

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
MASTER EN ANTROPOLOGÍA FÍSICA Y
FORENSE**

**EVOLUCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE
SÚBITA CARDÍACA CON BASE GENÉTICA.
DIAGNÓSTICO MOLECULAR**



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

Tutor

Prof. Dr. D. Jose Antonio Lorente Acosta

Autor

***D. Lucas González Herrera
Ldo. Medicina y Cirugía***

Granada 2008



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento:

A D. Jose Antonio Lorente por su permanente disposición y generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

A D. Miguel Botella, por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.

A D. Enrique Villanueva por su permanente disposición, comprensión y constante estímulo.

A D. J. Carlos Álvarez por su calidez y por su incondicionable colaboración.

A D. Luis Javier González por su compañerismo y desinteresada ayuda.

Y en general agradecer al Departamento de Medicina Legal y a todos sus integrantes por acogerme en esta nueva etapa, apoyarme y darme toda su confianza, haciéndome sentir parte del mismo.

Lucas González Herrera

Septiembre 2008



**EVOLUCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE SÚBITA
CARDÍACA CON BASE GENÉTICA. DIAGNÓSTICO MOLECULAR.**

ÍNDICE

1. MUERTE SÚBITA (MS). CONCEPTO E HISTORIA.....	13
2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA (MSC). ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	16
3. MUERTE SÚBITA CARDÍACA CON BASE GENÉTICA.....	28
3.1. BIOLOGÍA MOLECULAR Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO.....	30
3.1.1. BIOLOGÍA MOLECULAR. GENERALIDADES.....	30
3.1.2. TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICO: DETECCIÓN DE MUTACIONES CAUSANTES DE ENFERMEDAD.....	34
3.2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE ANORMAL.....	77
3.2.1. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH).....	77
3.2.1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MCH.....	77
3.2.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN LA MCH.....	91
3.2.1.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MCH.....	99
3.2.2. MIOCARDIOPATÍA O DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO (MAVD Ó DAVD).....	114
3.2.2.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA DAVD.....	114
3.2.2.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SUBITA EN LA DAVD.....	120
3.2.2.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA DAVD.....	126



3.3. MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL.....	132
3.3.1. SÍNDROME DE QT LARGO CONGÉNITO (SQTL).....	132
3.3.1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN EL SQTL CONGENITO.....	132
3.3.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN EL SQTL.....	137
3.3.1.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SQTL.....	141
3.3.2. SÍNDROME DE BRUGADA.....	150
3.3.2.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA.....	150
3.3.2.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA.....	153
3.3.2.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE BRUGADA.....	158
3.3.3. TAQUICARDIA VENTRICULAR CATECOLAMINÉRGICA (TVC).....	161
3.3.3.1. CONCEPTO EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA TVC.....	161
3.3.3.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN LA TVC.....	163
3.3.3.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA TVC.....	165
4. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y PREVENCIÓN.....	167
5. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN MEDICINA LEGAL Y FORENSE: CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y PREVENCIÓN.....	190
6. CONCLUSIONES.....	199
7. BIBLIOGRAFÍA.....	201



1. MUERTE SÚBITA (MS). HISTORIA Y CONCEPTO.

En el transcurso de los últimos 10 a 15 años se han desarrollado diferentes tipos o subclasificaciones del síndrome de muerte súbita. En 1982 R. A. DeSilva, publico un interesante trabajo donde expuso las cifras estadísticas de este fenómeno y a partir de entonces han ido surgiendo nuevos términos para describir algunos casos que guardan relación entre si y que pertenecen al gran síndrome de muerte súbita.

En 1985 L.J. Paulozzi y R. Munger, describieron un denominado “síndrome de muerte súbita inesperada nocturna” en adultos. En 1986 W. Coryell et al. describieron lo que denominaron “síndrome de muerte súbita en ataques de pánico”. Por su parte, un año después F.W. Drislane et al. (1987), describieron un “síndrome de muerte súbita de pacientes asmáticos”. J.D. Clark et al. (1995) propusieron un “síndrome de muerte súbita durante situaciones de guerra”. Y.J. Leor et al. (1996) expusieron un “síndrome de muerte súbita durante catástrofes”. W. Jiang et al (1996) describieron y propusieron un “síndrome de muerte súbita por estrés psíquico”. El síndrome de muerte súbita cardiaca por temer a la hechicería de W. Cannon, podría bien incluirse en esta última definición.

Toda esta terminología indica que las posibles situaciones que pueden desencadenar una muerte súbita son muy variadas.

En la actualidad el término *muerte súbita (MS)* es usado de forma habitual por epidemiólogos, clínicos, patólogos, especialistas en medicina legal, etc., y a pesar de ser usado comúnmente, persisten dudas y contradicciones sobre este y no existe una definición aceptada universalmente.



Basándonos en distintos autores, tales como, Concheiro L. (2005), Sanz G. (2004), Rodríguez Font E. (1999), Davies MJ. (1999), Zipes DP. (1998), Bayes de luna A. y col. (1990), Roberts W.C. (1986), podemos definir la muerte súbita según tres parámetros fundamentales: su **etiología natural, la rapidez con que se presenta y su carácter inesperado.**

La doble denominación de muerte súbita o inesperada se debe precisamente a cual de estos dos últimos parámetros se considera más importante. Si se valora preferentemente el aspecto cronológico parece mas adecuado el término de muerte súbita, y si por el contrario se considera más importante el carácter sorpresivo, el de muerte inesperada parece más apropiado. En todo caso, es opinión prácticamente universal que ha de tratarse de un proceso de causa natural, del que quedan excluidas las muertes violentas por muy rápidas o inesperadas que hayan sido.

Sobre el plazo de tiempo transcurrido, entre el inicio de los síntomas y el momento de la muerte, que resulta admisible para considerar un fallecimiento como súbito no existe, sin embargo, un acuerdo tan claro. En general, los patólogos clínicos y la propia OMS establecen límites temporales para definir la muerte súbita, que oscilan entre 1 y 24 horas. El lapso de tiempo considerado como mas adecuado en la actualidad es el de una hora, aunque existen autores que solo consideran muertes súbitas aquellas que tienen lugar en cuestión de segundos desde el inicio de los síntomas (Di Maio y cols., 1980); la OMS define la muerte súbita como la ocurrida dentro de las seis horas del inicio de del cuadro clínico, de esta manera, fijar un intervalo de tiempo dentro de las seis horas resulta mas práctico, ya que en este periodo se ponen en evidencia los cambios bioquímicas, fisiológicos, morfológicos y otros que conducen a un daño



celular irreversible que pone fin a la vida del paciente. En el caso de una muerte sin testigos, la definición temporal se amplía hasta 24 horas después de que la víctima haya sido vista con vida y estable por última vez, para hablar de muerte súbita.

Desde el punto de vista médico legal, interesa el parámetro cronológico solo en la medida que cuanto mayor sea el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas premonitorios y la muerte mayor probabilidad existe de alcanzar un diagnóstico, y por tanto tener un certificado médico de defunción.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de definir el momento de inicio de los síntomas. Suele establecerse su inicio en el momento en el que las molestias referidas por el paciente le impiden continuar con el normal desarrollo de su vida. En caso contrario, se consideran pródromos. El intervalo de tiempo que se considere es importante, ya que influye sobre las causas más habituales de muerte súbita.

Como resumen de lo hasta aquí expuesto podemos definir la muerte súbita como aquella muerte:

Natural: no producida por ninguna violencia externa.

Inesperada: puede acontecer en individuos totalmente sanos hasta el momento o enfermos conocidos pero que en el tiempo y en la forma la muerte es inesperada.



Rápida: ocurre de forma instantánea o en un breve plazo de tiempo desde el inicio de los síntomas agudos, lo más aceptado que la muerte se produzca en la *primera hora desde el inicio de los síntomas*, diferenciando entre pródromos: puede darse unos días o semanas antes con la aparición de síntomas de enfermedad o agravación de la misma, y los síntomas premonitorios: expresión de descompensación aguda y que están estrechamente relacionados con la muerte (estos son los que deben tomarse como referencia de la muerte súbita).

Hemos hecho una definición genérica del concepto de muerte súbita, pero en el estudio que nos ocupa vamos a referirnos a la muerte súbita cuyo origen es una enfermedad cardiaca, es decir la ***muerte súbita cardiaca (MSC)*** y en concreto a aquellas patologías cardiacas que pudiendo complicarse con una muerte súbita, en su etiología existe un factor genético demostrado, cuyo estudio nos permitirá hacer una confirmación diagnóstica de la misma y además llevar a cabo medidas de prevención tanto en el enfermo en sí, recuperado de un episodio de este tipo, como en sus familiares.

2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA (MSC). ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia de MS siguió una tendencia ascendente a lo largo del siglo pasado hasta que en las décadas de 1960 y 1970 inicio un continuo declinar en las sociedades industrializados. Hablar de muerte súbita es casi sinónimo de hacerlo de la muerte súbita de origen cardiovascular, aunque las causas pueden ser muy variadas, la gran mayoría se deben a problemas cardiovasculares, siendo la causa fundamental la cardiopatía isquémica, y por ello si analizamos factores de



riesgo para sufrir una muerte súbita, globalmente, vemos que en muchas ocasiones son paralelos a los de la cardiopatía isquémica y a los factores de riesgo cardiovascular; destacar entre los **factores de riesgo de muerte súbita**, los siguientes (Jaume Marrugat et al, 1999):

Edad: Se han observado dos picos, uno es desde el nacimiento hasta los 6 meses, y corresponde al Síndrome de la muerte súbita infantil, y el otro es de los 45 a los 75 años, donde corre paralela a la cardiopatía isquémica, siendo más frecuente entre los más jóvenes, siendo en los mayores más habitual el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. En los adultos la incidencia de MSC aumenta con la edad, aunque el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica que presentan una muerte súbita disminuye al aumentar la edad. En el estudio de Framingham el 62% de todas las muertes por cardiopatía isquémica fueron súbitas en los varones de 45 a 54 años. Este porcentaje pasó a ser del 58% y del 42% en los varones de 55 a 64 años y 65 a 74 años, respectivamente.

Sexo: Más frecuente en varones 3:1. En las mujeres se aprecia la existencia de un factor hormonal estrogénico que ejercería una función protectora, aumentando la incidencia en las mujeres menopáusicas. Se calcula que el 75-90% de los casos de muerte súbita se presentan en varones.

Herencia: Cuenta como factor predisponente. Por ejemplo la *miocardiopatía hipertrófica*, la *displasia arritogénica de ventrículo derecho*, el *Síndrome de QT largo*, el *síndrome de Brugada* y las *taquicardias ventriculares catecolaminérgicas*, se manifiestan con mucha frecuencia con un síndrome de muerte súbita, y mas frecuentemente en personas jóvenes y a veces relacionadas con el ejercicio. Este apartado será el tema que nos ocupe en el presente estudio.



Raza: También se ha visto cierta relación con la raza, mayor riesgo en raza negra, pero la diferencia disminuye con la edad.

Hipertensión: Aumento claro del riesgo. (RR sistólica 4,2; diastólica 2,6).

Dislipemias: Hipercolesterolemia (>250 mg/dl 3,7 veces mayor).

Tabaquismo: Mayor efecto nocivo en varones que en mujeres. Favorece la agregación plaquetaria, la irritabilidad miocárdica, la aparición de taquicardia, y produce un deficiente transporte de O₂ y aterogénesis (con 20 cigarrillos diarios el riesgo se triplica).

Diabetes: Una glucemia por encima de 126 mg/dl aumenta el riesgo 3,7 veces, respecto al que tiene una glucemia normal.

Obesidad: Incrementa el riesgo de muerte súbita por si y favoreciendo otros factores como la HTA, la intolerancia a la glucosa y el sedentarismo.

Hematocrito: Mayor relación en el caso de las mujeres que en los varones, en relación a un hematocrito alto y con un aumento de la viscosidad y una situación de hipercoagulabilidad.

Ejercicio físico: La relación entre la práctica de actividad física y la muerte súbita puede considerarse como ambivalente. Por una parte, se ha reconocido que la práctica regular de actividad física es un factor protector de cardiopatía isquémica, y por otra, se sabe que la actividad física intensa puede desencadenar una MSC, sobre todo en personas que no realizan este tipo de actividades de forma regular. La muerte súbita durante el ejercicio ha aumentado



de manera espectacular recientemente debido al auge del deporte en general, aunque el impacto global de la actividad física sobre la MSC es probablemente pequeño, ya que la incidencia anual de muerte súbita durante la práctica de actividad física es muy baja, 1:200.000-250.000 personas jóvenes. Por otro lado, en el estudio de Maastricht se observó que casi el 70% de las personas que presentaron una MSC estaban en reposo en el momento de presentar el episodio. En relación con el ejercicio, su causa mas habitual, en nuestro medio, es la miocardiopatía hipertrófica, la cual representa casi la mitad de los casos de MSC y la segunda la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, esto en menores de 35 años, y por encima de 35 años, la cardiopatía isquémica es responsable del 80% de los casos, de MSC asociada al ejercicio.

Factores psicosociales: Hábitos tóxicos y algunos fármacos pueden inducir y provocar arritmias ventriculares malignas y MSC, como, por ejemplo, algunos diuréticos y algunos antiarrítmicos (clase IA e IC).

La relación entre el consumo de alcohol y la MSC no está demostrada, aunque en algunos trabajos se ha observado que las arritmias ventriculares malignas pueden preceder a la miocardiopatía alcohólica.

El consumo de cocaína tiene efectos cardiovasculares no deseados que son dependientes de la dosis y de la duración del consumo. La cocaína es un potente simpaticomimético que favorece la vasoconstricción coronaria, la isquemia miocárdica y el infarto. Además, la cocaína produce alteraciones del sistema nervioso autónomo y modifica la homeostasis de las catecolaminas. El consumo de tabaco está directa y estrechamente relacionado con el riesgo de muerte súbita; se ha estimado que los fumadores tienen 2,5 veces más riesgo de MSC que los no fumadores. El cese del consumo de tabaco reduce rápidamente este riesgo; en supervivientes de una MSC seguidos durante 3 años se observó que el 27% de los que continuaban fumando presentaban un nuevo episodio de MSC,



mientras que entre los que dejaban de fumar este porcentaje se reducía al 19%. Esta asociación entre tabaco y MSC probablemente está relacionada con un aumento de la adhesividad y la agregabilidad plaquetarias que facilitan la trombosis coronaria aguda también influyen factores como el estrés.

Otros factores de riesgo: Por otra parte, las alteraciones electrocardiográficas de la conducción y la repolarización, las anomalías en la conducción intraventricular y las ectopias ventriculares suelen asociarse a otras patologías, pero pueden tener un valor predictivo de muerte súbita, en menores de 30 años, y la disminución de la fracción de eyección (<30-40%), también, tiene un valor predictivo muy elevado y aunque suele asociarse a otras patologías de base.

En lo que se refiere a la **incidencia de la muerte súbita**, de forma general tener en cuenta que en el mundo se producen, aproximadamente, unos 6,3 millones de muertes súbitas cada año y dependiendo del intervalo de tiempo aceptado para considerar una muerte como súbita, varía la proporción de fallecimientos que se ajusta a este perfil, y en cierta medida su causa. Así cuando consideramos un intervalo de menos de dos horas para la definición de muerte súbita, esta representa el 12% de los fallecimientos de causa natural y de ellos el 88% son cardíacos.

Si aumentamos el intervalo de tiempo hasta 24 horas, las cifras varían hasta el 32% de los fallecimientos de causa natural y el 75% son cardíacos. En **España** hay estudios en áreas urbanas que cifran la **incidencia de muerte súbita en torno al 10%**, la cifra más baja de los países industrializados. Esto supone unos 9.000 fallecimientos anuales en sujetos comprendidos entre 25 y 74 años.



Una vez analizados los factores de riesgo y la importancia en números absolutos, vamos a analizar cuales son las **causas mas destacadas de la muerte súbita cardiaca**, primero, a nivel mundial (Thiene G, 2001), y posteriormente describiremos las causas más frecuentes en nuestro medio (Suárez-Mier MP, 2002; Rodriguez Font E, 1999; Marrugat J, 1999).

I. Causas globales de muerte súbita cardiaca:

a. Patología de las arterias coronarias

- Ateromatosis coronaria.
- Origen anómalo. Estenosis congénita del ostium coronario.
- Arteria coronaria hipoplásica.
- Embolismo coronario.
- Disección coronaria.
- Arteritis.
- Lesión de arterias intramurales.
- Puentes coronarios.
- Vasoespasmo coronario.

b. Enfermedades miocárdicas

- Miocardiopatía hipertrófica.
- Hipertrofia idiopática del ventrículo izquierdo.
- Cardiopatía Hipertensiva.
- Miocardiopatía dilatada.
- Displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
- Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, miocarditis, amiloidosis.



c. Enfermedades valvulares

- Estenosis aórtica.
- Prolapso mitral.
- Disfunción de válvula protésica.
- Endocarditis infecciosa.
- Tumores: Mixoma, fibroelastoma.

d. Alteraciones del Sistema de Conducción

- Nodo sinusal: enfermedad de vaso pequeño, hemorragia, fibrosis.
- Nodo AV: tumores, fibrosis, calcificación distrófica.
- Displasia de la arteria del nodo AV.
- Haz de His: discontinuidad anatómica congénita o adquirida.
- Síndromes de preexcitación (Wolff-Parkinson-White).

e. Muerte súbita en corazones estructuralmente normales

- Síndrome QT largo.
- Síndrome de Brugada.
- Fibrilación ventricular idiopática familiar.
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.
- Distrofia miotónica.
- Commotio cordis.



II. Dentro de nuestro medio destacar, como causas mas frecuentes de muerte súbita cardiaca:

a. Enfermedad arterial:

Arteriosclerótica: La cardiopatía isquémica, como ya hemos mencionado, se acepta como responsable de al menos el 65% de las muertes súbitas en países industrializados y constituye la primera manifestación de la coronariopatía en la tercera parte de ellos, especialmente entre los pacientes mas jóvenes. La muerte acontece por arritmia ventricular, fundamentalmente taquicardia ventricular y posteriormente fibrilación ventricular. Se acepta que el grado mínimo de enfermedad arterial coronaria que puede asociarse razonablemente a muerte súbita es un área de estenosis del 85% (75 % según otros autores).

Lo más frecuente es encontrar una afectación de los tres vasos pero las lesiones isquémicas derivadas de procesos ateromatosos presentan mayor conflictividad cuando se localizan a nivel de coronaria izquierda (interventricular anterior y circunfleja). De hecho la descendente anterior se ha denominado la arteria de la muerte súbita. Se observan también fenómenos de trombosis coronaria, frecuentemente asociados a disminución de la luz arterial por ateroma. Frecuente también en fisuras de placas o a la rotura de placas pequeñas o en períodos de formación, se desprenden fragmentos y originan una obstrucción distal a la placa.

No arteriosclerótica: Por una parte se ha hablado del espasmo coronario, pero por lo general éste suele asociarse a otras patologías más importantes. Existen otras situaciones asociadas también a muerte súbita, como lesiones ostiales, embolismo arterial (endocarditis), vascularización alterada (enfermedad de los pequeños vasos en los diabéticos), invaginación arterial, disección coronaria o lues, o el origen anómalo de las coronarias, en casos como el origen



en tronco pulmonar, como el nacimiento del tronco coronaria izquierdo en el seno derecho, o el nacimiento de la coronaria derecha del seno izquierdo.

b. Enfermedad valvular:

Estenosis aórtica: Complicación frecuente cuando es severa y en un 5% puede ser el primer síntoma. El mecanismo de muerte súbita esta relacionado con arritmia, pero es de presentación variable y también puede desencadenar fenómenos de taquicardia originada por isquemia debida a insuficiente perfusión subendocárdica por una presión diastólica ventricular izquierda intracavitaria elevada. En definitiva una desproporción entre el crecimiento miocárdico y el desarrollo vascular. La bradicardia suele presentarse en situaciones de calcificación de la válvula que afecta al fascículo de HIS lo que ocasiona bloqueos. Hasta hace poco la causa más frecuente era la estenosis reumática que se ve en estudio necrósico y a veces se acompaña de endocarditis infecciosa sobreañadida. Actualmente es la de origen degenerativo.

Prolapso mitral: Degeneración mixomatosa con prolapso valvular sistólico. Entre 5-7% se presentan con muerte súbita. Es más frecuente en mujeres, de en torno a 40 años, con antecedente de síncope y soplo sistólico. El mecanismo de MS son taquiarritmias ventriculares, ectopias ventriculares y prolongación del intervalo QT. En la autopsia se podrá ver también una elongación de las cuerdas tendinosas con un aspecto de la elasticidad valvular superior a lo normal, junto con degeneración mixomatosa.

Estenosis mitral: En ocasiones pueden presentarse trombos auriculares que obstruyen la entrada al ventrículo o incluso los senos coronarios.

Portadores de prótesis valvulares por disfunción valvular.



c. Enfermedades miocárdicas:

Miocardiópatías: Generalmente se presentan con un cuadro cardíaco asociado, en algunas ocasiones (16%) como primera manifestación.

Hipertrófica: (muchas veces congénita) El mecanismo más frecuente de desencadenamiento de muerte súbita es la fibrilación ventricular. En las 2/3 partes de sujetos menores de 18 años puede ser la primera manifestación. Es frecuente que se asocie a muerte súbita tras actividad física en personas menores de 35 años. Concurren diversos mecanismos: Obstrucción al flujo de salida del ventrículo; dificultad de llenado; compresión de las arterias coronarias; desarrollo de vías de conducción accesorias.

Dilatada: Suelen presentar cuadros de arritmia ventricular. Favorece los fenómenos de reentrada y procesos arrítmicos.

Miocarditis: proceso inflamatorio miocárdico, que en ocasiones puede conducir a una muerte súbita. Idiopática o viral entre otras, son las causas mas frecuentes.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho: Presentan dilatación del ventrículo derecho con escasa masa miocárdica, a menudo fibrosada y sustituida por abundante cantidad de grasa. Suele desencadenar situaciones de inestabilidad eléctrica con procesos de arritmia, con posible fibrilación ventricular y muerte súbita. Es importante el estudio histopatológico donde se ve infiltrado intersticial de tejido graso, hipertrofia o degeneración de las miofibrillas y variable infiltración linfocitaria e histiocitaria.

d. Trastornos del Sistema de conducción:

Wolf-Parkinson-White con vía anómala anterógrada rápida.



e. Muerte súbita en corazones estructuralmente normales:

Son procesos arrítmicos asociados a muerte súbita sin base estructural, como el ***Síndrome QT prolongado*** (congénito o Adquirido asociado al uso de fármacos: antiarrítmicos: en concreto quinidina y más si se asocia a digitalina; procainamida y disopramida Quinina. También a tranquilizantes mayores y antidepresivos tricíclicos o de origen metabólico: Trastornos del Potasio, Calcio, Magnesio. Uso de dietas proteicas líquidas en tratamientos para pérdidas de peso. Estados de desnutrición, anorexia), ***Síndrome de Brugada, Fibrilación Ventricular Idiopática, Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica,***

Una vez descritas las **causas mas frecuentes de muerte súbita cardiaca,** vamos a dividir las **por grupos de edad y frecuencia,** lo que nos aporta una visión más práctica y real de la muerte súbita en nuestro medio:

a. ***En menores de 35 años*** (Morentin B, 2003, 2006; Brugada J, 2001) por orden de frecuencia las causas mas relevantes de muerte súbita son: la miocardiopatía hipertrófica (36%), la anomalía de arterias coronarias (19%), la hipertrofia idiopática de ventrículo izquierdo, la arteria descendente anterior intramiocárdica, la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, la ruptura de aorta, la estenosis aórtica, el síndrome de Marfán con necrosis quística de la media aortita, la enfermedad cardiaca arteriosclerótica por dislipemia homocigótica, post miocarditis, la miocardiopatía dilatada, el prolapso de la válvula mitral, el síndrome de Wolf-Parkinson-White con vía anómala anterógrada rápida, el Síndrome de QT largo, el Síndrome de Brugada, la fibrilación ventricular idiopática y la taquicardia ventricular catecolaminérgica.



b. *En mayores de 35 años* las causas de muerte súbita con mayor relevancia son: la arterioesclerosis coronaria (55%), la miocardiopatía hipertrófica (20%), la miocardiopatía dilatada (10%), la enfermedad valvular, las anomalías del sistema his-purkinje (7,5%), la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (4%), la estenosis aortica y la enfermedad coronaria no arteriosclerótica.

En cuanto a los *mecanismos de producción de la muerte súbita cardiaca*, en la gran mayoría de los casos, es consecuencia de un *proceso arritmico*, fundamentalmente:

Taquicardia ventricular: es el mecanismo mas frecuente, explica el 90% de los casos de muerte súbita, esta taquicardia ventricular degenera en fibrilación ventricular y finalmente asistolia. Este es el mecanismo que explica casi la totalidad de las muertes súbitas asociadas a cardiopatía isquémica y gran parte de las que se dan en el contexto de cardiopatías estructurales. En el 80% de los casos la secuencia es aumento de la ectopia ventricular, que puede producir taquicardia ventricular no sostenida seguida de taquicardia ventricular sostenida y finalmente fibrilación ventricular y asistolia. Este mecanismo no siempre es secuencial por lo tanto no siempre termina en fibrilación ventricular. Otros mecanismos de arritmia menos frecuentes en este grupo son la torsión de puntas o la taquicardia ventricular polimorfa sostenida que pueden generar fibrilación ventricular.

Bradiarritmias: es otro mecanismo importante de arritmias a considerar, destacando los bloqueos auriculo-ventriculares completos o los paros sinoauriculares, que se dan con más frecuencia en pacientes con cardiopatía estructural, especialmente con miocardiopatía dilatada.



Son sustratos morfológicos para la aparición de arritmias la hipertrofia, alteración estructural de las fibras, fibrosis y necrosis miocárdica, presentes en la mayoría de los procesos considerados. Sobre estos factores estructurales inciden factores funcionales transitorios, que actúan como desencadenantes, tales como los trastornos electrolíticos, hemodinámicas o descargas de catecolaminas. Sin embargo, el gran avance de la cardiología molecular esta empezando a descubrir las alteraciones moleculares que intervienen en la génesis de las enfermedades cardiovasculares en general y de las que producen muerte súbita en particular, lo que subraya la influencia de factores genéticos, y siendo este punto el objeto fundamental que ocupara nuestro estudio.

Para finalizar este punto, destacar que con este análisis describimos los datos más relevantes de carácter etiológico y epidemiológico respecto a la muerte súbita en general y particularmente en nuestro medio. *De todas las entidades clínicas descritas analizaremos*, en los puntos siguientes, *aquellas cuya base patológica es de carácter genético*, es decir aquellas cuya etiología ultima se basa en una mutación genética, y con ello nos referiremos a dos grupos de enfermedades: las cardiopatías de origen genético asociadas a muerte súbita *con una base estructural* y las cardiopatías de origen genético asociadas a muerte súbita *sin una base estructural*. A continuación veremos que enfermedades entran a formar parte de cada grupo y como se definen.

3. MUERTE SÚBITA CARDÍACA CON BASE GENÉTICA.

Como ya hemos dicho en el punto anterior vamos a hacer un análisis de aquellas *patologías cardiacas* en las que es relativamente frecuente el manifestarse con un fenómeno de *muerte súbita*, y además en su etiología existe un *factor*



genético, es decir que encontramos mutaciones responsables de la enfermedad en el material genético de las células miocárdicas o en las células que forman parte del sistema de conducción cardíaco, y describiremos las mutaciones más frecuentemente implicadas en cada patología, que suponen fisiopatológicamente dichas mutaciones y como pueden provocar la muerte de un individuo súbitamente.

Para estudiar las enfermedades que nos ocupan nos hemos basado que una **clasificación que divide estas patologías en dos grandes grupos**, que ya hemos mencionado con anterioridad:

❖ **Cardiopatías de origen genético asociadas a muerte súbita con una base estructural**, es decir enfermedades cardíacas donde existe una anomalía anatómica cardíaca que define la enfermedad, generalmente a nivel tanto microscópico como microscópico. En este grupo estudiaremos la ***miocardiopatía hipertrófica y displasia arritmogénica de ventrículo derecho***.

❖ **Cardiopatías de origen genético asociadas a muerte súbita sin una base estructural**: se caracterizan porque las alteraciones se encuentran a nivel molecular, sin que se aprecie lesión alguna en el estudio microscópico y anatomopatológico. Probablemente muchas de las muertes súbitas inexplicadas de los jóvenes (18-20%) pertenezcan a alguna de estas entidades. Las más conocidas y en las que los avances en patología molecular han sido más espectaculares son el ***síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y las taquicardias ventriculares catecolaminérgicas***, y estas son las tres patologías que analizaremos.



Procederemos en cada entidad clínica, primero definiendo la enfermedad que nos ocupa, su epidemiología y que riesgo de MS supone, para luego describir cuales son los criterios diagnósticos de la misma, su tratamiento y las medidas de que disponemos para prevenir la MS, y por ultimo analizar las mutaciones genéticas mas frecuentemente asociadas con dicha patología, su significado fisiopatológico y trascendencia. Pero previamente vamos a analizar algunos fundamentos de biología molecular, y cuales son las técnicas básicas que nos permiten detectar las mutaciones asociadas a estas enfermedades.

3.1. BIOLOGÍA MOLECULAR Y DIGANÓSTICO GENÉTICO.

Antes de proceder un análisis de cada enfermedad, primero recordaremos unos conceptos básicos de biología molecular y a continuación describiremos las distintas técnicas genéticas que se usan, habitualmente, para conocer las mutaciones implicadas en estas patologías. (Alvarez JC 2002, Elles R, 1996, Landegren U, 1996, Korf B. R. 1996, Strachan T, Read AP ,1996, Dracopoli NC, 1994, Andrews LB, 1994, Brock DJH,1993).

3.1.1. BIOLOGÍA MOLECULAR. GENERALIDADES.

Genes y Material Genético.

El ADN lleva una información esencial que determina el orden correcto de los aminoácidos de cada proteína celular. El ADN es además capaz de autoreplicarse, es decir, de dar lugar a nuevas copias de sí mismo, de manera que cuando la célula se divide para originar dos células hijas, ambas adquieren copias iguales del ADN. Esta capacidad de asegurar la transmisión de la especificidad de las proteínas celulares es esencial para la vida y constituye la base de la genética. Los genes son partes de la molécula de ADN que forman los



cromosomas, y que codifican la secuencia de aminoácidos de un polipéptido o proteína. Por tanto, los genes residen en los cromosomas que están localizados en el núcleo de las células y que son los transportadores de la herencia. Cada una de las aproximadamente 10^{13} a 10^{14} células (diez a cien billones) del cuerpo humano contiene el mismo número de cromosomas (46) y, por lo tanto, el mismo número de genes (de unos 70.000 a 100.000).

El contenido total de ADN de una célula se denomina **genoma**, y al conjunto de caracteres genéticos de una especie que éste determina, **genotipo**.

El **gen** es la unidad de la herencia. Un gen es una secuencia o segmento de ADN necesario para la síntesis de ARN funcional, como el ARN de transferencia o el ARN ribosómico. Sin embargo, estos dos tipos de ARN no codifican proteínas, lo cual es hecho por el ARN mensajero. Para ello, la transcripción genera una molécula de ARNm que posteriormente sufrirá traducción en los ribosomas, proceso por el cual se genera una proteína. Muchos genes se encuentran constituidos por regiones codificantes, los **exones**, interrumpidas por regiones no codificantes, los **intrones**, que son eliminadas en el procesamiento del ARN. Aunque en principio, un gen es una entidad estable, está sujeto a la posibilidad de cambios, denominados **mutaciones**. Las mutaciones pueden ser silenciosas, si no producen defectos en las proteínas, o bien pueden causar una alteración en su funcionamiento, o incluso suprimir su expresión, con consecuencias que dependerán del papel de la proteína de que se trate. Las mutaciones se transmiten a las células hijas de modo estable. Las mutaciones individuales pueden dar lugar a alteraciones detectables, o por el contrario, ser necesarias varias mutaciones para afectar la apariencia o características visibles del organismo. Esta apariencia o expresión física de los genes es el **fenotipo**, que es el resultado visible del genotipo.



El genoma humano consiste en moléculas de ADN en forma de doble hélice en la que las dos cadenas están químicamente unidas por enlaces débiles de puentes de hidrógeno. Cada cadena de ADN está constituida por una sucesión lineal de moléculas de desoxirribosa unidas por un grupo fosfato. Unida a cada desoxirribosa hay una base nitrogenada, de las que existen cuatro tipos: dos piridinas, **citocina (C)** y **timina (T)**, y dos purinas, **adenina (A)** y **guanina (G)**. La unidad básica del ADN es el **nucleótido**, constituido por una molécula de desoxirribosa a la que se une un grupo fosfato y una base nitrogenada. La información genética está codificada por la secuencia de bases.

El proceso de replicación o síntesis de las moléculas del ADN constituye una etapa del ciclo de proliferación celular previa a la división de una célula en dos células hijas, o mitosis. Las dos cadenas de ADN se separan y dan lugar a una copia complementaria en un proceso dirigido por la enzima ADN polimerasa. El resultado son dos moléculas idénticas a la parental, cada una de las cuales constituirá el material genético de la progenie.

Regulación de la Expresión Génica.

Aunque parezca sorprendente, sólo una pequeña parte del genoma humano (del 1 al 2%) tiene capacidad codificante, es decir, está constituido por secuencias de ADN que especifican un polipéptido o un RNA funcional. La gran mayoría del ADN es no codificante. La correlación entre la localización relativa de las mutaciones ocurridas en la secuencia de nucleótidos de un gen y la ubicación de los cambios en las cadenas de aminoácidos originados por ese gen, indica la existencia de unas reglas en el traspaso de la información contenida en la secuencia ordenada de las cuatro bases (A,T,G,C) en el ADN, a la de los veinte aminoácidos que construyen las proteínas. Estas reglas constituyen el denominado código genético, en el que tres bases de ADN, es decir un **codón**, codifican un aminoácido.



El hecho de que el ADN se encuentre en el núcleo de las células, mientras que los orgánulos donde se sintetizan las proteínas, los ribosomas, se hallan en el citoplasma, sugiere la existencia de un mecanismo de transferencia física de la información del código genético desde el núcleo hasta el citoplasma. Este mecanismo consiste en la síntesis en el núcleo y a partir del ADN de los genes, de unas moléculas intermediarias denominadas ácidos ribonucleicos (ARNs). Los ARN son sintetizados, en un proceso llamado **transcripción**, a partir de una de las cadenas del ADN de los genes por acción de las enzimas denominadas RNA polimerasas. Estas moléculas de RNA, denominadas RNA mensajeros (RNAm) son transportadas al citoplasma donde la información que contienen en forma de secuencia de bases (A, U, G, C) es traducida a una secuencia específica de aminoácidos durante el proceso de síntesis de proteínas o **traducción**. Por lo tanto, los cambios que ocurran en la secuencia de bases en el ADN de los genes se convertirán primero en alteraciones en la secuencia de bases del RNA, y luego en cambios en la secuencia de aminoácidos de las proteínas, esto ocurrirá si las mutaciones no son corregidas por los mecanismos de reparación.

Todas las células del organismo están sometidas a un riguroso control de su proliferación y diferenciación. Estos procesos están regulados por sustancias denominadas factores de crecimiento y diferenciación. Fenómenos como la apoptosis o muerte celular programada y la senescencia, constituyen mecanismos de regulación complementarios a éstos, contribuyendo al establecimiento de un equilibrio entre la división y la muerte celular por procesos naturales en todos los tejidos. Una notable excepción a este control y equilibrio lo constituyen las células cancerosas que tienen la característica de propagarse indefinidamente en su ubicación normal o de crecer en localizaciones extrañas a su emplazamiento natural, fenómenos derivados de la



pérdida del control de su proliferación o de respuesta a las señales que ordenan su eliminación controlada por apoptosis.

3.1.2. Técnicas de análisis genético: Detección de Mutaciones causantes de enfermedad.

3.1.2.1. Introducción.

En lo que se refiere a técnicas de análisis genético, durante el último cuarto del siglo XX hemos asistido a una importante revolución en Medicina, de manera que, aunque los signos y síntomas que acompañan al proceso nosológico siguen siendo muy importantes para el médico, el conocimiento de las bases moleculares que explican las diferentes entidades se están convirtiendo en imprescindibles para el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Esta revolución se ha acelerado con la caracterización de la secuencia completa del genoma humano, lo que está permitiendo determinar más rápidamente los genes que codifican las proteínas implicadas en la homeostasis de los diferentes sistemas y, por extensión, conocer los genes alterados en la mayoría de las enfermedades hereditarias.

Este mejor conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades está poniendo de manifiesto que algunas entidades que fenotípicamente parecían monogénicas pueden ser consecuencia de alteraciones en genes diferentes; además, se ha comprobado que las mutaciones de un mismo gen pueden producir fenotipos diferentes dependiendo de la localización y el tipo de mutación. Estos hallazgos están planteando la necesidad de realizar diagnósticos no sólo basados en las características fenotípicas de los pacientes, sino en las alteraciones genotípicas.



El estudio genético de las enfermedades hereditarias tiene como objetivo definir el tipo y la localización de la mutación genética asociada con el desarrollo de la enfermedad. Los métodos de detección de mutaciones han ido cambiando en el transcurso de las tres últimas décadas, pudiendo diferenciar dos etapas separadas por la introducción de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las estrategias para el diagnóstico genético las podemos clasificar como directas o indirectas en función de si se detecta o no el gen implicado. En el primer caso podremos realizar el diagnóstico identificando en los pacientes las diferentes mutaciones del gen en cuestión. Desafortunadamente el número de enfermedades producidas por más de un tipo de mutación en un mismo o diferentes genes supera a aquellas que son consecuencia de una única mutación. Ello hace que el diagnóstico directo presente en muchas ocasiones problemas prácticos.

La segunda estrategia es independiente del conocimiento del gen implicado, pues se fundamenta en el estudio de la herencia conjunta de marcadores anónimos y el locus de la enfermedad estudiada. Para este fin, es preciso que el marcador utilizado presente un fuerte ligamento con el locus de interés, además de otras características que lo harán más o menos adecuado para el diagnóstico.

El objetivo de todo proceso de diagnóstico médico es la determinación de la causa de una enfermedad. Normalmente el proceso de diagnóstico afecta a un único individuo, el paciente, y se realiza mediante unos protocolos preestablecidos y estandarizados. El diagnóstico de las enfermedades hereditarias pretende los mismos objetivos que cualquier otro proceso diagnóstico, sin embargo presenta características diferenciadoras muy significativas.



En primer lugar, el resultado de un diagnóstico genético tiene no solo efectos sobre el paciente, sino que todos los individuos emparentados con éste se ven afectados. Así, la unidad de estudio en el diagnóstico genético es la familia y todo proceso de diagnóstico implica un estudio familiar.

En segundo lugar, los protocolos de diagnóstico se desarrollan de forma paralela a la investigación básica y son generalmente poco estandarizados. Los laboratorios de diagnóstico genético tienen por lo general un carácter híbrido, al desarrollar actividades de investigación básica conjuntamente con la aplicación directa de la misma en el ámbito clínico. Frecuentemente el desarrollo de una nueva estrategia diagnóstica es en si misma una línea de investigación básica en la cual está implicada la caracterización de un gen y el espectro de mutaciones que causan la patología en estudio. Esta situación confiere a los laboratorios de diagnóstico genético una gran flexibilidad y adaptación a nuevas estrategias metodológicas que revierten de forma muy positiva en la calidad del servicio.

En tercer lugar, el diagnóstico genético debe dar respuesta en determinadas ocasiones a necesidades clínicas urgentes con una dimensión ético-social importante.

En cuarto lugar, debemos tener en cuenta que una parte importante del diagnóstico genético es probabilístico. Salvo en el caso de la detección directa de la mutación responsable de la patología, el resto de estrategias diagnósticas tienen una mayor o menor componente probabilística. Por ello, los resultados obtenidos y la "calidad" de la información facilitada al paciente y a su familia deben ser matizados en este sentido, adquiriendo gran importancia el **Consejo Genético**, que es la información que se facilita al paciente después del estudio clínico y genético de este, que permite cuantificación de los riesgos del paciente



así como de sus familiares y progenie. Para poder hacer un consejo genético adecuado, es imprescindible tener un diagnóstico de certeza, que no siempre es fácil. Muchas veces requiere un trabajo multidisciplinar y una buena coordinación de profesionales de diversas especialidades médicas.

Finalmente, todo proceso de diagnóstico genético conlleva una precisa caracterización clínica del paciente. El diagnóstico genético tiene, en muchas ocasiones, una clara componente de diagnóstico diferencial en el que se pretende confirmar o contrastar, frente a distintas opciones, la causa de una determinada patología previamente caracterizada clínicamente. En este sentido es imprescindible la colaboración entre el personal clínico y el genetista en la elaboración del historial médico del paciente. (Beudet AL, 1998, Bernstam V,1992)

3.1.2.2. La elección de una estrategia diagnóstica.

En la tabla siguiente se presenta de forma simplificada un cuadro dicotómico para establecer la estrategia diagnóstica más apropiada en función de las características de la patología estudiada.



1	¿Está asociada a una alteración cromosómica?	NO	ir a 2
		SI	Diagnóstico citogenético
2	¿Presenta herencia mendeliana?	NO	Estudios de asociación y factores de riesgo
		SI	ir a 3
3	¿Locus localizado?	NO	Diagnóstico por patrón de segregación
		SI	ir a 4
4	¿Gen identificado?	NO	Diagnóstico Indirecto con marcadores
		SI	ir a 5
5	¿Muchos alelos mutados?		Diagnóstico Indirecto con marcadores
6	¿Un alelo prevalente?		Diagnóstico Directo

Un número importante de patologías genéticas están asociadas a alteraciones en el complemento cromosómico, sobre todo aquellas que se manifiestan de forma sindrómica. Si nuestra patología pertenece a este grupo la estrategia diagnóstica más adecuada será la caracterización cromosómica del paciente y de su familia.



Dicha caracterización consistirá básicamente en la elaboración del cariotipo para el estudio de posibles alteraciones estructurales o numéricas.

Si nuestro caso no pertenece a este grupo, la cuestión que nos debemos plantear es si la patología presenta o no una herencia mendeliana. De tratarse de una patología con herencia multifactorial, como es el caso de numerosas enfermedades con una alta frecuencia en la población, como la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares etc., las únicas aproximaciones diagnósticas son los estudios de asociación y la determinación de factores de riesgo.

Si la patología estudiada presenta una herencia mendeliana definida, deberemos preguntarnos si se ha localizado o no al locus implicado. De no ser así, solo podremos ofrecer un diagnóstico basado en el patrón de segregación. Se trata en este caso de un diagnóstico eminentemente probabilístico y de una baja calidad informativa (Figura 1).

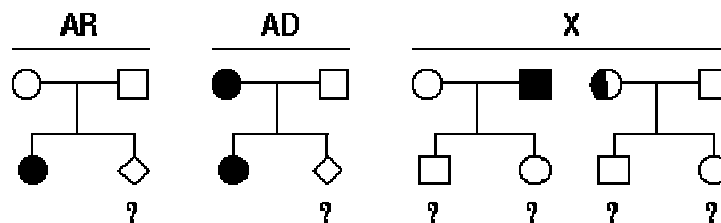


Figura 1.- Si el patrón de herencia es autosómico recesivo (AR), la existencia de un hijo afectado nos indica que los padres son heterocigotos y por lo tanto la probabilidad de que el feto esté afectado será de un 25%. Si el patrón de herencia es autosómico dominante (AD), la probabilidad de que el feto esté afectado será de un 50%. Finalmente si presenta una herencia ligada al cromosoma X (X) y el padre está afectado, todas sus hijas serán heterocigotas (portadoras) y todos sus hijos serán normales; si la madre es portadora, sus hijas tendrán una probabilidad del 50% de ser normales o portadoras y sus hijos una probabilidad del 50% de ser normales o afectados. Si el locus implicado ha sido localizado tenemos dos escenarios posibles en función de que haya sido identificado o no el gen en cuestión. Si el gen no ha sido caracterizado solo podemos realizar una estrategia de diagnóstico indirecta basada en la utilización de marcadores polimórficos próximos al locus. De nuevo se trata de una estrategia probabilística pero en este caso de una alta calidad informativa (Figura 2).



Si el gen ha sido caracterizado y se conoce la mutación o mutaciones responsables de la patología, podemos encontrarnos con dos situaciones: existe una única mutación que causa la enfermedad o su número es muy limitado siendo una de ellas muy prevalente, o bien, existe un gran número de mutaciones distintas que causan la enfermedad y su frecuencia es equitativa.

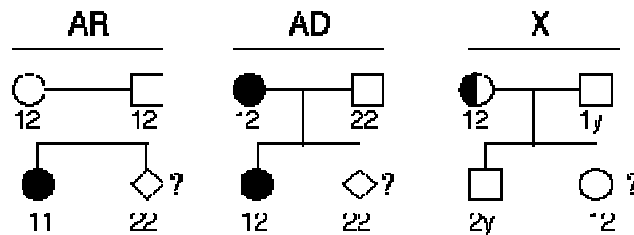


Figura 2.- El diagnóstico de la figura 1 se realiza ahora mediante la utilización de marcadores anónimos íntimamente ligados a cada uno de los loci implicados. En la primera genealogía (AR), el hijo afectado ha heredado de cada progenitor el alelo 1 del polimorfismo junto con el alelo mutante, así pues el feto que ha heredado el alelo 2 de cada padre será homocigoto para el alelo normal de la enfermedad. En la segunda genealogía (AD), el hijo afectado ha heredado de su madre el alelo de la mutación junto con el alelo 1 del polimorfismo, por lo tanto, el feto que ha heredado el alelo 2 de cada progenitor será homocigoto normal. Finalmente, en la genealogía con herencia ligada al cromosoma X, la hija es homocigota para el alelo normal de la enfermedad, dado que su hermano ha heredado de su madre el mismo alelo del polimorfismo y es fenotípicamente normal

En el primer caso, es posible abordar una estrategia de diagnóstico directo mediante la detección de la mutación única o la más prevalente. En el segundo supuesto, la existencia de un número elevado de mutaciones desaconseja un diagnóstico directo siendo mucho más apropiado un diagnóstico indirecto mediante la utilización de marcadores polimórficos.

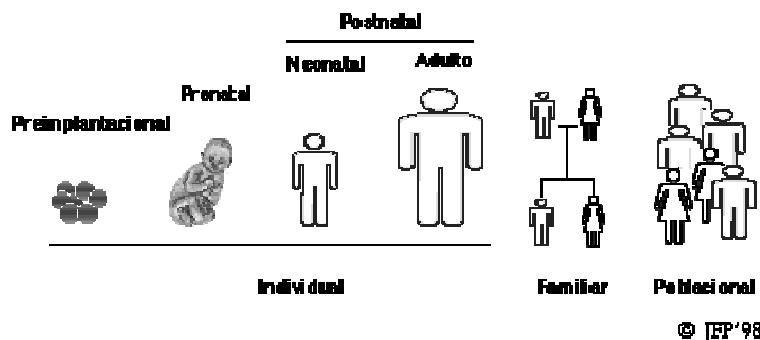


Figura 3. El diagnóstico genético según la etapa del desarrollo y el colectivo analizado



Estas estrategias podrán ser aplicadas en la detección y caracterización de una enfermedad hereditaria en distintas etapas del desarrollo o bien a distintos colectivos de enfermos, definiéndose los distintos tipos de diagnóstico genético (Figura 3). Así por ejemplo, en función de la etapa del desarrollo del individuo analizado tendremos un diagnóstico preimplantacional, cuando se analiza el genotipo en las primeras etapas embrionarias con el objeto de detectar una determinada alteración genética, un diagnóstico prenatal cuando el genotipo es analizado durante las primeras semanas de desarrollo fetal, un diagnóstico postnatal cuando el genotipo se determina después del nacimiento, normalmente durante los primeros días después del parto (neonatal) o en períodos posteriores de la infancia o de adulto. Así mismo podemos referirnos a un diagnóstico individual, familiar o poblacional según sea el colectivo estudiado.

3.1.2.3. Análisis del patrón de segregación.

La aproximación más simple que podemos hacer en el diagnóstico de una enfermedad hereditaria es el estudio de su patrón de herencia. Como hemos visto anteriormente, ésta será la única aproximación diagnóstica en muchas de las enfermedades hereditarias todavía no caracterizadas. Sin embargo no solo en este caso será preciso el estudio del patrón de herencia sino que este será una etapa imprescindible en todo diagnóstico genético, sea cual sea la estrategia utilizada.

Los patrones mendelianos clásicamente definidos no son siempre tan diáfanos y transparentes cuando se analizan en genealogías humanas. Para empezar, el número de descendientes que podemos estudiar en una familia es, por lo general, muy reducido y ello dificulta en muchas ocasiones el establecimiento de un patrón de herencia concreto.



Por otra parte diversos factores pueden alterar o modificar la presentación del fenotipo en los miembros de una familia y enmascarar un determinado patrón de herencia. Discutiremos a continuación algunos de estos factores.

Variabilidad en la manifestación clínica.

La manifestación clínica de una enfermedad hereditaria presenta, en la mayoría de los casos, una gran variabilidad que dificulta el establecimiento del patrón de herencia. Un carácter presenta **expresividad** variable cuando su manifestación clínica es heterogénea entre individuos afectados. La expresividad no debe confundirse con la **penetrancia** del carácter. Un carácter será penetrante cuando todos los individuos portadores del alelo mutado manifiestan el carácter en uno u otro grado de expresividad. En caso contrario, cuando individuos portadores del alelo mutado no manifiestan el carácter, diremos que este es no penetrante (Figura 4).

Las razones que justifican la baja penetrancia de un carácter son en muchas ocasiones desconocidas. Puede tratarse de una caracterización clínica incompleta, o bien ser el resultado del efecto de factores ambientales o genéticos que impiden la manifestación del carácter en el individuo en cuestión. Así mismo, la penetrancia puede variar en función de la edad del individuo portador del alelo mutado. Este es el caso de las enfermedades de manifestación tardía como la poliquistosis renal del adulto o la enfermedad de Huntington.

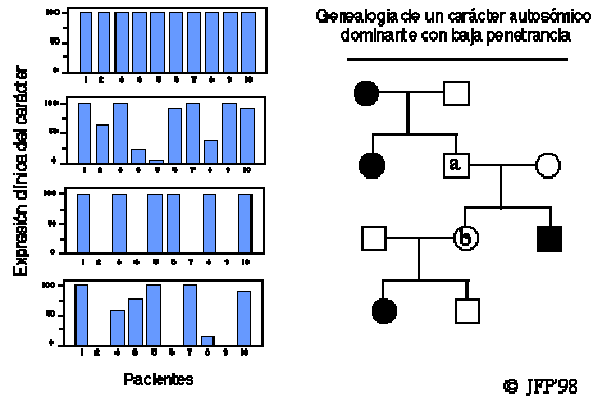


Figura 4. Penetrancia y expresividad. En el histograma de la izquierda se representan en el eje de las ordenadas valores arbitrarios de la expresión de distintos caracteres y en las abscisas distintos individuos que presentan el alelo correspondiente al mismo. De arriba a abajo, el primer histograma se corresponde con un carácter que se manifiesta y expresa por igual en todos los individuos, es decir, un carácter penetrante con expresividad constante. El segundo histograma hace referencia a un carácter que se manifiesta en todos los individuos pero su grado de expresión es variable, es decir, un carácter penetrante con expresividad variable. En el tercer histograma se presenta un carácter que no se manifiesta en todos los individuos (en 4 de 10 no hay manifestación del carácter), pero cuando se expresa lo hace por igual en todos ellos, es decir un carácter con baja penetrancia (60%) y expresividad constante. Finalmente el cuarto histograma se refiere a un carácter que no se manifiesta en todos los individuos (en 3 de 10 no lo hace) y con un grado de expresión variable, es decir un carácter con baja penetrancia (70%) y expresividad variable. En la genealogía de la derecha se presenta una familia en la que se está heredando un carácter autosómico dominante. El fenotipo normal de los individuos "a" y "b" y la aparición del carácter en la descendencia de ambos, nos indica que se trata de un carácter con baja penetrancia.

Variabilidad en la base genética de la patología.

Cuando se analiza un patrón de herencia, se suele simplificar al considerar el modelo de un gen que causa un efecto fenotípico. Desafortunadamente la situación real es mucho más compleja. En numerosas ocasiones la alteración en un determinado gen produce **efectos pleiotrópicos** dando lugar a alteraciones fenotípicas en distintos tejidos, órganos o sistemas. Así mismo, una determinada manifestación fenotípica presenta heterogeneidad genética cuando puede producirse por alteraciones en distintos genes (**heterogeneidad de locus o génica**) o distintas mutaciones de un mismo gen (**heterogeneidad alélica**). Ambas situaciones dificultan el establecimiento de un patrón de herencia.

Como puede verse en la genealogía de la Figura 5, la descendencia de individuos normales de dos progenitores albinos contradice el patrón de herencia recesivo. Sin embargo, la consideración de heterogeneidad génica para dicho carácter, según la cual mutaciones en homocigosis de los loci A y B pueden dar lugar a albinismo, explican esta genealogía bajo dicho patrón de herencia.

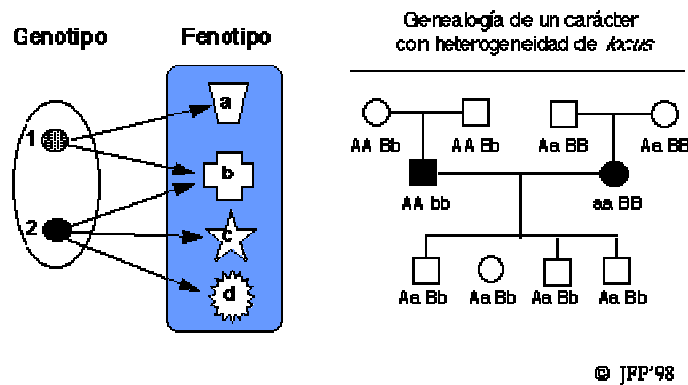


Figura 5.- La base genética de una enfermedad presenta en numerosas ocasiones heterogeneidad. En el esquema de la izquierda se indica que los loci 1 y 2 tienen efectos pleiotrópicos al dar lugar a distintas manifestaciones fenotípicas. Así mismo, el carácter "b" presenta heterogeneidad genética, pues su manifestación puede producirse tanto por alteraciones en el locus 1 como en el 2. A la derecha se presenta una genealogía en la que se hereda el carácter albinismo (autosómico recesivo).

Variabilidad en la expresión génica.

Diversos procesos epigenéticos pueden alterar la expresión de un carácter y por ello modificar el patrón de herencia observado. El modelo mendeliano asume que la manifestación fenotípica de un carácter autosómico es independiente del origen materno o paterno del alelo heredado. Dicho principio, como tantos otros, no puede generalizarse de acuerdo con la información actualmente disponible sobre la impronta del genoma. Dicho fenómeno se refiere al hecho de que en determinados genes un mismo alelo presenta una actividad génica distinta según sea heredado por la línea materna o paterna.



La naturaleza molecular de la impronta es en muchos aspectos desconocida, aunque parece estar relacionada con el grado de metilación del ADN.

Otro proceso capaz de alterar la expresión génica, en este caso de genes localizados en el cromosoma X, es el fenómeno de inactivación de dicho cromosoma que se presenta en el sexo femenino.

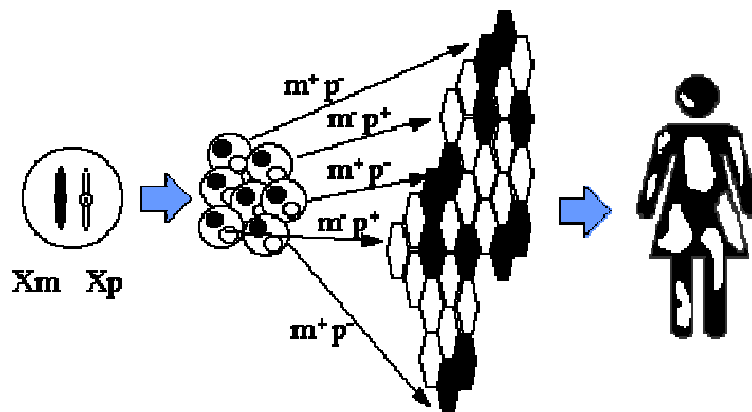


Figura 6. Inactivación del cromosoma X. Durante las primeras etapas del desarrollo embrionario se inactivan de forma aleatoria el cromosoma X de origen materno (p+m⁻) o paterno (p⁻ m⁺). Dicha inactivación se mantiene en todo el linaje de cada una de las células. El resultado final es un mosaico de expresión en el cual cada tejido u órgano expresará los alelos situados en el cromosoma X no inactivado.

Hombres y mujeres difieren en el número de cromosomas X. Así, el hombre presenta una sola copia de dicho cromosoma mientras que la mujer presenta dos copias. Con el objeto de compensar la dosis de expresión de los genes localizados en el cromosoma X, durante las primeras fases del desarrollo embrionario de un cigoto femenino se inactiva de forma aleatoria el cromosoma X de origen materno o de origen paterno. Dicha inactivación no comporta ningún cambio irreversible en el ADN sino que tan solo afecta a la expresión de los genes localizados en dicho cromosoma.



El resultado es tal, que la mujer es un mosaico de expresión de los genes localizados en el cromosoma X (Figura 6) Una consecuencia directa del fenómeno de inactivación del cromosoma X es que una mujer heterocigota para una mutación en el cromosoma X, manifestará el alelo mutante en aquellas células en las que se haya inactivado el cromosoma con el alelo normal, independientemente de que dicho alelo sea dominante o recesivo.

Casos esporádicos.

El nacimiento de un individuo afectado de una patología hereditaria en una familia en la que dicha patología no ha sido detectada previamente, genera serias dificultades en el momento de establecer el patrón de herencia.

En primer lugar, puede tratarse de un carácter recesivo y que ambos padres sean heterocigotos y por lo tanto asintomáticos, o bien, de un caso de mutación de novo producida en la línea germinal de uno de los padres que se manifiesta en el hijo afectado. Es obvio que el escenario es distinto en uno u otro caso. En la primera hipótesis se trataría de un carácter con un riesgo de recurrencia del 25%, mientras que en el segundo caso el riesgo de recurrencia dependería del número de gametos mutados presentes en el progenitor y por lo general sería mucho menor que el 25%.

La mutación de novo puede afectar a la línea germinal o a la línea somática. En el primer caso, el individuo en cuestión no manifestará la enfermedad pero transmitirá a su descendencia el alelo mutado. En el segundo caso, el individuo manifestará la enfermedad pero no la transmitirá a su descendencia. En este último caso, el grado de manifestación dependerá del número de células somáticas afectadas y del tipo de mutación.



Las mutaciones de novo o espontáneas son eventos poco frecuentes, sin embargo determinados genes presentan frecuencias de mutación significativamente altas, bien porque se trata de genes grandes que ocupan cientos de kilobases y en los cuales es más probable un evento mutacional, bien porque estén localizados en regiones hipermutables o "puntos calientes" del genoma. La incidencia de mutaciones de novo es importante en patologías con una herencia dominante como son la osteogénesis imperfecta o la acondroplasia.

3.1.2.4. El diagnóstico molecular.

Sin duda alguna, la aplicación en genética humana de la tecnología del ADN recombinante y de los métodos de amplificación enzimática de ácidos nucleicos han supuesto una auténtica revolución metodológica. Paralelamente a este desarrollo tecnológico, el aislamiento y la caracterización de un número cada vez mayor de loci polimórficos (loci con distintas posibilidades alélicas) repartidos a lo largo de todo el genoma humano ha permitido la aplicación del análisis genético en la especie humana y con ello la caracterización de un importante número de genes implicados en patologías. Gracias a la estrecha relación entre la ciencia básica y su aplicación clínica en el ámbito de la genética humana, dichos avances han sido transferidos de forma casi instantánea de los equipos de investigación básica a los servicios de diagnóstico genético.

El diagnóstico molecular pretende la caracterización, con la mayor precisión posible, del genotipo de un individuo. Dicha caracterización la podemos realizar mediante dos aproximaciones básicas:



- A. El *diagnóstico directo*, mediante la detección del cambio producido a nivel del ADN.
- B. El *diagnóstico indirecto*, mediante el estudio de la cosegregación del carácter estudiado y marcadores polimórficos íntimamente ligados a éste.

A. El diagnóstico directo.

El máximo nivel de precisión del diagnóstico directo se obtiene con la *secuenciación de los nucleótidos correspondientes al locus mutado*, sin embargo la aplicación de esta estrategia diagnóstica de forma generalizada es por el momento inviable (Landegren U, 1996).

Por lo general el diagnóstico directo de una mutación se realiza mediante el estudio de los cambios que ésta produce en la estructura primaria (secuencia), en las propiedades físico-químicas de la molécula de ADN o bien en los cambios que se presentan en el producto génico.

Básicamente podemos distinguir cuatro *tipos de cambios o mutaciones del ADN*:

1. Cambios de nucleótidos. Una base es substituida por otra distinta. Existen dos tipos de cambios, las transversiones (una purina (A o G) por una pirimidina (C o T)) y las transiciones (una pirimidina por una pirimidina o una purina por una purina).

2. Pequeñas delecciones o inserciones. Un número reducido de nucleótidos se pierden o insertan, alterando la secuencia y tamaño de la molécula de ADN.



3. Grandes reorganizaciones. Ganancias, pérdidas o reorganizaciones de grandes fragmentos de ADN.

4. Mutaciones dinámicas. Repetición inestable de oligonucleótidos en distintas regiones de un gen.

Los cambios de nucleótidos y las pequeñas deleciones o inserciones alteran la estructura primaria del ADN y pueden dar lugar a variaciones del tamaño de la molécula o bien, como veremos más adelante, pérdidas o ganancias de dianas de restricción. Así mismo la molécula mutada puede presentar variaciones en sus propiedades fisico-químicas que alteren su movilidad electroforética o sus propiedades de apareamiento complementario. Las grandes reorganizaciones y las mutaciones dinámicas provocan generalmente variaciones en el tamaño de la molécula de ADN. Finalmente, las mutaciones pueden ser detectadas en el producto génico cuando estas dan lugar a mensajeros inestables o de tamaño distinto o bien a proteínas truncadas.

Herramientas y metodologías para la detección de mutaciones.

Las técnicas y protocolos utilizados en el diagnóstico molecular se circunscriben en el ámbito de la biología molecular básica. No estamos hablando de una tecnología excesivamente compleja y de hecho cualquier laboratorio de biología molecular está capacitado técnicamente para llevar a cabo este tipo de análisis.



El punto de partida será tomar una muestra a partir de la cual podemos obtener el ADN para hacer el estudio genético de las patologías que nos ocupan, en primer lugar por ser la menos agresiva podemos tomar con un hisopo células de descamación de la mucosa bucal, de la cara interna de la mejilla, siempre dejando secar el hisopo para que las enzimas bacterianas no degraden el ADN, otra opción sería una muestra de sangre.

Una vez obtenida la muestra, el **estudio de ADN se hace en cuatro fases** básicas y comunes a todos los laboratorios de diagnóstico molecular, que son:

- 1. Extracción del ADN.*
- 2. Cuantificación del ADN.*
- 3. Amplificación del ADN.*
- 4. Detección del producto amplificado o tiraje.*

1. Extracción del ADN.

Consiste en separar la molécula de ADN del resto de componentes celulares. Se trata de un paso fundamental en el análisis genético, pues el éxito del estudio puede verse afectado en gran medida si no se realiza un buen aislamiento de la molécula. Existen diversos procedimientos de extracción, que deben cumplir con la doble misión de extraer y purificar el ADN. Los dos métodos más usados son:

a. Extracción orgánica. Compuesta por una muestra básicamente de fenol y cloroformo con iso-amil-alcohol y posterior “precipitación” (acumulación de ADN libre en cloroformo en un punto determinado) del material genético con etanol o por filtración con unos microfiltros del tipo Centricon o Microcon.



b. Extracción con Chelex. El Chelex es una resina iónica captadora de iones, en concentraciones del 5% al 20% de Chelex-100 es capaz de depurar suficientemente la gran mayoría de las muestras, dejándolas aptas para su estudio posterior, especialmente útil en casos de amplificación con PCR.

c. Extracción mediante kit comerciales de extracción de ADN, donde obtenemos de forma rápida una alta concentración de ADN de alta calidad.

2. Cuantificación de ADN.

Una vez que hemos finalizado la extracción del ADN, en mayor o menor cantidad, mas o menos purificado, se realiza la cuantificación para saber qué cantidad de ADN hemos logrado aislar y, cuando se puede, cual es la calidad. Existen distintas técnicas de cuantificación, como es el slot-blot, que permite detectar cantidades muy pequeñas de ADN, cuando se trabaja con cantidades mayores, y dependiendo de cada laboratorio, se pueden emplear cuantificaciones con geles de agarosa teñidos con sustancias como e bromuro de etidio, que paralelamente a la cuantificación ofrece información sobre la calidad del ADN antes de proceder al estudio. Dentro de las técnicas más usadas se encuentra también las técnicas espectrofotométricas y la PCR cuantitativa.

3. Amplificación de ADN.

Consiste en copiar muchas veces el fragmento concreto de ADN que queremos estudiar para obtener una cantidad adecuada que nos permita su detección. Este proceso se denomina **PCR (polymerase chain reaction)**. Debido a la gran importancia que ha supuesto en la genética la **PCR**, vamos a analizar con detalle dicha técnica.



La reacción en cadena de la polimerasa permite amplificar más de un millón de veces un ADN obtenido a partir de una región seleccionada del genoma, siempre y cuando se conozca una parte de su secuencia de nucleótidos. Esta técnica fue ideada en 1989 por Kary B. Mullis que obtuvo el premio Nobel de Química en 1993 por dicho invento.

Para la PCR se utilizan dos oligonucleótidos sintéticos de unos 15-20 nucleótidos que son complementarios a las zonas flanqueantes de la región que se quiere amplificar. Estos oligonucleótidos (habitualmente conocidos por su nombre en inglés, "primers") actúan como cebadores para la síntesis in vitro de ADN la cual está habitualmente catalizada por una enzima llamada Taq polimerasa. Dicha enzima se aísla de una bacteria termófila, denominada *Thermus Aquaticus*, que es capaz de crecer a temperaturas elevadas (79 - 85 ° C). A esta temperatura dicha enzima es capaz de mantener una media de extensión de más de 60 nucleótidos por segundo en regiones ricas en uniones G-C. La temperatura optima a la que actúa la Taq polimerasa permite el uso de elevadas temperaturas para la unión de los primers y para la extensión, de esta manera se aumenta el nivel de exigencia de la reacción y se reduce la extensión de los primers unidos inespecíficamente al ADN.

La reacción se lleva a cabo en una serie **de ciclos cada uno de los cuales incluye tres fases o pasos:**

Desnaturalización: Para que comience la reacción es necesario que el ADN molde se encuentre en forma de cadena sencilla. Esto se consigue aplicando temperaturas de 90 a 95°C que producen la rotura de los puentes de hidrógeno intercatenarios y por lo tanto la separación de ambas cadenas. Para conseguir la completa separación de las hebras de toda la muestra esta temperatura debe mantenerse unos minutos.



Si el ADN solo se desnaturaliza parcialmente éste tenderá a renaturalizarse rápidamente, evitando así una eficiente hibridación de los primers y una posterior extensión.

Hibridación: Esta fase se denomina también fase de “annealing” o de emparejamiento. Una vez que el ADN está desnaturalizado se disminuye la temperatura hasta un rango comprendido entre los 40 y los 60°C para que se pueda producir la unión de los primers a las secuencias flanqueantes del fragmento que se va a amplificar. La temperatura de fusión o annealing (T_m , “melting temperature”) depende de varios factores y es relativamente específica para cada primer. La longitud de los primers y la secuencia son críticas en la designación de los parámetros de una amplificación, una fórmula simple para calcular la T_m es la siguiente:

$$T_m = 4(G+C) + 2(A+T).$$

No obstante, cada primer exige una serie de estudios experimentales para determinar su temperatura de annealing específica ya que si la temperatura es muy baja la unión se hará de forma inespecífica y si es muy alta no se producirá una unión completa.

Extensión: Durante este paso la Taq polimerasa incorpora nucleótidos en el extremo 3' del primer utilizando como molde la cadena de ADN previamente desnaturalizada. La temperatura a la que se lleva a cabo este paso suele ser de 72°C ya que es la temperatura a la que la Taq polimerasa alcanza su máxima actividad. Normalmente una extensión de 20 segundos es suficiente para fragmentos menores de 500 pb, y 40 segundos para fragmentos por encima de 1.2Kb.



Un factor importante en el transcurso de las diferentes fases es el tiempo de rampa. Este se define como el tiempo invertido en pasar de una temperatura a otra y depende del diseño y de las características del aparato donde se realiza automáticamente este proceso, el termociclador. En las nuevas generaciones de termocicladores este factor se ha ido optimizando para hacerlo mínimo.

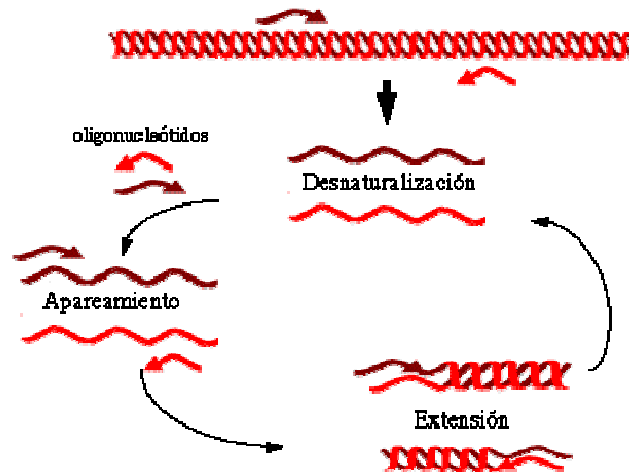


Figura 7. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Componentes de la PCR

Buffer de amplificación: Los buffer de PCR que se utilizan normalmente contienen KCl, Tris y MgCl₂. El MgCl₂ es el componente que más influye en la especificidad y rendimiento de la reacción ya que los iones Mg²⁺ son necesarios para la actividad de la Taq polimerasa, es decir, actúan como cofactores de la polimerasa.

La concentración óptima de MgCl₂ está en torno a 1.5 mM si se emplean concentraciones de 200 mM de cada uno de los dNTPs. No obstante, a veces es necesario probar con diferentes cantidades de Mg ya que un exceso del mismo origina una acumulación de productos inespecíficos y una cantidad insuficiente hace que disminuya el rendimiento de la amplificación.



Primers: A la hora de elegir unos primers para amplificar un determinado fragmento de ADN hay una serie de reglas a seguir:

-La longitud de cada uno de los primers debe estar comprendida entre 18 y 24 bases ya que se ha comprobado que primers de mayor longitud (30-35 bases) no aumentan el rendimiento y los primers cortos carecen de suficiente especificidad.

-Ambos primers deben tener una T_m similar (como mucho la diferencia entre ambas temperatura debe ser de 5°C).

La relación bases púricas: bases pirimidínicas debe ser 1:1 (o como mucho 40-60%).

-La secuencia de los primers debe comenzar y terminar con 1-2 bases púricas.

-Para evitar la formación de dímeros de primers es necesario comprobar que los primers no contengan secuencias complementarias entre sí.

Los dímeros de primers consisten en fragmentos de doble cadena cuya longitud es muy próxima a la de la suma de los primers y se producen cuando un primer es extendido a continuación del otro. El mecanismo exacto por el que se forman estos dímeros no está completamente determinado. La observación de que primers con los extremos 3' complementarios favorecen su formación sugiere que el paso inicial se debe a interacciones transitorias que aproximan los extremos complementarios. Algunas polimerasas, incluida la Taq, han mostrado una débil actividad polimerizadora no dirigida por un ADN patrón, la cual puede unir nucleótidos adicionales al doble extremo apareado.



Si esta actividad puede producirse sobre una hebra sencilla de oligonucleótidos, resultaría una buena oportunidad para que la extensión formara un corto solapamiento en el extremo 3' con el otro primer, suficiente para promover la formación del dímero.

Desoxinucleótidos trifosfatos. Las concentraciones de dNTPs que suelen usarse están en torno a 200 μ M para cada uno de ellos. En un volumen de reacción de 25 μ l con esta concentración de dNTPs se sintetizarían entre 6-6.5 μ g de ADN. La concentración de dNTPs y de $MgCl_2$ va relacionadas ya que el Mg se une a los dNTPs con lo que concentraciones elevadas de dNTPs inhibirían la reacción al no tener la Taq polimerasa suficiente Mg como para incorporar dNTPs. Para una concentración de 200 μ M de cada dNTP se suele añadir $MgCl_2$ a una concentración de 1.5 mM.

Taq-polimerasa: Las cantidades óptimas de Taq polimerasa necesarias para la síntesis de ADN están alrededor de 2 unidades en 25 μ l de volumen final de reacción. La actividad de este enzima se ve influenciada por la concentración de dNTPs, de Mg^{2+} y de algunos iones monovalentes de manera que concentraciones elevadas de los mismos inhiben dicha actividad.

Por otro lado, pequeñas concentraciones de KCl estimulan la actividad sintética de la Taq en un 50-60% con un máximo aparente cuando su concentración es de 50 mM. Existen algunos datos relacionados con la influencia de ciertos reactivos que se emplean antes de la amplificación y que alteran la actividad de la Taq. Por ejemplo concentraciones 1M de urea estimulan la actividad, el SDS a bajas concentraciones que la inhibe al igual que concentraciones mayores del 10% de etanol.



Adn molde o "template": Es el ADN del cual queremos copiar un determinado fragmento, es, por tanto, el ADN que la Taq polimerasa utiliza como molde para la síntesis de nuevas cadenas polinucleotídicas. La cantidad de ADN necesaria para la PCR depende de varios factores:

Del marcador que se va a amplificar: hay marcadores cuyos primers son más específicos o bien cuyas condiciones de amplificación están mejor optimizadas que las de otros. Por esta razón puede darse el caso de que cierta cantidad de ADN (sobre todo cuando jugamos con cantidades mínimas) amplifique para unos marcadores pero no para otros. Por ello, cuando en un laboratorio se va a utilizar un nuevo marcador es necesario hacer un estudio de validación en él que se incluye un estudio de sensibilidad.

De dicho estudio de sensibilidad puede sacarse como conclusión cuál es la mínima cantidad de ADN que amplifica en condiciones estándar.

Calidad del ADN: Cuando se trabaja con ADN cuya calidad es óptima no suele haber problemas en la amplificación y cantidades del mismo por encima e incluso por debajo de los 5 ng rinden buenos resultados.

Adyuvantes de la PCR.

Son elementos que mejoran el rendimiento y la especificidad de la PCR. Aunque algunos autores han recomendado el uso del DMSO y del glicerol, el adyuvante más extendido y utilizado es el BSA. A concentraciones por encima de 0.8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ el BSA incrementa la eficiencia de la PCR ya actúa como una proteína captadora de iones que pueden ser inhibidores de la Taq polimerasa.



La PCR ofrece una serie de ventajas, frente al uso de las técnicas de análisis genético utilizadas con anterioridad, como son:

-Su capacidad para obtener resultados en casos en los que la cantidad de ADN es mínima o en casos en los que el ADN esté parcialmente degradado.

-Genera en un espacio corto de tiempo un elevado número de copias de la secuencia de ADN que es objeto de estudio, lo cual permite utilizar técnicas de visualización más sencillas y rápidas que el uso de sondas marcadas radioactivamente.

-Permite la determinación y agrupación alélica en clases discretas, lo que facilita la elaboración de bases de datos al ser la estandarización inmediata y posibilitar la aplicación de métodos bioestadísticos y programas elaborados.

4. Detección del producto amplificado o tiraje.

Esta es la fase fina del análisis molecular y es la que nos permite caracterizar y clasificar los fragmentos de ADN estudiados, detectando de esta manera si las mutaciones estudiadas están o no presentes en los genes del enfermo.

Una vez amplificado el ADN, los fragmentos resultantes son separados en función de su tamaño por medio de un proceso de *electroforesis*.

Básicamente, la electroforesis es un proceso físico mediante el cual partículas cargadas migran a través de un determinado soporte cuando son sometidas a la fuerza de un campo eléctrico.



El ADN, debido a la presencia de grupos fosfato, tiene carga negativa, por lo que, dentro de un campo eléctrico, tenderá a moverse hacia el polo positivo o ánodo. Todos los fragmentos de ADN migrarán hacia el ánodo, pero los fragmentos más pequeños lo harán de manera más rápida que los de mayor tamaño.

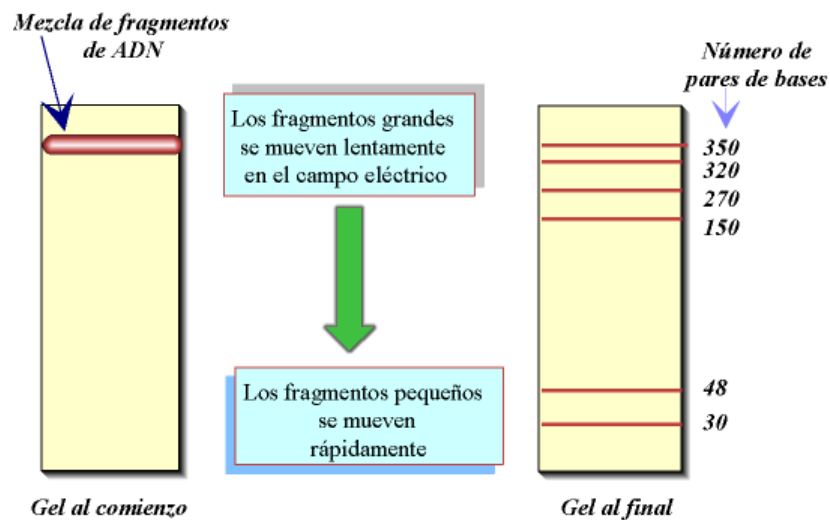


Figura 8. En este dibujo-esquema se representa cómo los fragmentos de ADN migran a través de un determinado soporte en función de su tamaño cuando son sometidos a un campo eléctrico.

Existen diferentes métodos de electroforesis en función del medio en el que se lleve a cabo la separación. Los más utilizados actualmente en Genética Forense son tres:

- Electroforesis en geles de agarosa.
- Electroforesis en geles de acrilamida.
- Electroforesis capilar.

A continuación veremos con detalle cada uno de ellos.



Electroforesis en geles de agarosa. En este caso el medio de separación es la agarosa (al igual que para cuantificar el ADN), la única diferencia es que, en el proceso de electroforesis, tras la PCR lo que se mide no es la cantidad de ADN total, sino el tamaño del fragmento de ADN de interés. Para ello es necesario colocar en el mismo gel una mezcla de fragmentos de ADN de tamaño conocido (estándar), los cuales sirven como referencia de peso molecular. Además, en este caso se suele utilizar una agarosa a una concentración mayor que para la cuantificación ya que los fragmentos amplificados son de menor tamaño que el ADN total. La concentración de agarosa en este tipo de geles suele estar comprendida entre un 1,5 y un 2,5 %.El inconveniente de este tipo de electroforesis es la baja resolución ya que no permite diferenciar entre fragmentos que difieran en pocas pares de bases. Actualmente, en la mayoría de los laboratorios, debido a la rapidez y sencillez, ha quedado relegado como método de chequeo o comprobación de un resultado positivo o negativo de amplificación.

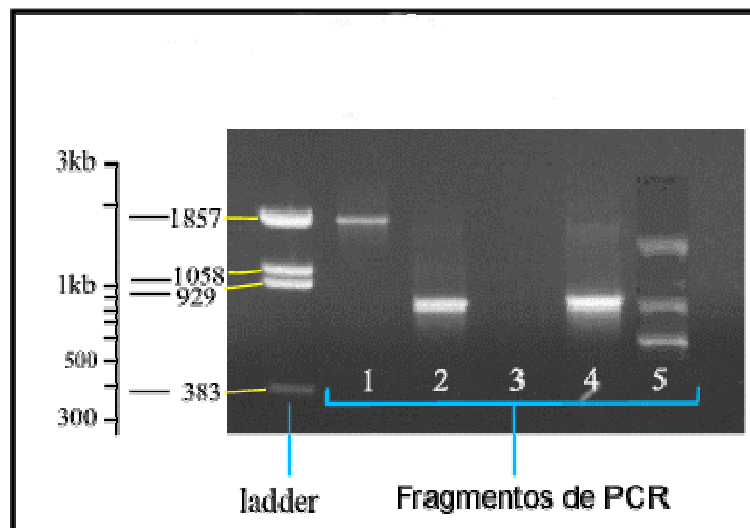


Figura 9. Resultado de una electroforesis de productos de PCR en gel de agarosa. En la primera fila se ha colocado un ladder (escala alélica) que es una muestra constituida por fragmentos de ADN de tamaño conocido. En resto de filas se han colocado muestras de ADN amplificadas para diferentes marcadores de ADN. Por comparación con el ladder podemos ver cómo el fragmento de la calle 1 tendría un tamaño aproximado de 1857 pares de bases.



Electroforesis en geles de acrilamida. Es una técnica accesible a cualquier laboratorio básico de Genética. Al igual que en los geles de agarosa, cuando se genera un campo eléctrico en el gel, los fragmentos se desplazan a través de los poros del gel hacia un electrodo (los fragmentos de DNA, con carga negativa, migran hacia el electrodo positivo o ánodo).

La ventaja que presenta este sistema frente a la electroforesis en geles de agarosa es que el tamaño de poro originado por la acrilamida permite la separación de fragmentos de ADN que difieren hasta en nucleótido de longitud. Por tanto, a la hora de tipar alelos en identificación genética ésta técnica es mucho más sensible y su poder de resolución es mucho mayor que el de los geles de agarosa.

Una vez realizada la electroforesis la visualización se realiza mediante tinción con nitrato de plata, este reactivo se une específicamente al ADN de manera que, al final del proceso lo que se observan son 1 o 2 bandas (depende de que el individuo sea homocigoto o heterocigoto) de color marrón oscuro.

La principal ventaja que presenta este sistema es que se trata de una técnica sencilla y que no requiere un equipamiento muy costoso.

Una vez realizado todo el proceso los resultados son visualizados tal y como se muestra en la figura 10:

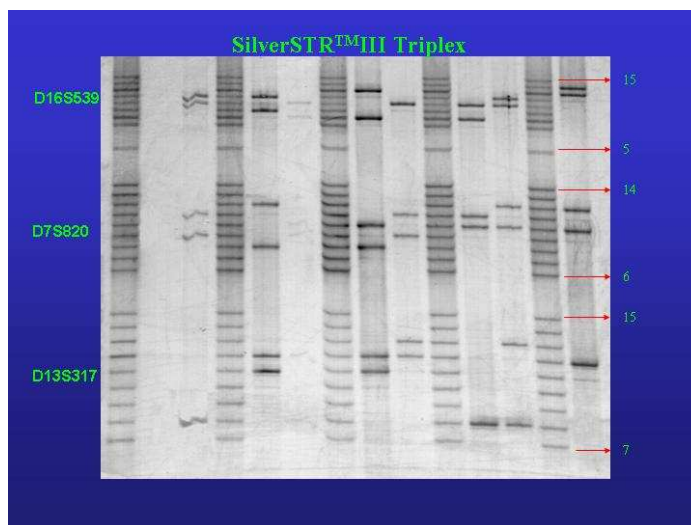


Figura 10.



Electroforesis Capilar. La electroforesis capilar (normalmente representada por su acrónimo en inglés, CE) es un método alternativo para la separación de fragmentos y obtención de secuencias de ADN que suple, en parte, los inconvenientes de los sistemas convencionales. En este caso el soporte o medio de separación es un polímero incluido en un capilar de silica de unos 50 μm y de longitud variable lo cual hace que la cantidad de calor generado sea menor y que puedan aplicarse voltajes mayores.

La gran ventaja en cuanto a rapidez de la técnica se debe a que la preparación del gel y la carga de muestras se hacen de manera automática.

Por otro lado, se consigue una mayor sensibilidad, al poderse obtener resultados interpretables en los casos en los que el número de copias obtenidas por PCR es bastante bajo, y aumenta la capacidad para diferenciar alelos que se distinguen en un par de bases.

Además, los resultados obtenidos son analizados por un software evitándose así problemas de interpretación y permitiendo que éstos queden almacenados para posibles futuros análisis.

Para que pueda llevarse a cabo el análisis por electroforesis capilar es necesario que el ADN sea amplificado utilizando un par de primers o más (en el caso de los multiplex) marcados en el extremo 5' con unas moléculas llamadas fluorocromos los cuales emiten fluorescencia a diferentes longitudes de onda cuando son excitados por láser.

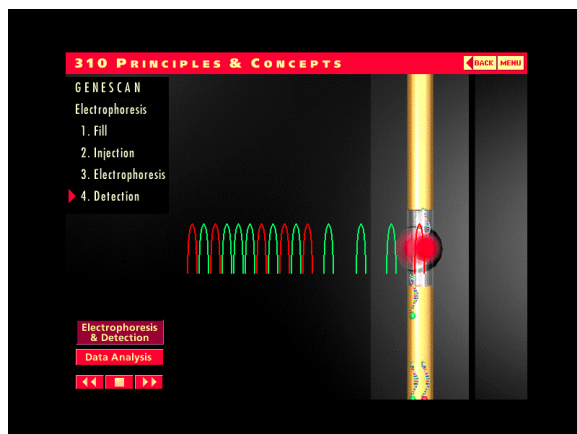


Figura 11. Esquema del proceso de emisión de fluorescencia de los fluorocromos al pasar por la ventana del capilar y ser excitados por el láser



Además, se necesita disponer de un analizador genético, que es un equipo preparado para llevar a cabo la electroforesis y que lleva acoplado un equipo informático con los programas necesarios para la recogida de datos e interpretación de los mismos. En el mercado existen diferentes tipos de analizadores genéticos para electroforesis capilar, uno de ellos es el ABI Prism® 310 de Applied Biosystem que es el que se muestra en la fotografía. Para agilizar los análisis, esta casa comercial ha desarrollado el mismo equipo pero con 4 capilares (Abi Prism® 3100-Avant).



Figura 12. Fotografía del analizador genético ABI Prism® 310 de la casa Applied Biosystems

Una vez que son separados los fragmentos de ADN, resultantes de la amplificación, en función de su tamaño, por medio de electroforesis, fundamentalmente hoy, capilar, el siguiente paso fundamental será la **secuenciación**, que es un análisis más detallado de la estructura del ADN que consiste en averiguar la secuencia de nucleótidos, esto es lo que nos permitirá determinar la presencia de mutaciones genéticas, analizando la secuencia de bases del gen estudiado y comparándolas con el gen normal, este proceso es llevado a cabo, también, por el analizador genético, en el caso de la secuenciación automática. A lo largo del tiempo se han desarrollado diferentes métodos para obtener la secuencia de nucleótidos del ADN, sin embargo, actualmente los métodos más utilizados son el de secuenciación automática y el método enzimático de terminación de cadena de Sanger también conocido por el método didesoxi.



Para obtener la secuencia de bases nitrogenadas de un segmento de ADN por el método enzimático de terminación de cadena, se necesitan los siguientes compuestos:

-El ADN molde o segmento de ADN que se desea secuenciar. Para poder secuenciar un segmento de ADN, previamente se necesita tener gran cantidad de ese fragmento, y por tanto, hay que clonarlo en un vector apropiado. Además, debe estar en estado de hélice sencilla.

-Un enzima que replique el ADN, normalmente la ADN Polimerasa I del bacteriofago T4. La ADN Polimerasa I del fago T4 emplea como molde ADN de hélice sencilla y siguiendo las reglas de complementariedad de las bases nitrogenadas va añadiendo nucleótidos a partir de un cebador o "primer".

-Un cebador o "primer" que suele ser un oligonucleótido corto de alrededor de 20 bases de longitud necesario para que la ADN polimerasa I comience a añadir nucleótidos por el extremo 3' OH. Este cebador debe poseer una secuencia de bases complementaria a la del fragmento de ADN que se desea secuenciar. Debido a que la secuencia de nucleótidos del segmento que se quiere secuenciar es desconocida, se emplea un "primer" con secuencia complementaria al vector empleado para clonar el fragmento de ADN, además, este cebador procede de una región del vector muy cercana al punto de inserción del ADN problema cuya secuencia se conoce. El "primer" utilizado suele marcarse radiactivamente.

-Los cuatro nucleótidos trifosfato (dATP, dCTP, dGTP y dTTP). A veces en vez de marcar radiactivamente el cebador, se marca radiactivamente uno de los cuatro nucleótidos trifosfato en cada reacción.



-Por último, se necesitan nucleótidos didesoxi (ddATP, ddTTP, ddCTP y ddGTP). Los nucleótidos didesoxi son nucleótidos modificados que han perdido el grupo hidroxilo de la posición 3' de la desoxirribosa. Estos nucleótidos pueden incorporarse a la cadena de ADN naciente, pero no es posible que se una a ellos ningún otro nucleótido por el extremo 3'. Por tanto, una vez incorporado un nucleótido didesoxi se termina la síntesis de la cadena de ADN.

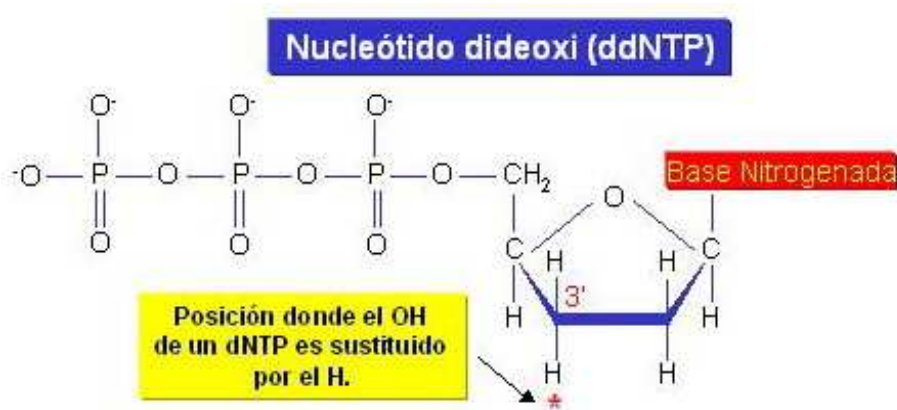


Figura 13.

Breve descripción del **método enzimático de terminación de cadena**:

-En primer lugar, deben realizarse en cuatro tubos diferentes, cuatro mezclas de reacción. Cada mezcla de reacción contiene los cuatro nucleótidos trifosfato (dATP, dCTP, de dTTP y dGTP), ADN polimerasa I, un cebador marcado radiactivamente y un nucleótido dideoxi, por ejemplo ddATP, a una concentración baja. El nucleótido dideoxi utilizado (ddATP en este ejemplo) competirá con su homólogo (dATP) por incorporarse a la cadena de ADN que se está sintetizando, produciendo la terminación de la síntesis en el momento y lugar donde se incorpora.



-Por este sistema, en cada mezcla de reacción se producen una serie de moléculas de ADN de nueva síntesis de diferente longitud que terminan todas en el mismo nucleótido y marcadas todas radiactivamente por el extremo 5' (todas contienen en el extremo 5' el cebador utilizado).

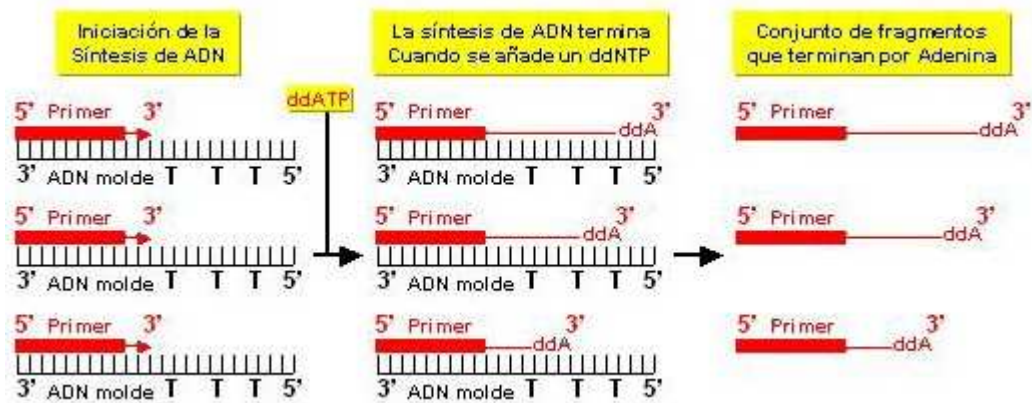


Figura 14.

-Los fragmentos de ADN de nueva síntesis obtenidos en cada mezcla de reacción se separan por tamaños mediante electroforesis en gels verticales de acrilamida muy finos (0,5 mm de espesor) y de gran longitud (cerca de 50 cm) que permiten distinguir fragmentos de ADN que se diferencian en un solo nucleótido. Los productos de cada una de las cuatro mezclas de reacción se insertan en cuatro calles o carriles diferentes del gel.

-Una vez terminada la electroforesis, el gel se pone en contacto con una película fotográfica de autorradiografía. La aparición de una banda en una posición concreta de la autorradiografía en una de las cuatro calles nos indica que en ese punto de la secuencia del ADN de nueva síntesis (complementario al ADN molde) está la base correspondiente al nucleótido dideoxi utilizado en la mezcla de reacción correspondiente.

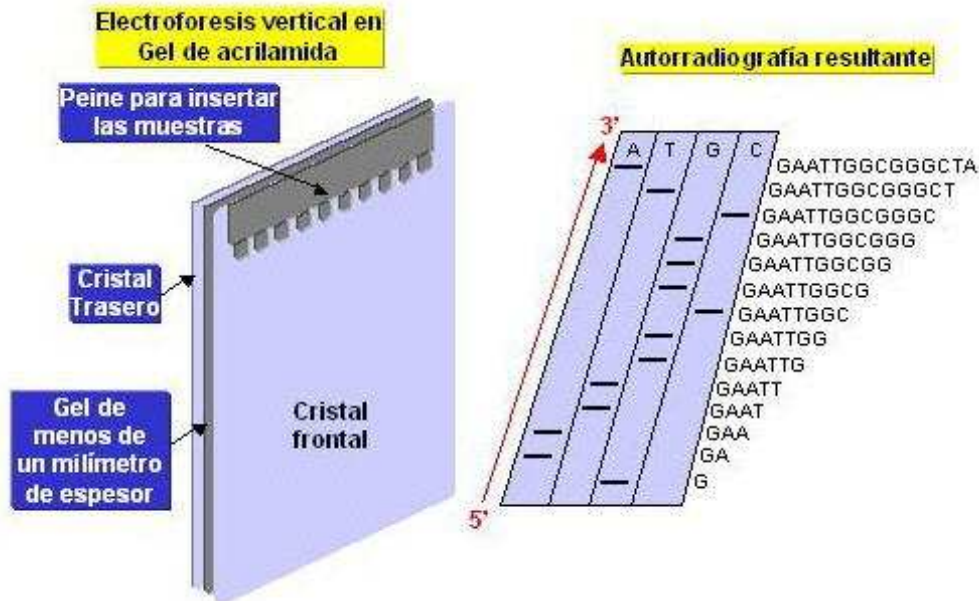


Figura 15.

Teniendo en cuenta que el ADN de nueva síntesis crece en la dirección $5' \rightarrow 3'$, si comenzamos a leer el gel por los fragmentos de menor tamaño (extremo $5'$) y avanzamos aumentando el tamaño de los fragmentos (hacia $3'$), obtendremos la secuencia del ADN de nueva síntesis en la dirección $5' \rightarrow 3'$.

Breve descripción del **método automático de secuenciación**:

-La principal diferencia entre método enzimático de terminación de cadena y el método automático de secuenciación radica, en primer lugar en el tipo de marcaje. En el método automático en vez de radiactividad se utiliza fluorescencia y lo habitual es realizar cuatro mezclas de reacción, cada una con nucleótido trifosfato (dTTP) marcado con un fluorocromo distinto. Este sistema permite automatizar el proceso de manera que es posible leer al mismo tiempo los ADNs de nueva síntesis producto de las cuatro mezclas de reacción.



-La segunda diferencia radica en el sistema de detección de los fragmentos de ADN. La detección del tipo de fluorescencia correspondiente a cada reacción se lleva a cabo al mismo tiempo que la electroforesis, de manera que los fragmentos de ADN de menor tamaño que ya han sido detectados se dejan escapar del gel, permitiendo este sistema aumentar el número de nucleótidos que se pueden determinar en cada electroforesis y, por consiguiente, en cada secuenciación.

El siguiente esquema representa de forma abreviada el método automático de secuenciación.

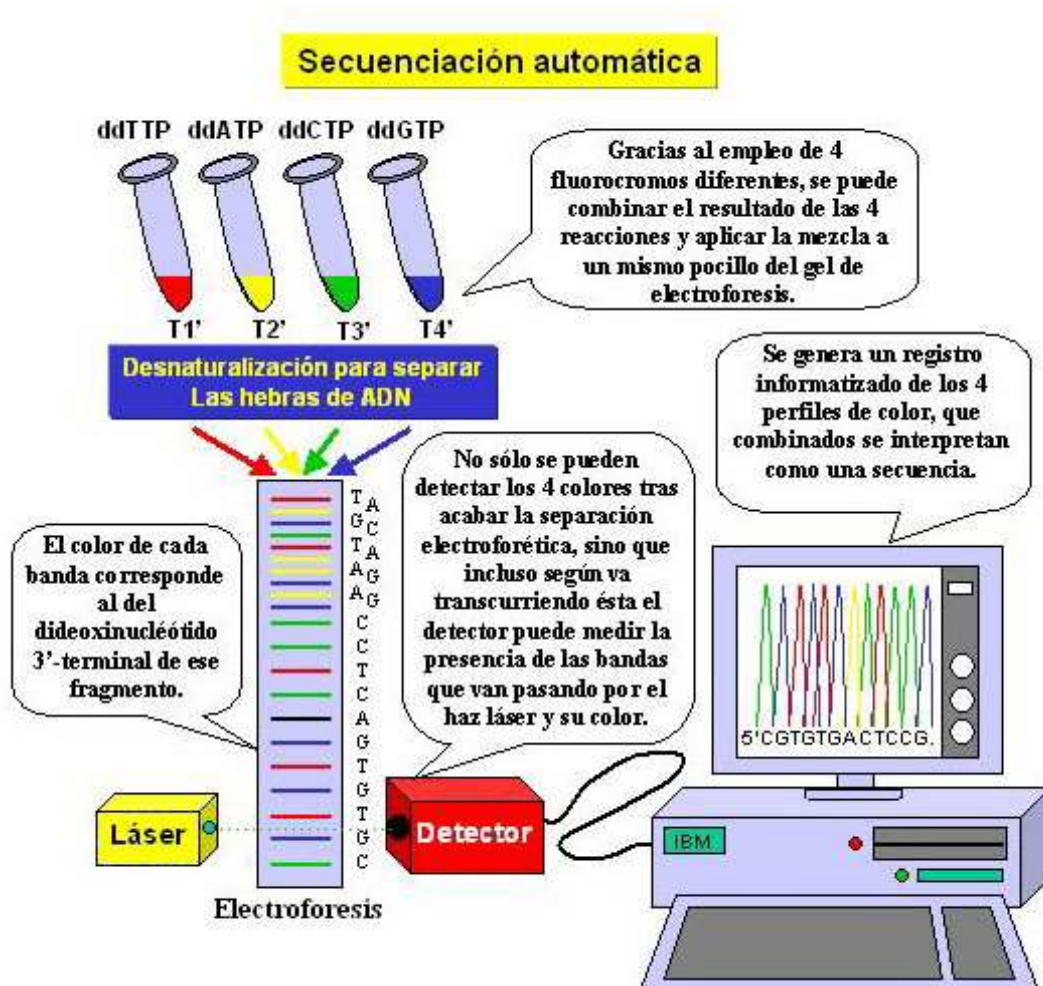


Figura 16. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de una secuencia obtenida por el método automático de secuenciación. Cuando aparece la letra N significa que no ha sido posible determinar el nucleótido existente en esa posición de la secuencia.

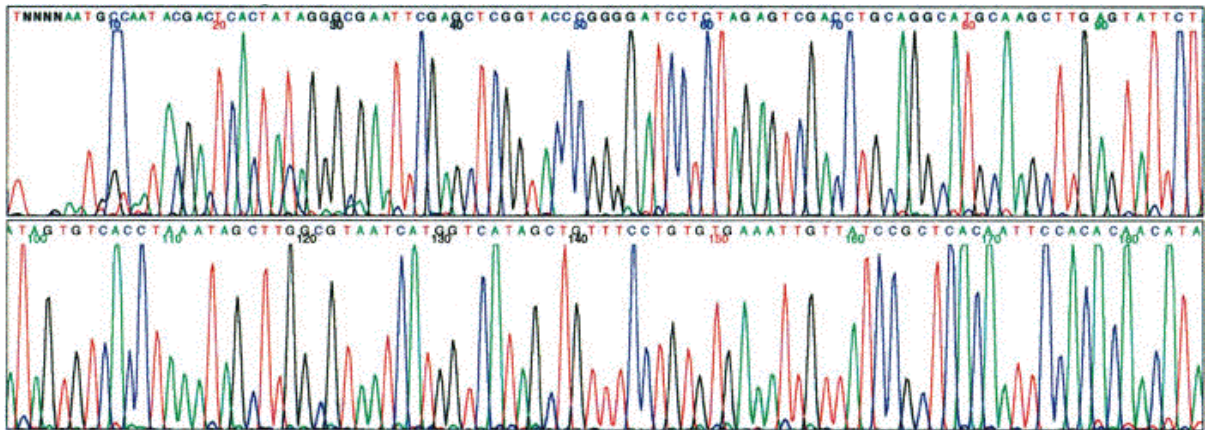


Figura 17. Ejemplo de resultado obtenido por un proceso de secuenciación automática. Cada color corresponde a un nucleótido.

Una vez descritas las técnicas y protocolos utilizados en el diagnóstico molecular, vamos a ver cuales son los ***Métodos de detección directa de mutaciones:***

Detección directa de la secuencia mutada. Cuando la mutación ha sido caracterizada y se conoce su base molecular es posible diseñar estrategias diagnósticas basadas en la detección de la secuencia mutada. Se han descrito distintos métodos de detección directa, de entre los cuales destacamos la detección mediante oligonucleótidos específicos de alelo (ASO, del inglés "allele specific oligonucleotides"). Un ejemplo de este método lo tenemos en la detección de mutaciones en el gen de la fibrosis quística.

Detección de mutaciones por delección. Las mutaciones que suponen una pérdida de nucleótidos en la secuencia de ADN son fácilmente detectadas mediante PCR. Un ejemplo de aplicación lo tenemos en la detección de mutaciones en el gen de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).



Detección de mutaciones inestables. A principios de los años 90 se identificó un nuevo tipo de mutación conocida como "mutación inestable", producida por la expansión de unidades de repetición de tres nucleótidos. En la actualidad, se han identificado más de 50 genes eucariotas que presentan este tipo de repeticiones, entre los cuales se encuentran genes humanos responsables de un número importante de patologías neurológicas. Este nuevo tipo de mutación presenta diversas características:

la repetición es polimórfica y se presenta tanto en individuos sanos como en afectados, siendo el número de repeticiones como mínimo de entre 2 y 5 veces superior en los afectados que en los sanos. El número de repeticiones puede variar, expandirse o, en algunos casos contraerse de generación en generación. En algunas de las patologías implicadas se observa una progresión partiendo de un número de rango normal, pasando por una premutación de rango intermedio y finalmente una mutación completa.

En varias de las patologías se encuentra una fuerte correlación entre el número de repeticiones y distintos parámetros clínicos como la edad de manifestación (fenómeno conocido como anticipación) o el tipo de presentación clínica (gravedad, órganos o tejidos afectados, etc.).

Todas las mutaciones inestables con carácter patológico identificadas hasta el momento, afectan de forma directa o indirecta al sistema nervioso o neuromuscular. La mayoría comparten el patrón de herencia dominante, salvo la ataxia de Friedreich que lo presenta recesivo. La repetición puede localizarse tanto en región codificante (exones) o no codificante (región 5', región 3' o intrones), por lo que sus efectos pueden ir desde alteraciones en la expresión del gen hasta la abolición del producto génico.



El diagnóstico molecular de este tipo de mutaciones tiene un alto interés dado que el tamaño de la repetición permite extrapolar una parte importante del comportamiento clínico del paciente. Durante los últimos años se han estandarizado diversos métodos de detección basados en las técnicas de Southern (hibridación y detección mediante una sonda) o PCR (Figura 18). En el primer caso (Figura 18, A), la detección se realiza mediante una sonda de ADN homóloga a una secuencia adyacente a la región repetida. Se obtiene ADN genómico del paciente y se digiere con un enzima de restricción con dianas que flanquean al locus inestable. Una vez digerido se fracciona en un gel de agarosa y éste se transfiere a un filtro de nitrocelulosa. El filtro se hibrida con la sonda para detectar los fragmentos que contienen la región inestable. El tamaño de los fragmentos detectados es del orden de kilobases.

Para la aplicación de la técnica de PCR en el diagnóstico de las mutaciones inestables se utilizan cebadores que flanquean la región amplificada. El producto de la amplificación, cuyo tamaño puede estar en el rango de unos cientos de pares de bases, se aplica a un gel de agarosa o acrilamida con el objeto de determinar el tamaño de cada fragmento. Tal y como se presenta en la figura es posible detectar los fragmentos amplificados de individuos normales o en aquellos que presentan premutación, sin embargo puede suceder que no se detecte el fragmento procedente de un individuo con la mutación completa. Esto es así debido a que la ADN polimerasa puede tener problemas al intentar amplificar los tamaños del orden de kilobases que se presentan en el cromosoma con la mutación completa.

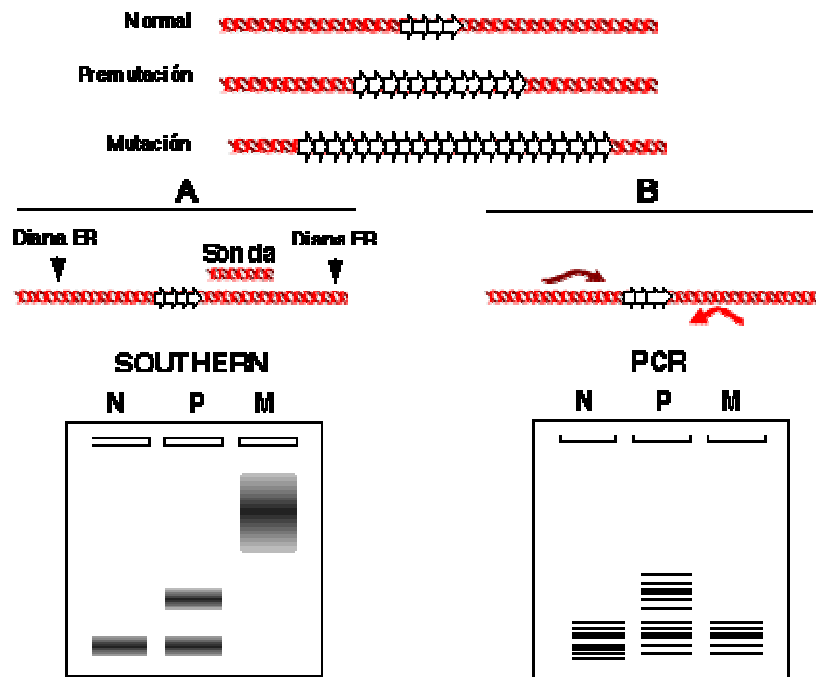


Figura 18. Detección de mutaciones dinámicas mediante PCR o hibridación. N, normal; P, premutación; M, mutación. En el esquema también puede observarse que las bandas amplificadas mediante PCR tienen una cierta heterogeneidad en su definición. Esto es así debido por una parte al polimorfismo en el número de repeticiones y por otra a los errores de la ADN polimerasa.

Detección de nuevas mutaciones. Hasta el momento hemos presentado diversas estrategias diagnósticas para la detección de mutaciones previamente caracterizadas, sin embargo en la rutina diaria del laboratorio de diagnóstico genético se plantea con frecuencia la identificación de mutaciones que bien por ser desconocidas o bien por ser poco prevalentes, precisan de una aproximación diagnóstica diferente.

Probablemente éste es el ámbito del diagnóstico genético que más vinculación tiene con la investigación básica, confundándose en numerosas ocasiones una con la otra.



B. El diagnóstico indirecto.

El diagnóstico indirecto es independiente del conocimiento previo de la naturaleza molecular de la mutación a diagnosticar y para llevarlo a cabo solo es preciso conocer la localización cromosómica del locus implicado. Dicha estrategia consiste en estudiar, en la familia del paciente, la segregación conjunta de la enfermedad y secuencias polimórficas físicamente próximas (ligadas) al locus de la misma.

El ADN es una molécula lineal en la que las secuencias de nucleótidos se hallan contiguas y distribuidas a lo largo de la doble hélice en un mundo de una dimensión. Existe pues una relación física de proximidad entre secuencias de ADN. Dicha relación de continuidad puede alterarse durante el proceso de la división meiótica que se presenta durante la formación de las células germinales. En la profase de la primera división meiótica, los cromosomas homólogos (uno proveniente de la línea paterna y el otro de la línea materna) intercambian material por el proceso de entrecruzamiento. El resultado final es tal que los cromosomas de la célula germinal madura (espermatozoide u óvulo) presentan nuevas combinaciones de las secuencias existentes en la célula original (nuevos recombinantes). Dada la relación física existente entre secuencias adyacentes en un mismo cromosoma, la frecuencia en que dos de estas secuencias se transmitan (segregan) independientemente de una generación a la siguiente es directamente proporcional a la distancia que las separa. Es decir, cuanto menor es la distancia que separa a dos secuencias de ADN, menos probable es el entrecruzamiento entre ellas y por lo tanto segregarn independientemente con una menor frecuencia. Cuando se da esta situación decimos que ambas secuencias están ligadas.



El ligamiento entre secuencias de ADN se establece mediante el estudio de la segregación de los alelos de dichas secuencias en genealogías. Este tipo de estudios permiten la obtención del mapa genético de una determinada región cromosómica. Dicho mapa contendrá puntos de referencia al estilo de un mapa de carreteras. Así, mientras que el mapa de carreteras nos informa de la posición de pueblos y ciudades, el mapa genético contendrá información sobre la posición de los genes. Además de pueblos y ciudades el mapa de carreteras contiene otros puntos de referencia orientativos como pueden ser un cruce de carreteras, un puerto de montaña o una vista panorámica. Dichos puntos de referencia son fundamentales para orientarse a lo largo de la carretera. Su equivalente en el mapa genético serán por ejemplo los puntos de rotura de una determinada translocación o las secuencias polimórficas repartidas a lo largo de la molécula de ADN..

Secuencias polimórficas.

Como su nombre indica, las secuencias polimórficas (también conocidas como secuencias anónimas, loci anónimos, loci polimórficos, marcadores anónimos o marcadores polimórficos) son secuencias de ADN que, normalmente, no codifican para un producto génico, se distribuyen de forma más o menos aleatoria a lo largo del genoma y presentan como característica singular el hecho de ser polimórficas. Este último hecho es de suma importancia pues confiere a este tipo de secuencias la característica primordial del análisis genético, la variabilidad.

Las variantes de un locus es lo que conocemos como alelos. Ya hemos utilizado este concepto anteriormente al hablar de los alelos de loci implicados en enfermedades. Sin embargo, este tipo de alelos son, afortunadamente, muy poco frecuentes y no nos serían útiles en los estudios de ligamiento. Por el contrario las secuencias anónimas o loci polimórficos presentan por definición varios



alelos con una frecuencia significativamente alta en la población (superior al 1% para el menos frecuente). Supongamos que queremos saber si el locus a, que está implicado en una enfermedad hereditaria, está ligado al locus b, que es una secuencia anónima de ADN. Lo primero que necesitaremos será identificar las variantes de la secuencia anónima en cada uno de los miembros de la familia y estudiar su segregación juntamente con la de la enfermedad. La aplicación de diversos métodos estadísticos nos permitirá establecer la existencia o no de ligamiento entre los dos loci investigados y estimar la distancia que los separa. En los estudios de ligamiento la distancia que separa a dos loci se mide en función de la frecuencia en que ambos recombinan. La frecuencia de recombinación entre dos loci puede variar desde 0 (decimos entonces que dichos loci están íntimamente ligados) hasta el 50% y decimos entonces que son independientes. Aunque no nos podemos extender aquí sobre este aspecto, no existe siempre una relación lineal entre distancia genética y distancia física (número de nucleótidos que las separan, medida en pares de bases). Para frecuencias de recombinación inferiores al 20% se puede establecer una relación de 106 pares de bases por cada 1% de recombinación.

Tipos de variación polimórfica en secuencias anónimas

Hemos indicado que la característica primordial de las secuencias anónimas es su variabilidad, veamos ahora en que consiste dicha variabilidad. Básicamente existen dos tipos de polimorfismos, los que derivan de la sustitución de un nucleótido por otro y los que derivan de la inserción o delección de secuencias de ADN. En estos últimos distinguimos dos subtipos: las inserciones o delecciones de fragmentos de ADN y las repeticiones de secuencias de entre dos y cientos de nucleótidos.



Como resumen, considerar, que la aplicación de la Biología Molecular y de estas Técnicas de Diagnostico Genético nos llevaran a conocer las mutaciones subyacentes a las enfermedades que vamos a analizar, y el siguiente paso será conocer que consecuencias fisiopatológicas derivan de dicha mutación y como estas pueden complicar al paciente con una muerte súbita, es decir el conocer la base genética, nos permitirá saber cual es la Patogenia de las Enfermedades, de manera que en el contexto de una enfermedad con base genética, se puede afirmar que el origen de ella radica en el ADN y en una mutación del mismo y el gran desafío consiste en comprender los mecanismos asociados que determinan el fenotipo anormal en un sistema biológico complejo como el cuerpo humano. El poder de la medicina molecular también se manifiesta en el estudio de los mecanismos que permiten que el genotipo se traduzca en el fenotipo anormal de una enfermedad. Esta aplicación de la medicina molecular se ha denominado genética funcional o patogénica y tiene importancia no sólo para entender los mecanismos de una enfermedad sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Con frecuencia las causas genéticas de muchas enfermedades se conocen con gran detalle hasta el nucleótido específico que está mutado, el aminoácido alterado o ausente y la alteración que esto produce en la estructura y función de una proteína. Sin embargo, suele existir un enorme desconocimiento de como el gen o la proteína defectuosa producen los síntomas y signos en el paciente enfermo. La comprensión de la patogenia de una enfermedad de origen genético es muy compleja debido a que entran en juego diferentes factores como la naturaleza misma (delección, inserción, mutación sin sentido, etc.) y funcional (pérdida, ganancia o cambio de función o cambios en nivel de expresión) de la alteración genética, la naturaleza del producto génico (enzima, transportador, proteína estructural, proteína reguladora, factor de transcripción, etc.) y el tipo de sistema metabólico y biológico en el cual funciona.



Por otro lado, el estudio de la patogenia de una enfermedad de origen genético en humanos tiene una complejidad intrínseca derivada de la baja frecuencia de los casos índices, la heterogeneidad genética de los casos, la variabilidad en las manifestaciones clínicas, la dificultad en el desarrollo de estudios fisiopatológicos y en la obtención de muestras de tejidos en diferentes estadios del proceso patológico.

3.2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE ANORMAL.

3.2.1. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH).

3.2.1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MCH.

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) fue reconocida por primera vez al final de la década de 1950. Esta enfermedad ha sido nombrada con diferentes nombres que incluyen Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva (abreviada MHO), Estenosis Subaórtica Hipertrófica Idiopática (abreviada ESHI) y estenosis subaórtica muscular. El término general de Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) es en la actualidad el más frecuentemente empleado.

Es una enfermedad miocárdica primaria con una diversa expresión clínica y genética, y una evolución variable, que se caracteriza por una hipertrofia simétrica o asimétrica con o sin obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, en ausencia de enfermedades cardiacas o sistémicas capaces de producirla, ese engrosamiento de la pared ventricular se debe a una anomalía genética heredada.



Macroscópicamente es característica la hipertrofia ventricular izquierda, que es diferente a la observada en las hipertrofias secundarias, pues afecta de manera desproporcionada a la pared posterior del ventrículo izquierdo con una relación superior a 3:1 respecto al tabique interventricular, no obstante existen formas transmitidas genéticamente que presentan engrosamiento simétrico de ventrículo izquierdo, otras en la que la hipertrofia es apical, o que afecta a varios segmentos o incluso la toma del ventrículo derecho, según la localización de la hipertrofia se *clasifica en*:

MCH tipo I: septointerventricular anterior (10%)

MCH tipo II: septointerventricular anterior y posterior (20%)

MCH tipo III: septointerventricular y cara anterolateral (52%)

MCH tipo IV: otras regiones fuera del septointerventricular anterior (18%)

Microscópicamente de manera típica observamos desorganización de las células musculares cardiacas. Los miocitos a nivel del tabique y de la pared libre se presentan hipertróficos y se disponen de forma desorganizada (disarray), con aumento en el diámetro transversal, con formas raras. Existe pérdida de su disposición paralela habitual, muestran un patrón desorganizado formando ángulos oblicuos y perpendiculares entre si. Cuando los pacientes tienen gradientes de presión tiene mayor desorganización celular a nivel de la pared libre de ventrículo izquierdo, con lo cual se dificulta la transmisión de los impulsos eléctricos normales, originando patrones desordenados de despolarización y repolarización, actuando como sustrato arritmigénico, y además la desorganización interfiere en la función diastólica y sistólica. Otro dato es el aumento del tejido conectivo intersticial con extensa distribución y fibrosis de reemplazamiento, resultado de episodios de isquemia miocárdica con el consiguiente aumento de la rigidez y disminución de la relajación de la



cámara ventricular. También se aprecian anomalías de las arterias coronarias intramurales en el 80% de los pacientes, encontrando un engrosamiento de la pared vascular por aumento de células musculares lisas, colágeno, fibras elásticas y depósitos mucoides en la intima o la media con estrechamiento de su luz y desequilibrio entre la masa miocárdica y la irrigación coronaria. Figuras 1, 2, 3, 4 y 5.



Figura nº 1.- Corte transversal del corazón fijado en eí que se observa una severa hipertrofia del ventrículo izquierdo con disminución de la cavidad ventricular.

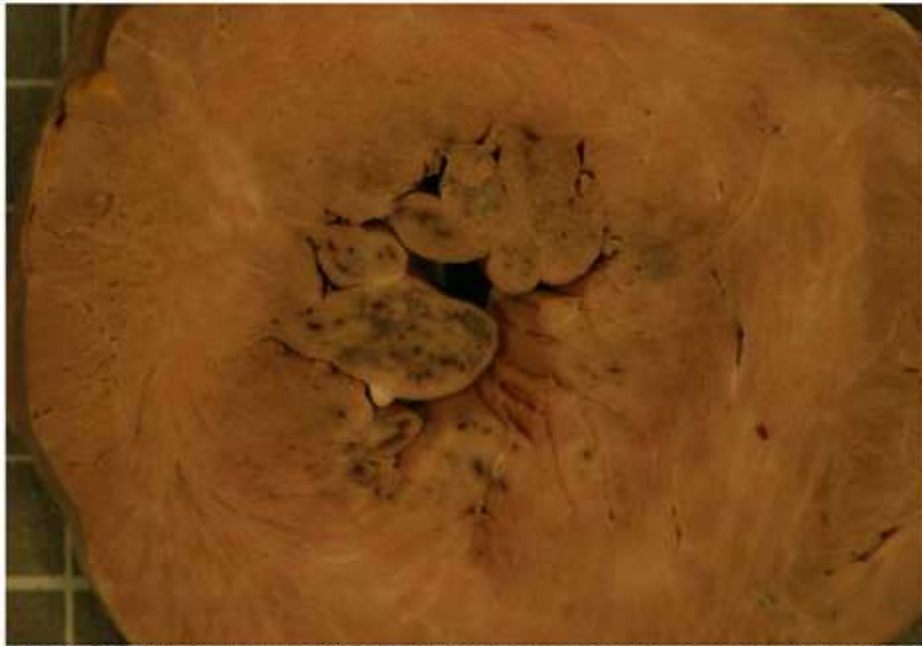


Figura 2.- Detalle de la desestructuración de las fibras del miocardio así como signos de isquemia en los músculos papilares.



Figura 3.- Protusión de las valvas de la válvula mitral con acortamiento de los músculos papilares).

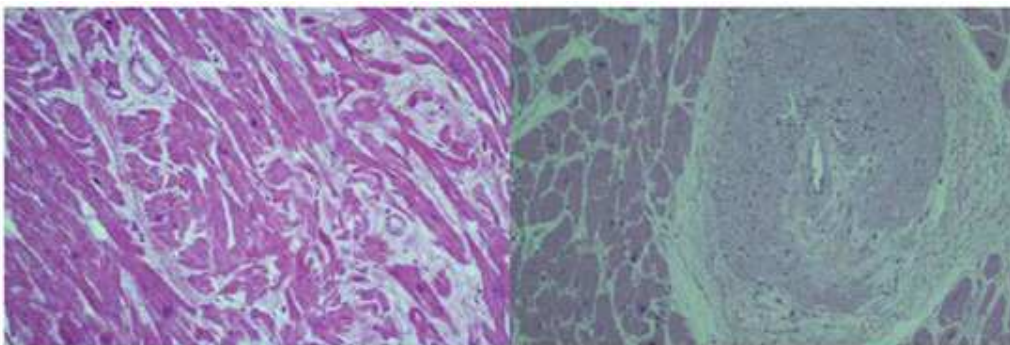


Figura 4.- MCH. Fibrosis y desestructuración de las miofibrillas con ramificación anómala de los miocardiocitos.
Figura 5.- Hipertrofia de la media de pequeñas arteriolas intramiocárdicas, características de la MCH.



Todas las alteraciones descritas tanto a nivel macro como microscópico se traducen en la aparición de distintas alteraciones hemodinámicas y eléctricas:

Anomalías hemodinámicas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

La reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo que acompaña a la enfermedad resulta en la disminución del volumen de expulsión, un aumento de las presiones de llenado ventricular y una compresión de la microcirculación coronaria. Todo ello repercute negativamente en los síntomas relacionados con la enfermedad como la fatiga, la disnea y la angina. Asimismo, puede alterar significativamente la tolerancia hemodinámica a las arritmias cardíacas favoreciendo la aparición de colapso cardíaco.

Isquemia miocárdica

En la gran mayoría de pacientes con miocardiopatía hipertrófica se ha demostrado mediante estudios con talio que el ejercicio induce anomalías regionales en la perfusión miocárdica. Estas alteraciones en la perfusión se han relacionado con la existencia de arritmias ventriculares. En niños, la isquemia miocárdica se asocia a hipotensión, presíncope, síncope y, ocasionalmente, muerte súbita durante el ejercicio.

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

En aproximadamente un 25% de los pacientes la enfermedad se asocia a una obstrucción significativa del tracto de salida del ventrículo izquierdo definida como un gradiente de más de 30 mmHg en reposo.



Esta obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo se puede asociar con síntomas severos al aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y provocar un efecto depresor en la función sistólica a largo plazo. Ello puede tener como consecuencia la mala tolerancia hemodinámica de las arritmias cardíacas que pueda presentar el paciente.

El tracto de salida del ventrículo izquierdo esta formado por el septo interventricular en su parte anterior y la valva anterior de la mitral en su parte posterior. El aparato valvular mitral en esta enfermedad esta anormalmente muy cerca del septo y cuando existe un gradiente de presión se produce un fenómeno conocido como movimiento sistólico anterior (SAM) donde la valva anterior de la válvula mitral tapona el tracto de salida del ventrículo izquierdo, contribuyendo, también, a la obstrucción del tracto de salida.

Anomalías eléctricas identificadas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Las alteraciones estructurales inducidas por la enfermedad se acompañan de anomalías eléctricas a distintos niveles. Dos tercios de los pacientes presentan algún grado de disfunción del nódulo sinusal, un 30% presentan anomalías en la conducción en el sistema de His-Purkinje y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan arritmias supraventriculares, en general taquicardia auricular derecha o fibrilación auricular. Ello puede llevar a la aparición de episodios de bradicardia o de taquicardia supraventricular. Estos episodios, que en la población normal no tendrían prácticamente consecuencias, pueden ser mal tolerados hemodinámicamente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, sobre todo si concurren otras anomalías hemodinámicas como las detalladas anteriormente.



A nivel ventricular los pacientes presentan una alta incidencia de extrasístoles ventriculares (43%) y taquicardias ventriculares no sostenidas (26%). Se ha relacionado de forma clara la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el Holter y arritmias ventriculares sostenidas inducidas en el estudio electrofisiológico con la presencia de eventos cardíacos malignos en el seguimiento. Ello lleva a considerar la posibilidad de que las taquicardias ventriculares no sostenidas (identificadas en el Holter) actuarían como disparador de arritmias sostenidas malignas en pacientes con el sustrato arritmogénico adecuado (identificado en el estudio electrofisiológico).

En lo que se refiere a la *epidemiología*, la MCH es una enfermedad genética cardíaca relativamente común (con una frecuencia de 1:500 en la población general). Se estima que la prevalencia de MCH diagnosticada mediante ecocardiografía es de 1:1000 en individuos jóvenes y se considera que aumenta con la edad. Este aumento asociado a la edad reflejaría la penetrancia dependiente de la edad de ciertas mutaciones, por ejemplo, las observadas en las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina. La historia natural de la enfermedad es benigna en la mayor parte de los afectados, con un deterioro gradual en clase funcional y función ventricular izquierda con la edad. En ocasiones se produce un deterioro más rápido de la función ventricular izquierda, pero menos de un 10% de los pacientes llegan a presentar síntomas y signos de insuficiencia cardíaca importante.

Una de las principales características de la MCH es el *riesgo de aparición de muerte súbita*. Ésta puede producirse a cualquier edad, con una incidencia anual de un 2-4% en centros de referencia y de alrededor de un 1% en poblaciones no seleccionadas.



La mayoría de las muertes súbitas se producen en la adolescencia, alcanzando una incidencia anual de un 4-6% en algunas series, apareciendo con más frecuencia en niños y adultos jóvenes entre 14 y 35 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos y es extremadamente rara en niños menores de 5 años, ya que se necesita un período de tiempo suficiente para que la enfermedad desarrolle las alteraciones estructurales que la caracterizan. La muerte súbita es la forma más común de fallecimiento y la complicación más devastadora e impredecible de la MCH. Es el modo de presentación en más del 50% de los pacientes con MCH. Se estima que representa el 5-10% de los casos de muerte súbita en adultos jóvenes, aumentando a un 50% cuando se trata de atletas jóvenes la población estudiada.

Los pacientes con MCH presentan un sustrato patológico sobre el que pueden actuar diversos factores como desencadenantes de muerte súbita por diferentes mecanismos. Entre los mecanismos de muerte súbita propuestos están las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular), las taquiarritmias supraventriculares con conducción auriculoventricular rápida (fibrilación auricular paroxística en presencia de vías accesorias o conducción nodal rápida, incluso taquicardia sinusal) y los trastornos de conducción (bradiarritmias) e isquemia severa. A su vez, las consecuencias hemodinámicas de estas alteraciones del ritmo dependen de múltiples factores, como la presencia y severidad de obstrucción subaórtica, alteraciones en la función diastólica y en la respuesta vascular periférica, anomalías en la regulación de la función sistólica y diastólica por el sistema nervioso autónomo y la isquemia miocárdica entre otros.



Como vemos, los mecanismos de la muerte súbita en la MCH son complejos y es importante estudiar de forma individual en cada paciente la presencia de estos posibles factores desencadenantes. Posiblemente en un mismo paciente puedan concurrir de forma simultánea diversos factores, y tal como ha sido comentado las alteraciones hemodinámicas actúen como agravante de las manifestaciones eléctricas.

Se ha sugerido que los mecanismos involucrados en el síncope y muerte súbita serían distintos en niños y adultos. La presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la inducción de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico es extremadamente rara en pacientes menores de 14 años a diferencia de los pacientes adultos. En menores de 14 años de edad el síncope, paro cardíaco o muerte súbita sería primariamente un fenómeno isquémico. Esta afirmación se basa en el hecho de que la mayoría de pacientes de esta edad con síncope presentan isquemia en el estudio con talio, presentan alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia durante el ejercicio y no presentan arritmias ventriculares en el Holter ni en el estudio electrofisiológico.

Asimismo, en este grupo de pacientes la administración de betabloqueantes y/o verapamilo disminuye la tasa de eventos sincopales en el seguimiento. Es posible que, con la edad y la presencia reiterada de isquemia, se desarrolle el sustrato arritmogénico necesario para la aparición de arritmias ventriculares malignas. Ello explicaría el aumento en la incidencia de muerte súbita en niños mayores, la mayor presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la mayor inducibilidad de arritmias sostenidas en el estudio electrofisiológico.



En cuanto al ejercicio, se estima que un 40% de las muertes súbitas en la MCH se producen después de la realización de esfuerzos moderados-intensos. Aunque no hay datos que aseguren que evitar las actividades físicas intensas prevenga muertes, la mayor parte de los expertos recomienda a sus pacientes jóvenes que no participen en deportes competitivos o actividades físicas que requieran esfuerzos intensos. Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de MCH no participen en la mayoría de los deportes competitivos, independientemente de su sintomatología o de la presencia de gradiente subaórtico dinámico.

A continuación vamos a analizar los *factores asociados a la muerte súbita* en pacientes con miocardiopatía hipertrófica:

Variables clínicas

La edad es un factor importante en la aparición de muerte súbita. Se ha comentado previamente que la mayoría de muertes súbitas se producen en pacientes entre 14 y 35 años de edad, y que son muy raras en pacientes menores de 5 años de edad. Asimismo, sabemos que en dos tercios de los pacientes con muerte súbita, ésta era la primera manifestación de su enfermedad. Por ello, que un paciente sea asintomático no implica un bajo riesgo de muerte súbita. Sin embargo, los pacientes que ya han presentado síntomas conforman un grupo de alto riesgo de recurrencia de los mismos. Así, la presencia de disnea severa, muerte súbita recuperada o síncope previos es un importante predictor de nuevos eventos arrítmicos tanto en niños como en adultos. La incidencia de nuevos eventos arrítmicos en el seguimiento es de un 35% en pacientes recuperados de muerte súbita, de un 5% en pacientes con síncope previos y de un 2% en los pacientes asintomáticos.



Variables electrocardiográficas

La presencia de anomalías electrocardiográficas no se ha podido relacionar con la presencia de muerte súbita, excepto en niños en quienes la evidencia de hipertrofia ventricular derecha identifica un grupo de alto riesgo. Otras variables como la electrocardiografía de alta resolución, la variabilidad autonómica y la dispersión del intervalo QT están frecuentemente alteradas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, pero ninguna de ellas se ha mostrado eficaz para identificar a los pacientes de riesgo de muerte súbita.

Variables hemodinámicas

Los estudios hemodinámicos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica han mostrado que la presencia o no de obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo y el grado de la misma no predice la aparición en el seguimiento de muerte súbita. Ésta aparece por igual en pacientes con y sin obstrucción y algunos pacientes con obstrucción severa permanecen asintomáticos toda su vida. Por ello, la presencia o no de miocardiopatía hipertrófica obstructiva no puede utilizarse como estratificador del riesgo de muerte súbita. Tampoco la magnitud de la hipertrofia septal diferencia a pacientes con riesgo elevado de muerte súbita. Otras variables hemodinámicas como la presión telediastólica del ventrículo izquierdo han dado resultados contradictorios. El factor predictor más importante desde el punto de vista hemodinámico es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Invariablemente en todos los estudios, una fracción de eyección baja identifica un grupo de muy alto riesgo de muerte súbita. Finalmente, como se ha comentado anteriormente, la presencia de isquemia miocárdica en niños identificaría a un grupo de pacientes con síncope y eventualmente paro cardíaco.



Variables electrofisiológicas

La presencia de arritmias ventriculares en el Holter es muy frecuente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Casi la mitad de los pacientes presentan formas complejas de extrasistolia ventricular y una cuarta parte presentan taquicardias ventriculares no sostenidas. Esta proporción de pacientes se incrementa de forma notable con la duración del registro ambulatorio y se ha propuesto que para excluir de forma efectiva la presencia de taquicardia ventricular no sostenida se requieren registros de por lo menos 72 h de duración. El valor de la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el registro de Holter es controvertido. Así, su presencia es un indicador poco fiable de la presentación previa de paro cardíaco o síncope. Menos del 45% de los supervivientes de un paro cardíaco o pacientes con síncope presentan taquicardia ventricular en el Holter.

Inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico

La inducción de arritmias ventriculares se ha venido utilizando como método para documentar la presencia de un sustrato arritmogénico responsable de la aparición de arritmias ventriculares sostenidas en el seguimiento. Según Fananapazir, la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas depende de la presentación clínica del paciente siendo del 77% en pacientes con historia previa de paro cardíaco, del 49% en pacientes con historia de síncope, del 20% en pacientes asintomáticos con taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y del 10% en pacientes asintomáticos sin arritmias ventriculares en el Holter. Las arritmias comúnmente inducidas durante el estudio utilizando hasta tres extraestímulos ventriculares son taquicardias ventriculares polimórficas en el 73% de los pacientes, monomórficas en el 24% y fibrilación ventricular en el 3% restante.



Asimismo, la inducibilidad de arritmias sostenidas se relaciona positivamente con la presencia de fibrilación auricular crónica o inducida sugiriendo una afectación global del miocardio. Sin embargo, en los estudios de Kuck en 54 pacientes se observó que la tasa de inducibilidad y el tipo de arritmias ventriculares inducidas era similar en pacientes sintomáticos o asintomáticos. La administración de amiodarona no modifica sustancialmente la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas (74% durante la fase control frente al 66% durante el tratamiento oral con amiodarona) a pesar de eliminar la presencia de arritmias no sostenidas en el Holter. Los pacientes inducibles presentan con más frecuencia que los no inducibles trastornos de la conducción intraventricular y dispersión de los períodos refractarios, lo que sugiere la presencia de un mayor grado de fibrosis y desestructuración celular. Kowey 28 refirió que el estudio electrofisiológico identifica un origen diverso de los síntomas en pacientes con síncope o paro cardíaco (arritmias supraventriculares y arritmias ventriculares). En resumen, la inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas parece relacionada con la forma de presentación clínica e identificaría a un subgrupo de pacientes adultos con riesgo elevado de muerte súbita en el seguimiento. La utilización del estudio como guía eficaz para el tratamiento no ha sido demostrada.

Variables genéticas

La presencia de una historia familiar previa de muerte súbita ha sido repetidamente relacionada con una alta probabilidad de muerte súbita en el seguimiento. Este hecho sugiere la presencia de mutaciones más agresivas que otras. Esto ha sido demostrado en distintos grupos de pacientes con mutaciones diversas. Las mutaciones que afectan a la cadena pesada de la betamiosina tienen un alto grado de malignidad, especialmente la Arg403Gln y la Arg719Gln.



Otras, como la Leu908Val, presentan un pronóstico benigno a largo plazo. Otro factor genético asociado con un mal pronóstico ha sido la presencia de un polimorfismo en el gen de la enzima conversiva de la angiotensina I. Los estudios genéticos están demostrando que no todas las mutaciones tienen las mismas características clínicas y que, por tanto, es necesario identificar a las familias con mutaciones de alto riesgo para poder aplicar los tratamientos preventivos más adecuados.

En resumen, los criterios que definen a los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica con riesgo elevado de muerte súbita son los siguientes (William J. 2000, Brugada J, 1998):

1. Jóvenes menores de 30 años
2. Historia familiar de muerte súbita.
3. Historia previa de paro cardíaco o síncope.
2. Inducción en adultos de arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico.
3. Presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes sintomáticos (síncope, presíncope o paro cardíaco), taquicardias supraventriculares o bradiarritmias.
4. Presencia de isquemia asociada a hipotensión.
5. Presencia de una mutación en la cadena pesada de la betamiosina asociada a una historia familiar de muerte súbita.
6. Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida.

Estratificación del Riesgo de MS

La presencia de síntomas previos obliga a un estudio detallado del riesgo arrítmico. Las pruebas que deberían realizarse en estos pacientes son:



1. Registro de Holter de al menos 48 h para identificar taquicardias ventriculares no sostenidas.
2. Talio de ejercicio para identificar isquemia.
3. Valoración de la fracción de eyección.
4. Estudio electrofisiológico para identificar arritmias ventriculares sostenidas inducibles.
5. Estudio genético siempre que sea posible.

En los pacientes asintomáticos con otros factores de riesgo (p.ej., con historia familiar de muerte súbita) deberían realizarse las mismas pruebas de estratificación de riesgo. En los demás pacientes asintomáticos sin afectación de la fracción de eyección ventricular izquierda posiblemente no estén justificadas otras exploraciones.

En conclusión, la miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad que presenta una elevada tasa de muerte súbita en el seguimiento. Distintas variables clínicas, electrofisiológicas, hemodinámicas y genéticas nos permiten identificar a subgrupos de pacientes con alto riesgo. El desfibrilador implantable (DAI) parece en el momento actual el único tratamiento eficaz en la prevención de la muerte súbita.

3.2.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN LA MCH.

El diagnóstico de MCH en adultos se basa en la presencia de hipertrofia ventricular izquierda sin otra causa cardíaca o sistémica que pueda explicarla. Para hacer un correcto diagnóstico se deben considerar los siguientes puntos:



Tras efectuar una historia clínica completa (incluyendo una completa historia familiar de cardiopatía y muerte súbita), Rayos x de tórax y ECG, se efectuaran las siguientes exploraciones complementarias:

Ecocardiograma Doppler

El diagnostico de MCH se basa en esta exploración, siendo el método de mayor utilidad diagnostica, nos permite observar el tipo de obstrucción, realizar screening en las familias portadoras de enfermedad con el fin de identificar formas subclínicas , y valoración de cambios evolutivos o terapéuticos que puedan tener importantes implicaciones pronosticas. Es característica la hipertrofia septal y de la pared anterolateral, aunque esta puede localizarse en el apex. La máxima hipertrofia del septo se suele localizar hacia la mitad entre la base y el apex del ventrículo izquierdo. Son criterios diagnósticos la hipertrofia septal asimétrica, con un engrosamiento septal igual o mayor a 1:3 con relacion al grosor de la pared posterior, medida en la diástole, justo antes de la sístole auricular y un aumento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo medido en diástole igual o superior a 15 mm en cualquiera de sus paredes, todo ello en ausencia de datos que puedan sugerir que dicho aumento de masa pueda ser debido a infiltración o tumor cardiaco. Otra característica es la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y mediante este estudio (en los casos sin gradiente basal es obligado efectuar maniobras de provocación con valsalva o nitroglicerina sublingual) se puede establecer una calcificación funcional de la MCH:

1. MCH obstructiva, cuando se aprecie gradiente máximo superior a 20 mm de Hg en condiciones basales.
2. MCH con obstrucción latente, cuando no exista gradiente en condiciones basales pero aparece con maniobras de provocación.
3. MCH no obstructiva, cuando no existe gradiente basal ni provocado.



Además podemos detectar las anomalías de la función diastólica y ver que la contractilidad ventricular izquierda es normal o supranormal (fracción de eyección en el límite superior de la normalidad).

ECG/Holter

El ECG, es uno de los instrumentos que puede detectar esta patología, constituyendo con frecuencia la primera clave diagnóstica en el individuo asintomático. En el ECG casi siempre existe un patrón de hipertrofia del ventrículo izquierdo tipo sobrecarga sistólica, con Q prominentes y patológicas, pero finas y picudas. Las alteraciones de las ondas T y del segmento ST son sistemáticas. Las ondas T negativas gigantes en precordiales son características de la afectación del apex y es común la prolongación del PR. También aparecen arritmias supraventriculares, siendo la más frecuente la fibrilación auricular en el 10% de los pacientes. La taquicardia ventricular no sostenida aparece en el 25% de los pacientes, tendiendo significación pronóstica solo en pacientes con antecedentes de síncope, siendo benigna en pacientes asintomáticos. La taquicardia ventricular sostenida es rara, y cuando ocurre es de mal pronóstico. En resumen el ECG es patológico entre el 80-90% de los casos y destacan en los cambios propios de la MCH:

Alteraciones: Ondas Q anómalas en cara inferior y/o lateral. Aumento del Voltaje, en precordiales medias o izquierdas (V3-V6). Infradesnivel del segmento S-T, T (-) invertida en precordiales medias o izquierdas.

Menos frecuente: Aumento de la Aurícula izquierda, eje a la izq., T gigantes negativas, Fibrilación Auricular, extrasístoles Ventriculares, Taquicardia Ventricular en casos graves.



El diagnóstico de MCH obliga en todos los casos a efectuar un registro Holter de 24 horas para evaluar arritmias ventriculares.

Prueba de esfuerzo

Se indicara en el caso de que se requiera documentar respuesta anormal de la presión arterial al esfuerzo (falta de ascenso durante el ejercicio mayor o igual a 20mm Hg).

Resonancia Magnetica

Puede indicarse para documentar casos extensos de fibrosis, lo que se ha relacionado en mal pronóstico.

Coronariografía/Ventriculografía

Indicaciones:

1. Para descartar enfermedad coronaria asociada (la clínica de angina y en pacientes con factores de riesgo coronario hace especialmente indicada esta exploración).
2. Cuando no exista respuesta al tratamiento y se plantee la posibilidad de cirugía o alcoholización.

La ventriculografía izquierda con contraste muestra un ventrículo hipertrófico en el que se observa un movimiento sistólico anterior de la valva mitral anterior, invadiendo el tracto de salida. Aparece también regurgitación mitral, constante en pacientes con gradiente. La cavidad del ventrículo izquierdo es pequeña y al eyección sistólica vigorosa, originando casi una obliteración de la cavidad al final de la sístole. Puede aparecer, como ya hemos dicho, un gradiente de presión sistólica a nivel subaórtica, basal o tras maniobras de provocación.



En mayores de 45 años la estenosis coronaria es mas frecuente, la descendente anterior y las septales pueden presentar estenosis intermitentes durante la sístole en ausencia de lesiones obstructivas fijas debido a la gran masa muscular.

Una alternativa a la coronariografía puede ser el AngioTAC coronario.

Estudio Electrofisiológico

Estos estudios están indicados en pacientes cuyas arritmias tienen repercusiones clínicas, como los resucitados de una parada cardiaca, aquellos con arritmias ventriculares sostenidas y aquellos con sincopes de repetición. En los pacientes portadores de MCH con antecedentes de sincope o parada cardiaca que se logra inducir taquicardia ventricular durante la realización de este estudio constituyen un grupo de alto riesgo de muerte súbita.

Estudios familiares

Se recomienda que los familiares de primer grado del paciente se sometan a revisión cardiológica. En los familiares de primer grado de pacientes con MCH, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es del 50%, y en este contexto, la presencia de anomalías menores en electrocardiograma y/o ecocardiograma tiene una significación mucho mayor que en la población general. Teniendo en cuenta estos datos, recientemente se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos aplicables a familiares adultos de primer grado de pacientes con MCH que presenten alteraciones en ECG y/o ecocardiograma no explicadas por otra patología. Los nuevos ***criterios diagnósticos para familiares en primer grado de pacientes afectados de MCH*** se dividen en:



Criterios mayores:

Ecocardiográficos

1. Hipertrofia ventricular igual o superior a 13mm en septo anterior o pared posterior o igual o superior a 15mm en el septo posterior o la pared lateral.
2. SAM con contacto septal.

Electrocardiográficos

1. Criterios de hipertrofia ventricular con alteraciones de la repolarización.
2. Ondas T negativas (3mm en cara anterolateral o 5mm en cara inferior)
3. Ondas Q patológicas (mayor de 40 ms o mayor 25% onda R).

Criterios menores:

Ecocardiográficos

1. Hipertrofia ventricular igual o superior a 12mm septo anterior o pared posterior o igual o superior a 14mm en el septo posterior o la pared lateral.
2. SAM incompleto.
3. Válvula mitral redundante.

Electrocardiográficos

1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en precordiales.
2. Alteración leve de la repolarización en precordiales.
3. Onda S en V2 mayor de 25mm.
4. Síntomas (sincope, dolor precordial o disnea) no explicados.

El diagnóstico de la enfermedad debe realizarse en un familiar de primer grado si existe un criterio mayor o dos criterios ecocardiográficos menores o un criterio ecocardiográfico menor junto dos criterios electrocardiográficos menores.



El diagnóstico es también problemático en niños y adolescentes, atletas, adultos con hipertensión y en pacientes obesos, requiriendo una valoración particular en cada circunstancia. En el diagnóstico diferencial de la MCH hay que considerar también una serie de síndromes neuromusculares y metabólicos infrecuentes que se confunden con la MCH «idiopática». Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial antes de iniciar una valoración pronóstica de la enfermedad.

Test genéticos

Serian de gran utilidad e interés. En trabajos recientes en los que se ha realizado un estudio genético sistemático de familiares de pacientes con MCH, se ha demostrado que un porcentaje relevante de pacientes con la enfermedad no cumplen los criterios diagnósticos convencionales, principalmente en cuanto a presencia y grado de hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma (penetrancia incompleta).

Brevemente hacer una consideración acerca de las posibilidades generales de **tratamiento de la MCH** (McKenna W.J. 2000). En el paciente asintomático el objetivo es evitar complicaciones y valorar el pronóstico evaluando fundamentalmente el riesgo de muerte súbita y debemos evitar la realización de ejercicios físicos de competición ya que mas del 50% de las muertes súbitas ocurren en pacientes jóvenes asintomáticos después de realizar ejercicios físicos de cierta intensidad; además realizaremos exploraciones básicas cada 1 o 2 años. En pacientes sintomáticos se debe evitar la realización de cualquier actividad deportiva, mas aun en pacientes con importante hipertrofia y gradientes elevados. El tratamiento mas usado es la terapia con beta bloqueadores (de primera elección) o con bloqueadores de los canales de calcio (mejoran la función diastólica y reducen el gradiente).



Se pueden administrar medicamentos antiarrítmicos a las personas con arritmia. Se puede tratar la miocardiopatía obstructiva quirúrgicamente si el tratamiento con medicamentos resulta insuficiente. Otro tipo de tratamiento, todavía en etapa experimental, se llama ablación con alcohol, la cual consiste en la inyección de alcohol en las ramas de las arterias coronarias, proceso que permite destruir el exceso de músculo en el ventrículo sin necesidad de extirpación quirúrgica.

Pero en lo que se refiere al tema que nos ocupa que es la posibilidad de muerte súbita en la MCH considerar que, hasta la fecha, la amiodarona es el único tratamiento farmacológico que ha demostrado una mejora significativa en el pronóstico, con una reducción significativa de la incidencia de muerte súbita en pacientes con taquicardia ventricular no sostenida y en niños de alto riesgo, y debe ser valorada como tratamiento en todos los pacientes de alto riesgo previamente señalados.

Los efectos secundarios de la amiodarona pueden minimizarse mediante el empleo de dosis bajas (100-300 mg/día). En la MCH la incidencia de insuficiencia cardíaca progresiva, tromboembolismo y endocarditis infecciosa es relativamente baja, y si podemos prevenir la muerte súbita, el pronóstico es bueno en la mayor parte de los pacientes. Por este motivo, cada vez es mayor el número de pacientes de alto riesgo a los que se les implanta un **desfibrilador automático implantable (DAI) que parece en el momento actual el único tratamiento real eficaz en la prevención, secundaria, de la muerte súbita**, y se recomienda su uso en pacientes con alto riesgo de muerte súbita, que ya hemos visto en el punto anterior, y alguno de los siguientes factores: síncope de repetición, historia familiar maligna, taquicardia ventricular no sostenida en Holter y sobrevivientes de parada cardíaca.

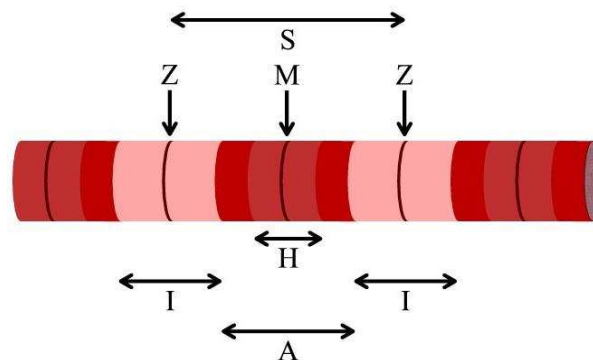


3.2.1.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MCH.

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad donde casi todos los casos son familiares, con herencia autosómica dominante (AD) en el 50% de los casos, causada por una variedad de mutaciones, en al menos 10 genes diferentes de las proteínas del sarcómero del miocito (Pereiro GG, 2000). Brevemente recordar que el sarcómero es la unidad anatómica y funcional del músculo, formado fundamentalmente por proteínas tales como la actina y miosina: forman 85% del miofilamento , la titina : 10% (filamento conector), Nebulina : 5%, Tropomiosina: 5%, Troponina: 3%).

Se encuentra limitado por 2 líneas Z en donde se encuentra una zona A (anisotrópica) y una zona I (isotrópica).

La contracción del músculo consiste en el deslizamiento de los miofilamentos de actina sobre los miofilamentos de miosina, todo esto regulado por la intervención nerviosa y la participación del Calcio.



En la banda I del sarcómero pueden distinguirse los filamentos de actina (filamento fino) que nacen de los discos Z, donde existe la actinina que es la proteína que une la actina y la titina, esta última es una proteína elástica (la más grande del organismo). La titina posee dos funciones: mantiene a la miosina en su posición y, debido a que tiene una parte elástica, actúa como resorte recuperando la longitud de la miofibrilla después de la contracción muscular.



En la banda A del sarcómero se encuentra los filamentos de miosina que son las responsables de la contracción muscular.

Tipos de bandas y zonas:

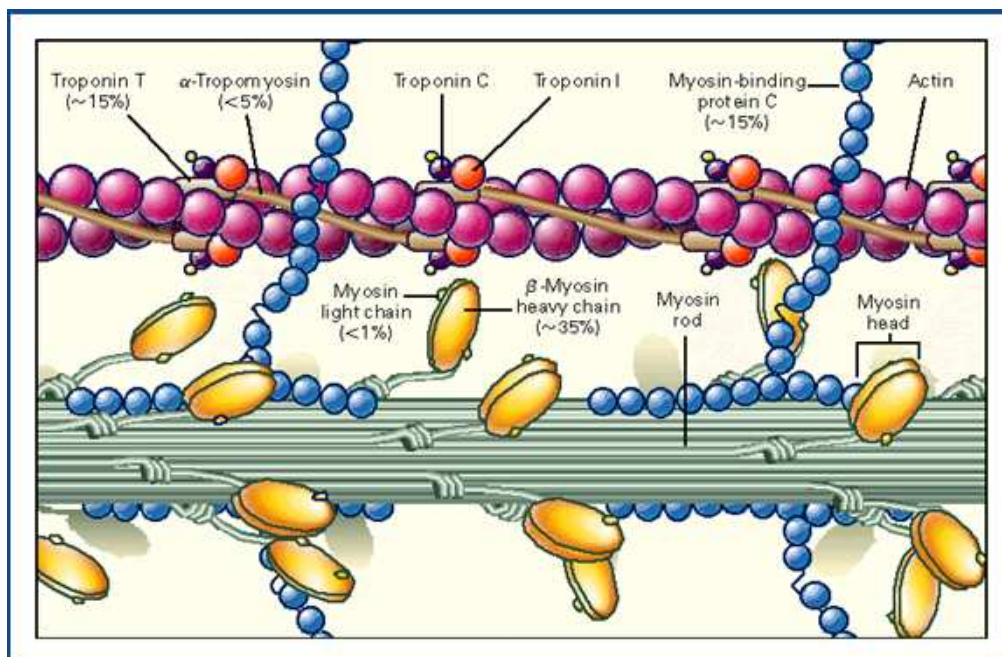
Banda A: Banda compuesta por los filamentos gruesos, miosina. Se subdivide en:

Zona H: Zona en donde la miosina se encuentra visible

Zona M: Zona en donde la miosina se encuentra unida a la miosina adyacente

Banda I: Banda compuesta por los filamentos delgados, actina.

Discos Z: Sector en donde se encuentran unidas las actinas adyacente y en donde se mantiene la continuidad con el sarcómero subsiguiente.



De las mutaciones descritas la más común es la de la cadena pesada de beta-miosina y la miosina unida proteína C, los otros 8 genes se relacionan en menos casos con la troponina T y la I, con las cadenas ligeras de miosina regulatoria y esencial, con la proteína titin, la alfa-tropomiosina, la alfa-actina, la cadena



pesada de alfa-miosina y la proteína muscular LIM. Recientemente se han descrito mutaciones en 2 genes de proteínas no pertenecientes a las sarcómeras, sino al área metabólica miocárdica. Están relacionadas con el almacenamiento del glucógeno. Actualmente estas alteraciones son parte de un subgrupo previamente descrito como formas infiltrativas de hipertrofia ventricular izquierda que en esta nueva clasificación entran como secundarias, tales como la enfermedad de Pompe (deficiencia de maltasa) en la infancia, y la enfermedad de Fabry (acumulación intracelular de glucoesfingolípidos).

Existe una variedad de enfermedades sistémicas asociadas a miocardiopatía hipertrófica como la ataxia de Friedreich, el feocromocitoma, la neurofibromatosis, la lentiginosis y la esclerosis tuberosa, que actualmente también se clasifican como secundarias.

El hecho de que todos los genes asociados con esta patología (beta-MCHC, MBPC, Troponina cardíaca T, Miosina, Actina cardíaca) codifiquen proteínas sarcoméricas define la MCH como una enfermedad del sarcómero. El sarcómero forma la unidad básica de contracción en el músculo cardíaco y, por consiguiente, era razonable postular que el defecto básico es la disfunción contráctil. Los primeros estudios llevados a cabo han puesto de manifiesto que, en realidad, la proteína mutante se incorpora en el sarcómero. Se está examinando la posibilidad de que la proteína mutante afecte al ensamblado de filamentos en el sarcómero. En los casos de MCH humana con mutaciones en beta-MHC, se observa un deterioro en el alineamiento de los filamentos del sarcómero. También aumentó la distancia entre filamentos de miosina próximos y, asimismo, el alineamiento de los filamentos sarcoméricos estaba deteriorado. Todos estos defectos como consecuencia de distintas mutaciones genéticas de proteicas del sarcomero, darán lugar a una alteración macro y microscópica en el



corazón enfermo que define la MCH, y a unas manifestaciones clínicas muy variables, con posibilidad de muerte súbita, como ya hemos descrito en puntos anteriores.

Como ya hemos dicho el 50% de los pacientes con MCH presentan formas heredo familiares, es decir adquiridas a través de la línea germinal que se transmiten en forma autosómica dominante (AD) con variable penetración. Esto significa, siguiendo las leyes de Mendel que, en promedio, el defecto se transmite a la mitad de la descendencia de un individuo afectado. O dicho de otro modo, los familiares de 1º grado de un individuo afectado tienen el 50% de posibilidades de poseer el genotipo. No obstante, no todos los familiares que portan la misma información genética van a expresarla fenotípicamente e incluso aquellos que manifiesten la enfermedad podrán presentar cuadros clínicos totalmente diferentes.

Habitualmente los individuos portadores de la alteración genética son heterocigotos es decir que tienen una copia o alelo con el gen mutado y otra copia o alelo con la secuencia normal del ADN.

Existen raros casos homocigotos (ambos alelos tienen la mutación), en quienes el defecto se hereda de ambos progenitores y la hipertrofia puede ser de mayor magnitud o bien de aparición más temprana. En otras situaciones, el defecto puede "saltar" una o dos generaciones y manifestarse en la siguiente. Incluso una misma familia puede albergar dos mutaciones distintas.

El 50% restante corresponde a formas esporádicas. En estos casos, y por mecanismos no del todo conocidos o incluso en forma espontánea, se producen mutaciones durante la vida intrauterina que a su vez pueden dar origen a nuevas líneas familiares.



Hasta el presente se han identificado **12 locus cromosómicos** en la génesis de la MCH con más de 200 mutaciones quedando seguramente otros tantos por identificar.

Los primeros 10 de esos genes codifican proteínas del sarcómero cardiaco, ya sea proteínas del **filamento grueso** (cadena pesada de la b-miosina, cadenas livianas esenciales y regulatorias, proteína C de unión a la miosina), como del **filamento fino** (troponina I, T, C, alfa tropomiosina y actina cardiaca) o incluso del **esqueleto estructural del sarcómero** (titina).

Los 2 genes restantes, recientemente reportados, codifican proteínas no sarcoméricas y el gen del cromosoma 7 (PRKAG2) asociado a pre-excitación ventricular probablemente deba ser considerado una enfermedad metabólica por almacenamiento de glucógeno y no una verdadera MCH, la PRKAG2 es un importante regulador de la homeostasis energética de la célula.

Las mutaciones relacionadas con el filamento grueso y fino son habitualmente sustituciones simples de nucleótidos (tipo "missense") que afectan precisamente los lugares funcionalmente activos de la cabeza de la miosina en su unión con el complejo troponina- tropomiosina-actina. En cambio las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina son predominantemente deleciones que resultan en una proteína truncada y pobremente expresada en el fenotipo (niveles bajos o ausentes de la proteína mutante en el tejido miocárdico) que genera una dificultad en el acople actina-miosina.

Esquemáticamente las mutaciones de proteínas del sarcómero, que dan lugar a las distintas formas de MCH son por orden de frecuencia (Rico A., 2007, Chung M.W., 2003, Roberts R., 2002):



1. MCH 1: 30-35% de las MCH.

- a. Cromosoma 14q12
- b. Gen MYH7 codifica la BMHC (cadena pesada de la beta miosina). Se han descrito 224 mutaciones distintas como ya hemos referido con distinta importancia clínica en cuanto al riesgo de muerte súbita.

2. MCH 2: 20-30% de las MCH. (Bonne G, 1995)

- a. Cromosoma 11p11.2.
- b. Gen MYBPC3 (codifica proteína C ligada a miosina). Se han descrito 169 mutaciones distintas.

3. MCH 3: 10-15% de las MCH. (Watkins H, 1995)

- a. Cromosoma 1q32
- b. Gen TNNT2 (codifica la troponina T). Se han descrito 37 mutaciones distintas de este gen.

Considerar que la MCH 1 y la MCH 2 suponen el 60% de los casos de MCH, y si consideramos también la MCH 3 tenemos el 80% de los casos, aproximadamente.



4. **MCH 4: <5% de las MCH.** (Watkins H, 1995)

- a. Cromosoma 15q22.1
- b. Gen TPM1 (alfa tropomiosina). Se han descrito 11 mutaciones distintas de este gen.

5. **MCH 5: <5% de las MCH**

- a. Cromosoma 19q13.4
- b. Gen TNNI 3 (trponina I). Se han descrito 33 mutaciones distintas de este gen.

6. **MCH 6: <1% de las MCH**

- a. Cromosoma 3p21
- b. Gen MYL 3 (cadena ligera esencial de la miosina). Se han descrito 5 mutaciones distintas de este gen.

7. **MCH 7: <1% de las MCH**

- a. Cromosoma 12q24.3
- b. Gen MYL 2 (cadena ligera reguladora de la miosina). Se han descrito 5 mutaciones distintas de este gen.



8. MHC 8: <0,5% de las MCH

- a. Cromosoma 15q14
- b. Gen ACTC (actina). Se han descrito 7 mutaciones distintas de este gen.

9. MCH 9: <0,5% de las MCH

- a. Cromosoma 2q24.3
- b. Gen TTN (proteína titin). Se han descrito 9 mutaciones distintas de este gen.

10. MCH 10: <0,5% de las MCH

- a. Cromosoma 14q12
- b. Gen MYH 7 (codifica cadena pesada de la alfa miosina). Se han descrito 5 mutaciones distintas de este gen.

Dentro de este punto hacer unas consideraciones a cerca del **Síndrome de Wolf-Parkinson-White**, un trastorno arrítmico que también se asocia a muerte súbita, pero es considerada una afección esporádica, aunque se han identificado formas familiares, muy raras, y se localizó un **locus en 7q3** (MacRae CA, 1995), en una familia que tenía asociado un síndrome de Wolff-Parkinson-White y una cardiomiopatía hipertrófica. Recientemente se ha identificado el gen causal como **PRKAG2**. De forma general, no solo en la forma familiar, la tasa anual de incidencia es de 1 por 1.000.000.



En su mayoría, los sobrevivientes de MS con esta patología han presentado arritmias sintomáticas previas, aunque un 10% de los pacientes presentan MS como primera manifestación de la enfermedad.

El mecanismo más probable es el desarrollo de fibrilación auricular, con una conducción rápida hacia los ventrículos por vías accesorias que producirían taquicardia ventricular que degeneran en FV. La presencia de síntomas previos, como palpitaciones, y un período refractario corto de la vía accesoria, son factores que aumentan el riesgo de MS en estos pacientes.

Relación Genotipo-Fenotipo

Este concepto se refiere a la relación que existe entre el defecto genético (genotipo) y las características clínicas de la enfermedad (fenotipo)

Varios estudios clínicos han demostrado que existe una estrecha relación entre determinadas mutaciones y sus manifestaciones fenotípicas. Se ha logrado relacionar determinados patrones genéticos con ciertas alteraciones morfológicas, clínicas y pronósticas. Así, algunas manifestaciones morfológicas ocurren con mayor frecuencia en determinadas mutaciones.

Los datos disponibles actualmente sugieren que las mutaciones en el gen de la cadena pesada de la beta miosina ubicado en el brazo largo del cromosoma 14 son responsables de más del 35% de los casos de MCH. La gran importancia clínica de estas investigaciones es que su conocimiento contiene en muchos casos un definido valor pronóstico. La mayoría de esas mutaciones se asocian con un pronóstico más sombrío debido a la mayor incidencia de muerte súbita o insuficiencia cardíaca como por ejemplo Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp. En cambio, otras como la Leu908Val y Arg403Tri exhiben un pronóstico relativamente benigno y penetración incompleta.



Las mutaciones del gen de la proteína C de unión a la miosina (un componente estructural del sarcómero que no participa de la función contráctil) se han asociado a un curso relativamente benigno y muchos de los individuos afectados son adultos sin evidencia fenotípica en el ecocardiograma (es decir sin hipertrofia detectable, McKenna WJ, 1999) y frecuentemente con ECG normal. Además, la penetrancia del trastorno aumenta con la edad, lo cual significa que el fenotipo característico puede aparecer en la adultez tardía y la hipertrofia progresar con los años.

El compromiso de la alfa-tropomiosina es poco frecuente y los pocos casos estudiados se asocian con un curso benigno y gran variabilidad fenotípica. Solamente se han identificado tres mutaciones en el gen de la alfa-tropomiosina, Ala63Val, Glu180Gly, Asp175Asn.

En los últimos años se han reportado mutaciones en el gen de la troponina T (Cromosoma 1) capaz de producir formas de MCH sin hipertrofia clínica pero con desarreglo celular histopatológico y muerte súbita prematura.

No obstante la gran diversidad genética, debemos recordar que las mutaciones en los genes que codifican la cadena pesada de la b-miosina, la Troponina T y la proteína C de unión a la miosina comprenden más del 80% de los casos de MCH.

Probablemente existan mutaciones aún no conocidas o bien que otras enfermedades genéticas puedan simular una MCH con un fenotipo análogo. Un ejemplo típico de ello es la Enfermedad de Fabry, trastorno genético lisosomal producido por la deficiencia de alfa Galactosidasa A y capaz de generar una hipertrofia ventricular indistinguible de la MCH.



Todas las mutaciones sarcoméricas generan proteínas defectuosas que en muchos casos se incorporan al sarcómero y producen un daño en la fisiología del mismo.

El mecanismo íntimo por el cual estas mutaciones conducen a la hipertrofia desproporcionada no está claramente determinado. Estudios in vitro de miocardio de pacientes con mutaciones de la cadena pesada de la b-miosina revelaron que esa miosina tiene un **déficit en la generación de fuerza**. Este descubrimiento condujo a la muy atractiva teoría hipocontráctil según la cual esa dificultad contráctil constituye el estímulo necesario para la hipertrofia compensadora.

Lo cierto es que la mutación genética que afecta directamente los componentes del sarcómero o bien aquellas que lo comprometen en forma indirecta por alteración en el ciclo del calcio, disfunción energética o metabólica determinan por diferentes mecanismos un remodelado hipertrófico con dificultad en la generación de fuerza asociado a un patrón hemodinámico de disfunción diastólica.

También destacar que la MCH mediocavitaria aparece predominantemente en mutaciones de las cadenas ligeras esenciales y regulatorias de la miosina.

También sabemos que la mayoría de las mutaciones de la b-miosina promueven gran hipertrofia mientras que otras sólo la producen en grado nulo o escaso (mutaciones del gen de la Troponina T) o bien se inicia en etapas avanzadas de la vida (Proteína C de unión a la miosina).

Si bien la enfermedad puede manifestarse desde la vida prenatal hasta las edades más avanzadas, lo habitual es que la hipertrofia se desarrolle en la adolescencia y se complete alrededor de los 17-18 años.



Asimismo la penetrancia de la enfermedad depende de la mutación. La penetrancia significa el porcentaje de pacientes portadores de la alteración genética que desarrollan la enfermedad. La mayoría de las mutaciones de la b-miosina se asocian a una penetrancia casi completa y una alta incidencia de muerte súbita. Sólo una pequeña proporción de mutaciones de la b-miosina tienen baja penetrancia y pronóstico benigno.

El pronóstico (determinado fundamentalmente por la probabilidad de muerte súbita), cuya valoración constituye el mayor desafío frente a todo paciente con MCH, también guarda estrecha relación con el genotipo. Si bien aún no podemos tener un mapa completo y preciso de todos los genes y sus mutaciones relacionadas con esta enfermedad, los estudios clínicos han detectado errores genéticos que se asocian con elevado o bajo riesgo de muerte súbita. Incluso algunas características electrofisiológicas como por ejemplo el riesgo incrementado de fibrilación auricular se ha asociado a la mutación Arg663His de la cadena pesada de la miosina.

Así suponen un alto riesgo de muerte súbita la mayoría de la mutaciones de la cadena pesada de la beta miosina y las de la Troponina T, y de bajo riesgo las mutaciones en la proteína C ligada a miosina y algunas de la cadena pesada de la beta miosina.

No obstante, nos encontramos aquí con un escollo que confiere particular complejidad a esta entidad: si bien el basamento genético es de vital importancia, lamentablemente **no existe una relación lineal entre la carga genética (genotipo) y la expresión clínica (fenotipo)**. Así, puede ocurrir que mutaciones similares o incluso idénticas provoquen cuadros clínicos distintos y del mismo modo casos con base genética diferente pueden compartir fenotipos similares.



Esto se explica en parte debido a la existencia de **factores modificadores** (genéticos o ambientales) que son capaces de influir y alterar esa relación. Si bien el caso más conocido es el genotipo DD de la enzima convertidora de la Angiotensina cuya presencia confiere al portador una mayor malignidad que la mutación sarcomérica aislada (Marian AJ, 1993), existen otros como la endotelina 1 o el factor de necrosis tumoral y probablemente algunos otros aún no conocidos capaces de alterar esta delicada relación.

Podríamos entonces afirmar que el fenotipo final es el resultado de la interacción entre el gen causal, el contexto genético acompañante y los agentes ambientales. Resulta importante poder en el futuro reconocer estos factores modificadores para conseguir una más precisa estratificación de riesgo y poder implementar medidas preventivas y/o terapéuticas más eficaces.

No obstante la gran variabilidad genética descrita, tales alteraciones son propias y específicas y no las presenta la población sana ni la portadora de hipertrofia secundaria.

Un dato interesante y en plena investigación es la posibilidad de que la Miocardiopatía Dilatada (que reconoce un origen genético en el 25-30% de los casos) y la Miocardiopatía Hipertrófica compartan una plataforma genética común o más aún que una misma mutación genética pueda dar origen a una u otra enfermedad del músculo cardíaco. Estudios experimentales en ratones han mostrado que determinadas mutaciones de la cadena pesada de la β Miosina o de la Proteína C de unión a la Miosina producen Miocardiopatía Dilatada en homocigotos y Miocardiopatía Hipertrófica en heterocigotos. Si bien se acepta que en la MCH las mutaciones sarcoméricas producen un defecto en la generación de fuerza mientras que en la Miocardiopatía Dilatada las mutaciones de las proteínas del citoesqueleto afectan la transmisión de la fuerza, la explicación de estos fenómenos está todavía en el campo de las hipótesis.



No obstante, los raros casos homocigotos conocidos en el hombre no han producido Miocardiopatía dilatada sino un patrón más agresivo de Miocardiopatía Hipertrófica. El panorama se complica al comprobar que algunas mutaciones sarcoméricas como las del gen de la Troponina I son capaces de generar tanto Miocardiopatía Hipertrófica como Dilatada o incluso Restrictiva.

Dada la gran cantidad de genes involucrados y la enorme diversidad de mutaciones posibles y aún no completamente identificadas hacen que la detección de una mutación en un paciente afectado sea sumamente dificultosa. Dicho proceso resulta todavía muy complicado y relegado a pocos centros de investigación genética.

Por el contrario si la mutación que presenta una familia determinada es conocida resulta mucho más fácil confirmar o descartar la presencia del error genético en los familiares investigados. En un estudio reciente se observó que la historia familiar de MCH, el diagnóstico a edades tempranas, el grado de hipertrofia parietal y la presencia de un cardiodesfibrilador son predictores clínicos de estudio genético positivo.

De todas formas debemos admitir que el estudio genético de la MCH no es hoy por hoy un estudio rutinario por su alto costo y las dificultades prácticas del método pero seguramente en poco tiempo más se convertirá en un arma eficaz y rápida para el diagnóstico y la estratificación de riesgo de un paciente con MCH.

Finalmente, como resumen, destacar los datos mas relevantes:

La MCH es una enfermedad genética autonómica dominante (AD) que se asocia a disfunción de las proteínas contráctiles del sarcómero (Sarcomeropatía) con elevada heterogeneidad genética y clínica.



La mayoría de los pacientes son asintomáticos y tienen pronóstico benigno y la mayoría de los enfermos sintomáticos responden satisfactoriamente al tratamiento médico.

Los principales genes involucrados son: el **gen de la cadena pesada de la beta miosina** (cromosoma 14), el **gen de la troponina T** (cromosoma 1) y el gen de la **Proteína C de unión a la miosina** (cromosoma 11) con cuadros clínicos no patognomónicos pero sí preferenciales para cada gen.

La MCH por mutaciones de la cadena pesada de la beta-Miosina (tipo missense) se suele expresar a partir de la adolescencia y se caracteriza por una elevada penetrancia y con hipertrofia marcada. Existen mutaciones de alto y bajo riesgo. La MCH por mutaciones de la Troponina T produce hipertrofia leve o nula, con respuestas vasculares alteradas, desarreglo celular y tendencia a la muerte súbita prematura: síntomas leves con pronóstico severo. La MCH por mutaciones de la Proteína C de Unión a la Miosina (predominio de deleciones) se caracteriza por leve hipertrofia de comienzo tardío y buen pronóstico: síntomas leves con pronóstico benigno. La relación entre la genética y la clínica se halla influenciada por factores modificadores ambientales y genéticos que alteran esa relación. Debemos tener presente el diagnóstico diferencial con otras enfermedades no sarcoméricas que generan hipertrofia no explicada como la Enfermedad de Fabry y la Enfermedad de Noonan con diferente tratamiento y pronóstico. Actualmente sabemos que mutaciones en un mismo gen pueden producir Miocardiopatía Hipertrofica, Dilatada o incluso Restrictiva... un gen, distintas enfermedades.



3.2.2. MIOCARDIOPATÍA O DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO (MAVD O DAVD).

3.2.2.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SUBITA EN LA DAVD.

La miocardiopatía o displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad exclusiva del miocardio, de presentación a menudo familiar, que se caracteriza morfológicamente por el reemplazo progresivo del miocardio del ventrículo derecho por tejido adiposo o fibroadiposo, que típicamente en su comienzo es regional, que en su evolución se hace global y que puede comprometer al ventrículo izquierdo, lo que da lugar a una peculiar afectación clínica que conlleva una inestabilidad eléctrica que puede desencadenar arritmias ventriculares y muerte súbita. Su presentación clínica abarca un espectro que va desde la muerte súbita en jóvenes, hasta las manifestaciones típicas de insuficiencia cardiaca, ya sea de ventrículo derecho, de izquierdo, o de ambos (Tomé Esteban M, 2004; Brugada J, 1997; Thiene G, 2001).

Fue descrita por primera vez por Dalla Volta et al en 1961 y caracterizada años después por Fontaine et al, con la publicación posterior de la primera serie de 24 pacientes (1977). En la actualidad se halla incluida en la clasificación de la OMS de las miocardiopatías.

Antes de considerar las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad es conveniente recordar que, normalmente, nunca se encuentra tejido adiposo en la pared del miocardio ventricular izquierdo, excepto alrededor de los nervios y vasos.



En cambio, en el ventrículo derecho puede observarse al tejido adiposo como una variante normal, presentándose en forma de pequeñas islas en la pared libre o en las grandes zonas de las capas subepicárdicas y mediomurales. Esto jerarquiza el valor de la microscopía para realizar la diferenciación entre MAVD y corazones normales.

En la MAVD la *macroscopía* (figura 1) puede mostrar un VD dilatado con protrusiones de la pared en las zonas infundibular, apical y subtricuspídea, en el llamado triángulo de la displasia. La mayor parte del miocardio del VD puede llegar a ser reemplazado por grasa. El septum suele ser respetado hasta llegar a estadios avanzados de la enfermedad.

El corte de la pared ventricular muestra su adelgazamiento, sin llegar a estar en contacto el endocardio con el epicardio como ocurre en la anomalía de Uhl. Se destaca la infiltración grasa de las áreas subepicárdicas. En algunos casos se observan placas de fibrosis.

En la *microscopía* (figura 2 y 3) se observa el reemplazo de las capas externa y media del miocardio ventricular derecho y, en menor extensión del izquierdo, por tejido adiposo y fibrosis rodeando o limitando tiras o grupos de fibras miocárdicas. Existen zonas de fibras normales o miofibrillas parcialmente degeneradas que son, aparentemente, las responsables de la conducción lenta y del fenómeno de reentrada, origen de las taquiarritmias ventriculares que presentan estos pacientes. Es de destacar que estas características son observadas en las zonas subepicárdicas por lo cual la biopsia endocárdica puede no ser específica. Se han descrito dos patrones histológicos de la enfermedad, a saber: el tipo fibrolipomatoso y el lipomatoso. Al ser el tejido graso el resultado de la degeneración de células miocárdicas, dentro del mismo se observan ramas coronarias.



Las arterias coronarias están respetadas, a pesar de que se observa el engrosamiento de la media que produce dolor torácico atípico en adultos jóvenes. En algunos casos se ha observado la obstrucción casi completa de la luz arterial y en casos avanzados puede observarse compromiso en las zonas inferior y apical del ventrículo izquierdo, lo cual ha sido denominado “displasia biventricular”. La fibrosis resultaría de la miocarditis agregada. Sólo la fibrosis, rodeando o entre células miocárdicas sobrevivientes en medio de tejido adiposo, es diagnóstico de MAVD. La presencia de colágeno ha sugerido la existencia de formas aguda, crónica o curada de miocarditis. Fontaine sugiere la existencia de superposición de una infección viral sobre un miocardio con una MAVD determinada genéticamente que lo hace más susceptible. La miocarditis, según Fontaine, tiene una importancia especial en la evolución de la enfermedad. En ausencia de miocarditis, el pronóstico de la enfermedad está relacionado sólo con el fenómeno displásico lo cual representa una situación más favorable. Resumiendo la opinión de los autores, las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad dependerían de la existencia o no de miocarditis agregada y, en este último caso, del grado de lesión provocada inicialmente o por sus recurrencias.



Figura 1. MAVD en un varón de 13 años, sin antecedentes patológicos, que fallece súbitamente. Se observa reemplazo casi completo de la pared del VD por tejido fibroadiposo lo que determina una importante dilatación de la cavidad. En el tabique y pared libre de VI también se observa infiltrado fibroadiposo.

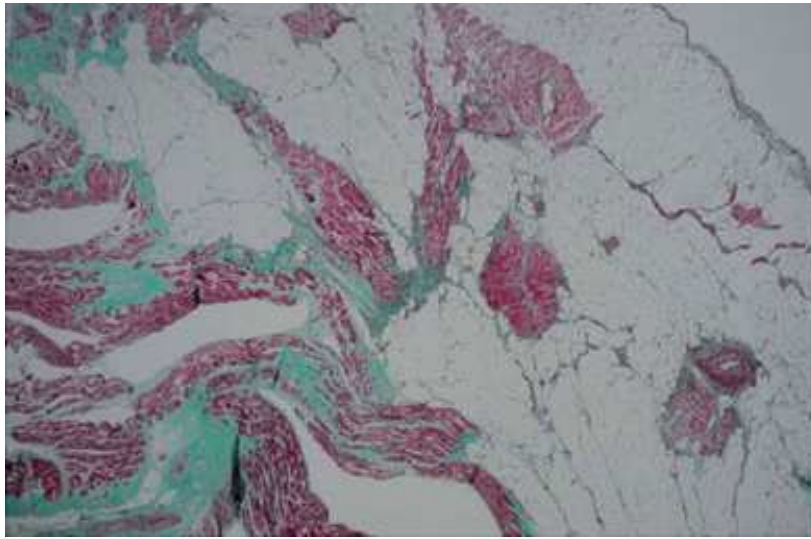


Figura 2. DAVD en una mujer de 35 años que fallece de forma súbita. El VD presenta abundante tejido fibroadiposo con reemplazo casi completo del miocardio que prácticamente solo se conserva a nivel de las trabeculas. (tricromico de Masson).

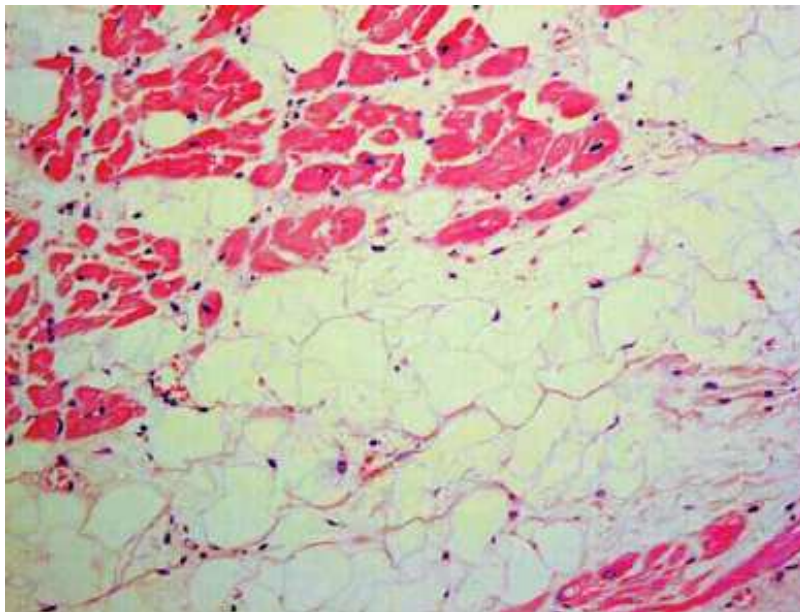


Figura 3. Infiltracion fobroadiposa del ventriculo derecho.

En cuanto a su *epidemiología*, se manifiesta fundamentalmente en la adolescencia o en la edad adulta, y afecta más frecuentemente a varones. La prevalencia varía ampliamente según las series descritas y existe controversia acerca de la distribución geográfica de la enfermedad.



En regiones italianas del Véneto se estima una prevalencia de 1 caso por 1.000 o 10.000 personas. Corrado et al, determinan que puede ser causa de hasta el 20% de las muertes súbitas (MS) en adultos jóvenes, y es la causa más frecuente de MS en atletas italianos. En EE.UU. representaría el 5% de las MS en menores de 65 años y sería causante del 3-4% de las MS en atletas. Podría ser una causa frecuente de muertes perioperatorias en sujetos sin evidencia de cardiopatía estructural previa. En nuestro país sería una causa frecuente de MS en varones jóvenes (Aguilera B., 1999).

Las manifestaciones clínicas son variables y en función de la inestabilidad cardíaca y de la disfunción ventricular progresiva. Las manifestaciones clínicas varían desde pacientes asintomáticos, MS como primera manifestación, arritmias ventriculares y supraventriculares hasta insuficiencia cardíaca derecha o biventricular.

Se admite que la MAVD es una enfermedad evolutiva con una historia natural descrita en varias fases.

-La fase temprana o silente, generalmente asintomática, aunque puede manifestarse como muerte súbita.

-Fase inestable con arritmias sintomáticas, generalmente ventriculares con imagen de bloqueo de rama izquierda (es la manifestación clínica mas frecuente).

-Fase de fallo ventricular derecho con relativa conservación del ventrículo izquierdo.

-Fase final con fallo biventricular, indistinguible de una miocardiopatía dilatada.



El *riesgo de Muerte Súbita* aumenta con el tiempo. El perfil de riesgo Muerte Súbita es: varón joven, con actividad deportiva competitiva, antecedentes familiares de MS, importante extensión de la enfermedad a VI con descenso de la Fracción de Eyección, episodio sincopal previo y taquicardias ventriculares. En nuestro país es una causa frecuente de muerte súbita en jóvenes. La disfunción de ventrículo derecho o ventrículo izquierdo es el más fuerte indicador de muerte, seguido de los episodios de taquicardia ventricular, siendo de alto riesgo los pacientes con insuficiencia cardiaca y taquicardias ventriculares, y los de bajo riesgo los que carecen de ambos.

El pronóstico por tanto viene determinado por la presencia de disfunción sistólica y de marcadores de muerte arrítmica como son el antecedente de parada cardiorrespiratoria, taquicardia ventricular con afectación hemodinámica, afectación en edad temprana y el síncope inexplicado.

Por tanto, según lo analizado con anterioridad si queremos hacer una *estatificación del riesgo de muerte súbita* debemos considerar (Hulot et al. 2004):

La disfunción de VD ó VI es el más fuerte indicador de Muerte.

Subgrupos de riesgo son:

Alto Riesgo: los que han tenido Insuficiencia Cardiaca, y/o disfunción de VI, con TV.

Bajo Riesgo: los que no han presentado ningún episodio de TV.

Considerar que el mecanismo arrítmico, generador de MS, puede ser tanto una reentrada (siendo el obstáculo las zonas de sustitución fibroadiposa), como un mayor automatismo (durante el ejercicio) y se ha descrito la presencia de un desequilibrio en la inervación adrenérgica como posible coadyuvante en la génesis de las arritmias.



De este modo aumentaría la propensión a arritmias ventriculares en situaciones de exposición a las catecolaminas, especialmente durante el ejercicio.

La tasa de mortalidad anual oscila entre el 0,08 y el 2,3% según diferentes series. En la mayoría de los casos es por fallo cardiaco progresivo (59%), suponiendo la muerte súbita la segunda causa (29%), siendo las causas extracardiacas solo el 8%. En España, en una publicación del Instituto de Toxicología de Madrid, junto al Instituto Anatómico Forense de Bilbao publicó los datos de Muerte Súbita por MAVD desde 1991-97 de las comunidades del norte de España (Galicia, Asturias, Cantabria, PV, Castilla León, Castilla La Mancha y Madrid), con una tasa de mortalidad de 0.62%/año.

3.2.2.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN LA DAVD.

No existe una única prueba para establecer el *diagnóstico* de MAVD, estableciéndose tras una evaluación funcional, morfológica y electrocardiográfica, mediante la cual se determinan los criterios mayores y menores actualmente aceptados.

Biopsia miocárdica.

Puede aportar el diagnóstico definitivo, tras objetivarse la sustitución fibroadiposa transmural. Su utilidad es limitada debido a la afectación parcheada y progresiva de la enfermedad, además de no estar exenta de riesgos (perforación y taponamiento), y a que la zona biopsiada suele ser el septo que rara vez se ve afectada.



Electrocardiograma.

Debido al carácter progresivo de la enfermedad puede ser inicialmente normal. Lo más frecuente es la presencia de una onda T negativa en V1-V2 y V3 (50%); si aparece mas allá de V3 indica afectación difusa. La presencia de un complejo QRS mayor de 110 mseg es muy específico de la enfermedad. La onda Epsilon (Figura 1) aparece hasta en el 30% de los casos. Así mismo se aprecia que la duración del complejo QRS es 25 mseg mayor en V1,V2 y V3 que en V6. Por otra parte la presencia de bloqueo completo de rama derecha del Haz de His se asocia a afectación difusa del ventrículo derecho e insuficiencia cardiaca. Otro dato que indica mayor severidad es la medida de la S ascendente en V1-V3 en caso de superar los 55 mseg. La taquicardia ventricular típica de la MAVD cursa con imagen de bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His, con eje inferior si se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho o eje superior si surge de la cara inferior.

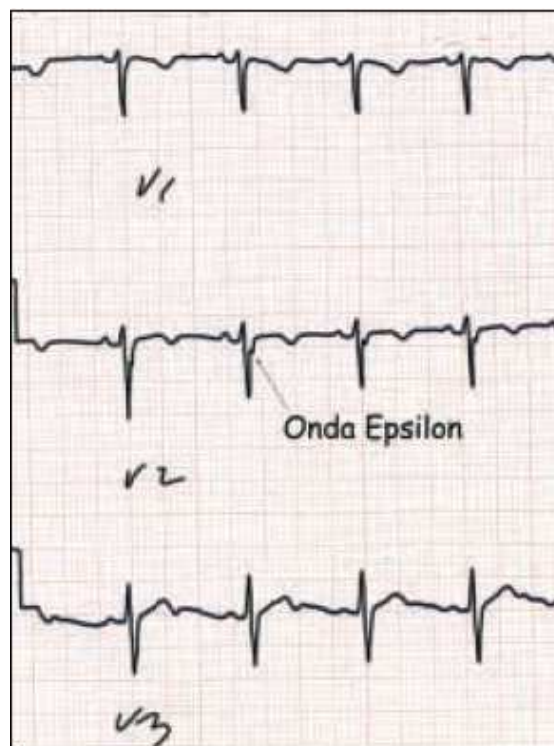


Figura 3. Onda Epsilon.



Ecocardiograma.

Aunque es poco sensible para el ventrículo derecho, es la primera técnica de imagen a utilizar por ser no invasiva y aportar muchos datos; los hallazgos van desde la dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, a aneurismas telediastolicos (muy específico), y discinesia inferobasal.

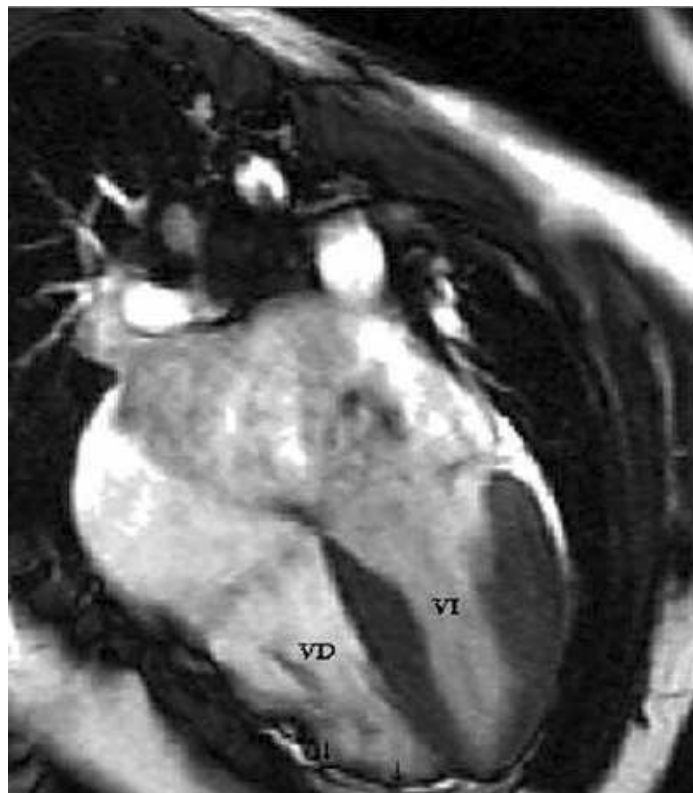
Angiografía.

Es la prueba de referencia para la valoración de la función del ventrículo derecho; se aprecia la dilatación del ventrículo derecho con hipocinesia, áreas de discinesia, aneurismas localizados, y una mayor trabeculación dando una imagen característica en "pila de monedas".

Resonancia magnética cardiaca.

Es el método diagnóstico más utilizado; se aprecia la infiltración grasa (hasta en el 15% de sujetos sanos), aneurismas localizados, disfunción sistólica.

Figura 4. RMN. "Abulladuras" de la pared libre de VD.





Medicina nuclear.

Al margen de las aportaciones obvias para evaluar los volúmenes y la función ventriculares, a escala molecular la gammagrafía isotópica con I-meta-yodo-bencilguanidina ha permitido identificar defectos en la innervación simpática. Asimismo, otros estudios han demostrado la existencia de un menor número de receptores postsinápticos betaadrenérgicos en el miocardio.

A continuación analizamos los *criterios diagnósticos de la DAVD* (Tabla2), para establecer el diagnóstico se deben cumplir 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 2 menores o bien 4 menores. Dichos criterios han probado su utilidad de manera prospectiva.

I. Historia familiar	
Mayor	Diagnóstico confirmado en un familiar en necropsia o cirugía
Menor	Historia familiar de muerte súbita ≤ 35 años con sospecha de MAVD Diagnóstico clínico familiar
II. Alteraciones de la despolarización en el ECG	
Mayor	Ondas epsilon o ensanchamiento del QRS ≥ 110 ms en V1-V3
Menor	Potenciales tardíos positivos
III. Alteraciones de la repolarización en el ECG	
Menor	T(-) en V2-V3 en > 12 años, en ausencia de BRD
IV. Arritmias	
Menor	TV sostenida o no sostenida con morfología de BRI en el ECG, el Holter o la prueba de esfuerzo
V. Alteraciones estructurales y disfunción global o regional ^a	
Mayor	Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD sin o con afección leve del VI Aneurismas localizados en VD (áreas acinéticas o discinéticas con abultamiento diastólico) Dilatación severa segmentaria del VD
Menor	Dilatación moderada global del VD y reducción de la fracción de eyección del VD con VI normal Dilatación segmentaria moderada del VD Hipocinesia regional del VD
VI. Características histopatológicas	
Mayor	Sustitución fibrograsa del miocardio en la biopsia endomiocárdica

^aDemostrada por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o gammagrafía isotópica.
BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



Para hacer el **diagnostico de DAVD en familiares de primer grado** de un enfermo, se usan los criterios propuestos por Hamid et al, para aumentar la sensibilidad diagnóstica. Estos los podemos ver en la tabla 3.

Propuesta por Hamid et al, 2002	
1. ECG	Inversión T en V2-V3
2. EPS	Potenciales tardíos (+)
3. Arritmia	TV con morfología BRI en el ECG, el Holter o la ergometría > 200 EV en 24 h ^a
4. Alteración estructural/funcional	Dilatación global moderada VD y depresión de VD o de la FE del VD con VI normal Hipocinesia regional del VD Dilatación segmentaria moderada del VD

^aEl criterio previo era > 1.000 EV en 24 h.
BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; EV: extrasístoles ventriculares; FE: fracción de eyección; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

En cuanto a unas consideraciones sobre el **tratamiento de la DAVD** y la prevención de la muerte súbita, considerar la aparición de MS no tiene relación con la progresión de la enfermedad, es decir, esta puede ser la primera manifestación. Aunque no existen todavía series prospectivas de supervivencia, la tasa de mortalidad anual sin tratamiento es del 2,5-3% y del 1% en individuos en tratamiento farmacológico.

El tratamiento debe ser individualizado. Las distintas opciones terapéuticas incluyen el tratamiento farmacológico, el desfibrilador automático implantable (DAI), la ablación con radiofrecuencia y el trasplante.



Tratamiento farmacológico. No se dispone de ningún fármaco que haya demostrado ser totalmente efectivo en la protección frente a la muerte súbita. El más efectivo parece ser el sotalol, siendo también útiles la amiodarona, propafenona, flecainida y betabloqueantes.

Estudio electrofisiológico y ablación por radiofrecuencia. El estudio electrofisiológico por si mismo no ha demostrado mucha utilidad, ya que la inducibilidad o no de la taquicardia no predice la presencia posterior de fibrilación ventricular y muerte. La ablación con radiofrecuencia se indica en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico si la enfermedad esta localizada, con una tasa de éxito del 40% en el primer procedimiento, aunque dado el carácter evolutivo de la enfermedad las recidivas son frecuentes .A su favor hay que decir que la ablación aumenta la tasa de respondedores al tratamiento farmacológico hasta un 70% de los que no lo hacían.

Desfibrilador automático implantable (DAI). (Corrado D, 2003). Actualmente indicado en pacientes con MAVD y alto riesgo de muerte súbita: historia previa de parada cardiaca, taquicardia ventricular con afectación hemodinámica (sincopal), antecedentes familiares de muerte súbita, o síncope inexplicado, TV no sostenida detectada en el Holter o en la prueba de esfuerzo, fracción de eyección deprimida del VI.

Se ha demostrado una supervivencia del 96% a los 36 meses frente al 74% de estos pacientes pero sin el DAI.

Trasplante cardiaco. Indicado en fases terminales de la enfermedad, con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento, y en caso de arritmias ventriculares intratables.



3.2.2.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA DAVD.

En la DAVD la agregación familiar se demuestra hasta en el 50% de los casos. El tipo de herencia es autosómico dominante (AD) con expresión variable y penetrancia incompleta (30%). La forma autosómica recesiva (AR) también se ha descrito, asociada a la enfermedad de Naxos y a mutaciones en el gen codificador de la desmoplaquina (DSP).

Se han descrito **12 loci** asociados con la miocardiopatía arritmogénica del VD. En resumen los loci que se han asociado a DAVD son los siguientes (Ewa Moric-Janiszewska, 2007):

1. DAVD 1: Representa el 2,5% de las DAVD y es AD

- a. Cromosoma 14q23-24
- b. Gen TGFB 3 (factor de crecimiento transformante beta).

2. DAVD 2: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es AD

- a. Cromosoma 1q42.1-43
- b. Gen RYR 2 (codifica el receptor de la Rianodina, un canal de calcio del retículo sarcoplasmico)

3. DAVD 3: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es AD

- a. Cromosoma 14q12-22
- b. Gen desconocido.



4. DAVD 4: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es

AD

- a. Cromosoma 2q32.1-32.3
- b. Gen desconocido

5. DAVD 5: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es

AD

- a. Cromosoma 3p23, 3p21.3
- b. Gen LAMR 1 (codifica el receptor de la laminina 1)

6. DAVD 6: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es

AD

- a. Cromosoma 10p12-14, 10p13-14
- b. Gen PTPLA (codifica proteína analoga a la tirosina fosfatasa)

7. DAVD 7: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es

AD

- a. Cromosoma 2q35 y gen DES (desmina)
- b. Cromosoma 10q22.2-22.3 y gen ZASP

8. DAVD 8: Representa el 16% de los casos de DAVD y puede ser AD o AR

- a. Cromosoma 6p24
- b. Gen DSP (desmoplaquina)



9. DAVD 9: Representa el 14% de los casos de DAVD y es AD

- a. Cromosoma 12q11
- b. Gen PKP 2 (placofilina)

10. DAVD 10: Representa el 10% de los casos de DAVD y es AD

(Pilichov K, 2006)

- a. Cromosoma 18q12.1-12.2
- b. Gen DSG 2 (desmogleina)

11. DAVD 11: Representa un mínimo porcentaje de los casos de DAVD y es AD

- a. Cromosoma 18q21
- b. Gen DSC 2 (desmocolina 2)

12. Síndrome de Naxos: Es un cuadro AR caracterizado por DAVD, queratosis palmo-plantar y pelo lanoso.

- a. Cromosoma 17q21.9
- b. Gen JUP (placoglobina)

Por tanto las *formas mas frecuentes de DAVD son por orden la DAVD 8 (desmoplaquina), la DAVD 9 (placofilina 2) y la DAVD 10 (desmogleina 2), que suponen el 16, 14 y 10% de los casos respectivamente, por tanto si consideramos las tres conjuntamente suponen alrededor del 40% de todos los casos de DAVD.*



Aunque la causa de la MAVD es aún desconocida, se barajan distintas teorías. En la teoría inflamatoria, apoyada por la aparición de infiltrados inflamatorios en series necrósicas, el daño miocárdico vendría explicado por un proceso continuado de daño y reparación simulando una miocarditis crónica. En el diagnóstico diferencial de la DAVD se deben incluir la miocarditis crónica con afección única del VD, lo que aumenta la complejidad a la hora de reflexionar respecto de su etiología. En la teoría genética, las mutaciones en genes que codifican proteínas específicas darían lugar a la «distrofia» miocárdica. En este sentido, los recientes descubrimientos de mutaciones causales de la enfermedad inducen a esbozar nuevas teorías patogénicas basadas en el estrés mecánico intercelular. Los estudios descriptivos señalan que la sustitución progresiva del miocardio por células del tejido adiposo y del tejido fibroso sucede tras un exagerado e inadecuado proceso de apoptosis. Los modelos animales apoyan el desequilibrio provocado por el estrés mecánico intercelular como un desencadenante de la apoptosis.

Estas mutaciones se traducen, fundamentalmente en alteraciones a dos niveles, las uniones intracelulares y en al acoplamiento excitación-contracción, y esto es lo que da lugar al cuadro macro-microscópico que constituye la DAVD y sus manifestaciones clínicas.

Alteraciones de las uniones intracelulares

Uno de los potenciales mecanismos del origen de la MAVD es la pérdida progresiva de miocitos secundaria a alteraciones estructurales. Este mismo mecanismo se ha descrito en la génesis de la miocardiopatía dilatada.

Las uniones intercelulares están constituidas por proteínas; entre ellas, la placoglobina (JUP) y la desmoplaquina (DSP) desempeñan un papel clave en la transducción del estrés mecánico y la comunicación intracelular.



Ambas se encuentran presentes tanto en los miocitos cardíacos como en las uniones epidérmicas. La JUP es una proteína citoplasmática que forma parte tanto de los desmosomas como de las uniones adherentes. Participa en la unión de los filamentos intermedios y el citoesqueleto de la actina con los complejos transmembrana que conectan las células adyacentes. La forma mutada de la JUP favorece un sustrato intercelular inestable. La JUP, además, regula la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-222 .

La DSP es un componente de la placa desmosómica, ancla los filamentos intermedios a la membrana plasmática y constituye una plataforma esencial para el mantenimiento de la integridad celular. En las células de Purkinje también sirve de unión para la desmina.

Aunque la primera mutación del gen que codifica la JUP está relacionada con la transmisión de la forma recesiva en la enfermedad de Naxos (queratoderma palmoplantar no queratolítico, cabello lanoso y MAVD), descrito en el brazo largo del cromosoma 17q21.9 , el descubrimiento de otras mutaciones no ha hecho más que empezar. Una mutación S299R en el exón 7 de la DSP se ha descrito en una familia con herencia autosómica dominante con MAVD.

La tríada alteraciones cutáneas, pelo lanoso y alteraciones cardíacas se ha descrito tanto en formas recesivas de MAVD (Naxos) como en formas recesivas de miocardiopatía dilatada.

Estas proteínas desempeñan, por tanto, una función estructural semejante a otras descritas en la génesis de la miocardiopatía dilatada.



Alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción

El receptor cardíaco de la rianodina (RyR2) forma parte de la estructura que regula los canales del calcio del retículo sarcoplasmático. El funcionamiento correcto de estos canales es fundamental para el acoplamiento excitación-contracción y la homeostasis del calcio en los miocitos. Se han descrito 6 mutaciones del RyR2, en distintas familias; 3 codifican el aminoácido terminal y las otras 3, el centro de la proteína de unión. En estas familias se describe una susceptibilidad mayor a las taquicardias ventriculares inducidas por el ejercicio.

En 1995 Rampazzo describe un segundo locus asociado a lo que él denomina una variante nueva de MAVD, la MAVD2. Ésta se caracteriza por presentar taquicardias ventriculares inducidas tras estímulo catecolaminérgico. Se han descrito mutaciones en este gen en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, la taquicardia ventricular polimórfica familiar y la MAVD2. Éstas, a diferencia de la MAVD2, no presentan sustitución fibroadiposa. El RyR2 alterado aumentaría la concentración citosólica de calcio, y desencadenaría la muerte celular programada; asimismo, tendría lugar un desacoplamiento excitación-contracción que promovería arritmias.

La progresiva descripción de mutaciones causales de la MAVD abre el abanico tanto al entendimiento del amplio espectro de presentación de la enfermedad, y su variabilidad interfamiliar e intrafamiliar, así como a la controversia, ya que algunas entidades quizá no debieran contemplarse bajo la denominación sindrómica de MAVD. En particular, las taquicardias inducidas por el ejercicio se perfilan como una entidad independiente de la MAVD.

La unión de los esfuerzos para realizar un banco genético, será indudablemente lo que marcará la progresión en el conocimiento y la caracterización de la MAVD (Corrado D, 2000).



3.3. MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL.

3.3.1. SÍNDROME DE QT LARGO (SQTL)

3.3.1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN EL SQTL.

Primero definir que el intervalo QT normal Comprende desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T y representa la despolarización y repolarización ventricular. Su duración estará comprendida entre los 320 y 400ms (Figura 1).

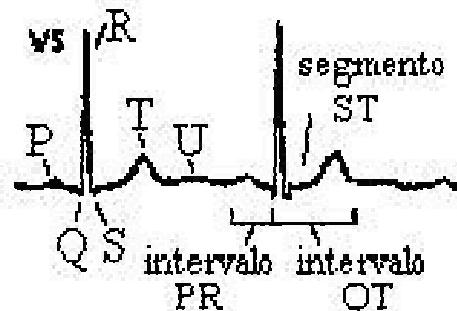


Figura 1. Ondas, segmentos e intervalos en un ECG normal.

El síndrome del QT largo (SQTL) es un conjunto de trastornos cardíacos (SQTL del 1 al 8), definidos como canalopatías, es decir trastornos de los canales de sodio y potasio de las células cardíacas, debidos a distintas mutaciones, que alteran los mismos.

Esta caracterizado por la prolongación de la repolarización ventricular que se manifiesta con un alargamiento del intervalo QT en el ECG. Puede ser asintomático o manifestarse por síncope, convulsiones y muerte súbita.



Esta se produce por su evolución a una taquicardia ventricular polimorfica conocida como "Torsades de pointes" porque se curvan las puntas en el trazado electrocardiográfico (Figura 2).

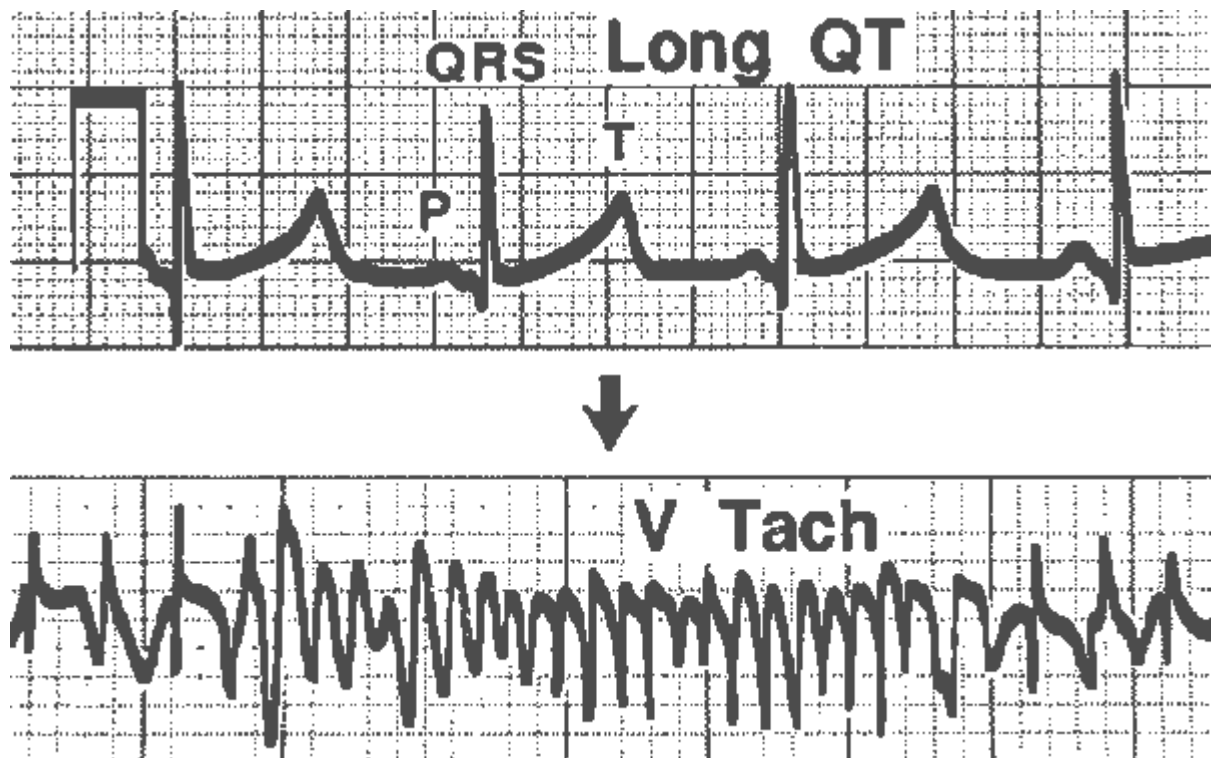


Figura 2. ECG típico de QT largo y taquicardia vertricular conocida como "Torsades de pointes".

El síndrome de QT largo puede ser hereditario, esporádico o adquirido, en este último caso asociado a medicamentos incluidos los antihistamínicos, antipsicóticos, antibióticos y antiarrítmicos que pueden predisponer a los pacientes a arritmias letales. Las formas adquiridas de SQTl también pueden ser el resultado de anomalías estructurales eléctricas provenientes de otros trastornos del ritmo, de isquemia cardíaca, y de una amplia gama de cardiopatías. En todas sus formas, las manifestaciones clínicas son semejantes. Las formas hereditarias, las que ocupan nuestro estudio, las veremos después.



Considerar que la taquiarritmia asociada al síndrome de QT largo con frecuencia es desencadenada por el ejercicio o una emoción intensa.

Se ha sugerido que un tercio de las muertes súbitas inexplicadas pueden ser atribuibles al síndrome del QT largo. También se ha asociado el síndrome del QT largo al síndrome de muerte súbita del lactante, planteándose que esta alteración del ritmo cardíaco podría ser la expresión de alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso simpático, que no finaliza hasta los 6 meses de vida. Un aumento súbito en la actividad simpática podría desencadenar arritmias letales en estos corazones eléctricamente inestables.

La frecuencia exacta de su existencia es desconocida pero parece ser una causa común en muertes repentinas sin explicación aparente de niños y jóvenes (se estima que hasta tercio de las muertes súbitas inexplicadas pueden ser atribuidas a este síndrome). La frecuencia estimada con que se da este síndrome es más de lo que habitualmente hasta ahora se pensaba. Algunos cálculos (referidos a la población estadounidense) estiman su existencia en un 1 por 5.000 de la población, y haciendo el cálculo para una población del tamaño de España sería causa directa de unas 500 muertes anuales y posee una conexión familiar en un 60% de los casos.

Hasta el momento se han descrito *cuatro síndromes con QT largo hereditarios*:

El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen fue descrito en 1957, en una familia noruega donde 4 de los 6 hijos presentaban QT largo, sordera y síncope recurrente. Tres de ellos fallecieron súbitamente. Es muy infrecuente (1-6 casos/millón habitantes), y se transmite de forma autosómica recesiva.



El síndrome de Romano Ward se describió a principio de los años 60, se hereda con carácter autosómico dominante, de manera que teóricamente todos los portadores del gen tendrán manifestaciones clínicas, y la posibilidad de transmitir el defecto genético a su descendencia será del 50%. Sin embargo se ha visto que la penetrancia es baja y que puede haber portadores asintomáticos. La incidencia estimada de este síndrome es de 1/10.000 personas. Además de las manifestaciones clínicas ya mencionadas (síncope, convulsiones y muerte súbita) también puede asociarse a diabetes mellitus, asma y sindactilia.

El síndrome de Andersen es extremadamente infrecuente, pero es único entre las patologías de los canales iónicos, ya que se manifiesta por alteraciones del funcionamiento del músculo cardiaco y esquelético, coexistiendo la prolongación del QT con parálisis periódica.

El síndrome de Timothy, que es el último descrito, tiene afectación multisistémica y además prolongación del QT, se manifiesta por cardiopatías congénitas, sindactilia, inmunodeficiencia, hipoglucemia intermitente, alteración del desarrollo y autismo. Se caracteriza por tener un QT muy prolongado >600ms

En lo que se refiere a la estimación del *riesgo de muerte súbita*, considera que se ha estimado que en ausencia de tratamiento entre el 6% y el 13% de los afectados morirán súbitamente antes de los 40 años de edad. En la siguiente tabla podemos ver el riesgo de evento cardiaco, fundamentalmente muerte súbita, en relación con la el QT corregido, el tipo de SQTL y el sexo:



Riesgo de evento cardiaco*	QTc	Genotipo	Sexo
Alto (> 50%)	> 500 ms	SQTL1	Varón/Mujer
Alto	> 500 ms	SQTL2	Varón/Mujer
Alto	> 500 ms	SQTL3	Varón
Intermedio (30-49%)	> 500 ms	SQTL3	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQTL2	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQTL3	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQTL3	Varón
Bajo (< 30%)	< 500 ms	SQTL2	Varón
Bajo	< 500 ms	SQTL2	Varón/Mujer

*Síncope, parada cardíaca o muerte súbita.

Y son enfermos con alto riesgo de muerte súbita aquellos pacientes sintomáticos (sincope, epilepsia, paro cardíaco recuperado), pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular poli-mórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico, pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico.

En cualquier caso considerar que la muerte súbita puede acontecer por cualquier causa que desencadene una taquiarritmia como es el caso de nadar, correr, un sobresalto, es decir situaciones en general, con gran liberación brusca de catecolaminas, aunque también la muerte repentina también puede suceder mientras el afectado duerme (posiblemente por acción parasimpática de la Acetilcolina).

Se ha observado que numerosas paradas cardíacas ocurren durante el verano. Sin embargo, en términos estadísticos es posible que estos sucesos no sean significativos. Además, la causalidad de estas paradas cardíacas pudiera no ser vinculable a un riesgo específico debido al calor o sudor, sino quizás una consecuencia de la actividad física adicional, de los juegos y actividad propios



del verano. El consejo que se suele dar a pacientes de QT largo en esta época es el evitar la pérdida excesiva de líquidos vía sudor y el tomar suplementos de potasio.

Los 9 meses de embarazo y el parto no están asociados con un incremento de ocurrencias de eventos cardiacos en mujeres con el Síndrome de QT Largo. Sin embargo, parece que el estrés físico y emocional en los nueve meses posteriores al parto (periodo post-parto) pudiera ser un factor causante de alteraciones en el ritmo cardiaco en algunas mujeres con QT largo.

Evitar procesos causantes de stress catecolamínico, es por tanto fundamental en pacientes con SQTL.

3.3.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SUBITA EN EL SQTL HEREDITARIO.

Clínicamente los síntomas más frecuentes son el síncope, las crisis epileptoides o, en su faceta mas grave, la muerte súbita por parada cardiaca.

Lo mas habitual es que los pacientes empiecen a mostrar síntomas antes de cumplir los 20 años, pero pueden aparecer con posterioridad.

Los episodios de síncope suelen ser diagnosticados erróneamente como un desmayo o un ataque de epilepsia (causa ésta, muy frecuente).

Estos ataques son en realidad poco comunes entre los afectados por el síndrome de QT largo, pero el diagnostico erróneo como epilepsia es bastante común.

El síncope o pérdida repentina de consciencia durante la realización de alguna actividad física o una emoción fuerte es un claro signo de que probablemente estemos ante un paciente de Síndrome de Q-T largo.



Cualquier joven que haya sufrido una parada cardiaca, sincopes sin causa aparente ó convulsiones epileptoides sin sustrato orgánico (Estudios Neurológicos exhaustivos) debería ser considerado como posible afectado por el SQTl.

Si además existe un historial familiar de sincopes sin causa aparente o de muerte súbita en familiares jóvenes se incrementaría aun mas la posibilidad de existencia del síndrome.

Sin embargo, aproximadamente un tercio de los afectados nunca muestran síntomas y por tanto la falta de síntomas no debiera implicar el descarte del diagnostico como afectado por el síndrome de QT largo.

Como ya hemos mencionado, los pacientes con QT largo pueden sufrir de manera brusca, (normalmente por situaciones de stress catecolamínico), un ritmo muy rápido de corazón ,taquiarrítmia de más de 250 lpm y un ritmo conocido como "Torsades de Pointes", que puede desencadenar a su vez en una Fibrilación Ventricular y Muerte súbita subsiguiente, por eso es fundamental evitar el stress en estos pacientes.

El diagnóstico de SQTl depende, en primer lugar, de las características clínicas, historia familiar y hallazgos electrocardiográficos del paciente, en el ECG el dato diagnóstico fundamental es la presencia de un intervalo QT corregido alargado ($QTc = QT/[RR]^{1/2}$) con valor superior a 0,46 segundos^{1/2}.

Síncopes inexplicados, muertes súbitas cardiacas en niños o adultos jóvenes deberían alertarnos hacia la sospecha de un posible SQTl. Las pruebas electrofisiológicas nos ayudan a conseguir un diagnóstico de SQTl. Las pruebas genéticas no han llegado a ser usadas aun de manera rutinaria.



Los *criterios diagnósticos de SQTL* los vemos en la tabla siguiente, estos criterios proporcionan un acercamiento cuantitativo al diagnóstico de SQTL con la asignación de una puntuación:

Características	Puntos
Historia clínica	
• Síncope:	
– Con estrés	2
– Sin estrés	1
• Sordera congénita	0,5
Historia familiar*	
• Familiares con SQTL diagnosticado	1
• Muerte súbita cardiaca inexplicable en un familiar directo < 30 años	0,5
Hallazgos electrocardiográficos**	
• QT:	
– ≥ 480 ms	3
– 460-470 ms	2
– 450 ms (en varones)	1
– TdP	2
– Onda T alternante	1
– Marcada onda T en tres derivaciones	1
– Baja frecuencia cardiaca para su edad (< 2º percentil)	0,5

≤ 1 punto = baja probabilidad; 2-3 puntos = probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos = alta probabilidad. La TdP y el síncope son mutuamente excluyentes.
*El miembro de familia sano no se puede contar más de dos veces.
**En ausencia de medicaciones o enfermedades que puedan causar estas alteraciones electrocardiográficas.

El *tratamiento del SQTL* incluye el desfibrilador automático implantable (DAI), como elemento preventivo de la muerte súbita y los fármacos beta bloqueantes, que son la principal terapia farmacológica para la mayoría de pacientes con Síndrome QT largo. Estos medicamentos resultan efectivos para un 90% de los pacientes, aunque eficaces lo son (según últimos estudios de NYHA) en menos del 60 %.

Nuevos estudios sobre el origen genético de la enfermedad (alteraciones en genes del cromosoma 3) sugieren que ciertos grupos de pacientes debieran ser tratados con otros medicamentos, bien en sustitución, bien de forma complementaria con los betabloqueantes.



Todos los pacientes con síntomas deben ser tratados, dado que no resulta posible predecir que pacientes pudieran sufrir sincopes o muerte repentina, y dado que la muerte repentina ocurre frecuentemente como primer síntoma, aquellos pacientes asintomáticos, en especial niños, deben ser también tratados, y además el paciente debe restringirse de todos los deportes competitivos y en general debe evitar cualquier proceso estresante que puede favorecer una fibrilación ventricular y la muerte súbita.

Así, debemos tratar a fin de evitar y prevenir la muerte súbita, implantando un DAI a aquellos pacientes con alto riesgo, que como hemos dicho son los siguientes:

1. Pacientes sintomáticos en quienes sin duda alguna hay que implantar un desfibrilador.
2. Pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes también hay que implantar un desfibrilador, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular poli-mórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico.
3. Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico, también son candidatos al desfibrilador.
4. Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento.

Considerar que la mayoría de pacientes afectados del síndrome, mueren sin ser diagnosticados del mismo en vida (> del 95%), por lo que el diagnóstico de certeza ha de realizarse post-mortem. Hay dos formas de efectuar una diagnosis de Síndrome de QT Largo en una autopsia:



- La primera es comprobar si el Intervalo QT que muestra el electrocardiograma de un paciente es prolongado. Dado que el corazón deja de latir con la muerte esta posibilidad solo existe en el caso en que se disponga y conserve un electrocardiograma previo de la persona fallecida.

- La segunda es un análisis de sangre, para comprobar la existencia de las mutaciones genéticas que se conocen como causantes del Síndrome de QT Largo.

3.3.1.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SQTL CONGÉNITO.

El síndrome de QT largo congénito es causado por la mutación de distintos locus genéticos de canales iónicos ubicados en los cromosomas 3, 4, 7, 11, 12, 17 y 21, estudiados por distintos autores (Roberts R, 2003; Ackerman MJ, 1998), La mutación de genes del canal de sodio, los de canales de potasio y del calcio han sido identificados, siendo reportados hasta ahora más de 120 mutaciones. Por tanto el SQTL se trata de una canalopatía, al igual que las dos patologías que veremos a continuación, el Síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular catecolaminérgica, y para comprender estos síndromes hay que recordar la electrofisiología cardíaca.

Para ello comenzamos recordando que la activación de las células cardíacas está regulada por las proteínas de los canales iónicos, que controlan el flujo de los iones de sodio, potasio y calcio a través de la membrana del miocito y, por lo tanto, son los responsables de la formación del potencial de acción transmembrana de la fibra miocárdica, que es diferente para cada tipo de célula muscular cardíaca.



Este **potencial de acción tiene 5 fases:**

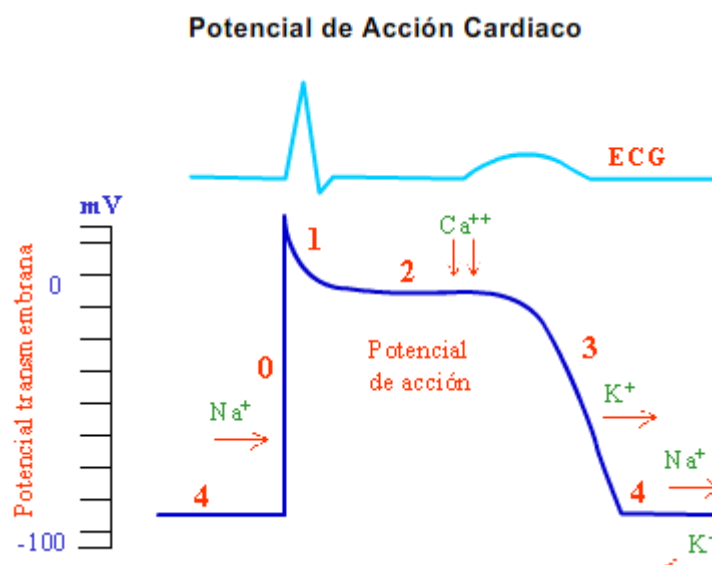
Fase 0: es la fase de despolarización rápida, donde la entrada de iones Na^+ a través de los canales de Na^+ rápidos hace cambiar el potencial de -90 mV a $+20 \text{ mV}$.

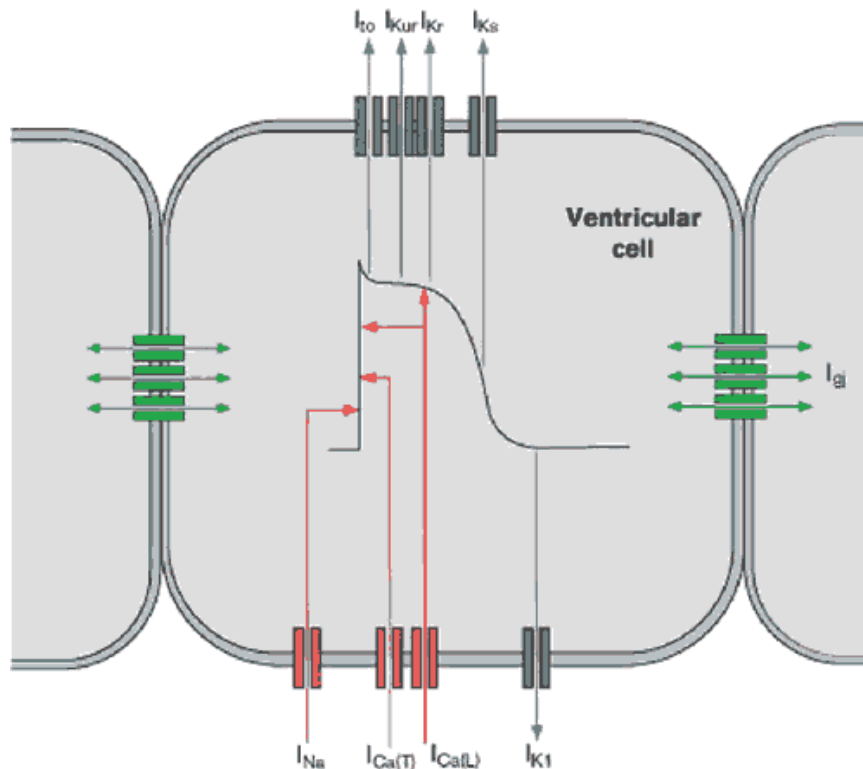
Fase 1: de repolarización temprana, por la entrada de iones Calcio a través de sus correspondientes canales lentos y Na^+ también por canales lentos.

Fase 2: tiene forma de meseta, porque se produce por la salida lenta de los iones K^+ hacia el exterior de la célula a través de los canales I_{Kr} y la entrada lenta de calcio, básica para la contracción.

Fase 3: de repolarización rápida tardía, donde el paso de los iones K^+ está muy facilitado a través de otros canales de K^+ , los I_{Ks} .

Fase 4: de reposo, donde por la bomba sodio potasio se reestablece el equilibrio iónico entre el exterior y el interior de la célula, entra potasio y sale sodio.





Canales iónicos que determinan el potencial de acción transmembrana

En los últimos años se ha avanzado enormemente en el estudio de la arquitectura de los canales iónicos, de sus locus cromosómicos y de las mutaciones que pueden aparecer, que son las responsables de las enfermedades que pasamos a describir.

Recordar que se han descrito cuatro síndromes clínicos con QT largo:

El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen: se caracteriza por QT largo, sordera y síncope recurrente. Es muy infrecuente (1-6 casos/millón habitantes), y se transmite de forma autosómica recesiva.



El síndrome de Romano Ward: se hereda con carácter autosómico dominante, de manera que teóricamente todos los portadores del gen tendrán manifestaciones clínicas, y la posibilidad de transmitir el defecto genético a su descendencia será del 50%. Sin embargo se ha visto que la penetrancia es baja y que puede haber portadores asintomáticos. La incidencia estimada de este síndrome es de 1/10.000 personas. Además de las manifestaciones clínicas ya mencionadas (síncope, convulsiones y muerte súbita) también puede asociarse a diabetes mellitus, asma y sindactilia.

El síndrome de Andersen: es extremadamente infrecuente, pero es único entre las patologías de los canales iónicos, ya que se manifiesta por alteraciones del funcionamiento del músculo cardiaco y esquelético, coexistiendo la prolongación del QT con parálisis periódica.

El síndrome de Timothy: que es el último descrito, tiene afectación multisistémica y además prolongación del QT, se manifiesta por cardiopatías congénitas, sindactilia, inmunodeficiencia, hipoglucemia intermitente, alteración del desarrollo y autismo. Se caracteriza por tener un QT muy prolongado >600ms.

En función de las mutaciones encontradas existen **8 tipos de SQTL**, los cuales vamos a describir a continuación (Moss AJ 2003):

SQTL1. El síndrome de QT largo tipo 1 representa el 40% de los SQTL. Puede manifestarse como síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (AR) o síndrome de Romano Ward (AD). Se produce por mutación la subunidad alfa del gen KCNQ1 (KVLQT 1) (Wang W, 1996; Neyroud N, 1997), situado en el Cromosoma 11p15.5, que codifica al canal del potasio I_{Ks} que intervienen en la



fase 3 de repolarización lenta tardía. Hasta la fecha se han descrito más de 179 mutaciones de este gen, la mayoría de tipo «missense», que se manifiestan por disminución de la corriente de potasio al exterior del miocito, lo que hace que el canal permanezca abierto por más tiempo y se retrase la repolarización, de ahí que se prolongue el tiempo QT. Este canal de potasio tiene otro componente, la subunidad β , codificada por el gen *minK* o *KCNE1* y las mutaciones en este gen dan lugar al QT largo tipo 5. Se han visto mutaciones en estos dos genes tanto en el síndrome de Romano-Ward como en el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.

SQTL 2. El SQTL tipo 2 representa el 30% de los casos de SQTL. Se manifiesta como síndrome de Romano Ward (AD). Se produce por mutaciones del gen *HERG* (*KCNH 2*) (Sanguinetti MC, 1996; Schwartz PJ, 1995; Curran ME, 1995), situado en el cromosoma 7q35-36, que alteran el canal de potasio *I_{Kr}* responsable de la fase 2 de la repolarización. Estas mutaciones desactivan el canal de potasio y hacen que se cierre más rápido. Son las segundas en frecuencia y hasta la fecha hay descrito más de 198 mutaciones distintas.

Consecuencias celulares del bloqueo del I_{Kr} por mutaciones:

La subunidad del canal *HERG* se identificó originalmente por medio de estudios genéticos en pacientes con SQTL congénito, y la incorporación de subunidades mutantes por lo general es causa de reducción de la corriente del *I_{Kr}*, lo que conduce a prolongación del potencial de acción ventricular. El retraso en la repolarización ventricular predispone al corazón a postdespolarizaciones tempranas arritmogénicas. Tanto los efectos celulares de estas anomalías congénitas como los cambios en el ECG resultantes, son similares a los observados con la inhibición de los canales *HERG* por una variedad de compuestos.



SQTL 3. Representa el 5-10% de los casos de SQTL. Se manifiesta como síndrome de Romano Ward (AD). La mutación afecta al gen del canal del sodio INa, llamado SCN5A (Schwartz PJ, 1995; Wang Q, 1995) situado en el cromosoma 3p21-24, con ganancia de función de este canal, es decir el canal aumenta su transporte de sodio al interior de la célula. Se caracteriza por producir muerte súbita en reposo o durante el sueño.

SQTL 4. Se produce por mutaciones del gen de la ankirina-B, situado en el cromosoma 4q25-27 (Schott JJ, 1995). La ankirina B es una proteína que ancla los iones sodio y el calcio a la ATPasa, determinando su fallo un aumento del calcio intracelular. Se identificó el fenotipo clínico con disfunción del nódulo sinoauricular y episodios de fibrilación auricular.

Las mutaciones de Ankirina B, una proteína que también actúa esencialmente como adaptadora entre las proteínas de membrana y el citoesqueleto, se ha demostrado que causan un desarreglo en la organización celular de la bomba de sodio, el intercambiador sodio/calcio, y el receptor de trifosfato de inositol, todos los cuales son proteínas de unión de la Ankirina B. La disfunción de dicha Ankirina B es causa de arritmias mortales. Hasta el momento hay descritas 5 mutaciones.

SQTL 5. Se puede manifestar como síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (AR) o síndrome de Romano Ward (AD). La mutación del gen Mink (Sanguinetti MC, 1996) situado en el cromosoma 21q22, que codifica la subunidad beta de Iks, subyace a la forma de SQTL5. KCNE1, el producto del gen, tiene una región transmembranaria única, así como extremos amino extracelulares y carboxilos intracelulares. Las mutaciones homocigotas en KCNE1 pueden causar fenotipos cardíacos muy graves, mientras que las heterocigotas se manifiestan a través de supresión dominante negativa.

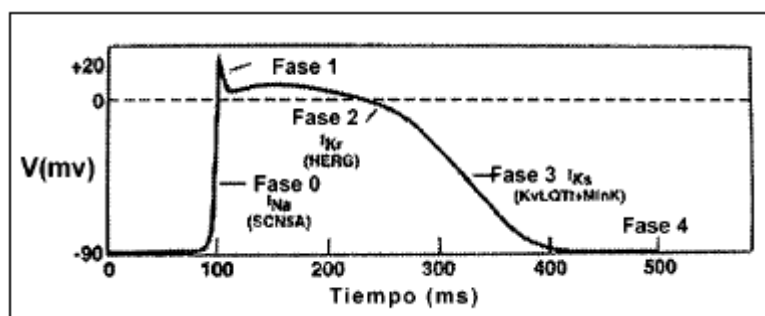


SQTL 6. Se manifiesta como síndrome de Romano Ward (AD). Se produce por mutación en el gen *MiRP1*, situado en el cromosoma 21q22. Su producto *KCNE2* ensambla las unidades alfa y beta del canal *HERG* y regula la corriente I_{Kr} . Una mutación y un polimorfismo producen aumento de la susceptibilidad para las arritmias cuando los pacientes reciben tratamiento con antibióticos.

SQTL 7. Se manifiesta como síndrome de Andersen. Se produce por mutación del gen *KCNJ2* (Tristani-Firouzi, 2002), situado en el cromosoma 17q23.1-24.2, que actúa en las corrientes de potasio al final de la fase 4 de la repolarización. Las mutaciones en los canales *KCNJ2* provocan supresión dominante negativa de la corriente interna rectificadora de potasio, produciendo prolongación de la fase terminal del potencial de acción cardíaco y, en el contexto de reducción del potasio extracelular, postdespolarizaciones retardadas y arritmias espontáneas, aunque sin fenotipos mortales. El fenotipo se caracteriza por prolongación del intervalo QT con arritmias ventriculares, así como con parálisis periódicas y anomalías del desarrollo esquelético.

SQTL 8. Se manifiesta como síndrome de Timothy. La alteración genética subyacente se ha descubierto recientemente, existiendo una mutación del gen *CACNA1C* que produce la casi completa inactivación del canal del calcio.

En el siguiente gráfico vemos que genes se alteran y a que canales afectan respecto al potencial de acción.





En la exhaustiva revisión del síndrome QT largo recientemente hecha por Modell y Lehmann, además de los 8 mayores genotipos (LQT1-LQT8), ya se han descrito 471 mutaciones y 124 polimorfismos, lo que entraña una gran complejidad para el diagnóstico genético, aunque más del 80% de los síndrome QT largo corresponden a los subtipos QTL1, QTL2 y QTL3.

Correlación genotipo-fenotipo (Towbin JA, 2001).

La determinación de la mutación que presenta un paciente afecto de síndrome de QT largo es importante porque se ha visto que existe una correlación entre el genotipo o alteración genética y el fenotipo o expresividad clínica. Así, las mutaciones del tipo LQT1 y LQT2 se asocian a síntomas precoces (sobre todo síncope) pero el riesgo de muerte súbita es bajo. Por el contrario, aquellos con LQT3 muestran pocos síntomas pero tienen mayor propensión a la muerte súbita.

Basado en el estudio de 670 pacientes del Registro Internacional de LQTS, los desencadenantes de los episodios de arritmia varían según el tipo entre los tres LQTS más frecuentes. Así, en el LQT1 están asociados en un 62% al ejercicio, especialmente la natación. En el LQT2, en un 43% están asociadas al stress (miedo, cólera) y los estímulos sonoros como el ruido del teléfono, del despertador o de una alarma. En el LQT3 las crisis arrítmicas se desencadenan en un 39% durante el sueño y el reposo.

Priori y cols. en 2003 realizaron un estudio de 193 familias con 647 miembros afectados del Registro Internacional de pacientes con QT largo y establecieron la probabilidad de síncope, parada cardiaca o muerte súbita antes de los 40 años teniendo en cuenta 3 variables (medida del QTc, el genotipo y el sexo). Observaron que el mayor riesgo con una probabilidad >50% se encontraba en aquellos pacientes con QTc >550 ms, LQT1, LQT2, y varones con LQT3.



Zareba y col demostraron que el genotipo del síndrome de QT largo influye en el curso clínico. El riesgo de eventos cardíacos (síncope, muerte súbita) es mayor en los pacientes con mutaciones LQT 1 o LQT2 comparado con el grupo de pacientes LQT3, sin embargo, cuando se presenta alguna manifestación clínica en grupo LQT 3 el porcentaje de eventos fatales es mayor que en los otros grupos. La posibilidad de muerte durante un evento cardiovascular en el grupo LQT3 es de 20 %, siendo de 4% en los otros grupos.

Priori y col sugieren que pudiese existir diferente penetración de acuerdo al grado de mutación del KVLQT1 en la población general, lo cual pudiese explicar la sensibilidad a arritmias ventriculares inducidas por medicamentos en la población general. En otro estudio el mismo Priori muestra que la penetración no siempre es alta (alrededor de 90%) como se planteaba normalmente, sino, que en algunas familias la penetración es baja (25%) . Estos pacientes pueden presentar una alta predisposición a arritmias ventriculares aún con QT normal, por lo cual, en familiares de pacientes con QT largo deberá realizarse una evaluación completa y no sólo una evaluación clínica para establecer su riesgo.

Por tanto y como resumen de la importancia del diagnostico genético decir que la determinación de la mutación que presenta un paciente afecto de síndrome de QT largo es importante porque se ha visto cierta correlación entre el genotipo (mutación) y el fenotipo (expresividad clínica). Así, las mutaciones del tipo LQT1 y LQT2 se asocian a síntomas precoces (sobre todo síncope), pero el riesgo de muerte súbita es bajo. Por el contrario, aquellos con LQT3 muestran pocos síntomas, pero tienen mayor propensión a la muerte súbita. Además, en los LQT1 y LQT2 los síntomas están asociados al estrés y al ejercicio, incluyendo los estímulos sonoros, mientras que en los LQT3 los síntomas están asociados al sueño y al reposo.



Los pacientes con LQT3 que presentan la mutación en el canal del sodio podrían ser tratados con fármacos bloqueantes del sodio como la mexiletina. En los otros casos se aconsejan los β -bloqueantes o los desfibriladores.

3.3.2. SÍNDROME DE BRUGADA.

3.3.2.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGIA Y RIESGO DE MUERTE SUBITA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA.

Se trata de un síndrome arrítmico hereditario caracterizado por episodios de síncope y muerte súbita, en corazones estructuralmente normales, en donde el ECG presenta patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3, y taquiarritmias ventriculares que son las que conducen frecuentemente a la muerte súbita.

Fue descrito por Pedro y Josep Brugada, en 1992, a partir del estudio de 8 pacientes que habían presentado varios episodios de muerte súbita abortada. En los años 80, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta alertó sobre el gran número de jóvenes refugiados procedentes del sureste asiático (muchos de Vietnam) y aparentemente sanos, que fallecían súbitamente durante la noche, y sin alteración estructural cardíaca.

Por otra parte, también en países del este asiático (Tailandia, Filipinas y Japón) existe un elevado número de muertes súbitas inexplicadas en varones jóvenes (26-38/100.000 varones/año). En 1997 se descubrió que muchos de estos casos tenían alteraciones electrocardiográficas idénticas a las del síndrome de Brugada.



Desconocemos la incidencia de este síndrome en España. En Japón, se han hecho varios estudios prospectivos que han demostrado una incidencia de 0,05% de los adultos con la alteración típica en el ECG; 0,6% según otro estudio; 0,0006% en niños y adolescentes. Se estima que del 4-12% de las muertes súbitas e inesperadas, sobre todo en jóvenes, pueden ser debidas a este síndrome. En Bélgica y España se considera que del 40-60% de los casos de fibrilación ventricular idiopática pueden ser debidos al síndrome de Brugada.

El síndrome de Brugada es una enfermedad que se hereda con patrón autosómico dominante (AD). En el 60% de los pacientes diagnosticados existen antecedentes de muerte súbita en la familia, se encuentran familiares asintomáticos con las mismas características electrocardiográficas o se producen nuevas muertes súbitas en la familia mientras se está estudiando al paciente. El primer gen que se relacionó con el síndrome de Brugada fue publicado a principios de 1998, estudiando 6 familias y dos casos esporádicos. En tres familias se identificaron mutaciones del gen del canal del sodio SCN5A, el mismo gen responsable del LQT3, pero en otros puntos. La heterogeneidad del periodo refractario debido a las anomalías en los canales de sodio facilita el desarrollo de arritmias por reentrada, que pueden conducir taquicardia ventricular polimórfica y a fibrilación ventricular y muerte súbita.

El síndrome completo se caracteriza por la aparición de episodios de taquicardia ventricular polimórfica rápida en pacientes con el ECG típico, que pueden causar síncope si terminan espontáneamente, o muerte súbita arrítmica cuando persisten y no son terminadas con desfibrilador. Se piensa que la acción moduladora del sistema nervioso autónomo puede intervenir para que evolucionen de una forma u otra. Algunos autores japoneses señalan que las muertes súbitas que se producen durante el sueño pueden ser desencadenadas por bradicardias.



Las arritmias pueden ser desencadenadas también por el alcohol y el stress y también asociado a fiebre (González-Rebollo JM, 2000) quizás por la sensibilidad de los canales de sodio a la temperatura.

Hay pacientes asintomáticos donde el síndrome se descubre en un ECG casual o por muerte súbita de un familiar, y formas sintomáticas que debutan con síncope o fibrilación ventricular idiopática. El pronóstico es malo en ambas circunstancias, con una mortalidad del 40%. Un tercio de los sujetos diagnosticados de forma casual desarrollan un episodio de fibrilación ventricular en los dos años siguientes.

El síndrome de Brugada es una enfermedad extremadamente maligna. En los pacientes que sufren de síncope y en los pacientes recuperados de una casi muerte súbita la incidencia de un nuevo episodio de fibrilación ventricular es muy alta: Un tercio de estos pacientes presenta una recurrencia dentro de dos años. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes asintomáticos es igualmente malo. A pesar de no tener ningún síntoma, un 10% de los sujetos en quienes un electrocardiograma típico del síndrome se registró por casualidad, desarrolla un episodio de fibrilación ventricular dentro de los dos años siguientes al diagnóstico.

La única excepción son pacientes asintomáticos en quienes el electrocardiograma se descubre sólo después de la administración de drogas antiarrítmicas. En ellos el seguimiento actual no ha mostrado eventos a los 25 meses.

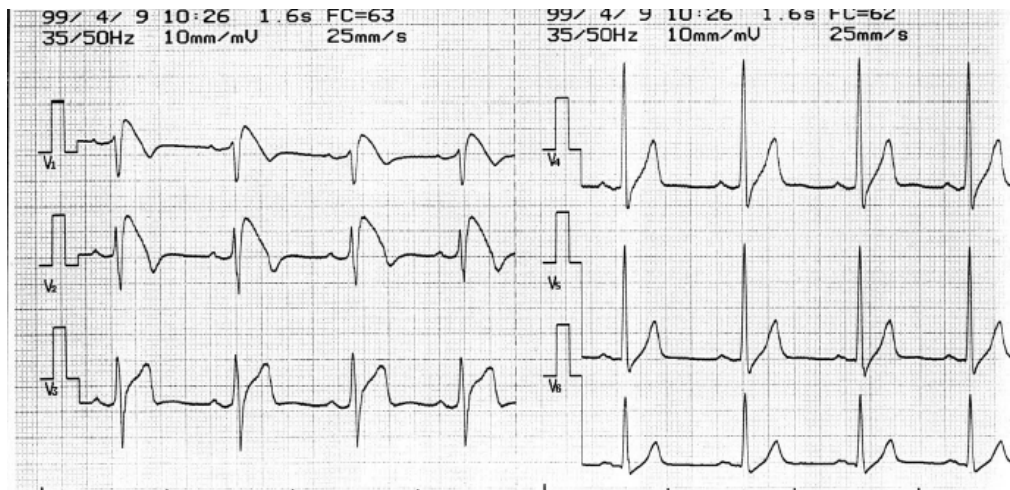


En cuanto a la *estratificación del riesgo de muerte súbita* existen cuatro grupos de pacientes en cuanto a pronóstico:

1.- Pacientes sintomáticos, 2.- Pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico, 3.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico y 4.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes el electrocardiograma anormal se descubre sólo después de drogas antiarrítmicas de la clase I son un subgrupo sin riesgo de muerte súbita.

3.3.2.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SUBITA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA.

El *diagnóstico* no entraña dificultad cuando el ECG es típico. Sin embargo, hay casos en que las alteraciones son mínimas o incluso hay casos con ECG totalmente normales. Por ello, se administran antiarrítmicos, como la ajmalina, procainamida o flecainida, para desenmascarar las alteraciones ECG. Esto hay que tenerlo en cuenta para el estudio de pacientes con síncope de origen desconocido y también, en lo que nos concierne, para el estudio de familiares de víctimas de muerte súbita. En general el diagnóstico es clínico-electrocardiográfico basado en la ocurrencia de episodios de síncope y/o muerte súbita (resuscitada o no) en pacientes con un corazón estructuralmente normal y con el patrón electrocardiográfico que se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3, con una morfología que se parece a un bloqueo de rama derecha. Otros han llamado a este patrón una elevación del punto J.



ECG típico del Síndrome de Brugada

Existen, sin embargo, electrocardiogramas menos característicos que sólo son reconocidos por el médico con un gran grado de perspicacia y preocupación acerca del síndrome. Es posible que los patrones electrocardiográficos difieran dependiendo del tipo de anomalía genética. Este fenómeno se conoce en otras enfermedades genéticas, como el síndrome del QT largo. Seguramente en el síndrome de Brugada cada defecto genético dará un electrocardiograma característico. Fué el estudio de Myazaki y colaboradores el que mostró por primera vez la variabilidad del patrón electrocardiográfico en el síndrome de Brugada en el tiempo, dependiente del ambiente autonómico y de la administración de drogas antiarrítmicas.

La estimulación adrenérgica disminuye la elevación del segmento ST. La estimulación vagal aumenta la elevación del segmento ST. La administración de drogas de la clase Ia, Ic y III aumenta la elevación del ST. El ejercicio disminuye la elevación del segmento ST, o la aumenta (paradójicamente) en algunos pacientes. Los cambios en la frecuencia cardíaca se acompañan también de cambios en la elevación del segmento ST.



Cuando la frecuencia cardíaca disminuye la elevación del segmento ST aumenta, y cuando la frecuencia cardíaca se acelera la elevación del segmento ST disminuye.

El *protocolo de diagnóstico* que en la actualidad se recomienda en este síndrome sería el siguiente:

1.- De cada individuo con una sospecha de síndrome de Brugada se debe realizar historia médica con atención especial a los síntomas que sugieran arritmias como sincope, presincope mareo, palpitaciones, etc. Es importante prestar atención a una posible historia de sincope, muerte súbita o muertes traumáticas inexplicadas, como accidentes de coche que hayan podido resultar de una pérdida de conocimiento. En las familias con síndrome de Brugada, la causa de las muertes súbitas es el síndrome en un 50% de los casos, pero en el 50% por ciento restante es infarto o otro diagnóstico.

2.- El examen físico es a menudo normal. Sin embargo es necesario excluir cualquier condición que pueda simular el síndrome.

3.- Hacer un electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo o después de la administración de:

- a.- ajmalina 1 mg/kg intravenoso en 5 minutos, o
- b.- flecainida 2 mg/Kg intravenoso en 10 minutos, o
- c.- procainamida, 10 mg/kg intravenoso en 10 minutos.



Estas pruebas deben realizarse en una habitación con equipamientos de resucitación cardiopulmonar. En un pequeño porcentaje (0.5%) los pacientes pueden desarrollar fibrilación ventricular. La ajmalina es la medicación preferida porque tiene una vida media muy corta. Es posible que necesite la aprobación de su comité ético para el estudio.

El test farmacológico es considerado positivo si se obtiene una elevación adicional de 1 mm en el segmento ST en las precordiales V1, V2 y V3. El segmento ST se mide 80 mseg después del punto J.

4.- Los individuos positivos deben recibir un estudio electrofisiológico para determinar la inducibilidad a arritmias ventriculares y para medir los tiempos de conducción.

Como *critérios diagnósticos* del síndrome de Brugada:

Criterios mayores:

1. Patrón Brugada en el ECG en pacientes con corazón estructuralmente normal.
2. Aparición del patrón Brugada con la inyección de bloqueadores de los canales de sodio.

Criterios menores:

1. Historia familiar de muerte súbita.
2. Síncope de origen desconocido.
3. Episodio documentado de TV/FV.
4. Inducibilidad en el estudio electrofisiológico.
5. Positividad de los estudios genéticos.

Se considera diagnostico la presencia de un criterio mayor y uno menor hace el diagnóstico del síndrome con mayor sensibilidad que su aparición aislada.



En lo que se refiere al *tratamiento* de pacientes sintomáticos y asintomáticos, las drogas antiarrítmicas como la amiodarona y los bloqueadores beta no previenen la recurrencia de las arritmias ventriculares y por tanto de muerte súbita. El tratamiento de elección, y que da buenos resultados para la prevención de la muerte súbita, es la colocación de un desfibrilador automático implantable, y el pronóstico de estos pacientes es excelente cuando se les provee de este dispositivo. El desfibrilador reconoce y termina efectivamente los episodios de fibrilación ventricular. Ya que estos pacientes carecen de patología cardíaca estructural, no fallecen de fallo de bomba u otros problemas. En realidad la gran mayoría de la mortalidad observada en pacientes con síndrome de Brugada es mortalidad arrítmica súbita en pacientes sin desfibrilador. En pacientes con desfibrilador implantable la mortalidad es casi nula. Por tanto y sin duda pacientes con síntomas (síncope o muerte súbita resucitada) deben recibir un desfibrilador implantable; y en pacientes asintomáticos es también la única medida preventiva de muerte súbita, pero es muy difícil en el momento actual dar una recomendación acerca del manejo de estos sujetos.

Así, como ya hemos referido, existen cuatro grupos de pacientes en cuanto a pronóstico:

- 1.- Pacientes sintomáticos en quienes sin duda alguna hay que implantar un desfibrilador.
- 2.- Pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes también hay que dar un desfibrilador, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico.
- 3.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico, también candidatos al desfibrilador.



4.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes el electrocardiograma anormal se descubre sólo después de drogas antiarrítmicas que no necesitan ningún tratamiento.

Por tanto y en resumen, hasta el momento, el único tratamiento disponible efectivo es el desfibrilador automático implantable. La controversia se presenta cuando el enfermo es asintomático. Pese a esto, por la alta letalidad del síndrome se recomienda un tratamiento más agresivo ya que los betabloqueantes (sotalol) o la amiodarona (principales drogas usadas en el síndrome) no son confiables en la eliminación de las arritmias fatales, ni siquiera en los pacientes asintomáticos. En estos últimos, si fue posible la inducción de una Taquicardia Ventricular sostenida (TVS), deben recibir la indicación de un cardiodesfibrilador.

3.3.2.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE BRUGADA.

El síndrome de Brugada es una enfermedad que se hereda con patrón autosómico dominante (AD). En el 60% de los pacientes diagnosticados existen antecedentes de muerte súbita en la familia. En los estudios de los familiares directos hay algunos con las mismas características electrocardiográficas que el síndrome de Brugada que son asintomáticos. Otras veces se producen nuevas muertes súbitas en la familia mientras se está estudiando al paciente (Brugada J, 2000).

Se produce por mutaciones del gen del canal del sodio (INa) SCN5A, situado en el cromosoma 3p21-24, el mismo gen responsable del LQT3, pero en otros puntos, esta mutación produce una inactivación rápida del canal. Hay casos diagnosticados de síndrome de Brugada en los que no se ha encontrado ninguna



mutación en este gen; Priori en 2002 obtiene la presencia de mutación en solo 28 de 130 casos (22%), demostrando la heterogeneidad genética de este síndrome.

Hasta el momento se ha demostrado que la alteración del gen del canal de sodio en distintas zonas de su molécula, produce tres cuadros clínicos distintos: El síndrome QT largo 3, el síndrome de Brugada y la enfermedad de la conducción cardiaca progresiva o de enfermedad de Lenegre-Lev que a diferencia de las dos anteriores es mucho más frecuente.

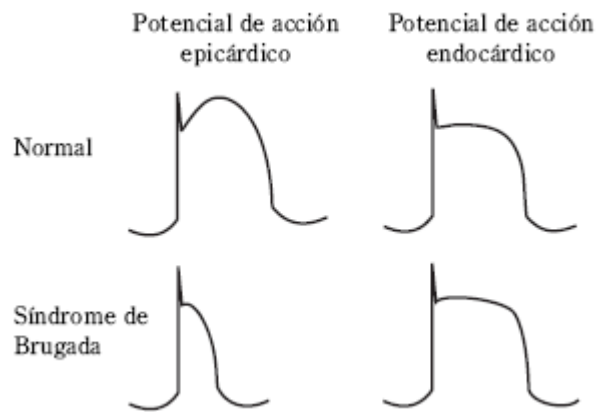
Como ya hemos mencionado los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan el canal de sodio, y hasta ahora se han observado 8 mutaciones en el SNC5A, tres de ellas han sido estudiadas con detalle:

La primera es una mutación que por el cambio de una base tirosina por citosina, ocasiona la substitución de una treonina por una metionina en el codón 1620 (T1620M). Esto ocurre en el asa extracelular entre los segmentos S3 y S4 del dominio IV del canal de Na, un área importante para el cambio rápido de la fase de activación a la de inactivación del canal.

La segunda es la inserción de dos nucleótidos (Adeninas), que rompe la secuencia de división-donación del intrón 7 del SCN5A.

La tercera, es la delección simple de una adenina en el codon 1397 implica la detención de la secuencia del codón, lo que elimina al DIII S6, DIV S1-DIV S6 y al carboxilo terminal del SCN5A.

Todas estas anomalías tienen como consecuencia la disminución de la función del canal del sodio, lo contrario que ocurre en el SQTl 3, donde la alteración genética da lugar a una exacerbación de la función del canal.



Potencial de acción normal y en el s. de Brugada. Se pierde la meseta por desequilibrio entre las corrientes de sodio, potasio y calcio, debido a la disminución de la actividad de canal de sodio.

La inactivación de este canal, es lo que electrofisiológicamente causa fibrilación ventricular debido a la heterogenicidad de los periodos refractarios, factor arritmogénico conocido, causados por la presencia de ambos canales de sodio, los normales y los mutados, en el mismo tejido o por la reducción de los canales de sodio funcionantes. Todos estos datos sugieren que este síndrome es una enfermedad primaria eléctrica, producida por una prematura repolarización de algunas zonas del epicardio del ventrículo derecho, lo que produce la elevación del segmento ST. La dispersión de la repolarización intraepicárdica puede producir extrasistoles que desencadenan la taquicardia y/o fibrilación ventricular.

Estos aspectos tienen particular relevancia en cuanto a las características clínicas y a la supervivencia de los enfermos. Estudios recientes sugieren que los enfermos con menos de un 10% de los canales afectados serán asintomáticos y tendrían cambios electrocardiográficos inconstantes que se harían evidentes con ajmalina u otras pruebas farmacológicas. Los enfermos con un 10 a un 40% de los canales alterados tendrán las manifestaciones más claras del síndrome y serían aquellos que podrían tener un



evento de muerte súbita como presentación inicial. Finalmente, se ha sugerido que las madres de los sujetos con el síndrome tienen una mayor incidencia de pérdidas fetales, por lo que momentáneamente se infiere que el hecho de tener más de un 50% de los canales de sodio afectados no sería compatible con la vida.

Como conclusión, la identificación de las mutaciones en el canal del sodio en la familias con síndrome de Brugada abre la posibilidad de tener un diagnóstico de esta enfermedad, si identificamos la mutación diagnosticamos al paciente antes de que tenga síntomas y esto es particularmente importante en esta enfermedad en la que la primera manifestación puede ser la MS. Sin embargo como no todos los enfermos de Brugada tienen mutaciones en el gen del canal del sodio, la relación coste-beneficio de hacer un test genético para el diagnóstico de la enfermedad, no se puede definir hasta que la prevalencia de la variante genética de la forma asociada con el defecto del canal del sodio sea definida.

3.3.3. TAQUICARDIA VENTRICULAR CATECOLAMINERGICA (TVC).

3.3.3.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGIA Y RIESGO DE MUERTE SUBITA DE LA TVC.

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es una entidad rara, descrita por Coumel y sus colaboradores en 1978, y más extensamente por Leenhardt en 1995. Es un síndrome arrítmico que tiene una herencia autosómica dominante (se ha descrito una forma mas rara de carácter recesivo) y se que caracteriza por sincope, taquicardia ventricular polimórfica y muerte súbita, desencadenada por estrés físico y emocional.



Afecta a niños y adolescentes usualmente y los síntomas se inician después de los 4 años de edad; se llega al diagnóstico en torno a los 10-15 años y es raro diagnosticarla después de los 30, y todo esto en ausencia de patología estructural y de prolongación del intervalo QT en el ECG.

Electrocardiográficamente, es semejante a las arritmias asociadas a la hipercalcemia y a la toxicidad por digitálicos.

Es una arritmia altamente reproducible y en un tercio de los casos existe historia familiar de muerte súbita precoz o de síncope inducidos por el estrés o el ejercicio.

En cuanto a la *estratificación del riesgo de muerte súbita*, se trata de una enfermedad altamente letal. Casi el 30% de los pacientes afectados fallecen antes de la edad de 40 años, a causa de la muerte súbita. En el momento actual, debido a la falta de estudios clínicos controlados la valoración del riesgo de muerte súbita esta basada en la opinión de los expertos. El estudio de Leenhardt y colaboradores demostró una clara correlación entre la edad del primer síncope y la severidad de la enfermedad, lo que sugiere que un inicio precoz puede ser considerado como un índice de pronóstico adverso. Los pacientes con TVC no son inducibles mediante estimulación programada, por lo tanto la inducibilidad no debe ser aplicada como un marcador adecuado de riesgo.

La evaluación del riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas severas tiene que basarse en la evaluación clínica, la severidad de la historia clínica y en la presencia de una fuerte historia de muerte súbita inexplicada entre los familiares. La historia de síncope, paro cardíaco previo, rachas rápidas y sostenidas de TV en el Holter o durante la prueba de estrés con ejercicio son considerados como predictores de riesgo de un evento arrítmico mayor y muerte súbita.



3.3.3.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA MUERTE SUBITA EN LA TVC.

Los síntomas de esta enfermedad, se inician después de los 4 años de edad, se llega al diagnóstico en torno a los 10-15 años y es raro diagnosticarla después de los 30 años.

Usualmente, los pacientes son niños que consultan por episodios de mareo o síncope y en un 30% de los casos tienen historia familiar de síncope y muerte súbita cardíaca. Curiosamente esta taquiarritmia es excepcionalmente sintomática en niños y el primer síncope ocurre después de la edad de tres años. La ausencia de síntomas antes de los tres años parece ser debida a la buena tolerancia a las taquiarritmias ventriculares que tienen los niños. Usualmente los síntomas aparecen entre los cinco primeros años y en las formas leves, puede ser aun más tarde. Existe una clara relación entre la edad del primer síncope y la severidad de la enfermedad ya que mientras más temprano ocurra el síncope peor será el pronóstico. Sin embargo, la muerte súbita que ocurre antes de los 10 años es rara, lo que puede ser explicado porque la fibrilación ventricular es rara a esta edad debido al pequeño tamaño del corazón.

Para el *diagnóstico de la TVC* el elemento la prueba fundamental es el ECG. El patrón electrocardiográfico de las arritmias en TVC está caracterizado por una taquicardia ventricular polimórfica que típicamente muestra un patrón bidireccional de los complejos QRS. Estas arritmias son reproduciblemente inducidas durante una prueba de estrés con ejercicio o durante infusión de isoproterenol con frecuencias cardíacas por encima de 120 lpm.



En estos pacientes es característico que cada vez que la frecuencia sinusal se acelera debido a la actividad física o la emoción, desarrollan una taquicardia de la unión y luego aparecen más y más latidos ventriculares prematuros que se organizan en cuadriginismo, trigeminismo y finalmente bigeminismo. Posteriormente, ocurren pares y salvas cortas de TV a menudo con un aspecto bimórfico que en forma progresiva se convierten en una TV bidireccional. Este patrón prácticamente está presente en todos los pacientes y nunca se observa en otras situaciones. En este punto, el cual usualmente es asintomático para el niño, la taquiarritmia se agrava si la actividad física no se suspende y la TV bidireccional se hace polimórfica y cada vez más y más rápida, hasta que ocurre una desincronización eléctrica con aspecto de fibrilación ventricular que si se sostiene durante un tiempo suficiente provoca el síncope. No es una verdadera fibrilación debido a que termina espontáneamente tan pronto como se interrumpe la actividad (debido a la pérdida de la conciencia). Luego todas las arritmias desaparecen progresivamente en orden inverso a como aparecieron y se reasume el ritmo sinusal.

Ocasionalmente se pueden observar algunas taquiarritmias atriales o fibrilación atrial concomitantemente con el aumento de la actividad ventricular ectópica, lo que sugiere que la enfermedad puede involucrar todo el miocardio.

El estudio electrofisiológico invasivo no tiene interés particular en estos casos debido a que no se ha documentado ningún tipo de anormalidad de la conducción o de la refractariedad en estos pacientes y las taquiarritmias no son inducibles por estimulación programada.

En cuanto al *tratamiento de la TVC*, hasta ahora la única medicación que parece ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con TVC, y que mejora considerablemente el pronóstico, es la intervención antiadrenérgica con



betabloqueadores. En estos pacientes se debe obtener un bloqueo beta completo y permanente. Sin embargo, esta condición dual es difícil de obtener con la mayoría de los betabloqueantes actualmente disponibles, particularmente en niños cuyo metabolismo es más rápido. Por esta razón, el betabloqueador más recomendado es el nadalol a una dosis que puede variar entre 80 y 160 mg/día ya que nunca ha sido encontrado insuficiente y realmente cubre las 24 horas. Sin embargo, la evidencia de una relativamente alta tasa de mortalidad en los pacientes tratados con betabloqueadores (10.5%).

Se puede indicar la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) en al menos aquellos con inicio precoz de los síntomas y una historia familiar positiva de muerte súbita cardíaca. Por tanto las únicas medidas preventivas de muerte súbita en la TVC son los betabloqueantes, como prevención primaria y el DAI como prevención secundaria.

3.3.3.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA TVC.

La TVC es una enfermedad en la que en la mayoría de los casos, el patrón de herencia es autosómico dominante (AD) y se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor de la rianodina (RYR2), situado en el cromosoma 1q42-43. El receptor de la rianodina es un canal de calcio intracelular que se encuentra en el retículo sarcoplásmico e interviene en la liberación de calcio, en respuesta a la entrada de calcio a través del receptor dihidropiridínico (canal de calcio dependiente de voltaje), para un adecuado acoplamiento excitación-contracción, ya que el ión calcio se une a la Troponina C e inicia el proceso de contracción de la sarcómera. Una disfunción en esta proteína, la cual es fundamental para controlar la homeostasis del calcio, es compatible con el posible mecanismo de la taquicardia ventricular bidireccional,



el cual probablemente involucra las postdespolarizaciones tardías mediadas por sobrecarga de calcio.

También existe una forma autosómica recesiva (AR) que se debe a mutaciones en el gen CASQ2, situado en el cromosoma 1p13-21 (Lahat 2001), que codifica la proteína calciquestrina.

Ambos defectos generan un aumento en la función de estas proteínas, por lo que se incrementa la salida de calcio del retículo sarcoplásmico. Este exceso de calcio se relaciona con deflexiones en el potencial de membrana del sarcolema, con aparición de postdepolarizaciones tardías.

La exploración de los dos genes mencionados (RYR2 y CASQ2) permite identificar la mutación en el 70 % de los afectados. El análisis genético es muy útil, ya que el diagnóstico clínico es difícil por no haber manifestaciones electrocardiográficas ni cardiopatía estructural. Esta enfermedad es sumamente maligna en ausencia de tratamiento, pero el pronóstico mejora sustancialmente cuando la enfermedad se identifica y inicia tratamiento precozmente. La posibilidad de realizar la identificación del defecto genético tiene muchas ventajas adicionales: permite el diagnóstico presintomático, la identificación de los portadores silentes y el consejo reproductivo.

Ademas distintos estudios como el de Priori y colaboradores (2001) encontraron que los pacientes de sexo masculino con mutación en el gen receptor de la ryanodina cardíaca RyR2, tienen un fuerte factor de riesgo (RR 4.2) para síncope y requieren de prevención primaria mediante el uso de un cardiodesfibrilador implantable a diferencia de la TVC por mutación del gen CASQ 2.



Bauce y colaboradores, recientemente describieron que las mutaciones en el gen de la RyR2 están involucradas en el inicio de la taquicardia ventricular polimórfica durante los esfuerzos, ya sea en pacientes con corazón normal (TVC) o con la DAVD 2 o en la taquicardia ventricular polimórfica familiar. Este hecho sugiere que exista un posible alelismo de estas enfermedades (defecto genético similar que conduce a variaciones sutiles en el fenotipo).

4. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y PREVENCIÓN.

En primer lugar haremos unas consideraciones generales acerca de la prevención de la muerte súbita, para luego analizar que aporta la genética en este campo de gran importancia social.

La muerte súbita representa en sí una entidad cuyo impacto social es alto y que precisa investigación multidisciplinaria y adecuación de recursos. Estos recursos son necesarios para optimizar la certeza diagnóstica y para establecer una adecuada identificación de los individuos con alto riesgo, así como para proponer terapias preventivas.

Puesto que gran parte de las muertes súbitas cardíacas ocurren de forma inesperada y fuera del hospital, las medidas preventivas deben centrarse en: 1º identificación y control de los factores de riesgo tratables, y 2º aplicación rápida de los cuidados médicos urgentes.

Todavía no se sabe si el control de los factores de riesgo identificables puede reducir la incidencia de este problema, pues incluso los servicios de reanimación mejor dotados sólo consiguen una supervivencia relativamente baja.



Esta última aseveración no resta valor a estos servicios sino que hace hincapié en la necesidad de desarrollar métodos para la prevención primaria.

Es crucial, por tanto, identificar a los pacientes portadores de estas enfermedades antes de que sufran un episodio de muerte súbita del cual podrán o no ser resucitados. Sin embargo, ésta es una tarea complicada cuando no imposible. Una historia familiar de muerte súbita o bien el antecedente de pérdidas de conocimiento relacionadas con esfuerzos físicos o situaciones de descarga adrenérgica suponen un signo de alarma. En estas enfermedades la exploración física, incluyendo la auscultación cardiaca, suele ser normal. El electrocardiograma, en cambio, con frecuencia es anormal. Otras pruebas como la ecocardiografía y la resonancia magnética, aunque no son 100% efectivas, sí tienen más posibilidades de llegar a un diagnóstico. La lógica aconseja realizar chequeos para identificar los casos más evidentes, pero siempre habrá enfermos a los cuales no se podrá diagnosticar con estos exámenes.

Un factor a considerar es que la identificación de factores de riesgo de MSC sólo será relevante si va acompañada de una intervención terapéutica eficaz. De hecho, muchos factores de riesgo son poco específicos (p. ej., la extrasistolia ventricular) y no poseen un mismo mecanismo causante de la MSC. Así, tratar un factor de riesgo sin conocer específicamente el mecanismo por el que dicho factor de riesgo causa la MSC puede ser incluso perjudicial.

Parece, pues, que la prevención de un número significativo de casos de MSC está limitada por la imposibilidad de identificar a individuos de alto riesgo en grupos específicos de población. Esto viene condicionado por el hallazgo de nuevos marcadores más específicos que identifiquen el riesgo de desarrollar la enfermedad cardíaca estructural subyacente a la MSC, más que los mecanismos



desencadenantes de la misma. En último término, esta identificación de marcadores de riesgo sólo será relevante si puede ir acompañada con una intervención terapéutica o preventiva que disminuya el riesgo de MSC.

Finalmente, debe hacerse hincapié en el hecho de que la mayor parte de las MSC son extrahospitalarias y, por tanto, la iniciación de medidas de resucitación precoces es de importancia capital. La implantación de intervenciones comunitarias para prevenir la MSC extrahospitalaria basadas en una rápida respuesta de un servicio de emergencias ya sea médico o paramédico con personal entrenado en resucitación cardiopulmonar, así como los programas de entrenamiento en estas técnicas para la población, han demostrado ser eficaces en la recuperación de un número considerable de MSC.

Como ya hemos visto, el diagnóstico de las distintas patologías cardíacas asociadas a muerte súbita, se basa, en la actualidad, fundamentalmente en un conjunto de criterios diagnósticos, unos clínicos y otros obtenidos a través de exploraciones complementarias, para ello estudiaremos en cada paciente la presencia o no de dichos criterios diagnósticos, y según una referencia establecida científicamente confirmaremos o no la existencia de tal enfermedad.

Si nos trasladamos al campo de la genética, considerar que el advenimiento de la biología molecular ha llevado a la identificación de diferentes patologías cardíacas hereditarias asociadas a muerte súbita que abren nuevas perspectivas para el análisis de los mecanismos fisiopatológicos implicados en dichas enfermedades y sus tratamientos. Una vez que se han identificado el gen y las mutaciones es posible estudiar el funcionamiento de la proteína normal y mutada por medio de distintos abordajes.



La identificación de los individuos afectados se basa en el fenotipo, aunque con la evolución de las técnicas de biología molecular, la detección de la anomalía genética causal aportará gran ayuda para el manejo de los pacientes. Existe una gran variabilidad del fenotipo, por lo tanto, para una misma mutación, algunos individuos pueden estar afectados por formas muy graves, mientras que otros presentan formas menores. En esos casos, sólo el análisis molecular permite caracterizar el estado genético del paciente y asegurar la prevención, así como el manejo de dicha familia.

Según lo referido, sería de una gran utilidad el además de aplicar criterios diagnósticos, el también , *usar técnicas genéticas* para conocer la mutación genética que un enfermo posee y que esta produciendo su enfermedad, el usar estas técnicas va a aportar grandes beneficios al paciente, debido a que el demostrar la existencia de una mutación concreta asociada a su enfermedad nos va a confirmar su diagnóstico, es decir, nos va a permitir trabajar sobre un diagnóstico de certeza, y dicha confirmación nos permitirá poner en marcha medidas preventivas de muerte súbita. Con ello vamos del fenotipo de una enfermedad a buscar su genotipo, su base genética.

Por otra parte considera que la mayor parte de las enfermedades cardiacas asociadas a muerte súbita tienen un gran polimorfismo genético, es decir, mutaciones distintas pueden dar lugar a un mismo fenotipo, a una misma enfermedad. Por ello el interés del diagnóstico genético va mas allá de confirmar el que un enfermo tiene una determinada patología, puesto que como ya hemos mencionado a lo largo de nuestro estudio, no todas las mutaciones descritas que dan lugar a una misma enfermedad tienen la misma trascendencia, o suponen el mismo riesgo de muerte súbita, es decir hay mutaciones que cuando están presentes en un enfermo la probabilidad de que se complique con una muerte



súbita es mayor en comparación con un portador de otra mutación distinta y que produce la misma enfermedad, así podemos *conocer mutaciones que están directamente ligadas a muerte súbita*. El que gracias a las técnicas genéticas y a múltiples estudios podamos conocer estos detalles nos puede ser de grandísima utilidad en la práctica clínica diaria, puesto que pondremos mas énfasis en la prevención de la muerte súbita en aquellos pacientes que tienen una mutación de alto riesgo, y con ello vamos del genotipo al fenotipo, y de esta manera podemos hacer un análisis bidireccional.

Otra aplicación de la genética para el diagnóstico de patologías cardíacas asociadas a muerte súbita, que es de gran interés y que puede reportar enormes beneficios, consiste en que una vez que hemos confirmado que un enfermo de alguna de estas entidades tiene una mutación responsable conocida, nosotros podemos trasladar estos hallazgos a sus familiares, puesto que estamos hablando de enfermedades hereditarias, en su mayoría autosómicas dominantes, lo que supone que sus familiares tanto ascendientes, como descendientes pueden ser portadores de la misma mutación y por tanto estar también enfermos, aunque incluso estén asintomáticos en ese momento. Así podemos *hacer un diagnóstico en un familiar asintomático* que nos permitirá hacer una prevención en lo que se refiere al desarrollo completo de la enfermedad y lo que es mas interesante poner en marcha medidas preventivas de muerte súbita, basadas en la mutación concreta que presenta y su riesgo individual.

Por otra parte seria importante abordar algunos de los *aspectos ético-sociales que acompañan al diagnóstico genético*. Las diferencias entre un diagnóstico clínico y genético, no son de índole metodológica o tecnológica, dado que en los distintos ámbitos de la biomedicina la complejidad tecnológica es similar, sino que estas radican en el ámbito de sus implicaciones ético-sociales.



Desearía destacar algunos de los aspectos más significativos de esta **dimensión ético-social**.

El primero se refiere a la relación que se establece entre el paciente y su familia. Todo diagnóstico genera en el paciente una tensión que se resuelve en un sentido positivo o negativo según sea el resultado. El diagnóstico genético no solo genera tensión en el paciente, sino que toda su familia se ve implicada en él. Esta implicación no es solo de índole solidaria, la tensión en la familia obedece a una reacción primaria al verse directamente implicados en la patología como potencialmente afectados. Es por ello que el genetista debe considerar a la familia como la unidad de diagnóstico y aliviar mediante la adecuada información, la angustia y la tensión que el diagnóstico pueda generar.

El segundo aspecto hace referencia a la componente predictiva del diagnóstico genético. Sin duda alguna, la fatalidad que acompaña al diagnóstico positivo de una enfermedad hereditaria no tiene parangón en otras disciplinas médicas. Ello es así, porque en la actualidad la mayoría de las enfermedades hereditarias carecen de una terapia curativa. Así mismo, cuando uno de los miembros de una familia es diagnosticado como afecto de una enfermedad hereditaria de manifestación tardía, los miembros jóvenes de la familia reciben una carga de angustia y tensión. ¿Querrán los miembros de la familia saber cual es el diagnóstico del paciente? ¿Desearán los familiares asintomáticos ser sometidos a un diagnóstico? Estas y otras cuestiones se podrán plantear y la respuesta no es obvia.



La determinación de los factores de riesgo y el estudio de la predisposición o susceptibilidad genética es uno de los campos de futura aplicación del diagnóstico genético. Sin duda alguna esto comportará grandes beneficios medico-sociales, al facilitar la medicina preventiva en enfermedades como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares u otras de carácter multifactorial, que tienen una gran prevalencia en nuestra población. Sin embargo, todo lo positivo que comporta este tipo de estudios puede verse truncado por una mala utilización de la información obtenida, de forma que no se debe asignar rango de infalibilidad a una información de tipo probabilístico, y siempre ante una enfermedad genética debemos considerar la ecuación: fenotipo = genotipo + ambiente.

En relación a todo lo anterior es fundamental, por tanto hacer un adecuado **Consejo Genético**, que como ya hemos dicho, es la información que se facilita al paciente después del estudio clínico y genético de su enfermedad, que permite la cuantificación de los riesgos del paciente así como de sus familiares y progenie. Para poder hacer un consejo genético adecuado, es imprescindible tener un diagnóstico de certeza que no siempre es fácil, pero que podremos tener gracias a la aplicación de un diagnóstico molecular. Muchas veces requiere un trabajo multidisciplinar y una buena coordinación de profesionales de diversas especialidades médicas, pero el hacer un buen Consejo Genético será fundamental para la aplicación de medidas de prevención de la muerte súbita cardiaca.



El consejo genético incluye un intento por parte de uno o más personas expertas y preparadas para auxiliar al individuo o a su familia en:

- Entender la información.
- Identificar la forma en que la herencia contribuye.
- Entender las alternativas para enfrentar el riesgo.
- Escoger las medidas adecuadas.
- Hacer el mejor ajuste posible a la enfermedad.

El consejo genético apropiado depende de:

- Diagnóstico exacto.
- Aplicación precisa de genética humana y estadística.

El consejo óptimo requiere:

- Entendimiento de la anatomía, manejo y consecuencia del defecto particular.
- Identificación de anomalías y síndromes asociados.
- Averiguar sobre otros miembros de la familia afectada.
- Opciones para el diagnóstico prenatal.

Fases:

- Preparación y reunión de datos pertinentes.
- Evaluación.
- Diagnóstico.

Aspectos:

- Valorar preocupaciones, dudas, nivel de conocimiento y comprensión.
- Informar sobre la evolución natural de la enfermedad.
- Comentar sobre la causalidad.
- Posibilidades de aparición en otros miembros de la familia.
- Vigilancia.



Otro punto que vamos a analizar, y que supone unos de los últimos avances en el diagnóstico genético de la MSC, son *los BIOCHIPS* (Sчена M, 2000; Martín-Sánchez F, 1998; M.S.Boguski, 1998; Bittner M, 1999; O.Ermolaeva, 1998; Zweiger G, 1999).

Las técnicas de análisis genético se encuentran hoy en día en continuo desarrollo y evolución. La necesidad de técnicas que permitan el aislamiento y análisis de los casi cien mil genes que componen el genoma humano justifica la existencia de líneas de investigación destinadas al descubrimiento de nuevos métodos que permitan monitorizar elevados volúmenes de información genética en paralelo y que reduzcan tanto el tiempo empleado como el coste por análisis.

Desde el análisis de los primeros polimorfismos de ADN con fines identificativos, la genética ha sufrido una gran evolución. Los expertos en la materia han sido testigos de cómo el descubrimiento de la PCR revolucionó las técnicas de identificación genética. Es probable que la próxima revolución la constituyan los llamados biochips o microarrays.

Los biochips surgen como consecuencia de una combinación entre técnicas microelectrónicas empleadas para la fabricación de microprocesadores informáticos y materiales biológicos.

En general puede decirse que la principal característica de los chips es su capacidad para generar información en muy poco espacio, ya que posibilitan el procesamiento de multitud de ensayos simultáneamente. Esta característica es la que hace que los biochips sean probablemente la tecnología del futuro en el campo de las investigaciones biomédicas.



Los biochips están divididos en unas pequeñas casillas que actúan cada una a modo de un tubo de ensayo en el que se produce una reacción. El número de estas casillas es muy elevado, llegando incluso a los centenares de miles.

Cada casilla del chip posee una cadena de un oligonucleótido, que puede corresponder a una sección del gen de estudio (cuando se conoce su secuencia) o a mutaciones del mismo. Debido a la extrema miniaturización del sistema se pueden analizar en un único chip todas las posibilidades de mutación de un gen simultáneamente. Solo aquellos fragmentos de ADN que hibriden permanecerán unidos tras los lavados y dado que se conocen las secuencias y posiciones de los oligonucleótidos empleados, tras los lavados se produce el revelado que consiste en introducir el chip en un escáner óptico que va a ser capaz de localizar, mediante un proceso similar a la microscopía confocal, las cadenas marcadas con el fluorocromo. Un ordenador analiza la información procedente del escáner y ofrece el resultado. Otro tipo de diseño permite la cuantificación de la expresión de múltiples genes simultáneamente.

La potencia de estos sistemas trae consigo la obtención, en tiempos muy breves, de grandes volúmenes de información, (secuencias, mutaciones, datos de expresión génica, determinaciones analíticas de interés clínico, screening con fármacos) que necesitan ser gestionados con técnicas bioinformáticas para extraer conocimiento de utilidad en la investigación biomédica.

Parece que el futuro pasa por la integración de estas nuevas técnicas en el entorno clínico haciendo posible el concepto de análisis y diagnóstico.

La nomenclatura empleada para referirse a estas nuevas tecnologías es diversa y comienza por el término más general que es el de "Biochip" y hace referencia al empleo de materiales biológicos sobre un chip.



Otros términos más específicos son: "ADN chip", "RNA chip" (según el material empleado) y "Oligonucleotide chip" o "ADN microarray", que hacen referencia al material y a la forma en la que se construye el chip. Existen también unos términos comerciales con los que referirse a los biochips que varían dependiendo de la tecnología empleada.

Aplicaciones de los Biochips

A pesar de ser una tecnología muy reciente y que, por lo tanto, está aún en vías de experimentación, actualmente los biochips están siendo aplicados en:

1. Monitorización de expresión génica: permite determinar cual es el patrón de expresión génica y cuantificar el nivel de expresión de manera simultánea para un elevado número de genes. Esto permite realizar estudios comparativos de activación de determinados genes en tejidos sanos y enfermos y determinar así la función de los mismos.
2. Detección de mutaciones y polimorfismos: Permite el estudio de todos los posibles polimorfismos y la detección de mutaciones en genes complejos.
3. Secuenciación: Mientras que se han diseñado algunos biochips para secuenciación de fragmentos cortos de ADN, no existe aún en el mercado ningún biochip que permita secuenciar de novo secuencias largas de ADN.
4. *Diagnóstico clínico*: Posibilitan la identificación rápida empleando unos marcadores genéticos de los patógenos.
5. Screening y toxicología de fármacos: el empleo de los biochips permite el analizar los cambios de expresión génica que se dan durante la administración de un fármaco de forma rápida, así como la localización de nuevas posibles dianas terapéuticas y los efectos toxicológicos asociados.
6. Seguimiento de terapia: los biochips permiten valorar rasgos genéticos que pueden tener incidencia en la respuesta a una terapia.



7. Medicina preventiva: El conocimiento y posible diagnóstico de ciertos caracteres genéticos asociados a determinadas patologías permite una prevención de las mismas antes de que aparezcan los síntomas.

Por tanto este avance que suponen los Biochips, nos será de gran utilidad en el diagnóstico de patologías cardíacas asociadas a muerte súbita, permitiendo un rápido screenig, y nos facilitara así la aplicación de medidas preventivas de MS. En concreto en nuestro campo, este chip se utilizará para identificar a aquellas personas con riesgo elevado de sufrir muerte súbita cardíaca, a través de la detección de cerca de 1.500 mutaciones ubicadas en 50 genes asociados con síndromes arrítmicos congénitos y cardiomiopatías, que ya hemos descrito.

Dentro del punto de la prevención de la MSC, es fundamental analizar la principal, y en la mayor parte de cardiopatías asociadas a MS, la única medida, realmente, preventiva de la misma, el *Desfibrilador Automático Implantable (DAI)*, que ya hemos nombrado en multiples ocasiones (Pérez-Villacastín, 1999).

Desde 1980, año en el que se realizó el primer implante de un DAI en humanos, hasta nuestros días, las indicaciones de este dispositivo se han ido ampliando y el número de implantes ha crecido enormemente.

El implante del DAI ha demostrado ser una terapia eficaz en la prevención de muerte súbita. Existe un consenso general en las indicaciones para el implante de estos dispositivos en pacientes que han sufrido un evento de arritmia ventricular maligna y tienen el riesgo de presentar un nuevo episodio de esta naturaleza. Sin embargo, las indicaciones actuales se extienden no sólo a este grupo sino que incluye a aquellos que sin tener antecedente de un evento de arritmias ventriculares, tienen un alto riesgo de sufrirlas.



El cardiodesfibrilador ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con riesgo de sufrir arritmias ventriculares. Más del 50% de las muertes en pacientes con antecedente de IM y disfunción ventricular son de presentación súbita.

El DAI trata efectivamente los eventos arrítmicos y reduce la mortalidad total en pacientes después del primer episodio de paro cardíaco, y ha quedado demostrado la disminución significativa de la mortalidad en los pacientes con DAI en los principales estudios prospectivos al ser comparados con la terapia con fármacos. Los beneficios del DAI en la prevención primaria son al menos tan buenos como los de la prevención secundaria de la MS.

El tamaño cada vez más pequeño de los desfibriladores ha hecho que en la actualidad, y salvo en situaciones muy especiales, la casi totalidad de los mismos se implanten en la región pectoral. La técnica quirúrgica es muy similar a la utilizada para la implantación de marcapasos definitivos, se implanta subcutáneamente a la altura del pecho, debajo de la clavícula. A menudo se simplifica la indicación del DAI y que una vez implantado, parece como si ya estuviera completamente solucionado el problema del paciente. Sin embargo, el seguimiento clínico es imprescindible en los pacientes con DAI. No se trata sólo del seguimiento del dispositivo sino también de la evaluación del paciente en su conjunto. No olvidemos que el DAI, diseñado para el tratamiento de determinadas arritmias, puede tratar alteraciones del ritmo cardíaco que no deseamos que trate (terapias inapropiadas), puede incluso también provocar algunas arritmias y puede, además, no ser eficaz en ocasiones aun estando adecuadamente programado. No debemos tampoco olvidar las posibles complicaciones en el seguimiento, ya sea por fallos en el dispositivo o por la morbilidad inherente a la prótesis implantada y al propio procedimiento quirúrgico.



Características del DAI

Los DAI son unos dispositivos que constan de una unidad implantable o generador y unos electrodos. La unidad implantable contiene las baterías, condensadores, generador de impulsos, circuitería, memorias y programas lógicos para el correcto funcionamiento de las funciones diagnósticas y terapéuticas del aparato. Los electrodos conectan la unidad implantable al corazón del paciente. A través de los electrodos se vigila el funcionamiento eléctrico del corazón y, una vez identificada una taquiarritmia ventricular que cumple los requisitos programados, el generador implantable envía el tratamiento previsto. El DAI actual, además de proporcionar funciones de marcapasos antibradicardia, tanto VVI como DDD e, incluso, con actividad, hace uso de varios algoritmos diagnósticos programables para reconocer taquicardias ventriculares (disociación auriculoventricular entre ellos) y proporciona, bajo prescripción individualizada, un tratamiento eléctrico escalonado modificable. Éste incluye desde funciones de marcapasos antitaquicardia hasta choques eléctricos sincronizados de baja energía (cardioversión) o de alta energía (desfibrilación), llegando a suministrar entre 34 y 40 J con ondas monofásicas o bifásicas.

Además, algunos dispositivos son ya capaces de detectar y tratar mediante diferentes tipos de estimulación y choques eléctricos arritmias auriculares, incluida la fibrilación auricular. Si el DAI detecta una taquicardia ventricular, envía una serie rápida de pequeños impulsos eléctricos al corazón. Eso se llama sobreestimulación y suele ser suficiente para restaurar el ritmo normal. El principal síntoma cuando esto ocurre son las palpitaciones. Si la sobreestimulación no es eficaz, el DAI intenta terminar la taquicardia ventricular aplicando un choque eléctrico controlado, de forma similar a una cardioversión eléctrica, el paciente nota una sacudida repentina en el pecho en el momento que



se aplica el choque. La fibrilación ventricular se trata de la misma manera, sin embargo, como los pacientes suelen desmayarse durante la fibrilación ventricular, no suelen notar la descarga del DAI.

Son necesarias revisiones periódicas en las consultas de cardiología para asegurarse de que el DAI funciona adecuadamente. La batería suele durar entre 4 y 8 años, cuando se agota es preciso cambiarla.



Que el DAI es una terapia eficaz y que sus indicaciones se han ido realizando y revisando de forma cuidadosa está hoy fuera de toda duda, pero ¿es una terapéutica excesivamente cara? Si nos atenemos a los costes iniciales de su implantación, pudiera parecer que sí. Sin embargo, si analizamos su coste-beneficio en términos de vida salvada por año de tratamiento, éste es igual o incluso menor que el de otros tratamientos definitivamente aceptados por la sociedad y por las autoridades sanitarias (cirugía de revascularización coronaria, diálisis para insuficiencia renal, trasplante cardíaco, tratamiento sustitutivo estrogénico en mujeres con síntomas posmenopausicas, cuidados intensivos



neonatales y el mismo tratamiento de la hipertensión arterial, entre otros). Recientemente se ha dado a conocer que la utilización del DAI, no ya como prevención secundaria en pacientes que han sufrido arritmias graves, sino profiláctico en pacientes que todavía no han sufrido arritmias sostenidas, es económicamente eficiente en pacientes seleccionados.

Requerimientos para el implante de un DAI

Antes de decidir y llevar a cabo el implante de un DAI deben realizarse las siguientes exploraciones con objeto de determinar y caracterizar el sustrato arrítmico y la situación cardiológica del paciente.

-Imprescindibles:

- a. Básicas.* Se debe realizar una determinación analítica mínima que incluya un hemograma completo, una bioquímica general y una determinación del estado de coagulación del paciente (PTT e INR).
- b. Un ECG* convencional de 12 derivaciones.
- c. Una radiografía* de tórax en dos proyecciones (PA y L).
- d. Ecocardiografía.* Esta exploración debe realizarse obligatoriamente para determinar el sustrato orgánico responsable del mecanismo arrítmico y de esta forma determinar el pronóstico y elegir más adecuadamente las diversas alternativas terapéuticas o modalidades de terapia del DAI.
- e. Estudio angiohemodinámico.* Este estudio debe incluir la realización de coronariografías, y se recomienda también una ventriculografía izquierda. Permite descartar la existencia de lesiones coronarias susceptibles de



tratamiento antes o en lugar del implante del DAI, dada la alta prevalencia de anomalías coronarias en sujetos resucitados o fallecidos de muerte súbita y en aquellos con taquiarritmias ventriculares sostenidas.

En el caso de sospecha de miocardiopatía arritmógena de VD, se realizará también una ventriculografía derecha.

f. Estudio electrofisiológico. Aunque para algunos autores en determinadas circunstancias podría considerarse electivo, debería considerarse obligatorio por su baja morbilidad y por los siguientes puntos:

1. Define en la mayoría de las ocasiones el mecanismo responsable de la arritmia (indicación clínica de DAI) o el riesgo de presentarla (indicación profiláctica de DAI). La determinación de este mecanismo puede ser de importancia crítica en algunos pacientes para la elección de otras terapéuticas curativas en lugar de paliativas y de un menor coste como es la ablación con catéter.

2. Define las características de inducibilidad de arritmias ventriculares antes y después de una eventual revascularización coronaria.

3. Define la inducibilidad de la arritmia clínica y de otras no documentadas clínicamente con objeto de optimar la frecuencia de corte y, en menor medida, orientar la optimación de la terapia antitaquicardia.

4. Determina las propiedades de conducción anterógrada y retrógrada atrioventricular y las de la función sinusal, con objeto de seleccionar más adecuadamente el modelo de DAI en aquellos pacientes en los que se considere que pueden requerir a corto o medio plazo estimulación antibradicardia.



En este sentido el task force report sobre la realización de EEF de la AHA/ACC considera indicación clase I la realización de un EEF a todos los supervivientes de una muerte súbita abortada en ausencia de un infarto agudo de miocardio de menos de 48 h y a la mayoría de los pacientes con taquicardia ventricular sostenida.

Exploraciones recomendables

Prueba de esfuerzo. Esta exploración es recomendable que sea realizada en todos los pacientes, preferentemente antes del implante del DAI, por los siguientes motivos:

1. Permite valorar funcionalmente a aquellos sujetos con cardiopatía isquémica con necesidad de revascularización coronaria, intervención que idealmente debe realizarse antes del implante del DAI.
2. Permite estimar la frecuencia sinusal máxima del paciente, lo que puede ayudar a seleccionar un límite inferior de frecuencia cardíaca adecuado para evitar descargas inapropiadas por taquicardia sinusal.
3. Explora la aparición y el tipo de arritmias de esfuerzo.
4. Es útil para estimar la clase funcional en pacientes con cardiopatía estructural.

Exploraciones eventuales

a. Holter. Ocasionalmente puede ser necesaria la realización de una monitorización ambulatoria electrocardiográfica antes del implante del DAI, con objeto de determinar la densidad, frecuencia ventricular y duración de arritmias ventriculares no sostenidas y para determinar los límites superior e inferior habituales de la frecuencia cardíaca del paciente.



b. Estudios isotópicos. En ocasiones será necesaria la realización de estudios isotópicos de viabilidad e isquemia miocárdica con objeto de indicar la revascularización coronaria antes o en lugar de la implantación de un DAI.

c. Resonancia magnética nuclear. De utilidad en la identificación de pacientes con miocardiopatía arritmógena de ventrículo derecho.

d. Test de mesa basculante. En algunas situaciones esta exploración puede aportar información adicional en la evaluación de la etiología sincopal.

Estudio prealta

Actualmente, se mantiene la recomendación de realizar un estudio prealta de comprobación del funcionamiento adecuado del dispositivo y de una desfibrilación eficaz. Sin embargo, la experiencia acumulada del panel e información recientemente publicada hacen aceptable la práctica del alta hospitalaria a las 48 h del implante previa realización de un control radiológico que demuestre la normoposición del electrodo y de la comprobación de persistencia de los parámetros de estimulación y de detección (variación de la amplitud onda R inferior a 3 mV), siempre y cuando no se hayan presentado complicaciones y no se requieran otras exploraciones o intervenciones. Por el contrario, se aconseja mantener la práctica habitual del test de desfibrilación en aquellos pacientes en los que se hayan objetivado unos umbrales de desfibrilación durante el implante superiores a la mitad de la energía máxima que es capaz de suministrar el dispositivo, exista la sospecha de dislocación del electrodo, se demuestre una modificación significativa de los parámetros de estimulación o de detección (variación de la amplitud onda R superior a 3 mV) o



presenten clínicamente de forma recurrente frecuente fibrilación o taquicardia ventricular con mala tolerancia hemodinámica.

Seguimiento

Tras el alta hospitalaria, el paciente acudirá a revisiones clínicas y del dispositivo con la frecuencia siguiente:

Primera visita: 1-2 meses tras el alta para la determinación del umbral crónico de estimulación, comprobación de la normofunción del dispositivo y del electrodo (parámetros de estimulación, sensibilidad e impedancia) y la respuesta del dispositivo ante eventuales recurrencias o nuevos trastornos arrítmicos.

Visitas posteriores: en función de la frecuencia arrítmica, de las terapias suministradas durante el seguimiento y de la situación clínica del paciente éstas serán de 3-6 meses o inferiores.

Para el seguimiento se contará con el siguiente material:

1. Electrocardiógrafo multicanal.
2. Desfibrilador externo y material necesario para la resucitación cardiopulmonar en dependencias cercanas al lugar del seguimiento.
3. Imán.

La instalación de la unidad de seguimiento estará bajo la dirección y supervisión de un cardiólogo electrofisiólogo adecuadamente formado en la implantación y seguimiento de DAI, que analizará los eventos y complicaciones y bajo su dirección se llevarán a cabo las reprogramaciones del dispositivo.

El seguimiento de los pacientes portadores del DAI debe ser realizado por un cardiólogo técnicamente preparado para interrogar los dispositivos y que al mismo tiempo valore la situación clínica del paciente con cardiopatía estructural asociada.



En los pacientes en los que la indicación del DAI haya sido profiláctica o que no presenten cardiopatía estructural asociada, la interrogación del dispositivo podrá realizarse por técnicos paramédicos o por diplomados en enfermería técnicamente preparados para ello.

Finalmente, sería conveniente la disponibilidad en el seguimiento de una unidad de apoyo psicológico con terapia de grupo por la alta frecuencia de trastornos de esta índole que se observan en estos pacientes.

Indicaciones del desfibrilador automático implantable.

Miocardiopatía hipertrófica

Si podemos prevenir la muerte súbita, el pronóstico es bueno en la mayor parte de los pacientes. Por este motivo, cada vez es mayor el número de pacientes de alto riesgo a los que se les implanta un DAI **que parece en el momento actual el único tratamiento real eficaz en la prevención, secundaria, de la muerte súbita**, y se recomienda su uso en pacientes con alto riesgo de muerte súbita y alguno de los siguientes factores: síncope de repetición, historia familiar maligna, taquicardia ventricular no sostenida en Holter y sobrevivientes de parada cardíaca.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Actualmente indicado en pacientes con MAVD y alto riesgo de muerte súbita: historia previa de parada cardíaca, taquicardia ventricular con afectación hemodinámica (sincopal), antecedentes familiares de muerte súbita, o síncope inexplicado. TV no sostenida detectada en el Holter o en la prueba de esfuerzo, fracción de eyección deprimida del VI. Se ha demostrado una supervivencia del 96% a los 36 meses frente al 74% de estos pacientes pero sin el DAI.



Síndrome de QT largo congénito

Los pacientes con alto riesgo son los siguientes:

1. Pacientes sintomáticos en quienes sin duda alguna hay que implantar un desfibrilador.
2. Pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes también hay que implantar un desfibrilador, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular poli-mórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico.
3. Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico, también son candidatos al desfibrilador.
4. Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento.

Síndrome de Brugada

Existen cuatro grupos de pacientes en cuanto a pronóstico:

- 1.- Pacientes sintomáticos en quienes sin duda alguna hay que implantar un desfibrilador.
- 2.- Pacientes asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes también hay que dar un desfibrilador, especialmente si se puede inducir una taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico.
- 3.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, inducibles durante el estudio electrofisiológico, también candidatos al desfibrilador.
- 4.- Pacientes asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita no inducibles, en quienes el electrocardiograma anormal se descubre sólo después de drogas antiarrítmicas que no necesitan ningún tratamiento.



Hasta el momento, en este síndrome, el único tratamiento disponible efectivo es el desfibrilador automático implantable. La controversia se presenta cuando el enfermo es asintomático.

Pese a esto, por la alta letalidad del síndrome se recomienda un tratamiento más agresivo ya que los betabloqueantes (sotalol) o la amiodarona (principales drogas usadas en el síndrome) no son confiables en la eliminación de las arritmias fatales, ni siquiera en los pacientes asintomáticos. En estos últimos, si fue posible la inducción de una Taquicardia Ventricular sostenida (TVS), deben recibir la indicación de un DAI.

Taquicardia ventricular catecolaminérgica

El DAI está indicado en aquellos pacientes con inicio precoz de los síntomas y una historia familiar positiva de muerte súbita cardíaca. Las únicas medidas preventivas de muerte súbita en la TVC son los betabloqueantes, como prevención primaria y el DAI como prevención secundaria.

Como conclusión considerar que el hacer un diagnóstico genético de las cardiopatías asociadas a MS nos aporta grandes beneficios, nos permite confirmar el diagnóstico, además ver que mutación porta el enfermo y que riesgo de MS le supone en comparación a otras mutaciones, y además poder detectar en sus familiares dicha mutación. La finalidad de este diagnóstico genético, es aplicar medidas preventivas eficaces de MSC, y el DAI es la única terapia que ha demostrado prevenirla de forma clara, y por tanto será la terapia fundamental a considerar ante un diagnóstico de cardiopatía con riesgo de MS con o sin complicaciones asociadas, e incluso en pacientes asintomáticos, ya que la MS puede ser la primera manifestación de la enfermedad.



5. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN MEDICINA LEGAL Y FORENSE: CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y PREVENCIÓN.

En este punto vamos a comenzar analizando cual debe ser el *comportamiento médico y médico-legal ante la muerte súbita*.

La muerte súbita constituye un problema de gran trascendencia social en el que están involucrados médicos asistenciales, la policía y el sistema judicial. En primer lugar, el médico asistencial que es requerido ante un evento de esta naturaleza debe enfrentarse al requerimiento de la emisión del certificado de defunción. Ante estas circunstancias se debe tener en cuenta que:

- a. Es una obligación del médico el certificar la muerte no así la causa de la misma.
- b. La emisión de un certificado de complacencia puede ocultar una muerte con implicancias judiciales.
- c. La ley de ejercicio profesional (Nº: 17132, art. 19) establece como una obligación de los médicos extender el certificado de defunción de los pacientes fallecidos bajo su asistencia. Debe considerarse que aún siendo el médico de cabecera que asistía al fallecido, en numerosas ocasiones no se puede precisar la verdadera causa de la muerte y especialmente si no lo ha examinado en un lapso de tiempo prudencial.
- d. Ante la constatación de una muerte de causa violenta (accidente, suicidio y homicidio) debe darse intervención a la autoridad judicial.



Para el médico forense el objetivo principal es la determinación de la causa de la muerte a través de la autopsia, esclareciendo si se trata de una muerte violenta o una muerte de causa natural. En todos los casos la autopsia debe ser completa, sistemática y respaldada por los estudios complementarios (anatomopatológicos, bioquímicos, toxicológicos, etc) que el profesional requiera de acuerdo a las circunstancias.

En numerosas ocasiones puede llegarse al diagnóstico etiológico que ocasionó la muerte súbita ya sea:

- a. Macroscópico: Hemorragia meníngea por ruptura de aneurisma, aneurisma de aorta, etc.
- b. Microscópico: Miocarditis, infarto agudo de miocardio, etc.
- c. Bioquímicos: Niveles de glucosa elevados en humor vítreo.

En otros casos los hallazgos de la autopsia y sus estudios complementarios revelan alteraciones patológicas idóneas para explicar la muerte, pero que por su magnitud, extensión o localización pueden no ser letales; en este grupo estaría la miocardiopatía hipertrofia cardíaca y la displasia arritmogénica de ventriculo derecho, donde tenemos una patología que podría explicar la muerte pero no tenemos total seguridad. Estas son las denominadas por algunos autores *muertes súbitas funcionales con sustrato patológico*.

Por último deben mencionarse los casos donde la autopsia y los estudios complementarios son negativos o revelan patologías inespecíficas (congestión visceral generalizada), que no llegan a explicar la causa de la muerte. A este grupo corresponden las denominadas *muertes súbitas funcionales*, siendo un ejemplo clásico las que se producen durante un ataque epiléptico, o donde



también se incluirían las muertes súbitas cardiacas con corazón estructuralmente normal. Desde el punto de vista de la investigación médico forense en este grupo de casos es de suma importancia descartar mecanismos traumáticos y/o tóxicos a los efectos de excluir una muerte violenta, y poder así orientar la investigación. Cuando nos enfrentamos a una muerte súbita, es de suma importancia poder recabar antecedentes de la víctima (declaraciones de los familiares, antecedentes médicos, etc), ya que en muchos casos puede ser el único elemento que nos permita arribar a un diagnóstico de muerte.

En el Cuerpo Médico Forense de la Justicia Nacional se realizan aproximadamente unas 3000 autopsias por año, de las cuales alrededor del 35 % corresponden a muertes de causa natural y son remitidas al Instituto de Medicina Legal con la carátula de "Muerte de causa dudosa o sospechosa de criminalidad", que es como se presenta las muertes súbitas desde el punto de vista de la medicina legal. Por tal motivo en estos casos es necesario descartar un hecho de naturaleza violenta que produjo la muerte (accidente, suicidio u homicidio). Si bien en la mayoría de los casos la autopsia confirma el carácter natural de la muerte, llevándonos a un diagnóstico de MS debido a una causa subyacente; existe un pequeño número de casos de muertes violentas que se presentan como muertes naturales (5 al 10 % de los casos según distintos autores).

Ante la circunstancia de una muerte de causa dudosa o sospechosa de criminalidad, se dan frecuentemente en la práctica dos tipos de circunstancias:



a. Muerte sin asistencia médica: Son los casos de individuos que no tienen cobertura médica (individuos que viven solos, indigentes, etc) o que fallecen en la vía pública y que por la falta de médico de cabecera y del certificado de defunción hacen que sus cuerpos sean derivados a la Morgue Judicial.

b. Muerte producida durante una enfermedad: Estos casos tienen lugar durante el transcurso de una enfermedad cuya evolución culmina con una muerte de tipo inesperado. Puede existir la sospecha como causa de la muerte de una etiología no natural ya sea tóxica o violenta.

Sin lugar a dudas, la modalidad más frecuente de muerte sospechosa está dada por la muerte súbita, con sus connotaciones sociales y médico forenses.

Así, considerar que el estudio de los casos de muerte súbita, debido a lo inesperadas que son, o por las circunstancias que pueden ocurrir simulando una muerte violenta, accidental o una intoxicación, caen dentro del ámbito de acción de la medicina forense, constituyendo un porcentaje importante de la actividad tanatológica de los Institutos de Medicina Legal y la autopsia médico-legal de estos casos tiene como objetivo establecer la causa de la muerte.

La mayoría de las muertes súbitas son de origen cardiaco. Con gran frecuencia son muertes fulminantes y afectan a personas que se consideran sanas, o al menos carecen de síntomas, y ocurren mientras desarrollan su actividad habitual (en el trabajo, durante el sueño, practicando un deporte o conduciendo). En un porcentaje importante de casos la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad cardiaca.



Sin embargo, existe un porcentaje de casos en los que un examen postmortem tradicional completo no identifica la causa del fallecimiento. Si se ha excluido una causa extracardiaca, estas muertes deben ser catalogadas como cardiacas, considerando que la parada cardiaca es el mecanismo que determina la muerte. Es lo que se ha denominado muerte súbita cardiaca arrítmica en individuos con corazón estructuralmente normal.

Es conocido que un número importante de las muertes súbitas que ocurren en niños, adolescentes y adultos jóvenes dan como resultado una autopsia en blanco, es decir, sin hallazgos patológicos que expliquen el fallecimiento inesperado de un joven sano que ha desarrollado su actividad habitual hasta el momento del deceso.

El porcentaje de autopsias en las que no se determina la causa de la muerte varía en los diversos estudios dependiendo del grupo de edad estudiado, del método de estudio y de los criterios diagnósticos. Por ejemplo, en las series de MSC publicadas por los patólogos de la AFIP, no encuentran hallazgos patológicos en el grupo de edad entre los 14-20, en el 30% de los casos, cifra que se reduce al 21% en el grupo con edad entre 21 y 30 años, y al 9% entre los 31 y 40 años. En el estudio de muerte súbita en jóvenes de Vizcaya, no se encontró patología estructural en un 18% de los casos de muerte súbita. Estos mismos autores estudian la casuística de muertes súbitas inexplicadas entre 1-35 años y lo desglosan por grupos de edad. Representan el 28,6% en el grupo entre 1-14 años, el 20,8% entre 15-29 años y el 4% entre los 30-35 años, obteniendo una tasa de mortalidad de muertes súbitas inexplicadas de $0,43 \times 100.000$ hab/año.

Por lo tanto, a medida que la MSC ocurre en personas de mayor edad, es más frecuente poder determinar la patología que la ha causado, pero entre los más jóvenes, en un alto porcentaje de casos la autopsia clásica no permite determinar la patología que ha producido el fallecimiento.



Parte de estas muertes, en principio inexplicadas, pueden corresponder a casos en los que una investigación de las circunstancias en las que se produjeron, y de los antecedentes, pueden ayudar a establecer su origen. Por ejemplo, muertes por golpe en el pecho en ausencia de lesión traumática cardíaca (commotio cordis), alteraciones electrolíticas asociadas a altas temperaturas, epilepsia, y trastornos arrítmicos genéticos.

Para catalogar una *autopsia como «blanca»* y, por lo tanto, el mecanismo de la muerte como inexplicado, se tienen que cumplir una serie de requisitos:

1. Conocer las circunstancias de la muerte y el historial clínico personal y familiar. En casos de muertes no presenciadas, como las que ocurren durante el sueño, puede dar información el examinar el lugar del fallecimiento buscando sustancias tóxicas, temperatura ambiente, etc.
2. Realizar una autopsia completa, con estudio microscópico de todos los órganos, que incluya el estudio del sistema de conducción cardíaco.
3. Análisis químico-toxicológico negativo.
4. Niveles de electrolitos y glucosa en el humor vítreo dentro de lo normal.

En las autopsias forenses se realiza análisis bioquímico del humor vítreo porque sus valores son equivalentes a los sanguíneos, y la muestra no sufre las precoces modificaciones postmortem de la sangre y el suero. Permite, de esta manera, determinar la existencia de una hiperglicemia y desórdenes hidro-electrolíticos.



Se ha propuesto el término de *síndrome de muerte súbita inexplicada* para aquellos casos en que no hay hallazgos patológicos en la autopsia, ni antecedentes patológicos o electrocardiográficos previos a la muerte. Sin embargo, muchas de ellas pueden encuadrarse en el grupo heterogéneo de las arritmias familiares, que también pueden debutar con muerte súbita, y en las que los avances en patología molecular se están produciendo a gran velocidad. Los cuadros clínicos más importantes en este campo son el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica.

En el momento actual, cierto número de casos de muerte súbita en niños, adolescentes y adultos jóvenes son informados como «Muerte súbita con corazón estructuralmente normal». Hecho este diagnóstico, es importante explicar a los familiares del fallecido que esta muerte puede deberse a síndromes que producen arritmias cardíacas, y que otros miembros de la familia pueden estar afectados y, por lo tanto, se les debe recomendar que consulten con un cardiólogo experto en arritmias para que estudien a los familiares directos. Es importante que el patólogo comprenda la angustia que esta indicación puede crear a la familia, que ya está abatida por la pérdida de su ser querido. Por ello, es fundamental que en todos los casos de muerte súbita se realice un estudio reglado del corazón, por la trascendencia del diagnóstico que se haga.

Las técnicas de biología molecular se aplicarán también a las autopsias, que se convertirán en autopsias moleculares, fundamental para el estudio de los casos de muertes súbitas inexplicadas, permitiendo llegar al **diagnóstico molecular de la causa de muerte**. Esto facilitaría enormemente el **estudio del grupo familiar** y el **tratamiento adecuado** de los miembros afectados.

Además, el desarrollo del diagnóstico molecular de estos casos, nos permitirá dar una explicación adecuada sobre la causa del fallecimiento.



Actualmente, a estos familiares que probablemente están pasando por el trance más doloroso de su vida, les resulta muy difícil comprender que su ser querido, al que consideraban completamente normal y sano, haya fallecido en forma tan inesperada, y sin que se haya podido determinar la causa del deceso.

Como conclusión, las técnicas de diagnóstico genético, aplicadas en la práctica diaria de la Medicina Legal nos serían de gran utilidad y aportarían un enorme beneficio social, porque en primer lugar nos permitirán hacer un diagnóstico etiológico ante una **muerte súbita funcional**, puesto que demostrando la presencia de una mutación asociada a una enfermedad cardíaca causa de MS, cuando estamos frente a una **autopsia blanca**, nos da gran certeza acerca de la etiología de la muerte, y dentro de las patologías estudiadas, este sería el caso de las enfermedades arrítmicas asociadas a MS en con corazón estructuralmente normal (SQTL, S. Brugada y TVC); caso distinto son aquellas patologías cardíacas que se asocian a MS y con un corazón estructuralmente anormal (MCH y DAVD), en las que no tendremos una autopsia blanca, sino que habrá una patología de base, conocida o no previamente, que puede explicar la muerte súbita, que en este caso calificamos de **funcional con sustrato patológico**, y si además de los estudios habituales de carácter morfológico podemos también aplicar técnicas genéticas que detecten una mutación en el fallecido, con ello confirmemos el diagnóstico de la enfermedad y por tanto la etiología de la muerte, en ausencia de otros datos que la puedan explicar. Por tanto, si aplicáramos rutinariamente una batería de técnicas para el estudio de enfermedades cardíacas asociadas a MS, en aquellas autopsias en las que la etiología de la muerte se desconoce o no está clara, podríamos diagnosticar muchas enfermedades que de otra manera pueden pasar desapercibidas.



En segundo lugar, el hacer una **autopsia molecular** y el hacer un diagnóstico genético de MSC debida a una enfermedad que es hereditaria, tiene un enorme beneficio social, porque podemos estudiar a los familiares directos del fallecido, y diagnosticar precozmente una enfermedad cardíaca que en cualquier momento puede dar lugar a una MS, en un individuo que en la gran mayoría de los casos esta asintomático y en el que la primera manifestación de su enfermedad puede ser la MS. Una vez que localizamos a esos familiares enfermos, podemos poner en marcha medidas de prevención de MS, con mayor o menor intensidad en función del riesgo concreto que suponga de MS la mutación que porta, porque como ya conocemos, mutaciones distintas producen una misma enfermedad pero no todas la mutaciones supone igual riesgo de MS. Esto nos reportara, a nivel social, una aplicación preventiva de la genetica, cuyo punto de partida será la Medicina Legal y Forense, la cual a partir de la muerte de un individuo, nos permitirá diagnosticar y prevenir la MSC en los familiares del fallecido, cuando habitualmente, un joven muere de forma súbita el diagnóstico no va mas allá de una autopsia blanca o una muerte funcional por una cardiopatía estructural, de forma que su familia no conoce la patología que realmente se esconde de tras de esa muerte y la trascendencia que puede tener a nivel familiar.

Por todo ello, es fundamental el que en la mayor brevedad de tiempo estas técnicas genéticas sean de uso diario en los Institutos de Medicina Legal, es decir el que se haga una AUTOPSIA MOLECULAR, como proponen distintos autores tales como Ackerman MJ y col. (2006), Chugh SS y col. (2004), Karch SB (2007), para los que la aplicación de la genetica ante la muerte subita es fundamental, basado en todo lo descrito hasta el momento.



Citando a Brugada, debemos decir que «la medicina forense, al igual que todas las demás especialidades médicas, está obligada a adaptarse a los nuevos conocimientos y a las nuevas tecnologías, especialmente genéticas». Así podrá contribuir al estudio de las enfermedades, sin olvidar el importante rol preventivo que puede desarrollar, especialmente en estos casos de muertes inesperadas precoces, que son tan importantes y dolorosas para la familia, los amigos y para la sociedad.

6. CONCLUSIONES.

La muerte súbita es un tema de una gran relevancia a nivel social, puesto que se trata de una muerte natural, que acontece de forma rápida y de una forma inesperada, fundamentalmente en individuos jóvenes. Hablar de MS, es casi sinónimo de hablar de MS cardiaca, puesto que la gran mayoría de los casos son debidas a patologías cardiacas. Dentro de las causas mas frecuentes destacar la cardiopatía isquemia, responsable de prácticamente el 75% de las MSC, pero existen un conjunto de patologías vinculadas a MSC y que tienen una base genética, es decir una mutación en un determinado gen es la responsable de la enfermedad. La aplicación de manera rutinaria de técnicas de diagnostico genético, tanto a nivel de la práctica clínica diaria como de la Medicina Legal y Forense, que detecten dichas mutaciones nos van a permitir el hacer, en primer lugar una confirmación diagnostica, tanto en un enfermo como en la autopsia de un fallecido por muerte súbita; en segundo lugar el detectar esa mutación en un individuo, vivo o muerto, puesto que hablamos de enfermedades hereditarias, nos permitirá buscar a otros familiares directos portadores de la misma mutación y por tanto de la misma enfermedad, con lo que podemos hacer un diagnostico en un individuo asintomático.



Y en tercer lugar, una vez que diagnosticamos enfermos, podemos poner en marcha medidas de prevención de la MSC, teniendo en cuenta que una misma enfermedad puede ser producida por distintas mutaciones, y que unas suponen más riesgo de muerte súbita que otras, lo que determinara la agresividad de aplicación de las medidas de prevención. Dichas medidas se basan fundamentalmente en el Desfibrilador Automático Implantable. Como el mecanismo de la muerte súbita son arritmias ventriculares malignas, tipo fibrilación ventricular, dicho dispositivo, cuando detecta dicha arritmia produce una descarga eléctrica, que va a hacer que el paciente vuelva a un ritmo normal. Por tanto el poder hacer uso de biología molecular y de técnicas de diagnóstico genético de mutaciones puede salvar muchas vidas, tendiendo una enorme trascendencia tanto a nivel de la practica clínica, la medicina legal y la sociedad en general, permitiéndonos manejar satisfactoriamente un tema de relevancia medica y social.



7. **BIBLIOGRAFIA.**

A. Rico, J. Lucena, M. Salguero, et al. Miocardiopatía hipertrófica como causa de muerte súbita en una mujer joven. Cuad. med. forense n.47 Sevilla jan. 2007.

Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. Am J Forensic Med Pathol 2001; 22: 105-11.

Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel disease of the heart. Mayo Clin Proc 1998; 73:250-269.

Aguilera B, Suarez-Mier MP. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. Rev Esp Cardiol 1999;52:656-662.

Alvarez JC, Entrala C, Lorente JA, Lorente M, Fernandez Rosado FJ, Martinez Espin E, Rodriguez E y Villanueva E. Fragmento de forensica volumen1 : analisis de ADNmt. 2002.

Andrews LB, et al. (1994). Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy. National Academy Press.

Bayes de luna, a.; guindo, j.; muerte súbita cardíaca. ed. ediciones doyma, s.a. (1990).

Beudet AL. Genetics and Disease. En Harrison's Principles of Internal Medicine. Décima Cuarta Edición. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds. McGraw-Hill, Inc. New York. 1998. Pag. 365-395.

Betsuyaku T, Sakurai M, Yoshida I, Yokoshiki H, Ito T, Yotsukura A et al. A case of familial ventricular tachycardia. Jpn Circ J 1995; 59: 171-175.



Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 438-440.

British Medical Journal Publishing Group. *Basic Molecular and Cell Biology*. Segunda Edición.. London. 1993.

Brock DJH. *Molecular Genetics for the Clinician*. Cambridge University Press. Cambridge. 1993.

Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 275-285.

Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:541-7.

Brugada J. *Rev Esp Cardiol* 1 Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. 1998; 51: 991-996.

Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97:457-460.

Brugada J. Muerte súbita en jóvenes. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 294-5.

Cannon, WB (1942): "voodoo" death. *American Anthropologist*.

Chien KR, Ed. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1999.

Choncheiro, L, Suarez JM. En *Medicina legal y toxicología*. Sexta edición. Gisbert Calabuig. Muerte subita en el adulto y muerte subita infantil. Pag. 225- 241.



Chugh SS, Senashova O, Watts A, Tran PT. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1625-9.

Corrado D, Fontaine G, Marcus F, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. Need for an International Registry. *Circulation* 2000;101:101-106.

Corrado D, Leoni L, Link MS et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *circulation* 2003;108:3084-91.

Coryell, W, Noyes, R, JD (1986): Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am Psychiatry* 143:508-510.

Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.

Davies KE (1993). *Human Genetic Disease Analysis : A Practical Approach* (Practical Approach Series) Irl Press.

Davies MJ. The investigation of sudden cardiac death. *Histopathology* 1999; 34: 93-98.

De silva, RA (1982): central nervous system risk factors for sudden cardiac death. *Ann NY Acad Sci* 382:143-161.

Dracopoli NC, et al. (1994). *Current Protocols in Human Genetics*. John Wiley & Sons, Inc. New York.

Drislane, FW, Samuels, MA, Kozakewich H, Schoen, FJ, Strunk, RC (1987): Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Dis* 135:498-501.



Elles R (1996). *Molecular Diagnosis of Genetic Diseases*. Humana Press, New Jersey.

Ewa Moric-Janiszewska and Grazyna Markiewicz-loskot. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace* (2007) 9, 259-266.

González-Rebollo JM, Hernández Madrid A, García A, García de Castro A, Mejías A, Moro C. Fibrilación ventricular recurrente durante un proceso febril en un paciente con síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 755-7.

Hulot et al. Natural History and Risk Stratification of ARVD. *Circulation* 2004;110:1879.

Josep Brugada, Lluís Mont y Ramón Brugada. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 541-547.

Karch SB. Changing times: DNA resequencing and the “nearly normal autopsy”. *J Forensic Leg Med*. 2007 Oct;14(7):389-97.

Kannel WB, McGee DL, Scharzkin A: An epidemiological perspective of sudden death: 26 years follow-up in the Framingham study. *Drugs* 1984; 28 (supl I): 1.

Khoury, MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford University Press, Inc. Oxford. 1993.

King RA, Rotter JI, Motulsky AG, Eds. *The Genetic Basis of Common Diseases*. Oxford University Press, Inc. New York. 1992.

Korf B. R. (1996). *Human Genetics. A problem-Based Approach*. Blackwell Science. Cambridge, Massachusetts.

Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822-7.



Landegren U, (1996). Laboratory Protocols for Mutation Detection. Oxford University Press. Oxford.

Laurent M, Descaves C, Biron Y, Deplace C, Almange C, Daubert JC. Familial occurrence of right ventricular dysplasia. Am Heart J 1987; 113: 827-829.

Leor J, Poole WK, Kliner RA (1996): Sudden cardiac death triggered by earthquake. N Eng J Med 334:413-419.

MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. J Clin Invest 1995; 96: 1.216-1.220.

Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. PACE 1995; 18: 1.298-1.314.

María T Tomé Estebana, José M García-Pinillab y William J McKennac. Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 757 – 767.

Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 1995; 16: 368-376.

Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greeve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Lancet 1993; 342: 1.085-1.086.

Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts W, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. JAMA 1996; 276: 199-204.

Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardiaca en España. Rev Esp Cardiol 1999; 52:717-725.



Martín-Sánchez F, and López-Campos G. Tecnologías basadas en Biochips. Aplicaciones en diagnóstico clínico e investigación biomédica. 1998. II Symposium Internacional sobre Diagnóstico Genético en Medicina. Madrid.

Michael Bittner, Paul Meltzer and Jeffrey Trent: Data analysis and integration: of steps and arrows. *Nature Genetics* 22 (1999) 213-215.

McKenna WJ, Monserrat Iglesias L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-130.

McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63:287-290.

Morentin B, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden unexplained death among persons 1-35 years old. *Forensic Sci Int* 2003; 135: 213-17.

Morentin B, Suarez-Mier MP, Aguilera B, Bodegas A: Mortalidad por enfermedades del miocardio en niños y jóvenes. Estudio observacional de base poblacional. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:236-246.

Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1.136-1.144.

Moss AJ. Long QT Syndromes. *JAMA* 2003; 289: 2041-44.

Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-189.

Nichols EK. *Human Gene Therapy*. Harvard University Press. Cambridge. 1988.



Object Management Group. Life Sciences Research / Gene expression Request for information. 11-11-1998.

O.Ermolaeva and et al: Data management and analysis for gene expression arrays. Nature Genetics 20 (1998) 19-23.

Oliva R. Genoma Humano. Masson, S.A. Barcelona, 1996.

Paulozzi LJ, Munger R (1985): Sudden unexplained nocturnal death in Washington, JAMA 253:2645-2647.

Pereiro GG, Pasca AJ, Lastiri H. Miocardiopatía Hipertrófica Familiar. Nuevos horizontes etiopatogénicos. Rev Fed Arg Cardiol 2000; 29: 185-193.

Pérez-Villacastín, Carmona Salinas, JR, Hernández Madrid, A, Marín Huertas, E, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre el desfibrilador automático implantable. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 1.083-1.104.

Pilichov K, Nava A, Basso C, et al: Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 2006;113:1171-9.

Primrose SB. Principles of Genome Analysis. Blackwell Science Ltd. Oxford. 1995.

Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2001; 103: 196-200.

Rampazo A, Nava A, Danielli G, Buja G, Daliento L, Fasoli G et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. Hum Mol Genet 1994; 3: 959-962.

Rampazo A, Nava A, Erne P, Eberhard M, Vian E, Slomp P et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. Hum Mol Genet 1995; 4: 2.151-2.154.



Roberts R, Brugada R. Genetics and Arrhythmias. *Annu Rev Med* 2003; 54: 257-67.

Roberts R. Genética molecular de las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(3):292-302.

Roberts, w.c. muerte subita: incidencia y anatomía patológica. *simposium internacional de cardiopatía isquémica -granada (españa)- ed. valle (1986).*

Rodriguez Font E, Viñolas Prat X. Causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:1004-1014.

Rodríguez Font E, Viñolas Prat X. Muerte Súbita Cardíaca (III). Causas de Muerte Súbita. Problemas a la hora de Establecer y Clasificar los tipos de Muerte. *Rev. Esp. Cardiol* 1999; 52:1.004 – 1.014.

Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of HERG K channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2.208-2.212.

Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL et al. Coassembly of KVLQT1 and minK (Isk) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-83.

Sanz G. Muerte súbita. Paro cardiorrespiratorio. En: Farreras P. editor. *Medicina Interna*. 15ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 2004. P. 407.

Schena M. Eaton Pub Co; *Microarray Biochip Technology*, (January 2000).

Schwartz PJ, Priori SG, Locati E, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA et al. Long QT syndrome patients with mutations fo the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na channel blockade and to increases in heart rate. *Circulation* 1995; 92: 3.381-3.386.



Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Séptima Edición. McGraw-Hill, Inc. New York. 1995.

Strachan T, Read AP (1996). *Human Molecular Genetics*. BIOS Scientific Publishers Ltd. Oxford.

Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*. John Wiley & Sons, Inc. New York. 1996.

Suárez-Mier MP, Aguilera B. Causas de muerte súbita asociada al deporte en España. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:347-358.

Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular causes of sudden death. En: Silver M, Gotlieb A, Schoen F. *Cardiovascular Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001. p. 326-74.

Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovascular Pathology* 2001;10:109-117.

Towbin JA, Wang Z, Li H. Genotype and severity of long QT syndrome. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 574-579.

Tristani-Firouzi, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; 110: 381-8.



Wang Q, Shen J, Spawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811.

Wang W, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene. KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.

Watkins H, McKenna W, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -Tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.058-1.064.

William J. McKenna y Lorenzo Monserrat Iglesiasb. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123 – 130.

Zipes DP, Wellen HJJ. Sudden Cardiac death. *Circulation* 1998 (21): 2334-51.

Zweiger, G.: Knowledge discovery in gene-expression microarray data: mining the information output of the genome. *Trends in Biotechnology* 17 (1999) 429-436.