo esta traslación a la práctica clínica es necesario un abordaje multidisciplinar que incluya a un amplio grupo de expertos.

### 1. INTRODUCCIÓN

Las patologías arritmogénicas de base genética que pueden dar lugar a muerte súbita arritmogénica (MSA), son conocidos como Síndromes Arritmogénicos Hereditarios o Familiares (SAF). Los eventos arritmogénicos malignos debidos a los SAF suelen ocurrir en población joven menor de 35 años, incluso en niños, siendo el deporte el principal (aunque no el único) inductor de las arritmias malignas (Martínez-Barrios, Campuzano, Greco, Cruzalegui, & Sarquella-Brugada, 2024). Los SAF se caracterizan por no producir defectos cardíacos por lo que el corazón tiene una morfología normal y su defecto es funcional (Nehme et al., 2025). Los SAF son producidos por variantes genéticas patogénicas en genes que codifican los canales iónicos cardíacos o proteínas asociadas, provocando alteraciones en el ritmo cardíaco. En muchos SAF, la MSA puede ser el primer síntoma de la patología (Badura et al., 2024). Por esta razón, la identificación precoz es crucial para poder adoptar medidas terapéuticas personalizadas y así reducir el riesgo de episodios arritmogénicos malignos que pueden incluso llegar a ser letales (Campuzano et al., 2020; Wiedmann & Schmidt, 2025).

#### *Agradecimientos*

*Este escrito ha recibido el soporte de la Fundació Bosch i Aymerich así como de la Fundació Daniel Bravo Andreu. CIBERCV es una iniciativa del ISCIII, Ministerio de Economía y Competitividad de España. IdIBGi y el Institut de Recerca Sant Joan de Déu son centros "CERCA / Generalitat de Catalunya".*

## 2. METODOLOGÍA

Hasta el mes de Agosto de 2025, se realizó una búsqueda por pares de los términos “Inherited Arrhythmic Syndromes & Genetics & Genetic Diagnosis & Genetic Interpretation & Clinical Translation” en diferentes bases de datos: principalmente en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), y se completó con otras bases especializadas en datos científicos como Index Copernicus ([www.en.indexcopernicus.com](http://www.en.indexcopernicus.com)), Google Scholar ([www.scholar.google.es](http://www.scholar.google.es)), Springer Link ([www.link.springer.com](http://www.link.springer.com)), Science Direct ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), Excerpta Medica Database ([www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research](http://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research)), y IEEE Xplore Digital Library ([www.ieeexplore.ieee.org/Xplore/home.jsp](http://www.ieeexplore.ieee.org/Xplore/home.jsp)). Se identificaron en total más de 2500 búsquedas, gran parte de ellas duplicadas en diferentes bases de datos, algunas siendo “abstracts” a congresos con lo que se redujo considerablemente el número. Seguidamente fueron refinadas por tipo de artículo “review & systematic review”, y escritos en lengua inglesa dando lugar a no más de un centenar de artículos científicos. De estos, nos centramos sobre todo (aunque no exclusivamente) en una veintena, todos ellos publicados en los últimos 5 años (2020-2025) para obtener una información lo más actualizada posible.

## 3. SÍNDROMES ARRITMOGÉNICOS FAMILIARES

Los SAF son todos ellos raros en la población (<1/2000), reduciendo así el número de familias reportadas a nivel mundial lo que dificulta la recopilación de un número suficiente de datos para la realización de algunos estudios. El bajo número de familias hace que a día de hoy aún queden varios aspectos por clarificar como un diagnóstico genético de un porcentaje de casos (entre 20-80% dependiendo de la enfermedad), la estratificación de riesgo, las medidas adecuadas en casos de portadores genéticos asintomáticos así como la causa genética de un porcentaje de familias afectadas (Mariani et al., 2024). La realización de un diagnóstico de precisión es de vital importancia, ya que las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) pueden implicar o dar lugar a anomalías en la conducción eléctrica y derivar en fibrilación ventricular e incluso MSA, en corazones sin alteraciones estructurales. Existen diversos SAF pero los 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) (Nehme et al., 2025; Wilde et al., 2022).

## 4. SÍNDROME DE BRUGADA

El SBr es una enfermedad rara con una prevalencia global está estimada en 1:2500-5000 individuos, siendo los valores de patología más común en el Sud-Este de Asia (Moturu et al., 2023). La penetrancia del SBr depende de la edad y género del paciente, con una penetrancia hasta 8 veces mayor en varones y es hasta 3 veces más letal en varones a partir de los 40 años de edad (Asatryan et al., 2021; Milman et al., 2018). El SBr se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones V1-V3 del ECG, también conocido como “patrón tipo 1”, que confirma el diagnóstico de SBr (Seghetti et al., 2024). Este patrón típico puede ser espontáneo o bien inducido por bloqueantes de canales de sodio (para desenmascarar el síndrome) (Behr et al., 2025). Sin embargo, a día de hoy está en discusión en qué tipo de pacientes deberían realizarse estos estudios (Cutler et al., 2024; Viskin, Chorin, Rosso, Amin, & Wilde, 2024). Lo que si se acepta ampliamente en el tratamiento de estos pacientes es que recomienda evitar los medicamentos que potencialmente pueden alterar las corrientes de sodio ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)).

Un gran reto en el manejo del BrS, es el diagnóstico genético de la patología. Hasta día de hoy se han descrito alteraciones genéticas potencialmente causantes de SBr en múltiples genes (*ABCC9*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *FGF12*, *GPD1L*, *HCN4*, *KCNAB2*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *LRRC10*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SCN10A*, *SEMA3A*, *SLMAP*, *TRMP4*) (Tabla 1). Un análisis exhaustivo de todos los genes descritos identifica alteraciones causales en menos del 35% de los casos, siendo el gen *SCN5A* responsable de casi el 30% y el único gen con evidencia definitiva para el SBr en la actualidad (Doundoulakis et al., 2024; Wilde et

al., 2022). Por tanto, las guías clínicas actuales recomiendan realizar el estudio genético de solo este gen (*SCN5A*) (Hayesmoore et al., 2023). Un punto clave es la interpretación de los estudios genéticos para poder concluir el rol causal de la variante identificada, todo un reto en los SAF, caracterizados por una expresividad variables y penetrancia incompleta. Lo que dificulta la clasificación definitiva de las variantes identificadas y arroja un gran número de variantes de significado incierto (VSI, Variant of Unknown Significance -VUS-) en los test. Aunque históricamente se ha buscado abordarlo con la realización de estudios funcionales, de segregación y poblacionales. Más recientemente con el uso de sistemas de inteligencia artificial está surgiendo como alternativa costo-efectiva para su abordaje (Sahebnaag & Farjoo, 2025). Sin embargo, aún hacen falta más estudios para su validación.

Actualmente el principal reto en el SBr sigue siendo la estratificación de riesgo, especialmente en pacientes asintomáticos (Gomes et al., 2025). Respecto a los factores de riesgo de MSA en BrS, normalmente los afectados tienen fallecimiento en situaciones de reposo y durmiendo. Aunque en algunos casos también se han identificado episodios en situaciones de ejercicio (Scara et al., 2025). Otro inductor de arritmias asociadas al SBr, especialmente en niños y jóvenes es la fiebre (Katyal, Li, Franciosi, & Sanatani, 2023; Sarquella-Brugada et al., 2024). El manejo clínico está focalizado en evitar episodios arrítmicos malignos en situaciones de reposo y solo se recomienda el desfibrilador automático implantable (DAI) en los casos más severos (Janzen et al., 2023). En los últimos años se ha propuesto el sistema de ablación epicárdica por radiofrecuencia como método de tratamiento con resultados excelentes en casos con zonas de arritmia muy localizadas (Adji et al., 2025; Karlinski Vizentin et al., 2025).

## 5. SÍNDROME DE QT LARGO

El SQT es una patología rara con una prevalencia de 1/2000-2500 individuos, con afectación algo superior en mujeres pese a que los varones suelen padecer episodios más letales (Asatryan & Barth, 2022; Diez-Escute et al., 2023). La mayoría de los pacientes pueden estar sin diagnóstico durante toda su vida, pero hasta un 15% puede sufrir un episodio de MSA y más de un 40% sufre algún síncope antes de los 40 años de edad (Lima et al., 2023). Esta entidad está caracterizada por una prolongación anormal del intervalo QT en el ECG y son típicas la presentación de torsade de pointes y fibrilaciones ventriculares (Ibrahim, Prabhakar, & Lopez-Candales, 2024; Kahlon et al., 2022). Para el diagnóstico se ha establecido un valor de QTc (QT corregido respecto a la frecuencia cardíaca) mayor de 480 ms en mujeres y 470 ms en hombres dado que las mujeres sanas muestran un intervalo QTc más alargado que los hombres sanos (Asatryan & Barth, 2022). Actualmente se utiliza el score de Schwartz para el diagnóstico definitivo del SQT (Zhu, Bian, & Lv, 2024). Sin embargo, ser portador de una variante patogénica o probablemente patogénica en alguno de los genes definitivos para SQT es considerado un criterio diagnóstico en las más recientes guías (Wilde et al., 2022). Se recomienda evitar los fármacos que potencialmente pueden prolongar el QT (<https://www.crediblemeds.org/>) (Bentstuen et al., 2025; Sugiyama et al., 2025). El manejo clínico está focalizado en evitar episodios arrítmicos mediante uso de fármacos betabloqueantes (Hauwanga et al., 2024; Khan et al., 2024), con especial manejo personalizado en embarazadas (Alrabadi, Al Kayed, Alshujaieh, Saadeh, & Khanfar, 2024; Saad et al., 2025). En los casos más severos se recomienda implantación de DAI (Janzen et al., 2023). En los últimos años se han descrito casos donde la simpatectomía puede ser una opción eficaz, sobre todo en casos con arritmias graves que no responde a tratamientos farmacológicos (Dubey et al., 2023; Niaz, Bos, Sorensen, Moir, & Ackerman, 2020).

A día de hoy se han asociado múltiples variantes en varios genes (*AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *RYR2*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN4B*, *SCN5A*, *SNTA1*, *TRDN*) (Tabla 1). La mayoría de las alteraciones genéticas descritas siguen un patrón de herencia autosómica dominante excepto el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen y el SQT causado por *TRDN* que siguen un patrón de herencia autosómica recesiva. Aproximadamente el 75% de los pacientes con SQT presentan alteraciones patogénicas en alguno de los 3 genes principales: *KCNQ1* (SQT tipo 1), *KCNH2* (SQT tipo 2) o *SCN5A* (SQT tipo 3) quedando todavía

aspectos por resolver (Asatryan, Murray, Gasperetti, McClellan, & Barth, 2024). Las guías actuales recomienda realizar estudio genético de solo los 3 genes principales (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) (Hayesmoore et al., 2023). Respecto a los factores de riesgo de MSA en diagnosticados con SQT, los eventos se relacionan diversos factores dependiendo del gen causal. Por ejemplo, el deporte o el contacto con agua fría es el principal inductor de MSA en las casos con afectación del gen *KCNQ1*. En los casos con afectación del gen *KCNH2*, el ruido intenso y el miedo o estrés suelen ser los principales inductores. En cambio, los afectados del gen *SCN5A* suelen fallecer en situaciones de reposo y durmiendo (Katyal et al., 2023; Sarquella-Brugada et al., 2024). Pese a estos datos, queda en discusión si la práctica deportiva no intensa puede ser una opción en los pacientes (MacIntyre & Ackerman, 2023).

## 6. SÍNDROME DE QT CORTO

El SQT es una patología muy rara (<1/10000) con muy pocos casos publicados a día de hoy por lo que la evidencia es limitada para tener unos criterios definitivos sobre su diagnóstico y pronóstico (Boulmpou et al., 2025). Este síndrome está caracterizado por un intervalo QT mucho más corto de lo normal siendo el valor diagnóstico de QTc menor de 350ms (Perez-Riera et al., 2024). SQT es una de las patologías más letales que predispone a desarrollar arritmias ventriculares muy malignas, con MSA especialmente en niños y jóvenes. A día de hoy se sabe que la parada cardíaca es el síntoma más común (40% de los pacientes) y es más predominante en varones con una media de edad de 30 años (Asatryan & Barth, 2022). El manejo clínico está focalizado en evitar episodios arrítmicos letales siendo la implantación del DAI el método más seguro para evitar episodios letales. En casos asintomáticos se ha visto que la Quinidina y el Sotalol pueden ser tratamientos eficaces (Janzen et al., 2023).

Actualmente se conocen 7 genes que podrían dar lugar a un SQT (*CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNQ1*, *SLC4A3*) (Tabla 1). Un estudio genético exhaustivo identifica la alteración causal en casi el 20% de los casos (Hayesmoore et al., 2023); de estos, el 15% se debe a dos genes, *KCNH2* y *KCNQ1*. El subtipo más prevalente está asociado a variantes patogénicas con ganancia de función en el gen *KCNH2* (SQT tipo 1) responsable del 10% de los casos. Mientras que variantes en el gen *KCNQ1* son responsables del 5% de los casos (Gollob, 2023). Las variantes localizadas en los genes que codifican canales de calcio se han asociado a un fenotipo de SBr con un acortamiento del intervalo QT pero sin llegar a ser un QT tan corto como para concluir un diagnóstico definitivo de la patología (Martinez-Barrios, Greco, Cruzalegui, Cesar, Diez-Escute, Cerralbo, Chipa, Zschaeck, Slanovic, et al., 2024). Respecto a los factores de riesgo, de manera similar al SQT, los eventos en diagnosticados con SQT varían en función del gen causal. Así pues, el deporte o el contacto con agua fría son los principales inductores de arritmias en los casos con afectación del gen *KCNQ1*. Mientras que en los casos con afectación del gen *KCNH2*, el ruido intenso y el miedo o estrés suelen ser los principales inductores (Katyal et al., 2023; Sarquella-Brugada et al., 2024).

## 7. TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

La TVPC es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 en 10.000, similar en ambos sexos (Asatryan & Barth, 2022). La TVPC se diagnostica con la presencia en el ECG de taquicardia ventricular bidireccional y polimórfica tras un estímulo adrenérgico. A veces, 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 (Wilde et al., 2022). Esta patología arritmogénica maligna está asociada a elevado número de MSA en niños y jóvenes (Ebrahim et al., 2024), normalmente en situaciones adrenérgicas como de estrés, emociones fuertes repentinas o deporte (Katyal et al., 2023; Sarquella-Brugada et al., 2024). El manejo es complejo y debe realizarse de forma individualizada, ya que incluso los portadores del mismo defecto genético pueden presentar una expresividad variable. El uso de beta-bloqueantes como Nodolol (el fármaco más fiable), a veces en combinación con Flecainida son los tratamientos de elección. En los casos más graves, solo en casos de prevención secundaria se recomienda el implante de un DAI (Janzen et al., 2023; Siu et al., 2023).

En la actualidad, se han descrito variantes patogénicas en 9 genes (*ANK2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CASQ2*, *KCNJ2*, *RYR2*, *TERCL*, *TRDN*) asociados a TVPC (Tabla 1) (Desai, Moore, & Wehrens, 2025). El principal gen para esta patología es rianodina (*RYR2*) ya que 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 (Lv et al., 2025). El resto de genes son minoritarios, responsables de menos del 5% de los casos diagnosticados. En el caso de *CASQ2*, *TERCL* y *TRDN* se han descrito alteraciones que siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. En el caso de los genes de la familia *CALM* se han reportado fenotipos que se solapan con alargamientos del intervalo QT, parecidos al SQTL (Hayesmoore et al., 2023).

## 8. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

En la consulta de cardiología, algunos de los principales problemas que se presentan ante la realización de un árbol genealógico de una familia diagnosticada o bien con sospecha diagnóstica de alguno de estos SAF es la expresividad variable, la penetrancia incompleta, y el solapamiento fenotípico/genotípico entre diversos SAF (Yigit, Kaulfuss, & Wollnik, 2025). En este grupo de SAF asociados a MSA también encontramos la pleiotropía genética, que consiste en que diferentes alteraciones patogénicas en un mismo gen pueden inducir diferentes SAF. Esto se debe a la interacción entre las alteraciones genéticas causales con otros modificadores, ya sean genéticos (en otras regiones exónicas o bien zonas del genoma no codificantes) así como ambientales, edad del paciente, género en combinación con otros factores exógenos como la fiebre o la toma de determinados fármacos (Giudicessi & Ackerman, 2013). Todos estos factores que influyen en la manifestación fenotípica de los SAF hacen que sea un verdadero reto en la actualidad poder establecer una escala de riesgo en los pacientes, especialmente en aquellos portadores de alteraciones patogénicas pero que permanecen asintomáticos. Establecer protocolos personalizados es clave para evitar episodios de MSA, lamentablemente la primera manifestación de la patología en un alto porcentaje de casos (Campuzano et al., 2020).

En algunos pacientes jóvenes que han sufrido MSA, la autopsia médico-legal completa identifica un corazón estructuralmente normal, sin hallazgos que expliquen la causa del fallecimiento, lo que dificulta el diagnóstico forense. Esto ocurre en hasta el 40% de los casos de muerte súbita (Castiglione et al., 2021). Estas muertes quedan catalogadas como muertes potencialmente debidas a SAF pero si no hay un diagnóstico clínico previo, es difícil llegar a saber la causa real. En estos casos, la autopsia molecular, basada en el análisis genético post mortem, puede ser clave para identificar la causa del fallecimiento, especialmente si existe un contexto familiar sugestivo o un entorno clínico compatible (Martínez-Barrios et al., 2023). La autopsia molecular se refiere al análisis genético o análisis molecular post mortem utilizado en medicina forense, el cual está centrado en la aplicación del diagnóstico genético en muestras post mortem (Koike, Nishigaki, Wada, & Kosugi, 2022). A día de hoy se han establecido protocolos de actuación en varios países para poder incluir la autopsia molecular como parte del protocolo rutinario de autopsia médico-legal completa con sospecha de SAF (Fadoni, Santos, Amorim, & Caine, 2025).

Por todo lo mencionado hasta ahora, el diagnóstico genético (ya sea in vivo o bien post-mortem) se ha establecido como una herramienta más en los protocolos de diagnóstico clínico para poder identificar la causa del SAF (Zeljko et al., 2024). Además, permite identificar otros familiares portadores del mismo defecto genético (mediante el estudio de segregación familiar) y que, en consecuencia, pueden estar en riesgo de padecer episodios arritmogénicos malignos. Adoptando así las medidas terapéuticas personalizadas en cada caso, reducir el riesgo de eventos letales (Wiedmann & Schmidt, 2025). En este avance continuo del diagnóstico genético de los SAF, se ha visto que al ser patologías raras, las variantes causales son también raras en la población (frecuencia menor del 1% – MAF, Minor Allele Frequency-) y suelen seguir un patrón de herencia mendeliano (mayoritariamente autosómica 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 alteración en una de las células germinales de alguno de los progenitores (Blanco-Verea, Carracedo, &

Brion, 2025). También se han descrito casos de mosaicismo, donde un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren de su composición genética o bien otras alteraciones de *splicing* genético (Pesaresi et al., 2024). Estos aspectos, junto con los avances en secuenciación genética (conocidos como Next Generation Sequencing, NGS) permiten a día de hoy secuenciar genes de forma rápida, fiable y barata. Por lo tanto, el principal reto a día de hoy es la interpretación de los resultados genéticos para poder obtener un diagnóstico que sea informativo en la práctica clínica (Ezekian, Rehder, Kishnani, & Landstrom, 2021). Esto supone que las unidades dedicadas a SAF sean multidisciplinarias y junto con los cardiólogos y personal de enfermería se necesitan pediatras (por la presencia de afectados o portadores genéticos menores de edad), genetistas (para analizar los datos), consejeros genéticos (para tratar temas de posible descendencia), psicólogos (para asistir a las familias ante noticias de esta índole, como el fallecimiento de un joven o incluso niño) y forenses/patólogos (en los casos donde se ha producido una MS sin causa aparente y se sospecha de algún SAF) (Dewars & Landstrom, 2025).

En la actualidad, para lograr una clasificación homogénea y alineada con estándares internacionales, se siguen las directrices del American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) (Richards et al., 2015). Estas guías, aunque extremadamente completas, son también muy estrictas por lo que la falta de datos o bien la existencia de datos ambiguos no permiten una clasificación concluyente de la variante analizada. De hecho, se requiere una interpretación exhaustiva y una clasificación final concluyente siguiendo las pautas ACMG/AMP para que cualquier variante se considere deletérea (LP/P, Likely Pathogenic/Pathogenic), confirmando así la base genética del SAF (Wilde et al., 2022). Estos criterios tan estrictos de las guías inducen que una parte significativa de las variantes raras detectadas en estudios genéticos relacionados con SAF se clasifican como VSI. Estas variantes ambiguas no pueden ser clínicamente relevantes debido a que se desconoce su posible papel en el origen o la progresión del SAF. Sin embargo, no pueden descartarse por completo debido a su naturaleza ambigua y a la falta de información que permita clasificarlas con un papel definitivo (Landstrom et al., 2023; Martínez-Barrios, Greco, Cruzalegui, Cesar, Diez-Escute, Cerralbo, Chipa, Zschaec, Fogaca-da-Mata, et al., 2024). Estas VSI deben reinterpretarse periódicamente, en función de las actualizaciones continuas en las bases de datos clínicas y genéticas. Estudios recientes sugieren reclasificar dichas variantes en un plazo máximo de cinco años tras su clasificación inicial, con un intervalo mínimo de dos años (Martínez-Barrios et al., 2025). Este intervalo puede variar en función de los recursos disponibles de cada centro, aunque recomendamos al menos realizar una actualización de las frecuencias de variantes en la población anualmente, dada la facilidad del proceso y la rápida evolución de los conjuntos de datos disponibles.

## 9. FAMILIA

El fallecimiento repentino e inesperado de un familiar, especialmente si es joven, supone un gran impacto social y familiar. Estos episodios devastadores pueden ocurrir en familias afectadas con algún SAF ya que la MSA puede ser la primera manifestación de una de estas patologías, sin aviso previo y en individuos aparentemente sanos. Ante estos casos, se recomienda realizar un estudio clínico en los familiares, incluso niños ya que muchos SAF suelen debutar en edad pediátrica (Landstrom et al., 2021). A su vez, el estudio genético se plantea como una herramienta más en el proceso de autopsia-médico legal (Martínez-Barrios et al., 2023). Cuando se identifica una variante en el estudio genético del caso índice, es recomendable añadir el estudio de segregación genética en los familiares ya que ayuda a la interpretación de las variantes genéticas identificadas y poder así clarificar el rol causal o no de la variante (Chmielewski et al., 2024; Wilde et al., 2022). Este protocolo de estudio clínico y genético familiar también se debe activar cuando se diagnostica un SAF en un individuo ya que pueden existir otros miembros portadores del defecto genético y, por tanto, a riesgo de padecer algún episodio arritmogénico maligno aunque nunca hayan mostrado síntoma alguno (Stiles et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022).

Las guías actuales recomiendan que las pruebas genéticas a los miembros de la familia solo se realicen si se ha identificado una variante LP/P en el caso índice, ya sea difunto o clínicamente

diagnosticado ya que solo las variantes con un rol definitivo pueden ser clínicamente accionables (Wilde et al., 2022). Nuestra experiencia sugiere realizar un análisis genético en cascada de las variantes VSI, ya que una gran proporción de VSI puede eliminarse como causa primaria de algún SAF, por ejemplo al encontrar que algunos familiares clínicamente diagnosticados no son portadores de la variante rara. Destacamos que las VSI no deben transferirse a la práctica clínica ni ser clínicamente accionables, pero la segregación genética puede descartar el papel perjudicial de una gran proporción de VSI, reduciendo la ansiedad de ser portador de una alteración genética sin un papel claro en los SAF (Fernandez-Falgueras et al., 2024; Martinez-Barrios et al., 2025; Martinez-Barrios, Greco, Cruzalegui, Cesar, Diez-Escute, Cerralbo, Chipa, Zschaek, Fogaca-da-Mata, et al., 2024).

## 10. CONCLUSIONES

Los síndromes arritmogénicos familiares en corazones sin alteración anatómica son un grupo de patologías de origen genético que pueden dar lugar a arritmias malignas y muerte súbita cardíaca, en ocasiones, siendo este evento letal el primer síntoma de la patología. La penetrancia incompleta, expresividad variable y solapamiento fenotípico con otras enfermedades cardíacas dificulta su diagnóstico y estratificación de riesgo de eventos arritmogénicos malignos, especialmente en los portadores del defecto genético que permanecen asintomáticos. El diagnóstico genético permite conocer el defecto heredado que da origen al síndrome arritmogénico, así como realizar un estudio familiar para identificar precozmente a los portadores que, pese a no mostrar fenotipo clínico, están en riesgo de padecer episodios malignos. En estos portadores se pueden adoptar medidas preventivas personalizadas para reducir el riesgo de arritmias letales. El abordaje de estas familias debe realizarse por un equipo multidisciplinar especializado en estos síndromes arritmogénicos potencialmente malignos.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Adji, A. S., Billah, A., Sit, J. E. P., *et al.* (2025). Long-term of epicardial radiofrequency ablation and benefit for recurrent ventricular arrhythmia in Brugada syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*, 41(3), e70073. doi:10.1002/joa3.70073
- Alrabadi, B., Al Kayed, H. A., Alshujaieh, N., *et al.* (2024). Impact of Beta-Blocker Therapy on Pregnant Women With Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, 16(10), e71678. doi:10.7759/cureus.71678
- Asatryan, B., & Barth, A. S. (2022). Sex-related differences in incidence, phenotype and risk of sudden cardiac death in inherited arrhythmia syndromes. *Front Cardiovasc Med*, 9, 1010748. doi:10.3389/fcvm.2022.1010748
- Asatryan, B., Murray, B., Gasperetti, A., *et al.* (2024). Unraveling Complexities in Genetically Elusive Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 17(2), e012356. doi:10.1161/CIRCEP.123.012356
- Asatryan, B., Yee, L., Ben-Haim, Y., *et al.* (2021). Sex-Related Differences in Cardiac Channelopathies: Implications for Clinical Practice. *Circulation*, 143(7), 739-752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048250
- Badura, K., Bulawska, D., Dabek, B., *et al.* (2024). Primary Electrical Heart Disease-Principles of Pathophysiology and Genetics. *Int J Mol Sci*, 25(3). doi:10.3390/ijms25031826
- Behr, E. R., Winkel, B. G., Ensam, B., *et al.* (2025). The diagnostic role of pharmacological provocation testing in cardiac electrophysiology: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC, the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, the Association of European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Paediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*, 27(4). doi:10.1093/europace/eaaf067

- Bentestuen, M. S., Weis, C. N., Jeppesen, C. B., *et al.* (2025). Pharmacogenomic markers associated with drug-induced QT prolongation: a systematic review. *Pharmacogenomics*, 26(1-2), 53-72. doi:10.1080/14622416.2025.2481025
- Blanco-Verea, A., Carracedo, A., & Brion, M. (2025). Challenges of genetics in the diagnosis of sudden cardiac death. Interest for forensic and legal medicine. *Med Clin (Barc)*, 164(3), e1-e7. doi:10.1016/j.medcli.2024.10.002
- Boulmpou, A., Giannopoulos, A., Papadopoulos, C., *et al.* (2025). The Uncommon Phenomenon of Short QT Syndrome: A Scoping Review of the Literature. *J Pers Med*, 15(3). doi:10.3390/jpm15030105
- Campuzano, O., Sarquella-Brugada, G., Arbelo, E., *et al.* (2020). Genetic Variants as Sudden-Death Risk Markers in Inherited Arrhythmogenic Syndromes: Personalized Genetic Interpretation. *J Clin Med*, 9(6). doi:10.3390/jcm9061866
- Castiglione, V., Modena, M., Aimo, A., *et al.* (2021). Molecular Autopsy of Sudden Cardiac Death in the Genomics Era. *Diagnostics (Basel)*, 11(8). doi:10.3390/diagnostics11081378
- Chmielewski, P., Swierczewski, M., Foss-Nieradko, B., *et al.* (2024). Clinical and genetic yield of familial screening after sudden unexplained death at young age. *Kardiol Pol.* doi:10.33963/v.phj.99617
- Cutler, M. J., Eckhardt, L. L., Kaufman, E. S., *et al.* (2024). Clinical Management of Brugada Syndrome: Commentary From the Experts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 17(1), e012072. doi:10.1161/CIRCEP.123.012072
- Desai, S., Moore, O. M., & Wehrens, X. H. T. (2025). Genetics, manifestations, and management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Curr Opin Cardiol*, 40(3), 150-157. doi:10.1097/HCO.0000000000001202
- Dewars, E. R., & Landstrom, A. P. (2025). The Genetic Basis of Sudden Cardiac Death: From Diagnosis to Emerging Genetic Therapies. *Annu Rev Med*, 76(1), 283-299. doi:10.1146/annurev-med-042423-042903
- Diez-Escute, N., Arbelo, E., Martinez-Barrios, E., *et al.* (2023). Sex differences in long QT syndrome. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1164028. doi:10.3389/fcvm.2023.1164028
- Doundoulakis, I., Pannone, L., Chiotis, S., *et al.* (2024). SCN5A gene variants and arrhythmic risk in Brugada syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 21(10), 1987-1997. doi:10.1016/j.hrthm.2024.04.047
- Dubey, N., Ubhadiya, T. J., Garg, V. S., *et al.* (2023). Unlocking the Potential of Left Cardiac Sympathetic Denervation: A Scoping Review of a Promising Approach for Long QT Syndrome. *Cureus*, 15(10), e47306. doi:10.7759/cureus.47306
- Ebrahim, M. A., Pham, T. D., Niu, M. C., *et al.* (2024). Pediatric and Familial Genetic Arrhythmia Syndromes: Evaluation of Bidirectional Ventricular Tachycardia-Differential Diagnosis. *Card Electrophysiol Clin*, 16(2), 203-210. doi:10.1016/j.ccep.2023.10.002
- Ezekian, J. E., Rehder, C., Kishnani, P. S., & Landstrom, A. P. (2021). Interpretation of Incidental Genetic Findings Localizing to Genes Associated With Cardiac Channelopathies and Cardiomyopathies. *Circ Genom Precis Med*, 14(4), e003200. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003200
- Fadoni, J., Santos, A., Amorim, A., & Caine, L. (2025). Sudden Cardiac Death: The Role of Molecular Autopsy with Next-Generation Sequencing. *Diagnostics (Basel)*, 15(4). doi:10.3390/diagnostics15040460
- Fernandez-Falgueras, A., Coll, M., Iglesias, A., *et al.* (2024). The importance of variant reinterpretation in inherited cardiovascular diseases: Establishing the optimal timeframe. *PLoS One*, 19(5), e0297914. doi:10.1371/journal.pone.0297914
- Giudicessi, J. R., & Ackerman, M. J. (2013). Genetic testing in heritable cardiac arrhythmia syndromes: differentiating pathogenic mutations from background genetic noise. *Curr Opin Cardiol*, 28(1), 63-71. doi:10.1097/HCO.0b013e32835b0a41
- Gollob, M. H. (2023). Short QT syndrome: Advancing our understanding of genetics and cardiac physiology. *Heart Rhythm*, 20(8), 1144-1145. doi:10.1016/j.hrthm.2023.05.003



- Gomes, D. A., Lambiase, P. D., Schilling, R. J., *et al.* (2025). Multiparametric models for predicting major arrhythmic events in Brugada syndrome: a systematic review and critical appraisal. *Europace*. doi:10.1093/europace/euaf091
- Hauwanga, W. N., Yau, R. C. C., Goh, K. S., *et al.* (2024). Management of Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, 16(6), e62592. doi:10.7759/cureus.62592
- Hayesmoore, J. B., Bhuiyan, Z. A., Coviello, D. A., *et al.* (2023). EMQN: Recommendations for genetic testing in inherited cardiomyopathies and arrhythmias. *Eur J Hum Genet*, 31(9), 1003-1009. doi:10.1038/s41431-023-01421-w
- Ibrahim, A., Prabhakar, A. P., & Lopez-Candales, A. (2024). QTc Interval: A frequently unrecognized electrocardiographic interval. *Am J Med Sci*, 368(5), 532-537. doi:10.1016/j.amjms.2024.04.020
- Janzen, M. L., Davies, B., Laksman, Z. W. M., *et al.* (2023). Management of Inherited Arrhythmia Syndromes: A HiRO Consensus Handbook on Process of Care. *CJC Open*, 5(4), 268-284. doi:10.1016/j.cjco.2023.02.006
- Kahlon, S. S., Sikandar, R., Tejovath, S., *et al.* (2022). Diagnosing Torsades De Pointes Based on Correlation to QT Interval: A Systematic Review. *Cureus*, 14(8), e27833. doi:10.7759/cureus.27833
- Karlinski Vizentin, V., Ferreira Felix, I., Pivato da Fonseca, R., *et al.* (2025). Epicardial substrate ablation in patients with symptomatic Brugada syndrome: an updated systematic review and single-arm meta-analysis. *Heart Rhythm*. doi:10.1016/j.hrthm.2025.01.006
- Katyal, A., Li, C. O. Y., Franciosi, S., & Sanatani, S. (2023). The safety of sports in children with inherited arrhythmia substrates. *Front Pediatr*, 11, 1151286. doi:10.3389/fped.2023.1151286
- Khan, S. A., Emmanuel, S., Shantha Kumar, V., *et al.* (2024). Long QT Syndrome With Drugs Used in the Management of Arrhythmias: A Systematic Review. *Cureus*, 16(7), e65857. doi:10.7759/cureus.65857
- Koike, K., Nishigaki, M., Wada, T., & Kosugi, S. (2022). Implementation of Molecular Autopsy for Sudden Cardiac Death in Japan - Focus Group Study of Stakeholders. *Circ J*, 87(1), 123-129. doi:10.1253/circj.CJ-22-0265
- Landstrom, A. P., Chahal, A. A., Ackerman, M. J., *et al.* (2023). Interpreting Incidentally Identified Variants in Genes Associated With Heritable Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*, 16(2), e000092. doi:10.1161/HCG.0000000000000092
- Landstrom, A. P., Kim, J. J., Gelb, B. D., *et al.* (2021). Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*, 14(5), e000086. doi:10.1161/HCG.0000000000000086
- Lima, B., Razmjouei, S., Bajwa, M. T., *et al.* (2023). Polypharmacy, Gender Disparities, and Ethnic and Racial Predispositions in Long QT Syndrome: An In-Depth Review. *Cureus*, 15(9), e46009. doi:10.7759/cureus.46009
- Lv, T., Li, S., Li, Q., *et al.* (2025). The Role of RyR2 Mutations in Congenital Heart Diseases: Insights Into Cardiac Electrophysiological Mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 36(3), 683-692. doi:10.1111/jce.16569
- MacIntyre, C. J., & Ackerman, M. J. (2023). Personalized Care in Long QT Syndrome: Better Management, More Sports, and Fewer Devices. *Card Electrophysiol Clin*, 15(3), 285-291. doi:10.1016/j.ccep.2023.04.007
- Mariani, M. V., Pierucci, N., Fanisio, F., *et al.* (2024). Inherited Arrhythmias in the Pediatric Population: An Updated Overview. *Medicina (Kaunas)*, 60(1). doi:10.3390/medicina60010094
- Martinez-Barrios, E., Campuzano, O., Greco, A., *et al.* (2024). Cardiac channelopathies in pediatrics: a genetic update. *Eur J Pediatr*, 183(11), 4635-4640. doi:10.1007/s00431-024-05757-3
- Martinez-Barrios, E., Grassi, S., Brion, M., *et al.* (2023). Molecular autopsy: Twenty years of post-mortem diagnosis in sudden cardiac death. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1118585. doi:10.3389/fmed.2023.1118585
- Martinez-Barrios, E., Greco, A., Cesar, S., *et al.* (2025). Appropriate time interval to update ambiguous genetic diagnosis in inherited arrhythmogenic syndromes. *iScience*, 28(5), 112300. doi:10.1016/j.isci.2025.112300

- Martinez-Barrios, E., Greco, A., Cruzalegui, J., *et al.* (2024). Actionable Variants of Unknown Significance in Inherited Arrhythmogenic Syndromes: A Further Step Forward in Genetic Diagnosis. *Biomedicines*, 12(11). doi:10.3390/biomedicines12112553
- Martinez-Barrios, E., Greco, A., Cruzalegui, J., *et al.* (2024). Interpreting the actionable clinical role of rare variants associated with short QT syndrome. *Hum Genet*, 143(12), 1499-1508. doi:10.1007/s00439-024-02713-x
- Milman, A., Gourraud, J. B., Andorin, A., *et al.* (2018). Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm*. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.019
- Moturu, A., Bhuchakra, H. P., Bodar, Y. P., *et al.* (2023). Unmasking a Silent Killer and Understanding Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome: A Traditional Review. *Cureus*, 15(6), e41076. doi:10.7759/cureus.41076
- Nehme, R. D., Sinno, L., Shouman, W., *et al.* (2025). Cardiac Channelopathies: Clinical Diagnosis and Promising Therapeutics. *J Am Heart Assoc*, 14(9), e040072. doi:10.1161/JAHA.124.040072
- Niaz, T., Bos, J. M., Sorensen, K. B., *et al.* (2020). Left Cardiac Sympathetic Denervation Monotherapy in Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 13(12), e008830. doi:10.1161/CIRCEP.120.008830
- Perez-Riera, A. R., Barbosa-Barros, R., da Silva Rocha, M., *et al.* (2024). Congenital short QT syndrome: A review focused on electrocardiographic features. *J Electrocardiol*, 85, 87-94. doi:10.1016/j.jelectrocard.2024.04.009
- Pesaresi, M., Bernini Di Michele, A., Melchionda, F., *et al.* (2024). Sudden Cardiac Death and Channelopathies: What Lies behind the Clinical Significance of Rare Splice-Site Alterations in the Genes Involved? *Genes (Basel)*, 15(10). doi:10.3390/genes15101272
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., *et al.* (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17(5), 405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
- Saad, A. F., Yang, E., Nguyen, A. H., *et al.* (2025). A practical approach to diagnosing and managing long QT syndrome from pregnancy through postpartum. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 7(1), 101577. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101577
- Sahebnasagh, M., & Farjoo, M. H. (2025). Artificial intelligence for Brugada syndrome diagnosis and gene variants interpretation. *Am J Cardiovasc Dis*, 15(1), 1-12. doi:10.62347/YQHQ1079
- Sarquella-Brugada, G., Martinez-Barrios, E., Cesar, S., *et al.* (2024). A narrative review of inherited arrhythmogenic syndromes in young population: role of genetic diagnosis in exercise recommendations. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 10(3), e001852. doi:10.1136/bmjsem-2023-001852
- Scara, A., Sciarra, L., Russo, A. D., *et al.* (2025). Brugada Syndrome in Sports Cardiology: An Expert Opinion Statement of the Italian Society of Sports Cardiology (SICSport). *Am J Cardiol*, 244, 9-17. doi:10.1016/j.amjcard.2025.02.031
- Seghetti, P., Latrofa, S., Biasi, N., *et al.* (2024). Electrophysiological patterns and structural substrates of Brugada syndrome: Critical appraisal and computational analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 35(8), 1673-1687. doi:10.1111/jce.16341
- Siu, A., Tandanu, E., Ma, B., *et al.* (2023). Precision medicine in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Recent advances toward personalized care. *Ann Pediatr Cardiol*, 16(6), 431-446. doi:10.4103/apc.apc\_96\_23
- Stiles, M. K., Wilde, A. A. M., Abrams, D. J., *et al.* (2021). 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*, 18(1), e1-e50. doi:10.1016/j.hrthm.2020.10.010
- Sugiyama, A., Goto, A., Izumi-Nakaseko, H., *et al.* (2025). Drug-induced long QT syndrome: Concept and nonclinical models for predicting the onset of drug-induced torsade de pointes in patients in compliance with International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

- Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E14/S7B guidance. *J Pharmacol Exp Ther*, 392(2), 100023. doi:10.1124/jpet.124.002184
- Viskin, S., Chorin, E., Rosso, R., *et al.* (2024). Diagnosis of Brugada Syndrome With a Sodium-Channel-Blocker Test: Who Should Be Tested? Who Should Not? *Circulation*, 150(8), 642-650. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069138
- Wiedmann, F., & Schmidt, C. (2025). Precision medicine in the management of cardiac arrhythmias. *Herz*, 50(2), 88-95. doi:10.1007/s00059-025-05298-x
- Wilde, A. A. M., Semsarian, C., Marquez, M. F., *et al.* (2022). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. doi:10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
- Yigit, G., Kaulfuss, S., & Wollnik, B. (2025). Understanding inherited cardiomyopathies: clinical aspects and genetic determinants. *Med Genet*, 37(2), 103-111. doi:10.1515/medgen-2025-2007
- Zeljko, I., Gauthey, A., Manninger, M., *et al.* (2024). Genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and cardiomyopathies: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*, 26(9). doi:10.1093/europace/euac216
- Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., de Riva, M., *et al.* (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 43(40), 3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
- Zhu, W., Bian, X., & Lv, J. (2024). From genes to clinical management: A comprehensive review of long QT syndrome pathogenesis and treatment. *Heart Rhythm O2*, 5(8), 573-586. doi:10.1016/j.hroo.2024.07.006

**TABLA 1**

SAF Prevalencia	Canales / Principales Genes			Rendimiento Genético	Principales Situaciones Inductoras
	Potasio	Sodio	Calcio		
SQTL 1:2.000-2.500	<i>KCNQ1</i> (45%) <i>KCNH2</i> (30%)	<i>SCN5A</i> (10%)		85%	Ejercicio, Stress, Reposo, Dormir, Actividad Acuática
SQTC 1:10.000	<i>KCNH2</i> (10%) <i>KCNQ1</i> (5%)			15%	Ejercicio, Stress, Miedo, Ruidos Intensos, Actividad Acuática
SBr 1:2.500-5.000		<i>SCN5A</i> (25%)		25%	Reposo, Dormir
TVPC 1:10.000			<i>RyR2</i> (65%)	65%	Ejercicio, Stress

*Tabla 1. Principales genes asociados a cada uno de los síndromes, indicando en rendimiento genético de cada uno así como las principales situaciones inductores de arritmias malignas. SAF: Síndromes Arritmogénicos Familiares; SBr: Síndrome de Brugada; SQTC: Síndrome de QT Corto; SQTL: Síndrome de QT Largo; TVPC: Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica;*