

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Publicado originalmente el 25 de abril de 2025

Acceso abierto

# Canalopatías cardíacas: diagnóstico clínico y terapias prometedoras

Ryan Dib Nehme, licenciado Lilas Sinno, Wael Shouman, Joanna A. Ziade, MS Lama A. Ammar, MD Ghadir Amin, MS George W. Booz, doctor y Fouad A. Zouein, PhD

Revista de la Asociación Estadounidense del Corazón

<https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040072>

## Abstract

Las canalopatías cardíacas, también conocidas como cardiopatías eléctricas primarias, son anomalías genéticas hereditarias del comportamiento eléctrico de los cardiomiocitos. Destacan por la ausencia de cardiopatías estructurales, e incluyen un grupo diverso de enfermedades como el síndrome de QT largo, el síndrome de QT corto, el síndrome de Brugada, el síndrome de repolarización precoz, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y la fibrilación ventricular idiopática, y conllevan el riesgo de arritmias malignas que conducen a muerte súbita cardíaca. Las bases genéticas y moleculares de estas enfermedades son diversas y complejas, y la investigación en desarrollo destaca la naturaleza multifactorial de su fisiopatología y la intrincada interacción de diversos genes en la manifestación de las arritmias. Si bien los avances en las técnicas de diagnóstico, como las pruebas genéticas y los estudios electrofisiológicos, han mejorado la identificación y el tratamiento de estas afecciones, la relación entre mutaciones genéticas específicas y la muerte súbita cardíaca aún no se comprende completamente. Esta revisión ofrece una visión general de los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes a estas arritmias hereditarias, explorando datos consolidados y emergentes. Además, se analizan los enfoques diagnósticos y las estrategias de tratamiento actuales, con el objetivo de mejorar la comprensión de estas afecciones y contribuir a una mejor prevención de la muerte cardíaca súbita.

## Abreviaturas y acrónimos no estándar

AP

potencial de acción

**Trenza**

Síndrome de Brugada y aplicaciones de la inteligencia artificial al diagnóstico

**BrS**

Síndrome de Brugada

**TVPC**

taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

**ERS**

síndrome de repolarización precoz

**Yo<sub>Kr</sub>**

corriente rectificadora retardada rápida

**FIV**

fibrilación ventricular idiopática

**LCSD**

denervación simpática cardíaca izquierda

**Síndrome de QT largo**

síndrome de QT largo

**QTc**

QT corregido

**SCD**

muerte cardíaca súbita

**SQTS**

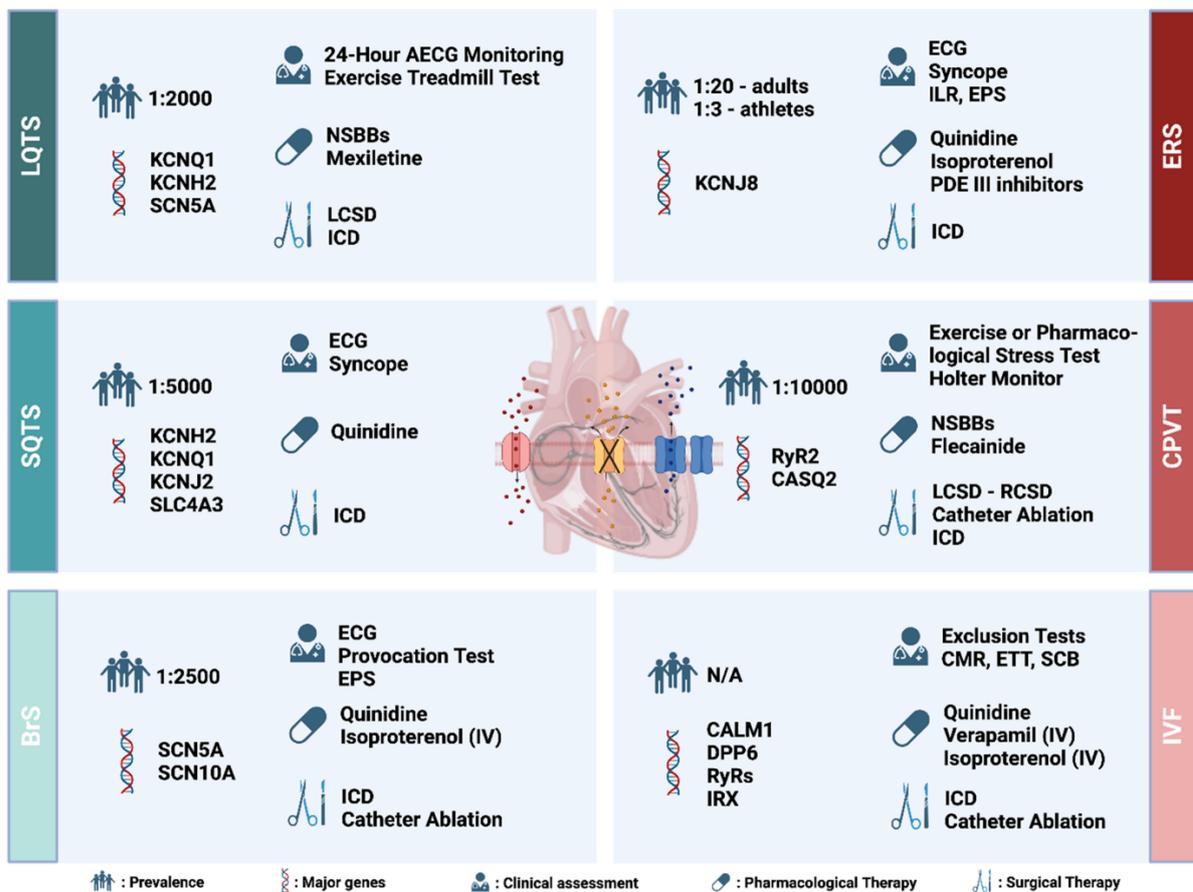
síndrome de QT corto

**La muerte súbita cardíaca (MSC)** se refiere a una muerte inesperada debido a un evento cardiovascular, que ocurre dentro de 1 hora del inicio de los síntomas cuando es presenciado o dentro de las 24 horas de ser visto con vida por última vez cuando no es presenciado.<sup>1</sup> La MSC representa alrededor de la mitad de todas las muertes cardiovasculares, y hasta la mitad de estos casos son la manifestación inicial de una enfermedad cardíaca.<sup>2</sup> Resulta en la pérdida de 250 000 a 300 000 vidas en los Estados Unidos anualmente.<sup>3</sup> Su incidencia aumenta notablemente con la edad, con una edad media de los pacientes alrededor de los 65 años. Muchos factores de riesgo se han asociado con la MSC, incluyendo hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad y antecedentes familiares de MSC.<sup>1</sup> La patogénesis de la MSC varía dependiendo de la etapa de la vida.<sup>4</sup> En individuos más jóvenes, predominan los trastornos eléctricos primarios, las miocardiopatías, la miocarditis y las anomalías coronarias. Sin embargo, en la cuarta década de la vida, aproximadamente la mitad de los casos de MSC se atribuyen a la enfermedad de la arteria coronaria, en particular al síndrome coronario agudo. En **las** poblaciones de mayor edad, las enfermedades estructurales crónicas, como la enfermedad coronaria, las valvulopatías y la insuficiencia cardíaca, se vuelven más frecuentes. No

obstante, los trastornos eléctricos primarios del corazón, también llamados canalopatías, representan más del 50 % de los casos de MSC en menores de 50 años.

**Las canalopatías** abarcan un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por anomalías en las corrientes de iones sin ningún defecto estructural en el corazón. Estas enfermedades pueden surgir de polimorfismos genéticos o factores ambientales, resultando en mutaciones de ganancia o pérdida de función que afectan los canales de calcio, sodio y potasio. Estas mutaciones pueden alterar el potencial de acción cardíaco (PA), predisponiendo a los pacientes a arritmias potencialmente mortales. <sup>5</sup> Entre estas canalopatías están el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de QT corto (SQTC), la fibrilación ventricular idiopática (FIV), el síndrome de Brugada (SBr), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) y el síndrome de repolarización precoz (SRE). Si bien se ha logrado un progreso reciente en el diagnóstico y tratamiento de las canalopatías, el vínculo entre estas afecciones y la MSC sigue sin estar claro.

Esta revisión proporciona una descripción general de la fisiopatología, la base genética, las manifestaciones clínicas y el manejo disponible de estas canalopatías ( [Figura 1](#) ). Una comprensión integral de estos mecanismos puede ayudar a superar las brechas de conocimiento en torno a las canalopatías como causa de anemia falciforme, mejorando así las estrategias de tratamiento y prevención.



**Figura 1.** Resumen de las canalopatías más comunes.

Esta figura presenta un resumen completo de las 6 canalopatías más comunes. Cada canalopatía se presenta con detalles clave, incluyendo la prevalencia en la población general, los principales genes responsables del desarrollo de la enfermedad, la evaluación clínica con métodos de diagnóstico comunes y específicos de la canalopatía, junto con las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas disponibles para el manejo de estos trastornos. Esta figura fue creada con [BioRender.com](https://www.biorender.com). AECG: ECG ambulatorio; CMR: resonancia magnética cardíaca; EEF: estudio electrofisiológico; TET: prueba de esfuerzo en cinta ergométrica; DAI: desfibrilador automático implantable; ILR: registrador de bucle implantable; IV: intravenoso; LCSD: denervación simpática cardíaca izquierda; NSBB: β-bloqueantes no selectivos; PDE: fosfodiesterasa; RCSD: denervación simpática cardíaca derecha; y SCB: bloqueadores de los canales de sodio.

## Síndrome de QT largo

El SQTl se encuentra entre las canalopatías más prevalentes, con una prevalencia de al menos 1:2500, según el estudio prospectivo de

Schwartz et al. <sup>6</sup>. Este estudio se basó en lecturas de ECG y análisis genético de siete genes del SQT en individuos con un intervalo QT corregido (QTc) >470 milisegundos. <sup>6</sup> En consecuencia, se sugiere que la prevalencia podría ser mayor (alrededor de 1:2000), ya que el cribado genético pasó por alto a los portadores asintomáticos. <sup>6</sup> Sin embargo, dicha estimación se mantiene muy por debajo de la proporción de 1:80 basada en el genotipo "patógeno" del SQT, según los datos del Proyecto de Secuenciación del Exoma. <sup>7</sup>

El LQTS congénito es la prolongación de la fase 1 del PA cardíaco y se debe a anomalías en los canales iónicos cardíacos que conducen a una repolarización aberrante del corazón. <sup>7</sup> Asumiendo mutaciones monogénicas, el LQTS se puede categorizar en 17 subtipos ( [Tabla 1](#) ) donde los genes *KCNQ1* , *KCNH2* y *SCN5A* son contribuyentes definitivos a las formas principales y típicas de LQTS: LQT1, LQT2 y LQT3, respectivamente. <sup>8</sup> Entre estos genes, las mutaciones de pérdida de función en *KCNQ1* y *KCNH2* conducen a una actividad disminuida de la corriente rectificadora retardada lenta y la corriente rectificadora retardada rápida ( $I_{Kr}$ ) durante la fase 3 del PA, lo que afecta el funcionamiento de los canales de potasio. <sup>8</sup> Por el contrario, la mutación de ganancia de función en el gen *SCN5A* conduce a una afluencia persistente de iones de sodio desde la fase 0 hasta la meseta del PA. <sup>8</sup> Estas anomalías pueden provocar torsades de pointes, que es una taquicardia ventricular polimórfica (TV) que empeora y se convierte en fibrilación ventricular (FV) que finalmente causa SCD. <sup>9</sup> Se ha considerado que otros genes como *CALM1* , *CALM2* , *CALM3* y *TRDN* están involucrados en la calmodulinopatía y el síndrome de knockout de triadina. <sup>10</sup> Las mutaciones en el gen *CACNA1C* son clave para el síndrome de Timothy (LQT8), una variante rara y altamente maligna de LQTS. <sup>8</sup> El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen es un trastorno autosómico recesivo que surge de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en *KCNE1* o *KCNQ1* y está asociado con pérdida auditiva neurosensorial congénita y prolongación marcada del intervalo QTc. <sup>11</sup> El síndrome de Andersen-Tawil (LQT7) se caracteriza por la tríada clínica de arritmias ventriculares, parálisis periódica e intervalo QT prolongado en asociación con características anatómicas dismórficas. <sup>12</sup>

**Tabla 1.** Síndrome de QT largo según subtipos genéticos

<b>Tipo</b>	<b>Gene</b>	<b>Proteína</b>	<b>Lugar</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Frecuencia entre pacientes con síndrome de QT largo, %</b>	<b>Herencia</b>
LQT1	<i>KCNQ1</i>	Subunidad $\alpha$ de Kv7.1	11p15.5	Pérdida de función	$I_{Ks}$ reducido	30–35	AD, AR
LQT2	<i>KCNH2</i>	Subunidad $\alpha$ de Kv11.1	7q35-46	Pérdida de función	$I_{Kr}$ reducido	25–30	ANUNCI O
LQT3	<i>SCN5A</i>	Subunidad $\alpha$ de Nav1.5	3p21- p24	Ganancia de función	Aumento de $I_{Na}$	5–10	ANUNCI O
LQT4	<i>ANK2</i>	Ankyrin B	4q25- q26	Pérdida de función	Localización anormal de canales iónicos	<1	ANUNCI O
LQT5	<i>KCNE1</i>	Subunidad $\beta$ de Kv7.1	21q22.1	Pérdida de función	$I_{Ks}$ reducido	1–3	AD, AR
LQT6	<i>KCNE2</i>	Subunidad $\beta$ de Kv11.1	21q22.1	Pérdida de función	$I_{Kr}$ reducido	<1	ANUNCI O
LQT7	<i>KCNJ2</i>	Subunidad $\alpha$ de Kir2.1	17q23	Pérdida de función	$I_{K1}$ reducido	<1	ANUNCI O
LQT8	<i>CACNA1C</i>	Subunidad $\alpha_{1c}$ de Cav1.2	12p13.3	Ganancia de función	Aumento de $I_{Ca,L}$	Muy raro	ANUNCI O
LQT9	<i>CAV3</i>	Caveolina 3	3p25	Pérdida de función	Aumento de $I_{Na}$	<1	ANUNCI O
LQT10	<i>SCN4B</i>	Subunidad $\beta_4$ de Nav1.5	11q23.3	Pérdida de función	Aumento de $I_{Na}$	<1	ANUNCI O
LQT11	<i>AKAP9</i>	Yotiao	7p21- q22	Pérdida de función	$I_{Ks}$ reducido	<1	ANUNCI O
LQT12	<i>SNTA1</i>	Sintrofina $\alpha_1$	20q11.2	Pérdida de función	Aumento de $I_{Na}$	<1	ANUNCI O
LQT13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4	11q24	Pérdida de función	$I_{K,ACh}$ reducido	<1	ANUNCI O
LQT14	<i>CALM1</i>	Calmodulina 1	14q32.1 1	Ganancia de función	Señalización anormal de calcio	<1	Esporádico

Tipo	Gene	Proteína	Lugar	Mecanismo	Efecto	Frecuencia entre pacientes con síndrome de QT largo, %	Herencia
LQT1 5	<i>CALM2</i>	Calmodulina 2	2p21.1-p21.3	Ganancia de función	Señalización anormal de calcio	<1	Esporádico
LQT1 6	<i>CALM3</i>	Calmodulina 3	19q13.32	Ganancia de función	Señalización anormal de calcio	<1	Esporádico
LQT1 7	<i>TRDN</i>	Triadina	6q22.31	Pérdida de función	Desconocido	Muy raro	Arkansas

#### EXPANDIR TABLA

AD indica autosómico dominante; AR, autosómico recesivo;  $I_{Ks}$ , corriente rectificadora de potasio retardada lenta;  $I_{Kr}$ , corriente rectificadora de potasio retardada rápida;  $I_{Na}$ , corriente del canal de sodio;  $I_{K1}$ , corriente rectificadora de potasio de entrada;  $I_{Ca,L}$ , corriente de calcio de QT largo (corriente de calcio de tipo L); y  $I_{K-Ach}$ , corriente de potasio activada por acetilcolina.

El riesgo de eventos arrítmicos potencialmente mortales en pacientes con LQTS parece ser más alto en la infancia y disminuye gradualmente con el tiempo <sup>13</sup> con pacientes mayores de 60 años con un riesgo atenuado de eventos cardíacos por LQTS en comparación con pacientes más jóvenes. <sup>14</sup> Además, el sexo del paciente parece tener un impacto en la incidencia variable de eventos cardíacos adversos en pacientes con LQTS. Con base en un estudio realizado por Hobbs et al, el sexo masculino se asoció con un riesgo relativo 4,0 veces mayor de eventos arrítmicos potencialmente mortales para pacientes varones entre las edades de 10 y 12 años. <sup>15</sup> El riesgo en ambos sexos parece ser similar durante la adolescencia media a tardía, <sup>15</sup> mientras que entre las edades de 18 y 40, la brecha se amplía con una tasa de evento arrítmico potencialmente mortal del 11% en mujeres en comparación con el 2% en hombres. <sup>16</sup> Estas observaciones podrían explicarse por el impacto de las hormonas sexuales en los canales de potasio, donde el estrógeno inhibe la  $I_{Kr}$ , mientras que la progesterona y la testosterona potencian la corriente rectificadora retardada lenta. <sup>17, 18</sup> En las mujeres, los posibles efectos competitivos del estrógeno y la progesterona, que pueden aumentar y disminuir el intervalo QT, respectivamente, <sup>19</sup> y sus diferencias relativas durante el embarazo y el período posparto pueden explicar el mayor riesgo de eventos cardíacos durante este último en comparación con el

primero.<sup>20</sup> Por otro lado, el aumento de los niveles de testosterona en pacientes varones pospúberes da como resultado un intervalo QT reducido.<sup>19</sup>

Se debe adoptar un enfoque integral al evaluar inicialmente el LQTS congénito para descartar causas secundarias del LQTS y distinguirlo del LQTS adquirido. Esto se logra mediante una historia clínica adecuada para evaluar convulsiones previas, síncope y paro cardíaco repentino<sup>21</sup>; y un examen físico elaborado, registros de ECG de 12 derivaciones para el cálculo de QTc y evaluación utilizando la escala de Schwartz ([Tabla 2](#)).<sup>8</sup> Se necesita una evaluación adicional si el LQTS congénito es muy probable e incluye una prueba de esfuerzo en cinta rodante, monitoreo de ECG ambulatorio de 24 horas y, finalmente, pruebas genéticas en casos de alta sospecha clínica con evaluación negativa.<sup>8</sup> De hecho, a medida que se ha expandido la comprensión de la genética del LQTS, parece haber una variación considerable en el riesgo general de eventos cardíacos entre diferentes genotipos de QT largo, reemplazando la identificación aislada del subtipo de QT largo.<sup>22</sup> Por ejemplo, Moss et al. muestran que los pacientes con variantes que afectan el poro transmembrana dentro del canal de potasio del gen humano relacionado con ether-à-go-go tienen el mayor riesgo relativo de eventos cardíacos en comparación con aquellos con variantes que afectan los dominios transmembrana restantes no relacionados con el poro.<sup>23</sup> Además, numerosas variaciones de un solo nucleótido parecen afectar el riesgo de eventos cardíacos en el LQTS.<sup>24</sup>

**Tabla 2.** Puntuación de Schwartz para los criterios de diagnóstico del síndrome de QTL

Categoría	Criterios	Agujas
Historia clínica	Síncope con estrés	2
	Síncope sin estrés	1
	sordera congénita	0.5
Historia familiar	Miembro de la familia con síndrome de QTL conocido	1
	Miembro de la familia con muerte cardíaca inexplicable antes de los 30 años	0.5
Electrocardiografía	QTc $\geq$ 480 ms	3
	QTc 460–479 ms	2
	QTc 450–459 ms (solo pacientes varones)	1
	Arritmia torsades de puntas	1
	alternancia de ondas T	1
	Onda T con muesca en 3 derivaciones	1
	Bradycardia	0.5

EXPANDIR TABLA

Interpretación:  $\leq 1$  punto, probabilidad baja de SQTL;  $> 1$  a 3 puntos, probabilidad intermedia de SQTL;  $\geq 3,5$  puntos, probabilidad alta de SQTL. SQTL indica síndrome de QT largo.

El manejo del SQTL incluye modificaciones del estilo de vida, terapia farmacológica, terapia con dispositivos e intervenciones quirúrgicas. Los betabloqueantes no selectivos se utilizan como terapia de primera línea para prevenir un aumento repentino de la actividad simpática.<sup>7</sup> Específicamente, el betabloqueante no selectivo nadolol se recomienda sobre otros betabloqueantes selectivos y no selectivos por su eficacia superior en la disminución del riesgo de eventos cardíacos potencialmente mortales.<sup>25,26</sup> Si los betabloqueantes son insuficientes o intolerables, se considera la denervación simpática cardíaca izquierda (DCSI) y el tratamiento con mexiletina. El primero se recomienda como tratamiento adicional para pacientes que no responden a la terapia con betabloqueantes y se ha demostrado que reduce notablemente los eventos cardíacos. Aunque un QTc post-LCSD de  $< 500$  milisegundos predice la efectividad del procedimiento en pacientes con antecedentes de síncope, aquellos con prolongación persistente del QTc ( $> 500$  milisegundos) tienen un mayor riesgo de MSC y son candidatos para un desfibrilador automático implantable (DAI).<sup>27</sup> Este último tiene efectos específicos de la mutación, en particular para pacientes con LQT3,<sup>27</sup> y recientemente se ha demostrado que reduce el QTc en pacientes con LQT2.<sup>28</sup> En casos de eventos mayores recurrentes y paros cardíacos documentados, los DAI desempeñan un papel importante en el manejo del paciente como último recurso.<sup>29</sup> La terapia primaria con DAI se recomienda para pacientes de alto riesgo con LQT1 y LQT2 solo si existen inquietudes sobre el cumplimiento o la intolerancia a la terapia con  $\beta$ -bloqueantes o si se produce síncope o torsades de pointes durante la terapia médica. Se recomienda la prevención secundaria con un DAI para todos los pacientes con LQTS que experimenten un paro cardíaco abortado. Sin embargo, el DCI presenta limitaciones significativas, como descargas inapropiadas, posible infección, rotura de cables y reemplazo de batería. Además, el DCI trata, en lugar de prevenir, la aparición de arritmias potencialmente mortales.<sup>30</sup>

Los avances actuales se han centrado en la medicina de precisión en el LQTS, que se ha mejorado gracias a los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas por humanos y específicas del paciente, que sirven como modelos eficaces para los mecanismos de la enfermedad y la detección de fármacos.<sup>31,32</sup> Además, los modelos in silico y los enfoques de biología de sistemas como la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica contribuyen a una comprensión más profunda de la gravedad, la progresión, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.<sup>33</sup> Sobre la base de estos avances, se han

utilizado ensayos de pinzamiento automatizados de alto rendimiento para la evaluación de variantes de significado incierto en los canales iónicos cardíacos. <sup>34</sup> Como lo destacó Zhao et al, las variantes del canal iónico pueden alterar la activación del canal, la conformación, los sitios de unión a fármacos, el tráfico y las interacciones con reguladores intracelulares, que posteriormente influyen en cómo responde el canal a los fármacos. <sup>35</sup> Como resultado, los efectos de los fármacos pueden diferir en pacientes con SQTL con variantes distintivas, y realizar pruebas farmacológicas específicas para cada variante podría ser beneficioso para identificar los tratamientos más adecuados para pacientes con SQTL, especialmente en el contexto de la terapia guiada por el genotipo. La introducción de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas, y la proteína 9 asociada en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas, nos permite comparar las propiedades de diferentes variantes, una sola variante en diferentes modelos celulares y las diferencias entre mutaciones homocigotas y heterocigotas. <sup>36</sup>

El Istituto Auxologico Italiano está investigando actualmente el LQTS adquirido a partir del entrenamiento físico que podría actuar como un desencadenante en atletas con predisposición genética (NCT05759260). Además, este instituto está ejecutando la fase II de un ensayo clínico que evalúa el uso de lumacaftor en el acortamiento del QTc de pacientes con LQT2 después de que lumacaftor demostrara que rescata in vitro el fenotipo LQTS en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas de pacientes con LQT2 (NCT04581408). <sup>37</sup> El Hospital Universitario de Burdeos está evaluando prospectivamente el uso de la ventana electromecánica, siguiendo un método fonográfico, como un medio para diagnosticar LQTS en comparación con las pruebas de rutina (NCT04328376). El Centro Médico Sourasky de Tel Aviv ha completado, pero aún no ha publicado, los resultados de un estudio destinado a evaluar si se debe prohibir el pomelo rosado a los pacientes con síndrome de QT largo debido a su interferencia con el canal  $I_{Kr}$  y su posible prolongación del intervalo QT (NCT02680080).

## Síndrome de QT corto

El SQTs pertenece al espectro del síndrome de repolarización temprana y se diagnostica como un intervalo QTc de <340 milisegundos debido a factores adquiridos o innatos. <sup>38,39</sup> Se estima que la prevalencia del SQTs en la población general es del 0,02% al 0,1% en la población adulta con predominio masculino. <sup>40</sup> El SQTs es un trastorno eléctrico primario autosómico dominante con baja penetrancia. <sup>41</sup> Los

genotipos SQT1-3 se atribuyen a mutaciones de ganancia de función en los genes del canal de potasio *KCNH2*, *KCNQ1* y *KCNJ2*. Por otro lado, los genotipos SQT4 a SQT6 se atribuyen a mutaciones de pérdida de función en las subunidades del canal de calcio de tipo L *CACNA1C*, *CACNB2* y *CACNA2D1*. El análisis biofísico de la proteína SCN5A (proteína del canal de sodio tipo 5 $\alpha$ ) que contiene la mutación R689H mostró una mutación de pérdida de función que no pudo facilitar la corriente del canal de sodio en el genotipo SQT7. <sup>42,43,44</sup> El genotipo SQT8 se agregó después de la descripción de una mutación de pérdida de función en el gen *SLC4A3* que impacta al intercambiador de aniones de 4 miembros y 3 miembros de la familia de transportadores de soluto Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. <sup>45</sup>

El diagnóstico de SQTs se realiza con base en el acortamiento del QTc y  $\geq 1$  de los siguientes criterios: supervivencia de un episodio de FV/TV en ausencia de enfermedad cardíaca, una mutación patogénica confirmada y antecedentes familiares de SQTs. <sup>2</sup> Además, el diagnóstico de SQTs se considera cuando se observa un QTc  $\leq 320$  milisegundos o cuando el QTc cae dentro del rango de 320 a 360 milisegundos, junto con antecedentes de síncope arrítmico. <sup>8</sup> Además, la puntuación de Schwartz se ha utilizado para categorizar la probabilidad de SQTs en pacientes ([Tabla 3](#)). <sup>46</sup> Además, el uso de registradores de bucle implantables en adultos jóvenes puede mejorar la evaluación del riesgo de complicaciones de SQTs. <sup>47</sup> Finalmente, las pruebas genéticas se pueden utilizar como herramienta diagnóstica, especialmente cuando ocurrieron casos de muerte súbita sin causas aparentes en la familia del paciente. Sin embargo, los protocolos comunes no pueden detectar mutaciones genéticas no descubiertas, y algunas asociaciones genotipo-fenotipo no se comprenden con claridad. El tratamiento profiláctico debe basarse en el fenotipo del paciente. <sup>48</sup>

**Tabla 3.** Puntuación de Schwartz para los criterios de diagnóstico del síndrome QTQ

Categoría	Criterios	Agujas
Historia clínica *	PVT o VF documentados	2
	Historia de paro cardíaco repentino	2
	Síncope inexplicable	1
	Fibrilación auricular	1
Historia familiar *	Alta probabilidad de SQTs en familiares de primer o segundo grado	2
	SCD con autopsia negativa en familiar de primer o segundo grado	1
	Síndrome de muerte súbita del lactante	1
Electrocardiografía	Intervalo QTc <330 ms	3

Categoría	Criterios	Agujas
	Intervalo QTc <350 ms	2
	Intervalo QTc <370 ms	1
	Intervalo entre el punto J y el pico T <120 ms	1
Factores genéticos *	Genotipo positivo	2
	Mutación de significado desconocido en un gen culpable	1

Interpretación: ≤2 puntos, probabilidad baja de SQTs; =3 puntos, probabilidad intermedia de SQTs; ≥4 puntos, probabilidad alta de SQTs. TVP: taquicardia ventricular polimórfica; MSC: muerte súbita cardíaca; SQTs: síndrome de QT corto; y FV: fibrilación ventricular.

Requiere al menos 1 hallazgo ECG.

El DCI es la principal opción terapéutica para pacientes con SQTs sintomáticos con riesgo de MSC y con una expectativa de vida que sobrepasa los 30 años.<sup>49</sup> Los candidatos adecuados para DCI para prevenir el paro cardíaco incluyen individuos con situaciones documentadas de TV sostenidas espontáneas, con o sin síncope, y aquellos que superaron exitosamente un paro cardíaco previo.<sup>2</sup> En pacientes jóvenes o pacientes con contraindicaciones para la terapia con DCI, se puede utilizar terapia farmacológica. La quinidina es la intervención farmacológica de primera línea para tratar el SQTs.<sup>50</sup> La hidroquinidina se puede utilizar para prolongar el intervalo QT, ya que actúa como un bloqueador multicanal, prolongando la longitud del AP al interferir con el canal  $I_{Kr}$ . Sin embargo, el papel de la hidroquinidina en la disminución de los eventos cardíacos no está claro. Por otro lado, la amiodarona y el sotalol son ineficaces en el tratamiento de pacientes con SQTs1 a pesar de que son medicamentos que prolongan el QT que bloquean el canal  $I_{Kr}$ .<sup>51, 52</sup> Esto puede atribuirse a mutaciones del canal iónico que afectan los efectos de los fármacos y las propiedades de activación del canal.<sup>53</sup> Actualmente, los datos sobre la terapia farmacológica en SQTs son limitados, se centran principalmente en pacientes con SQTs1 y requieren más investigación sobre intervenciones farmacológicas dirigidas a variantes genéticas específicas de SQTs.<sup>35</sup>

## Síndrome de Brugada

El SBr es una canalopatía hereditaria que predispone a los pacientes a arritmias cardíacas mortales.<sup>54</sup> Su prevalencia es de alrededor de 3 a 5 por 10 000 personas, y es de 8 a 10 veces más frecuente en pacientes varones.<sup>55</sup> Las manifestaciones clínicas del SBr varían, con aproximadamente dos tercios de los pacientes asintomáticos y un tercio presentando síncope o palpitaciones y mareos.<sup>54</sup> No obstante, la MSC

puede ser la primera manifestación de la enfermedad, con el SBr involucrado en el 4% al 12% de todos los casos de MSC y hasta el 28% de las MSC en individuos con corazones estructuralmente normales. La MSC y las arritmias tienden a ocurrir durante períodos de descanso, sueño o después de consumir comidas copiosas, que se asocian con episodios de tono vagal aumentado y bradicardia. <sup>56</sup> BrS también se asocia con otras anomalías de la conducción, incluido el bloqueo auriculoventricular de primer grado, el bloqueo de la rama derecha del haz de His, el retraso de la conducción intraventricular y el síndrome del seno enfermo. <sup>8</sup>

Inicialmente, se creía que el SBr seguía un patrón de herencia autosómico dominante monogénica. El conocimiento actual sugiere que implica herencia poligénica, con múltiples genes implicados en su desarrollo. <sup>56</sup> Se han documentado más de 250 variaciones patogénicas vinculadas al SBr en múltiples genes, que codifican principalmente canales de sodio, potasio y calcio o proteínas asociadas a ellos. <sup>55</sup> No obstante, entre estos genes, solo *el SCN5A* destaca como el gen más causal, mientras que los demás tienen una asociación menos definida. De hecho, las mutaciones de pérdida de función *del SCN5A* están implicadas en entre el 15 % y el 30 % de los casos conocidos de SBr y también se asocian con un fenotipo de enfermedad más grave ( [Tabla 4](#) ). <sup>56, 57</sup>

**Tabla 4.** Genes asociados con el síndrome de Bromista Obrero

Gene	Proteína	Lugar	Mecanismo	Canal	% de probandos
<i>SCN5A</i>	Subunidad $\alpha$ de la proteína del canal de sodio tipo 5	3 p. 21–23	Pérdida de función	Yo <sub>na</sub>	11–28
<i>SCN10A</i>	Subunidad $\alpha$ de la proteína del canal de sodio tipo 10	3p22.2	Pérdida de función	Yo <sub>na</sub>	5–16.7
<i>SCN1B</i>	Subunidad $\beta$ -1 del canal de sodio	19q13.1	Pérdida de función	Yo <sub>na</sub>	1.1
<i>SCN2B</i>	Subunidad $\beta$ -2 del canal de sodio	11q23	Pérdida de función	Yo <sub>na</sub>	Extraño
<i>SCN3B</i>	Subunidad $\beta$ -3 del canal de sodio	11q23.3	Pérdida de función	Yo <sub>na</sub>	Extraño
<i>KCND2</i>	Miembro 2 de la subfamilia D de canales dependientes de voltaje de potasio	7p13	Desconocido	Yo <sub>también</sub>	Desconocido
<i>KCND3</i>	Miembro 3 de la subfamilia D de canales dependientes de voltaje de potasio	1p13.3	Ganancia de función	Yo <sub>también</sub>	Extraño

<b>Gene</b>	<b>Proteína</b>	<b>Lugar</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Canal</b>	<b>% de probandos</b>
<i>KCNE1</i>	Miembro 1 de la subfamilia E de canales dependientes de voltaje de potasio	21q22.12	Desconocido	Yo también	Desconocido
<i>KCNE2</i>	Miembro 2 de la subfamilia E de canales dependientes de voltaje de potasio	21q22.11	Desconocido	Yo también	Desconocido
<i>KCNE3</i>	Miembro 3 de la subfamilia E de canales dependientes de voltaje de potasio	11q13-14	Ganancia de función	Yo también	Extraño
<i>KCNE5</i>	Subunidad $\beta$ 5 reguladora de la subfamilia E del canal dependiente de voltaje de potasio	Xq22.3	Ganancia de función	Yo también	Desconocido
<i>KCNH2</i>	Miembro 2 de la subfamilia H de canales dependientes de voltaje de potasio	7q36.1	Ganancia de función	Yo también	Desconocido
<i>HCN4</i>	Canal 4 regulado por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización de potasio/sodio	15q24.1	Pérdida de función	Si	Extraño
<i>KCNJ8</i>	Canal 8 de potasio rectificador de entrada sensible al ATP	12p11.23	Ganancia de función	$I_{K-ATP}$	2
<i>CACNA1C</i>	Subunidad $\alpha$ -1C del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje	12p13.3	Pérdida de función	Yo puedo	6.6
<i>CACNA2D1</i>	Subunidad del canal de calcio dependiente de voltaje $\alpha$ -2/ $\delta$ -1	7q21-22	Pérdida de función	Yo puedo	1.8
<i>CACNB2</i>	Subunidad $\beta$ -2 del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje	10p12.33	Pérdida de función	Yo puedo	4.8
<i>ABCC9</i>	Miembro 9 de la subfamilia C del	12p12.1	Ganancia de función	$I_{K-ATP}$	Extraño

Gene	Proteína	Lugar	Mecanismo	Canal	% de probandos
	casete de unión a ATP				
<i>FGF12</i>	Factor de crecimiento de fibroblastos 12	3q28	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>GPD1L</i>	Proteína similar a la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1	3p24	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>PKP2</i>	Plakofilina-2	12p11.21	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>RANGRF</i>	Factor de liberación de nucleótidos de guanina Ran	17p13.1	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>SEMA3A</i>	Semaforina-3A	7q21.3	Desconocido	Desconocido	Desconocido
<i>Mapa de SL</i>	Proteína asociada a la membrana del sarcolema	3p14.3-p21.2	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>TRPM4</i>	Miembro 4 de la subfamilia M del canal catiónico de potencial receptor transitorio	19q13.33	Ambos	NSC <sub>Ca</sub>	Desconocido
<i>Hola2</i>	Peludo/potenciador de la división	6q22	Ganancia de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño
<i>LRRC10</i>	Repetición rica en leucina	11p15.5	Desconocido	Desconocido	Desconocido
<i>MOG1</i>	Familia de proteínas de unión a Ran	17p13.1	Pérdida de función	Y <sub>o na</sub>	Extraño

#### EXPANDIR TABLA

BrS indica síndrome de Brugada; I<sub>Ca</sub>, corriente del canal de calcio; I<sub>f</sub>, corriente divertida, corriente mixta de sodio y potasio; I<sub>K-ATP</sub>, corriente de potasio sensible al ATP; I<sub>to</sub>, corriente transitoria de potasio saliente; y NSC<sub>Ca</sub>, corriente catiónica no selectiva activada por calcio.

Modelos experimentales como cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas por humanos se utilizan con frecuencia en estudios de SBr. [58](#) Actualmente, el mecanismo celular exacto subyacente al SBr sigue siendo controvertido. Existen dos hipótesis principales: la hipótesis del trastorno de despolarización y la hipótesis del trastorno de repolarización. Otra teoría menos común propone que el SBr podría estar relacionado con anomalías en el desarrollo de la cresta neural. Estas teorías no son mutuamente excluyentes y pueden tener un papel sinérgico

en el desarrollo del SBr. <sup>56</sup> La hipótesis de la repolarización sugiere que las variaciones genéticas que afectan a las corrientes iónicas alteran el equilibrio durante la fase de repolarización del PA epicárdico del ventrículo derecho (VD). Las mutaciones disminuyen las corrientes de entrada de sodio y calcio o aumentan las corrientes de salida de potasio, lo que causa un cambio de corriente de salida y, por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias y MSC. Estas anomalías también pueden facilitar la reentrada de fase 2, desencadenando TV o FV. <sup>56,59</sup> La hipótesis de la despolarización atribuye las características del BrS a la conducción lenta en el tracto de salida del VD debido a la fibrosis y la expresión reducida de los canales de sodio y las proteínas de unión en hendidura (p. ej., conexina 43). <sup>56,59</sup> Finalmente, la teoría de la cresta neural establece que la expresión anormal de las células de la cresta neural cardíaca conduce a la expresión anormal de conexina, particularmente Cx43, lo que causa un retraso en la despolarización y heterogeneidad en la repolarización en el tracto de salida del VD. <sup>56,59</sup>

Se pueden observar tres tipos posibles de SBr en un ECG. El *tipo 1* típico se caracteriza por una elevación del punto J  $\geq 2$  mm, seguida de un descenso gradual del segmento ST y una onda T negativa en las derivaciones precordiales derechas V1 y V2, ya sea en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal, también denominada elevación del segmento ST de tipo cóncavo. <sup>56</sup> El *tipo 2*, o segmento ST en silla de montar, presenta una elevación del punto J  $\geq 2$  mm y una elevación terminal del segmento ST  $\geq 1$  mm, seguida de una onda T positiva o bifásica en la derivación V2. El *tipo 3* también presenta un segmento ST en silla de montar con una elevación del punto J  $\geq 2$  mm en la derivación V2, pero la elevación terminal del segmento ST es  $< 1$  mm. <sup>56</sup>

Además de un ECG, la prueba de provocación está indicada en pacientes que presentan tipo 2 o 3 al inicio o aquellos con sospecha de SBr basada en la historia clínica o familiar. <sup>55</sup> De hecho, el tipo 1 puede desenmascarse mediante la administración intravenosa de fármacos antiarrítmicos de clase IA como procainamida y ajmalina, y fármacos antiarrítmicos de clase IC como flecainida y pilsicainida que actúan como bloqueadores de los canales de sodio. <sup>54</sup> Algunos médicos están a favor del uso de ajmalina porque su alta sensibilidad conduce a una tasa de falsos negativos más baja. <sup>60</sup> Sin embargo, las pruebas de ajmalina positivas no necesariamente confirman el diagnóstico de SBr debido a la posibilidad de falsos positivos, debido al intrincado mecanismo de la ajmalina. Por lo tanto, según las últimas directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, el diagnóstico de SBr está indicado en pacientes sin cardiopatías subyacentes que presentan un patrón tipo 1 espontáneo en su ECG, independientemente de los síntomas, y en el patrón tipo 1 inducido siempre que existan otras características clínicas como episodios de TV/FV polimórfica, síncope arrítmico o antecedentes familiares pertinentes. <sup>2</sup>

Se ha introducido una novedosa herramienta diagnóstica, el Sistema de Puntuación de Shanghái, para identificar el SBr ( [Tabla 5](#) ). <sup>61,62</sup> Este sistema asigna puntos según diversos criterios, como cambios en el ECG, antecedentes médicos y familiares, y factores genéticos. Una puntuación de 2 a 3 indica un posible diagnóstico de SBr, mientras que una puntuación  $\geq 3,5$  confirma un diagnóstico definitivo.

**Tabla 5.** Sistema de puntuación de Shanghái para los criterios de diagnóstico del síndrome de abstinencia de alcohol

Categoría	Criterios	Agujas
Historia clínica *	Paro cardíaco o fibrilación ventricular (FV) o trombosis venosa profunda (TVP) documentada	3
	Respiraciones agónicas nocturnas	2
	Sospecha de síncope arrítmico	2
	Síncope inexplicable	1
	Aleteo/fibrilación auricular en pacientes <30 años sin patogénesis alternativa	0.5
Historia familiar *	SBr definitivo en familiares de primer o segundo grado	2
	Sospecha de SCD relacionada con SBr en familiar de primer o segundo grado	1
	MSC inexplicable en un familiar de primer o segundo grado de <45 años	0.5
Ecocardiografía	Patrón de ECG de Brugada tipo 1 espontáneo	3.5
	Patrón de ECG de Brugada tipo 1 inducido por fiebre	3
	Patrón de ECG de Brugada tipo 2 o 3 que se convierte con pruebas de drogas provocativas	2
Factores genéticos *	Presencia de una mutación patogénica asociada al BrS	0.5

Interpretación: <2 puntos, no diagnóstico; 2-3 puntos, posible síndrome de Brugada;  $\geq 3,5$  puntos, probable o definitivo síndrome de Brugada. El síndrome de Brugada indica síndrome de Brugada; TVP, taquicardia ventricular polimórfica; MSC, muerte súbita cardíaca; y FV, fibrilación ventricular.

Requiere al menos 1 hallazgo ECG.

La estratificación del riesgo en el SBr es esencial para identificar a los pacientes con alto riesgo de MSC y guiar las estrategias de manejo adecuadas. La presencia de un patrón electrocardiográfico tipo I espontáneo, antecedentes de síncope y arritmias ventriculares documentadas se encuentran entre los predictores más sólidos de resultados adversos. <sup>63</sup> Los pacientes sintomáticos, en particular aquellos con antecedentes de TV/FV polimórfica, tienen el mayor riesgo y

generalmente se les recomienda la colocación de un DCI. En individuos asintomáticos, factores adicionales como los antecedentes familiares de MSC, la inducibilidad durante el estudio electrofisiológico y la presencia de patrones de repolarización temprana pueden ayudar a refinar la evaluación del riesgo. Si bien el estudio electrofisiológico sigue siendo controvertido, puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo intermedio. Aquellos con un ECG tipo I inducido por fármacos generalmente tienen un riesgo menor y se manejan de forma conservadora con modificaciones del estilo de vida y evitando los desencadenantes de arritmia. Otras opciones terapéuticas incluyen el tratamiento farmacológico con quinidina y sus compuestos relacionados, la quinina y la hidroquinidina, que debe considerarse en pacientes que son elegibles para la implantación de un DCI pero presentan contraindicaciones, rechazan el procedimiento o experimentan descargas recurrentes del DCI.<sup>8</sup> En pacientes con SBr que experimentan tormentas eléctricas, se debe considerar el isoproterenol intravenoso. Sin embargo, para pacientes que experimentan descargas recurrentes del DCI que no se controlan con medicamentos o pacientes que no recibieron un DCI a pesar de estar indicados, la ablación por radiofrecuencia puede ser una opción terapéutica eficaz. La ablación por radiofrecuencia podría eliminar las consecuencias arrítmicas del SBr y, por lo tanto, normalizar el ECG y evitar la inducibilidad de la TV/FV.<sup>64</sup>

Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del SBr. Uno de ellos es el estudio clínico multicéntrico prospectivo BrAID (Síndrome de Brugada y Aplicaciones de Inteligencia Artificial para el Diagnóstico) (NCT04641585).<sup>56</sup> Esta iniciativa se centra en el desarrollo de una plataforma integrada basada en algoritmos de aprendizaje automático y transcriptómica para ayudar a los médicos a diagnosticar con precisión el SBr tipo 1.<sup>65</sup> También se está realizando una amplia investigación sobre terapias basadas en ARN para enfermedades cardiovasculares.<sup>66</sup> Esto allana el camino para nuevas terapias de ARN no codificante para el SBr. La investigación adicional sobre el papel del ARN no codificante contribuirá al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.<sup>56</sup>

## **Síndrome de repolarización precoz**

Los hallazgos de repolarización temprana en el ECG, llamados patrón de repolarización temprana (PRE), solían considerarse benignos o normales.<sup>67</sup> Sin embargo, los estudios han identificado un vínculo entre el PRE y un mayor riesgo de MSC. La prevalencia del PRE es de alrededor del 5,8 % en adultos y es incluso mayor en la población pediátrica.<sup>2</sup> También es más común en personas físicamente activas, alcanzando una prevalencia de hasta el 33,9 %, y en personas de raza negra, así como en

personas del sudeste asiático. [8. 68](#) Varias mutaciones del canal iónico se han relacionado con el ERS, siendo la más estudiada una mutación de ganancia de función en el gen *KCNJ8* que codifica la subunidad  $K_{ir} 6.1$  del canal  $K_{ATP}$ . [69](#) Más recientemente, las mutaciones en *ABCC9*, que codifica el transportador del casete de unión a ATP de la corriente de potasio sensible a ATP, se han relacionado con el ERS ([Tabla 6](#)). [8. 69, 70](#)

**Tabla 6.** Lista de genes vinculados al ERS

Gene	Proteína	Lugar	Mecanismo	Canal	Mutación	% de probandos
<i>KCNE1</i>	KCNE1	21q22.1 2	Desconocido	Yo también	Sin sentido pág. S38G	Desconocido
<i>KCND3</i>	Kv4.3	1p13.3	Desconocido	Yo también	Sentido erróneo p.G306A	Desconocido
<i>KCNH2/hERG</i>	Kv11.1	7q36.1	Desconocido	Yo también	Sentido erróneo p.V392I	Desconocido
<i>KCNJ8</i>	Kir6.1	12p11.2 3	Ganancia de función	$I_{K-ATP}$	Duplicación	Extraño
<i>ABCC9</i>	SUR2A	12p12.1	Ganancia de función	$I_{K-ATP}$	Sentido erróneo p.K801T	Extraño
<i>DPP6</i>	DPP6	7q36.2	Desconocido	$I_{K-ATP}$	Sentido erróneo pág. S422L	Desconocido
<i>CACNA1C</i>	Subunidad $\alpha 1c$ CaV1.2	12p13.3	Pérdida de función	Yo puedo	Sentido erróneo p.V734I	4.1
<i>CACNB2</i>	$Ca_{vs} \beta 2b$	10p12.3 3	Pérdida de función	Yo puedo	Sin sentido pág.R663C pág. A665T, pág. V1137I	8.3
<i>CACNA2D1</i>	$Ca_v \alpha 2\sigma 1$	7q21.11	Pérdida de función	Yo puedo	Sentido erróneo p.L747P	4.1
<i>SCN5A</i>	Subunidad $\alpha$ Nav1.5	3p21	Pérdida de función	Yo no	Missense p.G490R	Extraño
<i>SCN10A</i>	Subunidad $\alpha$ Nav1.8	3p22.2	Pérdida de función	Yo no	Sentido erróneo pág. P817S	Extraño
<i>SCN1B<math>\beta</math></i>	subunidad $\beta 1$	19q13.1 1	N / A	Yo no	Sentido erróneo p.G37R	Desconocido
<i>PKP2</i>	Plakofilina -2	12p11.2 2	N / A	Yo no	Desplazamiento de	Desconocido

Gene	Proteína	Lugar	Mecanismo	Canal	Mutación	% de probandos
					fotogramas p.E850del	
<i>GPD1-L</i>	GPD1-L	3p21.31	N / A	Y <sub>o<sub>na</sub></sub>	Missense pág. A170V, S503L	Desconocido

#### EXPANDIR TABLA

DPP6 indica proteína similar a dipeptidil aminopeptidasa 6; ERS, síndrome de repolarización temprana; GPD1-L, proteína similar a glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1; I<sub>ca</sub>, corriente del canal de calcio; I<sub>Na</sub>, corriente del canal de sodio; I<sub>K-ATP</sub>, corriente de potasio sensible al ATP; I<sub>a</sub>, corriente transitoria de potasio saliente; KCNE1, miembro 1 de la subfamilia E del canal dependiente de voltaje de potasio; y NA, no aplicable.

La presentación inicial del ERS suele ser una arritmia cardíaca inesperada y potencialmente mortal. Con frecuencia es asintomática y se descubre incidentalmente a través de los hallazgos del ECG o después de un evento cardíaco. Algunos pacientes pueden presentar antecedentes de síncope o tener antecedentes familiares de MSC a una edad temprana, FV idiopática o ERP.<sup>8</sup> El ERS se diagnostica en un paciente que ha sido reanimado de una TV polimórfica o una FIV inexplicable, o en un paciente con MSC con un informe de autopsia negativo, junto con un ECG que muestra ERP caracterizada por una elevación del punto J  $\geq 1$  mm en  $\geq 2$  derivaciones inferiores o laterales adyacentes.<sup>2,8</sup> El Sistema de Puntuación de Shanghái se propuso como una herramienta para el diagnóstico del ERS; tiene en cuenta los hallazgos del ECG, la historia clínica, los antecedentes familiares y la presencia de mutaciones de susceptibilidad al ERS ([Tabla 7](#)).<sup>70</sup>

**Tabla 7.** Sistema de puntuación de Shanghái para los criterios de diagnóstico de la ERS

Categoría	Criterios	Agujas
Historia clínica *†	Paro cardíaco inexplicable, FV o TVP documentada	3
	Sospecha de síncope arrítmico	2
	Síncope inexplicable	1
Historial familiar *†	ERS definitivo	2
	II.A. Patrón de ECG en $\geq 2$ familiares de primer grado	2
	II.A. Patrón de ECG en un familiar de primer grado	1
	SCD inexplicable <45 años en un familiar de primer o segundo grado	0.5

Categoría	Criterios	Agujas
Ecocardiografía †	ER $\geq 0,2$ mV en $\geq 2$ derivaciones inferiores o laterales con segmento ST horizontal/descendente	2
	Cambios dinámicos en la elevación del punto J ( $\geq 0,1$ mV) en $\geq 2$ derivaciones inferiores o laterales	1.5
	$\geq 0,1$ mV elevación del punto J en al menos 2 derivaciones inferiores o laterales	1
Monitorización ambulatoria del ECG	PVC de acoplamiento corto con R en la rama ascendente o el pico de la onda T	2
Factores genéticos	Presencia de mutaciones en genes asociados con ERS	0.5

Interpretación:  $<3$  puntos, no diagnóstico; 3–4,5 puntos, posible ERS;  $\geq 5$  puntos, probable/definida ERS. ERS indica síndrome de repolarización precoz; PVC, contracciones ventriculares prematuras; y FV, fibrilación ventricular.

Requiere al menos 1 hallazgo ECG.

Las directrices de consenso establecen que los pacientes asintomáticos con ERP no requieren más pruebas ni tratamiento.<sup>67</sup> Sin embargo, en pacientes sintomáticos, como aquellos con síncope inexplicable o antecedentes de arritmias ventriculares, la estratificación del riesgo es crucial. Los pacientes con características de alto riesgo, como ERP inferolateral con segmentos ST horizontales/descendentes, síncope recurrente o antecedentes familiares de MSC, pueden beneficiarse de una evaluación adicional con un registrador de bucle implantable o un estudio electrofisiológico para evaluar la inducibilidad de la arritmia.<sup>71</sup> Para los pacientes con ERS que han sobrevivido a un paro cardíaco súbito, se recomienda un DCI.<sup>68</sup> Se puede considerar la terapia farmacológica en pacientes sintomáticos con arritmias ventriculares recurrentes o tormentas eléctricas. La quinidina, los inhibidores de la fosfodiesterasa III y el isoproterenol han demostrado eficacia para prevenir o reducir las arritmias. Se ha demostrado que el [isoproterenol](#) contrarresta las anomalías de la repolarización responsables del fenotipo de la enfermedad al restaurar la corriente del canal de calcio en la cúpula de la PA epicárdica.<sup>70,72</sup> Se ha demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa III, como el cilostazol y la milrinona, reducen la recurrencia de la FV.<sup>2</sup> Inducen un desplazamiento hacia adentro del equilibrio de la corriente durante las fases iniciales de la PA epicárdica al inhibir la corriente transitoria de potasio saliente y aumentar la corriente del canal de calcio. Este desplazamiento revierte los defectos de repolarización que contribuyen al desarrollo de la reentrada de fase 2 y la TV/FV.<sup>70,73</sup> La quinidina también

se ha asociado con una supresión de la tormenta de FV en pacientes con ERS al inhibir la corriente transitoria de potasio saliente. <sup>69, 73</sup>

El ensayo "Mapeo de FV en Síndromes de Brugada y Repolarización Precoz" (NCT03764592) busca determinar el valor y las limitaciones del mapeo no invasivo mediante imágenes electrocardiográficas para identificar sustratos de FV. El objetivo es dirigirse a estos sitios para ablaciones con catéter en pacientes con SBr y ERS. Además, este estudio busca proporcionar una estratificación del riesgo para estos pacientes. <sup>74</sup> Los avances recientes en la investigación básica de ERS incluyen un estudio publicado recientemente dirigido por el Instituto Lankenau para la Investigación Médica que reveló un posible enfoque farmacológico para tratar las manifestaciones arrítmicas de los síndromes de onda J, a saber, SBr y ERS, e hipotermia. <sup>75</sup> Se demostró que la rumenamida-787 tiene múltiples efectos sobre los canales iónicos cardíacos, principalmente al inhibir la corriente transitoria de potasio saliente y mejorar la corriente del canal de sodio. También tiene efectos menores, como la inhibición de  $I_{Kr}$  y el aumento de la corriente del canal de calcio. En modelos experimentales caninos de ventrículo derecho e izquierdo con BrS y ERS e hipotermia, la ARumenamida- <sup>787</sup> redujo significativamente la onda J electrocardiográfica y previno o suprimió toda actividad arrítmica, lo que la convierte en una candidata prometedora para futuras investigaciones y un posible uso terapéutico. <sup>75</sup>

## TV polimórfica catecolaminérgica

La TVPC se caracteriza por episodios repentinos de síncope y paro cardíaco repentino, en ausencia de defectos cardíacos estructurales. <sup>76</sup> Se estima que la TVPC afecta aproximadamente a 1/10 000 personas <sup>77</sup> y es una de las causas más frecuentes de muerte súbita en personas <35 años sin defectos cardíacos estructurales, especialmente durante ejercicios de esfuerzo como nadar y correr, <sup>78</sup> y es responsable de casi el 15 % de las muertes cardíacas súbitas en jóvenes. <sup>79</sup> La edad promedio de inicio de los síntomas de TVPC es de 7 a 12 años, y casi el 60 % de los pacientes tienen el primer episodio de síncope a los 20 años de edad. <sup>80, 81</sup> Si no se reconoce, la TVPC es altamente letal, con una tasa de mortalidad de hasta el 50 % a la edad de 35 años. <sup>82</sup>

La presentación inicial más común son los episodios sincopales que ocurren durante el ejercicio o el estrés emocional. <sup>81</sup> En algunos casos, el episodio de TV desaparece espontáneamente, pero puede evolucionar a FV en casi un tercio de los casos, causando MSC. Una proporción considerable de pacientes con TVPC reciben un diagnóstico erróneo de epilepsia debido a la similitud de los síntomas, que incluyen actividad similar a una convulsión. Además, los episodios de síncope a menudo se atribuyen

erróneamente a la respuesta vasovagal o a desencadenantes neurológicos.<sup>83</sup>

La mutación en el gen *RYR2* constituye el subtipo predominante de TVPC, conocido como TVPC1, que es autosómico dominante y prevalente en el 60% al 70% de los pacientes.<sup>84</sup> El análisis genético ha identificado mutaciones menos prevalentes en los genes *CASQ2*, *TRDN*, *TECRL*, *KCNJ2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *SCN5A*, *PKP2* y *ANK2*,<sup>85</sup> resumidas en [la Tabla 8](#). Las mutaciones de *RYR2* suelen ser mutaciones sin sentido, que conducen a una ganancia de función del canal del receptor 2 de rianodina. Esto resulta en una acumulación excesiva de calcio en el retículo sarcoplásmico durante la diástole, seguida de su liberación repentina al citoplasma.<sup>86</sup> Esto causa posdespolarizaciones retardadas, causando arritmias ventriculares, especialmente en condiciones de estrés físico o emocional.<sup>87</sup>

**Tabla 8.** Principales características genéticas y epidemiológicas de las variantes de CPVT

Gene	Proteína	Lugar	Prevalencia, %	Herencia
<i>RYR2</i>	Receptor 2 de rianodina	1q42-q43	60–70	ANUNCIO
<i>CASQ2</i>	Calsequestrina-2	1p13.1	2–5	Arkansas
<i>TRDN</i>	Triadina	6q22.31	<1	Arkansas
<i>TECRL</i>	Reductasa similar a la trans-2,3-enoil-CoA	4q13.1	<1	Arkansas
<i>CALM1</i>	Calmodulina-1	14q31-q32	<1	ANUNCIO
<i>CALM2</i>	Calmodulina-2	2p21	<1	ANUNCIO
<i>CALM3</i>	Calmodulina-3	19q13.32	<1	ANUNCIO
<i>KCNJ2</i>	Miembro 2 de la subfamilia J de canales dependientes de voltaje de potasio	17q24.3	<1	ANUNCIO
<i>SCN5A</i>	Subunidad $\alpha$ 5 del canal dependiente de voltaje de sodio	3p22.2	<1	ANUNCIO
<i>PKP2</i>	Plakofilina-2	12p11.21	<1	ANUNCIO
<i>ANK2</i>	Ankyrin-2	4q25-q26	<1	ANUNCIO

EXPANDIR TABLA

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; y CPVT, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Otra mutación que vale la pena discutir es la del gen *CASQ2*. Aunque las mutaciones en este gen son menos frecuentes que las mutaciones en *RYR2*, representando <5% de los casos, sigue siendo la segunda mutación

más común. Hay evidencia emergente de terapia génica dirigida a *CASQ2* en TVPC.<sup>88</sup> Se ha demostrado que los pacientes con mutaciones autosómicas recesivas, homocigóticas, de pérdida de función en *CASQ2* demuestran un fenotipo más grave de TVPC con inicio más temprano, en comparación con los portadores heterocigotos.<sup>89</sup> Los mecanismos más comunes que conducen a mutaciones en *CASQ2* incluyen alteraciones del sitio de empalme e inserción del codón de parada.<sup>90</sup> Las mutaciones en *CASQ2* conducen a TVPC a través de la alteración de la señalización de calcio. Se sabe que *CASQ2* forma la unidad de liberación de calcio al trabajar junto con *RYR2* y las proteínas junctina (gen *ASPH*) y triadina (gen *TRDN*). La unidad de liberación de calcio controla la liberación de calcio durante el acoplamiento excitación-contracción. Para un acoplamiento adecuado, el calcio debe estar amortiguado para que se produzca una liberación y recaptación precisas en el retículo sarcoplásmico. *CASQ2* es el principal amortiguador de calcio y, además, modula la actividad de *RYR2*. Cuando se libera calcio, este se une a las proteínas calsequestrina 2, lo que provoca su polimerización lineal. Las mutaciones de *CASQ2* provocan una polimerización interrumpida y una disminución de los niveles de las proteínas calsequestrina 2. Esta alteración del ensamblaje dificulta el manejo del calcio durante el aumento de las demandas fisiológicas, lo que explica el fenotipo CPVT.

La TVPC debe considerarse en pacientes con un corazón estructuralmente normal y un ECG en reposo normal, que presenten mareos, palpitaciones, desmayos, episodios similares a convulsiones o antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca juvenil durante el estrés físico/emocional. Durante los episodios agudos, las presentaciones del ECG pueden exhibir 2 tipos distintos de TV polimórfica. El primer tipo es la TV polimórfica típica con una morfología QRS cambiante característica.<sup>94</sup> El otro subtipo es la taquicardia bidireccional caracterizada por una rotación de 180 grados del complejo QRS entre un latido y el otro.<sup>95</sup> Es importante distinguir las contracciones ventriculares prematuras (CVP) normales de las que se observan en pacientes con TVPC. Las CVP en la TVPC suelen tener un acoplamiento tardío y pueden exhibir un patrón de bloqueo de rama derecha con un eje superior o un patrón de bloqueo de rama izquierda con un eje inferior. Durante el ejercicio, las CVP en pacientes con TVPC se pueden distinguir de los controles sanos normales debido a una variedad de características. Estas incluyen un mayor número de PVC que comienzan a aparecer con una carga de trabajo cardíaca alta, patrón de bloqueo de rama izquierda con un eje inferior, bigeminismo o trigeminismo en el estrés máximo, QRS > 120 milisegundos, intervalo de acoplamiento > 400 ms o desaparición en el primer minuto de reposo.<sup>96</sup> De esas características, la más sensible y específica es el patrón de bloqueo de rama izquierda con un eje inferior.<sup>97</sup> Este patrón sugiere la presencia de un tracto de salida del ventrículo derecho como un sitio de inicio ectópico.

La principal herramienta diagnóstica para la TVPC es una prueba de esfuerzo. Esta prueba se realiza en un entorno estrechamente monitorizado y se sigue según el protocolo estándar de Bruce.<sup>98</sup> A medida que aumenta la duración e intensidad de la prueba, los latidos pueden adoptar un patrón bigeminal o trigémino y convertirse en una arritmia ventricular.<sup>99</sup> Una prueba de esfuerzo negativa no puede descartar la TVPC, ya que provoca una TV solo en aproximadamente dos tercios de los pacientes.<sup>100</sup> En estos casos, se puede utilizar un nuevo protocolo de ejercicio de "ráfaga". La hipótesis es que las ráfagas cortas e intensas de ejercicio causan un aumento repentino de la frecuencia cardíaca, lo que predispone a un mayor riesgo de desregulación del calcio y arritmogénesis.<sup>101, 102</sup> En pacientes que no pueden someterse a una prueba de esfuerzo, se utiliza una prueba de esfuerzo farmacológica mediante infusión de epinefrina. La TVPC se diagnostica cuando la infusión desencadena una TV polimórfica con >10 CVP por minuto o la presencia de nuevas alternancias de la onda T.<sup>103</sup>

En pacientes en quienes no son factibles las pruebas de esfuerzo físico ni farmacológico, como pacientes jóvenes o pacientes con síntomas relacionados con estrés emocional en lugar de físico, se puede utilizar un monitor Holter de 24 horas. Sin embargo, el monitor Holter es menos sensible en comparación con las pruebas de esfuerzo.<sup>100</sup> En pacientes con síntomas clínicos de TVPC o antecedentes familiares, el cribado genético puede utilizarse para facilitar el diagnóstico y tiene el potencial de identificar a las personas en riesgo antes de la aparición de una arritmia potencialmente mortal. Las directrices actuales de la Heart Rhythm Society y la European Heart Rhythm Association recomiendan el cribado genético en todos los pacientes con sospecha clínica de TVPC, así como el cribado de todos los familiares de primer grado en riesgo.<sup>104, 105</sup>

El tratamiento de la TVPC suele implicar modificaciones del estilo de vida, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y, como último recurso, la implantación de un DCI.<sup>38</sup> En pacientes con enfermedad sintomática, se requiere tratamiento farmacológico. Si el tratamiento médico no logra controlar los síntomas, se deben considerar tratamientos no farmacológicos según cada caso. Estos incluyen la terapia con un DCI e incluso la denervación simpática quirúrgica.<sup>106</sup> Las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología abogan por restringir el ejercicio extenuante tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos con TVPC.<sup>2</sup> Sin embargo, algunos estudios observacionales no han mostrado diferencias en la incidencia de arritmias entre deportistas bien tratados y no deportistas.<sup>107</sup>

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la TVPC incluyen agentes antiarrítmicos, principalmente  $\beta$ -bloqueantes y flecainida. Los  $\beta$ -bloqueantes se consideran la piedra angular de la terapia.<sup>38</sup> Se recomienda iniciar la terapia con  $\beta$ -bloqueantes para todos los pacientes sintomáticos

para minimizar los efectos proarritmogénicos de las catecolaminas en el receptor  $\beta$ -adrenérgico cardíaco. <sup>108</sup> Los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos se prefieren a sus contrapartes  $\beta$ 1-selectivas, posiblemente debido a su tolerabilidad favorable y efecto superior en la modulación de la respuesta cronotrópica. <sup>109, 110</sup> A pesar del tratamiento médico óptimo, casi el 30% de los pacientes requerirán terapia médica adicional. <sup>111</sup> En tales pacientes, se justifica la terapia adicional con flecainida, un agente antiarrítmico de clase IC. <sup>112</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la monoterapia con flecainida es menos efectiva que los  $\beta$ -bloqueantes. <sup>113</sup> Las alternativas sugeridas incluyen propafenona, verapamilo, ivabradina y dantroleno. La propafenona, un bloqueador de los canales de sodio de clase IC, tiene evidencia limitada de su uso. <sup>114</sup> El verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico, también se usa con poca frecuencia en la TVPC debido a la falta de beneficios significativos. <sup>115</sup> La ivabradina, un bloqueador de los canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización, tiene un uso limitado debido a la falta de evidencia significativa de su eficacia. <sup>116</sup> El dantroleno, un bloqueador del receptor 1 de rianodina, se usa convencionalmente para el tratamiento de la hipertermia maligna, pero no se han realizado estudios en humanos para comprobar su eficacia y seguridad en la TVPC. <sup>117, 118</sup>

El tratamiento no farmacológico está indicado cuando las modificaciones del estilo de vida y los tratamientos farmacológicos fallan. Los tratamientos no farmacológicos actuales incluyen denervación simpática cardíaca izquierda y derecha, DCI y ablaciones con catéter. <sup>76</sup> La LCSD se ha descrito como una intervención antiarritmogénica eficaz en pacientes con TVPC refractaria a la intervención farmacológica. <sup>119</sup> El procedimiento incluye disección toracoscópica de los dos tercios inferiores del ganglio estrellado izquierdo con ganglios torácicos superiores y es eficaz para interrumpir la estimulación simpática principal al corazón, disminuyendo la incidencia de eventos proarritmogénicos. <sup>120, 121</sup> Aunque eficaz, la LCSD no siempre es curativa. <sup>122</sup> En casos de recurrencia, se puede agregar denervación simpática cardíaca derecha, formando una denervación simpática bilateral completa al corazón. <sup>121</sup> La LCSD se asocia con complicaciones que incluyen ptosis, síndrome de Horner, neumotórax, dolor neuropático, excitación emocional y rubor en arlequín después del ejercicio aeróbico. <sup>123</sup> A pesar de estas posibles complicaciones, la LCSD ha demostrado una mejor calidad de vida en pacientes con TVPC. <sup>124</sup>

En pacientes con TVPC refractaria que no responden a las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas mencionadas previamente, el DCI puede considerarse como último recurso. <sup>125</sup> Sin embargo, esta terapia presenta inconvenientes. Una complicación es que las descargas del DCI se asocian con el riesgo de provocar o exacerbar una arritmia debido al pico catecolaminérgico y al dolor/miedo asociado con la descarga. <sup>125</sup> Las descargas inapropiadas del DCI son más frecuentes en

pacientes con TVPC en comparación con otras canalopatías. <sup>126</sup> Además, la eficacia de los DCI en pacientes con TVPC depende de si la arritmia es TV o FV. En pacientes con TV, la conversión del DCI generalmente no es exitosa, mientras que en pacientes con FV la conversión es altamente exitosa <sup>127-128</sup> Recientemente, los DCI subcutáneos surgieron como posibles sustitutos de los DCI actuales. Sin embargo, se asociaron con una mayor incidencia de complicaciones y descargas inapropiadas en comparación con los DCI. <sup>129</sup> Las guías clínicas previas avalaban el uso de DCI en la TVPC; sin embargo, las opiniones y guías actuales de expertos abogan por su uso solo como último recurso.<sup>130</sup> La ablación con catéter de sitios ectópicos que desencadenan arritmias en la TVPC es prometedora como posible intervención terapéutica. Esta técnica no se ha estudiado exhaustivamente. <sup>131</sup> múltiples estudios han demostrado el éxito a corto plazo del procedimiento, pero altas tasas de recurrencia. <sup>132</sup> El tratamiento principal sigue siendo el uso de  $\beta$ -bloqueantes, independientemente de la ablación, con la posibilidad de DCI o LCSD en pacientes refractarios. <sup>133</sup> Actualmente se están explorando diversas terapias genéticas para la CPVT. <sup>134</sup> Una técnica propuesta es mediante la reconstitución de un gen *CASQ2* de tipo silvestre funcional en la CPVT dependiente de *CASQ2*, lo que restaura la cascada normal de  $Ca^{2+}$ . <sup>135, 136</sup> Otra es el uso de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas e interespaciadas regularmente y el genoma asociado mediado por la proteína 9/Cas9 para desencadenar roturas de doble cadena de ADN en genes mutantes precisos. <sup>137</sup> Esto se puede utilizar para suprimir los genes mutantes en la CPVT. <sup>138, 139</sup>

## Fibrilación ventricular idiopática

La FIV es un diagnóstico excluyente que se realiza después de que un paciente con paro cardíaco repentino y un ritmo de FV documentado se rescata y se excluyen otras patogénesis potenciales. <sup>140</sup> En pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural o eléctrica, la FIV se considera una causa importante de MSC. La FIV se produce debido a los complejos ventriculares prematuros de acoplamiento corto derivados de las fibras de Purkinje que descienden en la onda T, conocido como el fenómeno R-on-T. <sup>141</sup> Hay muchos genes responsables de la FIV; estos incluyen *CALM1*, canal de calcio cardíaco codificado por *RyR*, *factor de transcripción de la familia de genes homeobox Iroquois* codificado por *IRX* y el haplotipo promotor en el locus *DPP6* en el cromosoma 7. Entre ellos, se demostró que el haplotipo *DPP6* tiene fines diagnósticos, ya que se encontró que su nivel era >20 veces mayor en pacientes con FIV que en pacientes sanos. <sup>140</sup>

Para diagnosticar la FIV, se debe realizar una evaluación que incluya múltiples pruebas, dado que la FIV se diagnostica por exclusión. Descartar anomalías cardíacas, como síndromes de ondas J tempranas o síndromes

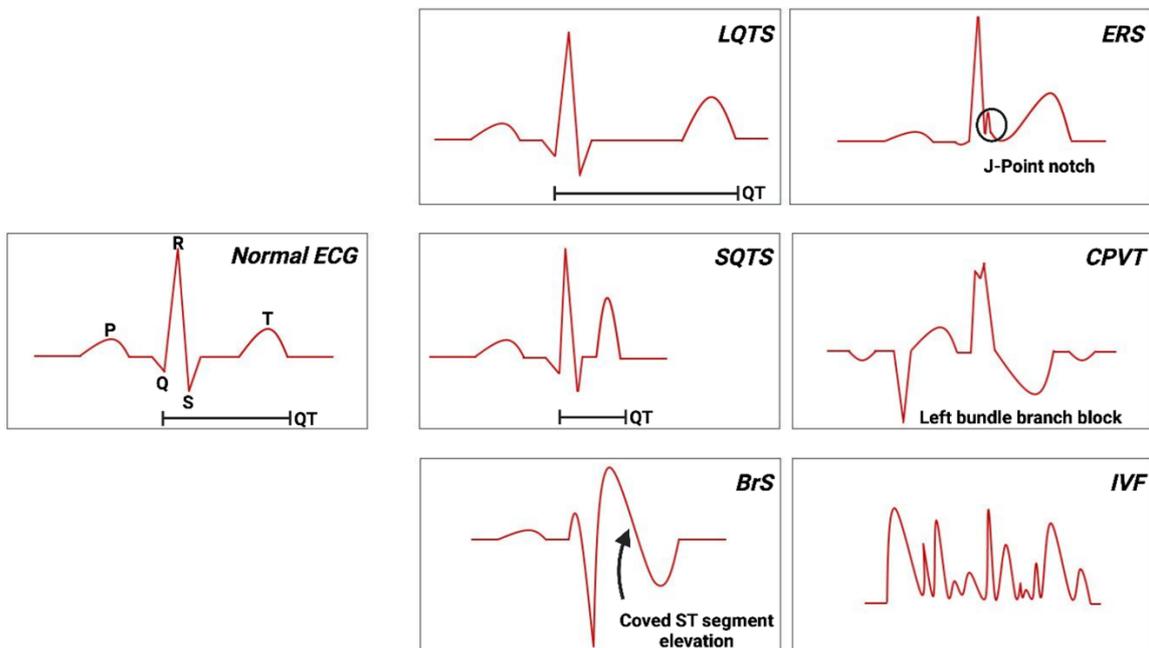
de QT, requiere un ECG de 12 derivaciones seguido de una monitorización cardíaca Holter. <sup>142</sup> Otras opciones de prueba incluyen una prueba de epinefrina intravenosa y una prueba de provocación con procainamida, y pruebas invasivas como pruebas electrofisiológicas o biopsia miocárdica. <sup>140</sup> Actualmente, las directrices recomiendan el diagnóstico en pacientes con paro cardíaco inexplicable para determinar la causalidad, pero no existe una evaluación diagnóstica estricta para el diagnóstico de la FIV. Se deben realizar, como mínimo, resonancia magnética cardíaca, prueba de esfuerzo en cinta rodante y bloqueadores de los canales de sodio, dada su calidad de mayor rendimiento. <sup>143</sup> Además, las variantes genéticas relacionadas con la miocardiopatía podrían estar involucradas en la aparición de la FIV y se deben investigar como un posible factor de riesgo. <sup>144</sup> Según las directrices más recientes del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco/Sociedad del Ritmo Cardíaco, se recomiendan pruebas genéticas para pacientes que sobrevivieron a una MSC por causas inexplicables, siendo la FIV el diagnóstico predeterminado si existe sospecha clínica de enfermedad cardíaca genética. <sup>140</sup> La mayor incidencia de variantes de significado incierto en comparación con la de variantes patógenas/probablemente patógenas aumenta la complejidad del análisis de pruebas genéticas. <sup>140</sup>

Existen múltiples opciones de tratamiento para pacientes con FIV.<sup>2</sup> <sup>Estas</sup> directrices recomiendan un DCI o farmacoterapia, que incluye la infusión de isoproterenol, verapamilo o quinidina, para el tratamiento agudo de la tormenta eléctrica o las descargas recurrentes del DCI. El uso crónico de quinidina también puede utilizarse para suprimir las descargas recurrentes del DCI o las tormentas eléctricas en la FIV. La última opción es la ablación percutánea con catéter en pacientes con FIV recurrente con episodios repetidos de FV con complejos ventriculares prematuros similares que no responden a la [farmacoterapia](#).<sup>2</sup>

Existen varios ensayos clínicos en curso relacionados con la FIV. Entre ellos, se llevará a cabo un estudio piloto en el Centro Médico Académico de la Universidad de Ámsterdam para comprender mejor la conveniencia y viabilidad de la quinidina y el verapamilo para reducir la incidencia de la FIV (NCT05593757). El Centro Médico de la Universidad de Maastricht está llevando a cabo otro estudio para evaluar las propiedades electrofisiológicas del sistema de conducción cardíaca en pacientes con riesgo de FIV aparente (NCT03963271). Un estudio finalizado, pero aún no publicado, de la Universidad de Columbia Británica busca detectar la enfermedad eléctrica primaria y la miocardiopatía latente, junto con el cribado genético clínico de las personas afectadas, basándose en un fenotipo evidente o no enmascarado (NCT00292032).

## Conclusiones

La SCD continúa representando un desafío significativo para la salud pública, responsable de una porción sustancial de la muerte cardiovascular. Las enfermedades cardíacas eléctricas primarias, o canalopatías, que son anomalías genéticas hereditarias que afectan la función de los cardiomiocitos sin defectos cardíacos estructurales, representan muchos casos de SCD. Los avances recientes en la investigación genética, particularmente en genómica, proteómica y transcriptómica, han arrojado luz sobre las mutaciones genéticas subyacentes y la fisiopatología compleja de estas afecciones. Las evaluaciones clínicas integrales, los antecedentes familiares detallados y las pruebas genéticas han mejorado significativamente la precisión del diagnóstico y la estratificación del riesgo. Además, se han propuesto puntajes de diagnóstico para estas afecciones, y el ECG de 12 derivaciones sigue siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico ([Figura 2](#)). La investigación continua y los ensayos clínicos son esenciales para cerrar las brechas de conocimiento restantes, mejorando en última instancia las estrategias de prevención y tratamiento para la SCD relacionada con estas canalopatías.





## **Figura 2.** Canalopatías arritmogénicas típicas y comunes.

Se muestran ECG representativos de la función cardíaca normal y de las canalopatías arritmogénicas más prevalentes. Los paneles están anotados para resaltar las características anormales específicas de la canalopatía respectiva. Esta figura se creó con [BioRender.com](https://www.biorender.com). SBr indica síndrome de Brugada; TVPC, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; ERS, síndrome de repolarización precoz; FIV, fibrilación ventricular idiopática; SQTl, síndrome de QT largo; y SQTs, síndrome de QT corto.

## **Fuentes de financiación**

Este trabajo fue financiado por subvenciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Americana de Beirut (subvenciones números MPP—320145; URB—103949; URB—104262; URB—104115; URB—104524) a FAZGWB fue financiado en parte por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales de los Institutos Nacionales de Salud bajo el número de subvención P20GM121334. RD y LS fueron financiados por fondos de Scholarly Concentration Track de la Facultad de Medicina de la Universidad Americana de Beirut. El contenido es exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente representa las opiniones oficiales de los Institutos Nacionales de Salud.

## **Expresiones de gratitud**

GWB agradece el apoyo del Núcleo de Investigación Clínica en Farmacología del Centro Médico de la Universidad de Mississippi. RD y LS agradecen el apoyo del Programa de Concentración Académica (SCT) de la Facultad de Medicina de la Universidad Americana de Beirut.

## **Notas al pie**

Este manuscrito fue enviado a Kevin F. Kwaku, MD, PhD, Editor asociado, para su revisión por árbitros expertos, decisión editorial y disposición final.