



Original

Penetrancia familiar en la parada cardíaca en ausencia de cardiopatía aparente: observaciones del estudio FIVI-Gen



Juan Jiménez-Jáimez^{a,*}, Inmaculada de la Torre^a, Rafael Peinado Peinado^b, Esther Zorio Grima^c, Federico Segura^d, Pablo Moriña^e, Juan José Sánchez Muñoz^f, Francisco Mazuelos^g, Rocío Cózar^h, Juan Ramón Gimeno^f, Rocío Picón Herasⁱ, Lorenzo Monserrat^j, Rosa Macías Ruiz^a, Miguel Álvarez^a y Luis Tercedor^a

^a Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Instituto de Investigación Biosanitario de Granada, Granada, España

^b Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^d Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^e Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^f Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^g Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^h Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla, España

ⁱ Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^j Complejo Hospitalario de La Coruña, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2015

Aceptado el 4 de noviembre de 2015

On-line el 22 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Parada cardíaca

Estudio genético

Mutación

Canalopatía cardíaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: La heredabilidad y la penetrancia familiar de los trastornos causantes de la parada cardíaca en ausencia de cardiopatía aparente es desconocida. Nuestro objetivo es describir los hallazgos clínicos y los medios para alcanzar el diagnóstico en una muestra de familiares de probandos con parada cardíaca en ausencia de cardiopatía aparente.

Material y métodos: Estudiamos a familiares de primer a tercer grado de pacientes afectados por parada cardíaca de origen incierto. En todos se realizó electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico. En los casos con diagnóstico cierto en el probando, se realizó además estudio dirigido en función del mismo para desenmascarar la enfermedad.

Resultados: Se incluyó a 88 sujetos pertenecientes a 35 familias (media de 2,5 familiares por caso índice, con una edad media de 38,4 años y 52,8% varones). El 55,6% fueron familiares de primer grado y el resto de segundo y tercer grado. En 18 de los 35 casos índice se alcanzó un diagnóstico final. Se obtuvo un diagnóstico positivo en 19 familiares (21,5%) consistentes en síndrome de Brugada (10 casos), síndrome de QT largo (3 casos), taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (5 casos) y un caso de posible Síndrome de QT corto. En 4 familias, el diagnóstico del probando se alcanzó exclusivamente mediante el estudio familiar.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimenez.jaimez@gmail.com (J. Jiménez-Jáimez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2015.11.002>

1889-898X/© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La prevalencia de canalopatías cardíacas entre los familiares de probandos con parada cardíaca de origen incierto fue alta, con frecuente necesidad de test de desenmascaramiento y genético para lograr un diagnóstico cierto.

© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Familial penetrance in unexplained cardiac arrest: Insights from the FIVI-Gen Study

A B S T R A C T

Keywords:

Cardiac arrest

Genetic test

Mutation

Cardiac channelopathies

Introduction and objective: Familial inheritance and penetrance of disorders causing unexplained cardiac arrest is not well known. Our aim is to describe clinical and diagnostic methods in a sample of unexplained cardiac arrest relatives.

Material and methods: We studied first to third degree relatives of unexplained cardiac arrest patients with electrocardiogram and echocardiogram. In all cases with a definitive diagnosis in the index case, phenotype directed unmasking tests were performed in all available relatives.

Results: We included 88 subjects belonging to 35 families (mean of 2.5 relatives per family), with a mean age of 38,4 years, and 52,8% males. 55,6% were first degree relatives, and the remaining were second and third degree. A definitive diagnosis was achieved in 19 relatives (21,5%), consisting of Brugada Syndrome (10 cases), long QT syndrome (3 cases), catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (5 cases) and one case of possible short QT syndrome. In 4 families, the diagnosis in the proband was reached thanks to the familial assesment.

Conclusions: Prevalence of cardiac channelopathies among relatives of unexplained cardiac arrest patients was high, using a multitest approach including unmasking pharmacological tests and genetic study.

© 2015 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La parada cardíaca (PC) de origen incierto es una entidad infrecuente debida principalmente a canalopatías cardíacas y miocardiopatías con baja penetrancia clínica¹⁻³. Entre estas se encuentran fundamentalmente el síndrome de QT largo (SQTL) y corto, el síndrome de Brugada (SB), la taquicardia ventricular catecolaminérgica (TVCP) y la displasia arritmogénica de ventrículo derecho. Estudios previos demuestran un significativo porcentaje de casos portadores de mutación patogénica, sobre todo de enfermedades eléctricas primarias, sin expresión en el electrocardiograma (ECG) pero sin que ello suponga estar libre de riesgo de arritmias ventriculares⁴⁻⁶. La mayoría de estos trastornos se transmiten de forma autosómica dominante, por lo que es esperable una alta prevalencia oculta entre los familiares.

Escasos estudios previos han analizado la penetrancia y la heredabilidad en las familias con un miembro afectado por PC de causa poco clara^{2,7-9}. En el registro CASPER, estudio más amplio hasta la fecha en pacientes con PC idiopática, el porcentaje de familiares afectados fue del 24%¹, pero no aportaba información acerca del protocolo ni test diagnósticos empleados en los mismos. El estudio familiar se recomienda actualmente como parte de la cascada diagnóstica tras un hallazgo positivo en el probando, pero no de manera sistemática a pesar de no hallar fenotipo en el probando¹⁰.

Nuestro objetivo es describir los hallazgos clínicos y los medios para alcanzar el diagnóstico en una muestra de familiares de probandos con PC en ausencia de cardiopatía aparente, tras la aplicación de un protocolo sistemático descrito por nuestro grupo³.

Material y métodos

Población de estudio

Se incluyó a familiares de primer a tercer grado de 35 pacientes pertenecientes a 9 centros españoles, afectados por una PC, y que estuviesen libres de enfermedad conocida en el momento del estudio. Definimos la PC de origen incierto en probandos reanimados de un paro cardíaco en FV o taquicardia ventricular (TV) polimórfica sin pulso sin causa aparente en el estudio convencional, en presencia de ECG no diagnóstico de enfermedad, con ecocardiograma sin hallazgos patológicos y coronariografía sin lesiones angiográficas mayores al 50% de estenosis. En todos los casos índice se aplicó el protocolo descrito por nuestro grupo en una publicación reciente, consistente en realización secuencial de test farmacológicos, estudio familiar y genético con next generation sequencing^{3,11}. Se seleccionó a los familiares con mayor grado de parentesco con el probando y se les ofreció participar en el registro, previa firma del consentimiento informado.

Protocolo

El protocolo de estudio en familiares se aplicó tal y como se expone en la [figura 1](#). En aquellos casos en que el diagnóstico de canalopatía se hubiese obtenido mediante test farmacológicos, las pruebas en los familiares fueron enfocadas al desenmascaramiento de la misma mediante ergometría o test de epinefrina para la TVCP y SQTl, y test de flecainida si el probando presentaba un SB. En los casos con negatividad en el probando en los test farmacológicos, se estudió se forma sistemática a los familiares con ECG y ecocardiograma transtorácico y en los casos dudosos se realizaba también test farmacológico. Finalmente, si el diagnóstico en el probando se llevó a cabo con la detección de una mutación genética causal, se procedió a secuenciar la misma mediante la técnica de Sanger en los familiares incluidos. Aquellos probandos en los que tras la aplicación del protocolo no se hubiese llegado al diagnóstico y en el ECG basal mostrasen un patrón de repolarización precoz fueron diagnosticados de síndrome de repolarización precoz¹⁰.

La ergometría se realizó según el protocolo estándar de Bruce dirigida por fenotipo o en caso de contraindicación para la realización de test de epinefrina. Primero se realizaba el test de epinefrina y, en caso de negatividad, tras un período de lavado se procedía al test de flecainida. Para el test de epinefrina se siguió el protocolo de Shimizu et al.¹², con paso a través de vía intravenosa periférica de bolo inicial y posterior infusión continua durante 15 min de dilución de 1 mg/0,1 L a un ritmo de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. De acuerdo con Shimizu et al. y Khran et al.^{12,13}, el test se consideró positivo para SQTl si se observaba prolongación del intervalo QT absoluto > 30 ms en presencia de taquicardización, o bien por aparición de muescas en la rama ascendente de la onda T, indicativas de SQTl tipo 2. Por el contrario, se diagnosticó TVCP si aparecían más de 3 extrasístoles polimórficos o TV bidireccional¹³. El estudio genético en familiares se realizó una vez demostrada una variante probablemente relacionada con la enfermedad en el probando. Se realizó mediante la técnica de Sanger®, y para definir una variante genética como

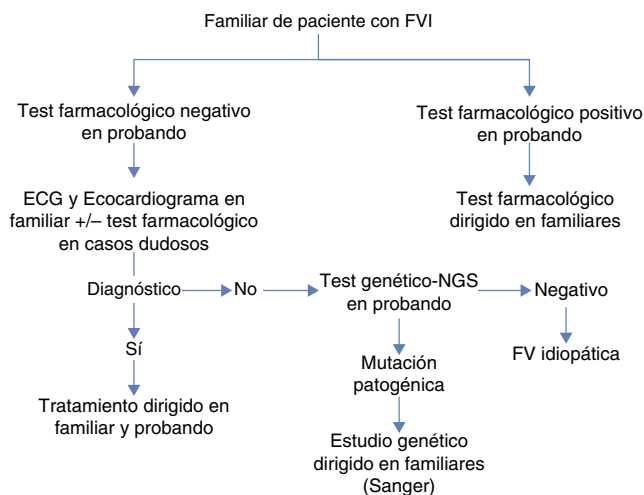


Figura 1 – Esquema propuesto para el estudio de los familiares con diagnóstico final de PC sin cardiopatía de exclusión.

patogénica y evitar de falsos positivos se exigió demostración previa en estudios clínicos o funcionales de causalidad, cosegregación del fenotipo en los miembros de la familia afectada, relación coherente del genotipo observado con el fenotipo presente en el probando (desencadenantes de arritmia, estudio familiar, pruebas de imagen, ECG, etc.) y predictores bioinformáticos de patogenicidad. En caso de no haber una evidencia sólida de causalidad, se interpretó como posible diagnóstico, pero no definitivo.

Resultados

Se incluyó a 88 familiares de primer (media de 2,5 familiares por caso índice), segundo o tercer grado pertenecientes a 35 familias donde hubo un caso de FVI. La edad media fue de 38,4 años y el 52,8% varones, siendo un 55,6% de primer grado, y los restantes de segundo o tercer grado. Se detectaron 19 casos de canalopatía ocultos entre los familiares (21,5%), siendo 11 de ellos en familiares de primer grado, quedando estas reflejadas en la [figura 2](#). En 9 (25,7%) de las 35 familias estudiadas se encontró la canalopatía en algún miembro estudiado, y referido a los casos con probando con estudio positivo, este porcentaje ascendía al 50%. Los medios más frecuentes para obtener el diagnóstico fueron el test genético apoyado en la detección de una mutación causal en el probando, y el test farmacológico dirigido en familiares tras la detección de un ECG patológico basal. La [tabla 1](#) muestra un resumen de las familias en las que se obtuvieron resultados positivos y en base a qué medio diagnóstico se realizó el diagnóstico, así como la información genética. El estudio familiar fue crucial para establecer el diagnóstico en 4 familias. Definimos diagnóstico en el probando por estudio familiar cuando el probando mostró en todo momento negatividad de los test convencionales y farmacológicos, y fue un hallazgo indicativo en el ECG de uno de los familiares directos el que motivó la realización del test de epinefrina o flecainida que finalmente arrojó el diagnóstico familiar. En resumen, en 4 casos el diagnóstico familiar se realizó mediante el estudio familiar, en 4 casos mediante test genético y en uno con test de provocación en el familiar directo.

En conjunto, se alcanzó un diagnóstico final en 18 de los 35 probandos/familias (51,4%), siendo el 22,2% de estos a través del estudio familiar, ya que este fue crucial para establecer el diagnóstico en 4 familias. En ellas, el probando mostró en todo momento negatividad de los test convencionales y farmacológicos, y fue un hallazgo indicativo en el ECG de uno de los familiares directos el que motivó la realización del test

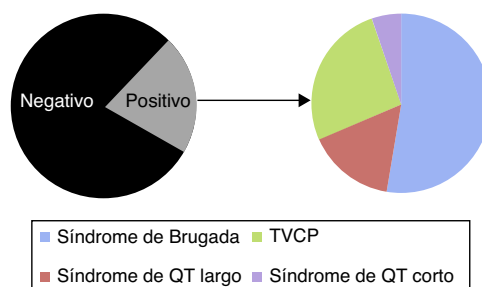


Figura 2 – Casos positivos entre los familiares estudiados.

Tabla 1 – Nueve familias con detección de miembros afectados

	Probando	Diagnóstico	Familiares estudiados	Familiares positivos	Genética	Medio dx
Familia 1	53 años, mujer	Síndrome de Brugada	14	7	SCN5A + (p.D1816Vfs)	Estudio familiar
Familia 2	13 años, varón	Síndrome de QT largo	3	3	Negativa	Estudio familiar
Familia 3	16 años, varón	Taquicardia ventricular catecolaminérgica	3	2	RyR2 + (K337 N)	Estudio genético
Familia 4	23 años, mujer	Taquicardia ventricular catecolaminérgica	4	1	RyR2 + (Ala2387Thr)	Estudio genético
Familia 5	47 años, varón	Taquicardia ventricular catecolaminérgica	2	2	RyR2 + (Ile2095Thr)	Estudio genético
Familia 6	60 años, varón	Síndrome de Brugada	1	1	Negativo	Test de flecainida
Familia 7	27 años, varón	Síndrome de Brugada	1	1	Negativo	Estudio familiar
Familia 8	45 años, mujer	Síndrome de Brugada	1	1	Negativo	Estudio familiar
Familia 9	28 años, varón	Probable Síndrome de QT corto	3	1	KCNH2 + (Arg1035Trp)	Estudio genético

de epinefrina o flecainida que finalmente arrojó el diagnóstico familiar. En otras 5 de las familias, el diagnóstico se realizó sobre la base exclusivamente del hallazgo de una mutación genética probablemente causal. Tal y como muestra la [tabla 2](#), el estudio familiar en estos casos fue útil en algunas de las familias para establecer la cosegregación del hallazgo genético; sin embargo, en ocasiones tampoco el estudio familiar conseguía desenmascarar el fenotipo y hay casos con ausencia total de fenotipo que se diagnosticaron sobre la base de datos clínicos epidemiológicos apoyados en las características moleculares de la variante genética hallada. La [figura 3](#) muestra un ejemplo ilustrativo de esto, con la detección de una mutación patogénica en la rianodina facilitando el diagnóstico de TVCP.

Los tratamientos instaurados sobre la base de la identificación consistieron en evitar fármacos arritmogénicos y tratamiento de la fiebre en 10 casos de SB, y betabloqueantes en los casos de TVCP y SQT. Tras un seguimiento medio de 28 meses no se produjo ningún evento en los 19 familiares positivos identificados.

Discusión

La etiología y la heredabilidad familiar de la PC de origen no aclarado son aún un reto diagnóstico y clínico, pues es muy escasa la información disponible y las series de pacientes no

Tabla 2 – Diagnóstico en probando y familiares mediante estudio genético de 5 casos con fenotipo negativo

	Edad/Sexo	Desencadenante FV/síncope	Síncope previo	QTc (ms)	Mutación	Familiares estudiados/positivos para la variante	Diagnóstico basado en:
Caso 1	23/M	Emociones	Sí	392	RyR2 (Ala2387Thr)	4/1	TVCP: Desencadenantes síncope + portador obligado con MSC
Caso 2	28/V	Natación	No	357	KCNH2 (Arg1035Trp)	3/1	SQTC: 4 puntos escala de Gollob
Caso 3	16/V	Natación/ Emociones	Sí	372	RyR2 (K337 N)	3/2	TVCP: desencadenantes + descripción previa de la variante + características moleculares
Caso 4	47/V	Ejercicio	No	400	RyR2 (Ile2095Thr)	2/2	TVCP: Desencadenante + características moleculares
Caso 5	66/V	Postoperatorio	No	416	RyR2 (Gly2367Arg)	0/0	TVCP: Características moleculares

FV: fibrilación ventricular; M: mujer; ms: milisegundos; MSC: muerte súbita cardíaca; SQTC: síndrome de QT corto; TVCP: taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica; V: varón.

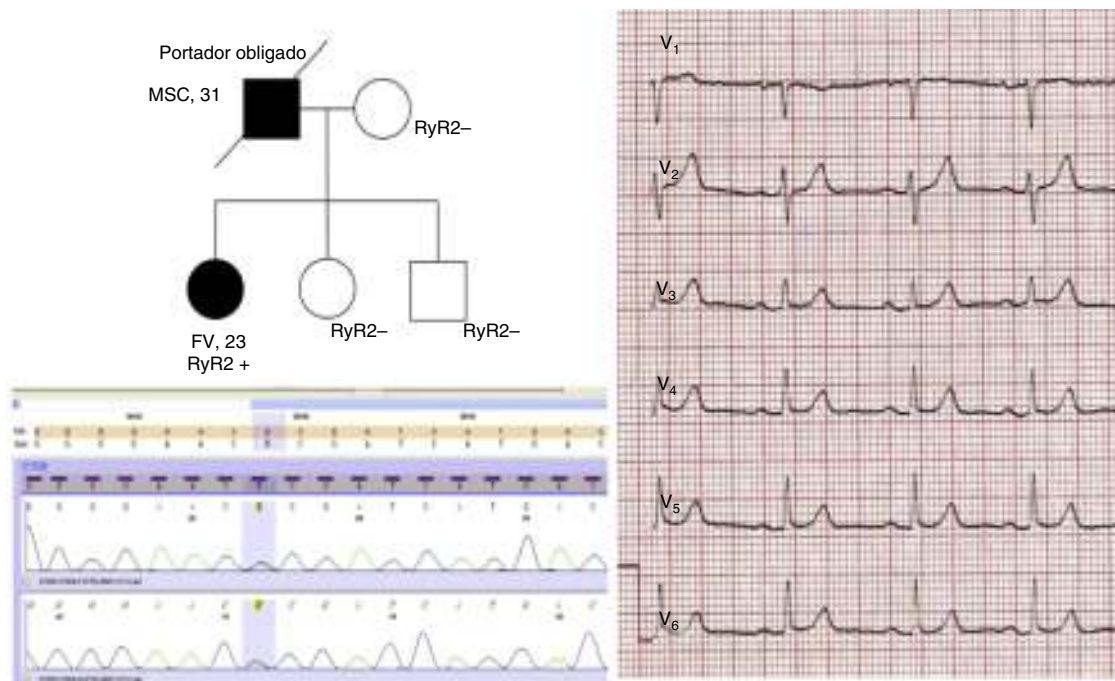


Figura 3 – Diagnóstico mediante test genético en caso índice de 23 años con FV y síncope ante emociones intensas; había presentado ergometría y test de epinefrina positivo, pero presentaba esta variante patológica en RyR2. El padre de la probando había presentado una MSC y es portador obligado de la mutación.

son amplias como para extraer conclusiones poblacionales. De hecho, las recomendaciones de las últimas guías de actuación en PC de origen incierto de un documento de consenso de la European Heart Rhythm Association (EHRA) se basan en estudios que evaluaron de forma indirecta la afectación familiar en la PC sin cardiopatía¹⁰. En general, está recomendado el estudio familiar con test convencionales como ECG y ecocardiograma en todos los casos, y ampliar el estudio con test farmacológicos y de imagen avanzada en caso de hallar anomalías en el probando claramente indicativas del diagnóstico. La realización de test farmacológicos se recomienda con un nivel de evidencia IIA para el test de flecainida y IIB para el test de epinefrina. Nuestro trabajo, así como el registro FIVI-Gen previamente publicado por nuestro grupo³, aporta por primera vez evidencia sobre la heredabilidad de los trastornos subyacentes en la PC sin cardiopatía aparente y sugiere la necesidad de incluir el estudio familiar, no solo en cascada diagnóstica, sino como una herramienta diagnóstica más.

El trabajo de Kumar et al. de 2013 evaluó la rentabilidad del estudio en familias de sujetos con muerte súbita arrítmica, tanto supervivientes como fallecidos. Ellos encuentran una alta rentabilidad en los casos en que el paciente sobrevive (64%) respecto a aquellos en que no logra sobrevivir a la PC, en los que logran identificar la causa, sobre todo SQTL, en tan solo el 18% de los casos. Este estudio difiere del nuestro fundamentalmente en el criterio de inclusión, es decir, el concepto de PC de etiología incierta, ya que en nuestro caso el ECG con datos de canalopatía suponía la exclusión del estudio y en el suyo no. Nuestra serie, en contraste, evalúa a familias con FV realmente idiopática, en presencia de ECG normal, con un tamaño muestral considerable, demostrando una

alta incidencia de casos ocultos entre los familiares que se benefician de un tratamiento preventivo. Es interesante la diferencia que encuentran en la rentabilidad en función de que el sujeto sobreviva o no a la PC: ello se debe a la no disponibilidad del probando en los casos fallecidos para determinar el ECG o test farmacológicos, mostrando tan solo un 18% de diagnóstico familiar en este grupo de ECG no disponible, cifra que se asemeja mucho a nuestros datos, en los que la penetrancia familiar era aproximadamente del 21%.

Un dato muy relevante de nuestro estudio es la demostración de la necesidad de hacer un estudio familiar sistemático, a pesar de no haber encontrado datos fenotípicos indicativos de una patología concreta en el caso índice. Si bien es cierto que es poco frecuente el hallazgo de un ECG anormal cuando el probando no presenta alteraciones, esto ocurrió en 4 de nuestras familias evaluadas (11,4% del total). Trabajos previos no han abordado este tema, sino que el estudio familiar clásicamente se ha orientado «en cascada diagnóstica», una vez alcanzado el diagnóstico en el probando¹⁴⁻²⁰, con una rentabilidad diagnóstica elevada. Esta diferencia es similar a la encontrada por el grupo australiano⁸ y el razonamiento pasa necesariamente por evaluar tanto a familias de sujetos supervivientes como fallecidos a una PC idiopática de la misma manera, pues se trata del mismo tipo de paciente, y si el estudio familiar es crucial cuando el sujeto ha fallecido, lo debe ser igual cuando el sujeto ha sobrevivido al episodio de FV.

Por último, el impacto clínico de estos casos familiares diagnosticados es evidente: el hecho de identificar una causa hereditaria, con unos factores desencadenantes de arritmias bien identificados, y con un tratamiento farmacológico eficaz en la mayoría de los casos (SQTL y TVCP) como son los betabloqueantes, facilita la prevención de nuevos eventos arrítmicos

malignos en la familia. Un trabajo reciente ha evidenciado, no obstante, la baja incidencia de eventos en el seguimiento a largo plazo de familiares de pacientes con muerte súbita arrítmica en ausencia de cardiopatía estructural y diagnóstico definitivo²¹. Nuestros datos están de acuerdo, con nula presencia de eventos en el seguimiento de los familiares, si bien es cierto que en los casos con diagnóstico identificado se había establecido un tratamiento dirigido en función del fenotipo.

Limitaciones

La limitación fundamental del estudio es, precisamente, la naturaleza subclínica de los trastornos de base causantes de PC sin cardiopatía y su baja expresividad clínica, lo que unido a la sensibilidad limitada de los test farmacológicos y genéticos, según qué patologías, hacen que el número real de familiares afectados sea probablemente superior al observado. Otra limitación es el bajo tamaño muestral y de familiares estudiados; algunos casos rehusaron el estudio y en otros la familia no estaba disponible por haber fallecido los familiares más cercanos, o por adopción. Serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral y mayor número de familiares reclutados para confirmar nuestras conclusiones

Otra cuestión relevante son los casos dudosos o limítrofes, en los que el hallazgo en el probando no resultó definitivo: en estos casos el estudio familiar es crucial para verificar la cosegregación del fenotipo y debe realizarse por unidades clínicas con experiencia en el manejo de estas canalopatías y la interpretación cuidadosa de la información genética.

Conclusiones

El estudio familiar es esencial en los casos de PC sin cardiopatía aparente, a pesar de no encontrar alteraciones que dirijan en estudio en el ECG basal o tras test de provocación del caso índice. La prevalencia de familiares con canalopatía oculta fue en torno al 20%, identificados mediante ECG basal, test farmacológicos o test genético dirigido. La identificación correcta de estos familiares permite un tratamiento preventivo, con nula incidencia de eventos arrítmicos en el seguimiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120:278-85.
- Marcus FI, Chugh SS. Unexplained sudden cardiac death: An opportunity to identify hereditary cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. 2011;32:931-3.
- Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Zorio Grima E, et al. Diagnostic approach to unexplained cardiac arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol*. 2015;116:894-9.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome clinical impact. *Circulation*. 1999;99:529-33.
- Jiménez-Jáimez J, Alvarez M, Algarra M, et al. Low clinical penetrance in causal mutation carriers for cardiac channelopathies. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:275-81.
- Te Riele AS, James CA, Bhonsale A, et al. Malignant arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with a normal 12-lead electrocardiogram: A rare but underrecognized clinical entity. *Heart Rhythm*. 2013;10:1484-91.
- Wong LC, Roses-Noguer F, Till JA, et al. Cardiac evaluation of pediatric relatives in sudden arrhythmic death syndrome: A 2-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:800-6.
- Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: Low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1653-60.
- Hofman N, Tan HL, Alders M, et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: Report of 15 years' experience. *Circulation*. 2013;128:1513-21.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:e85-108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021>.
- Jiménez-Jáimez J, Álvarez López M, Tercedor Sánchez L. Valor de los tests genéticos en el estudio de las arritmias malignas y la muerte súbita cardíaca. *Cardiocre*. 2014;49:59-63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.01.002>.
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:633-42.
- Krahn AD, Gollob M, Yee R, et al. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: Role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*. 2005;112:2228-34.
- Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Cardiologic assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003;362:1457-9.
- Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: Familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29:1670-80.
- Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol*. 2009;104:406-10.

17. Nunn LM, Lambiase PD. Genetics and cardiovascular disease —causes and prevention of unexpected sudden adult death: The role of the SADS clinic. *Heart*. 2011;97:1122-7.
18. Van der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: The experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010;7:1383-9.
19. Hendrix A, Borleffs CJW, Vink A, et al. Cardiogenetic screening of first-degree relatives after sudden cardiac death in the young; a population based approach. *Europace*. 2011;13:716-22.
20. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005;112:207-13.
21. Van der Werf C, Stiekema L, Tan HL, et al. Low rate of cardiac events in first-degree relatives of diagnosis-negative young sudden unexplained death syndrome victims during follow-up. *Heart Rhythm*. 2014;11:1728-32.