

Espectro clínico y genético de la muerte súbita cardíaca en el deporte

Clinical and genetic spectrum of sudden cardiac death in sport

David Antonio Rodríguez Fuentes, Juan Jiménez-Jáimez

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Resumen

Introducción: La muerte súbita cardíaca (MSC) en deportistas sucede generalmente tras una arritmia ventricular grave provocada por una enfermedad cardíaca hereditaria de base. Nuestro objetivo es describir el contexto clínico, el trasfondo genético y la penetrancia familiar de una serie de casos con MSC relacionados con el deporte.

Material y métodos: se incluyeron probandos afectados por MSC, reanimada o no, y atendidos en una Unidad especializada desde 2012 a 2016. Se les aplicó un protocolo diagnóstico amplio con pruebas clínicas complejas en los supervivientes y autopsia clínica en los fallecidos. En todos los casos se realizó estudio familiar y en la mayoría de ellos, genético con next generation sequencing.

Resultados: diez casos fueron estudiados y analizados de forma retrospectiva, todos varones y el 60 % fallecidos, con una edad media de 26,2 ±16,1 años. En el 50 % de los casos se había realizado un estudio clínico previo por la presencia de síntomas. Los deportes más prevalentes fueron el fútbol y la natación. En todos los casos excepto en uno se llegó finalmente al diagnóstico, siendo la miocardiopatía hipertrófica (3 casos) y la TVCP (3 casos) los diagnósticos más frecuentes, y el gen de la ryanodina el más frecuentemente mutado. De 31 familiares estudiados, 17 fueron diagnosticados de la patología del caso en concreto (54,8%). La probabilidad de identificar familiares afectados tendía a ser ligeramente mayor en caso de haber identificado una mutación causal en el probando.

Conclusiones: La MSC asociada al deporte en nuestro medio muestra una baja incidencia y está causada por enfermedades cardíacas hereditarias, siendo las más frecuentes la MH y la TVCP. La presencia de síntomas previos fue frecuente y los deportes más relacionados fueron el fútbol y la natación. El test genético fue de utilidad para la identificación de casos entre los familiares, en los que se observó una alta penetrancia.

Abstract

Objective: Sudden cardiac death (SCD) in athletes usually occurs due to a ventricular arrhythmia caused by an hereditary heart disease. Our goal is to describe the clinical context, the genetic background and the familial penetrance of a case serie with SCD related to sport.

Material and methods: Probandns affected by SCD, reanimated or not, and studied in a specialized clinic from 2012-2016 were included. A comprehensive diagnostic protocol was applied with clinical tests in survivors and clinical autopsy on the deceased. In all the cases a familial study was performed, and in most of them, including genetic testing.

Results: Ten cases were retrospectively studied, all were male and 60% dead, with an average age of 26,2 ± 16,1 years. In 50% of cases it had been made a previous clinical study due to the presence of symptoms. The most prevalent sports were football and swimming. Final diagnosis was reached in 9 cases, with hypertrophic cardiomyopathy (3 cases) and Cathecolaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (3 cases) being the most commom underlying diseases. Ryanodine 2 was the the most frequently mutated gene. Thirty one family members were studied, of which 17 were diagnosed with the pathology (54,8%). The probability of identifying affected family members tended to be slightly higher if there was a causal mutation identified in the proband.

Conclusion: SCD related to sports in our population is mainly caused by hereditary heart diseases, being the most frequent hypertrophic cardiomyopathy and Cathecolaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. The presence of previous symptoms was common, and football and swimming were the most prevalent sports practiced by SCD probands. Genetic testing was useful for identifying cases among family members, in whom a high clinical penetrance was observed.

Palabras clave: muerte súbita cardíaca, genética, deporte, miocardiopatías, canalopatías.

Keywords: sudden cardiac death, genetics, sport, cardiomyopathies, channelopathies.

INTRODUCCIÓN

Se define la muerte súbita cardíaca (MSC) como la muerte inesperada, que ocurre generalmente en menos de una hora desde el comienzo de los síntomas en los casos que son presenciados por testigos, o en el caso de no haber testigos, en 24 horas desde la última vez que fue presenciado vivo (1). En general la MSC se debe a una arritmia fatal como la fibrilación ventricular (2). La MSC en atletas es la principal causa de muerte en este subgrupo poblacional, incluidos tanto adolescentes, estudiantes universitarios como profesionales del deporte. La MSC en atletas es un acontecimiento muy infrecuente con una estimación aproximada que va desde el rango de 1 cada 50.000 a 200.000 personas-año, (3) siendo las cardiopatías familiares de base genética la causa más común en menores de 35 años. Entre dichas cardiopatías familiares se encuentran los trastornos primarios del músculo cardíaco o miocardiopatías, y los trastornos eléctricos primarios o canalopatías (4,5). Estas entidades tienen como rasgos en común la base genética, la heredabilidad en la familia generalmente con patrón autosómico dominante y la predisposición a arritmias letales (6-10). Actualmente la identificación de las anomalías cardíacas subyacentes asintomáticas constituye un gran reto para la prevención primaria de la muerte súbita y estratificación de riesgo, y la detección de posibles casos ocultos en familiares.

El papel causal que juega el deporte en los casos de MSC es controvertido. Existen estudios que sugieren que el riesgo de sufrir un evento de MSC aumenta conforme lo hace el nivel competitivo hasta en 2.5 veces (11,12). En amplias series poblacionales, la MSC asociada al deporte es más frecuente en varones, con una edad media de presentación de 23 años y superior en la raza afroamericana respecto a la caucásica. En nuestro país, los deportes que más se asocian a eventos arritmicos son el fútbol y ciclismo (13). Sin embargo, las series son limitadas y unicéntricas y en nuestro entorno más cercano carecemos de información acerca del sustrato clínico y genético de nuestra población joven con MSC ocurrida durante la realización de deporte.

Nuestro objetivo es describir el contexto clínico, el trasfondo genético y la penetrancia familiar de una serie de casos con MSC relacionados con el deporte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un período de 4 años (años 2012-2016) se reclutaron casos de MSC no isquémica con edad inferior a 65 años ocurridos en la provincia de Granada durante la práctica deportiva, profesional o amateur. El criterio de inclusión fue el haber padecido una parada cardíaca, documentada o no en el electrocardiograma (ECG), y que precisase desfibrilación externa para restaurar ritmo sinusal en los casos supervivientes. En el caso de los sujetos fallecidos, que la muerte ocurriese en la primera hora tras el inicio de los síntomas, o antes de 24 horas desde la última vez que se constató que el sujeto estaba con vida, en ausencia de causa extracardiaca evidente. Los casos supervivientes procedían de planta de hospitalización de cardiología/Unidad de Arritmias y los fallecidos del Instituto de Medicina Legal de Granada. Entre los criterios de exclusión figuró el origen isquémico del evento, la causa secundaria de MSC y la negativa a participar en el registro del probando/familia. El diseño del estudio fue longitudinal y la mayoría de los sujetos fueron reclutados de forma retrospectiva. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Local, y todos los sujetos y/o familiares participantes firmaron un consentimiento informado para participar.

El protocolo diagnóstico aplicado a cada caso está resumido en la figura 1 (14). En el caso del sujeto superviviente, la batería de pruebas era más amplia y centrada en el caso índice. Aparte de una rigurosa anamnesis para identificación de factores desencadenantes, deporte y nivel del mismo, toma de fármacos, fiebre o eventos previos, en un primer escalón se realizaban estudios convencionales como ECG, ecocardiograma transtorácico, coronariografía +/- test de vasospasmo y técnicas de imagen avanzada como la resonancia magnética. Si no se hallaba el diagnóstico de

cardiopatía estructural o canalopatía cierta, se aplicó el protocolo secuencial descrito por nuestro grupo en el estudio FIVI-Gen,(14) para desenmascarar el fenotipo de una canalopatía oculta. Brevemente, se practicaban inicialmente tests farmacológicos de epinefrina y flecainida junto a ergometría, seguido de estudio a familiares de primer grado con ECG y/o ecocardiograma, y si todo resultaba negativo, se estudiaba genéticamente mediante *next generation sequencing* (NGS) al caso índice, con un panel que incluía hasta 242 genes relacionados o potencialmente implicados con miocardiopatías y canalopatías (figura 2).

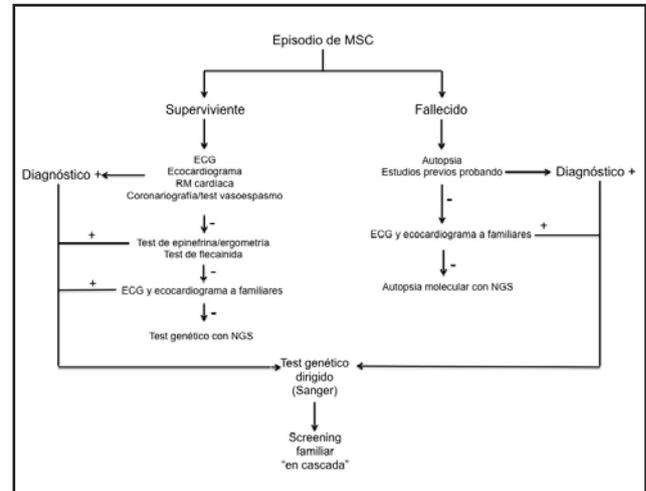


Figura 1: Algoritmo diagnóstico en casos de deportistas fallecidos o supervivientes a un evento de MSC.

<p>ABCC9, ACE, ACE2, ACTA2, ACTC1, ACTN2, ACVRL1, ADAMTSL4, ADD1, ADRA1A, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, ADRB3, AGL, AGT, AGTR1, AGTR2, AKAP9, ALMS1, ANK2, ANK3, ANKRD1, APOB, APOE, ASPH, ATP2A2, BAG3, BDKRB2, BMP10, BMPR1B, BMPR2, BRAF, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALR3, CAMK2D, CAPN3, CASQ2, CAV1, CAV3, CBS, CFTR, CHST14, CLIC2, CMA1, CMYA5, CNBP, COG2, COL10A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL5A1, COL5A2, CORIN, CRYAB, CSRP3, CTF1, CXADR, CYP11B2, DES, DMD, DMPK, DOLK, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, ELN, EMD, ENG, ERF, ESR2, EYA1, EYA4, FBN1, FBN2, FHL1, FHL2, FHOD3, FKBP1A, FKBP1B, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FXN, GAA, GADD45B, GATA4, GHSR, GJA1, GJA5, GLA, GNAQ, GNB3, GPD1L, HCN1, HCN4, HFE, HRAS, IGF1R, IL6, JAG1, JPH2, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNE4, KCNH2, KCNJ11, KCNJ12, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KCNQ1, KCNQ2, KLF10, KRAS, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDLR, LMNA, LRP6, MAP2K1, MAP2K2, MEF2A, MIB1, MSTN, MURC, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOCD, MYOT, MYOZ2, MYPN, NBR1, NEBL, NEXN, NKOX2-5, NOS1AP, NOS3, NOTCH1, NPPA, NRAS, OBSL1, PCSK9, PDLIM3, PITX2, PKP2, PKP4, PLEC, PLN, PLOD1, PNN, PPAR, PPARC1A, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RANGRF, RBM20, RBX1, REN, RYR2, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCN5B, SCN11G, SFTPC, SGGD, SHOC2, SKI, SLC25A4, SLC2A10, SLC39A13, SMAD1, SMAD3, SMAD4, SMAD9, SNTA1, SOST, SQSTM1, SRF, SRY, TAZ, TBX20, TBX5, TCAP, TERC, TERT, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TKT, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNT3, TNNT2, TNXB, TPM1, TRDN, TRIM55, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, VCL</p>

Figura 2: Panel de genes estudiados con la tecnología NGS.

Para el caso del sujeto fallecido, se tomaron datos clínicos igualmente sobre las circunstancias de la muerte y su relación con el tipo de deporte practicado, ritmo de la parada cardíaca, eventos y enfermedades previas y estudios cardiológicos previos, con especial énfasis en la existencia de ECGs previos. La necropsia se realizó por el Instituto de Medicina Legal de Granada en todos los casos prospectivos, y no en todos los retrospectivos, siguiendo las guías y recomendaciones (15). En resumen, se realizaba un examen macroscópico del corazón, registrando el peso, tamaño y grosor de cavidades, origen, trayecto y luz de arterias coronarias, presencia de trombosis coronaria o datos de isquemia miocárdica aguda, anatomía valvular, y descripción macro y microscópica del miocardio. Se realizó estudio bioquímico, toxicológico e histológico en todos los casos disponibles, y en aquellos casos sin diagnóstico cierto, o con diagnóstico familiar cierto pero a juicio del investigador, se realizó autopsia molecular mediante NGS (figura 2), o bien se secuenció un familiar directo con evidencia de la enfermedad si no había ADN disponible del fallecido.

El estudio familiar se realizó en cascada en todos los casos en que se llegó a un diagnóstico clínico o genético, incluyendo al menos a los familiares de primer grado, y extendiendo el mismo el máximo posible en cada caso. En los casos sin diagnóstico se realizó igualmente estudio familiar.

Estudio genético mediante NGS

El ADN se obtuvo de muestras de sangre periférica almacenada con EDTA. Una serie de 242 genes previamente asociados con miocardiopatías y canalopatías se secuenció utilizando la plataforma NGS Illumina® 1500 HiSeq. Se obtuvo la secuencia de todas las regiones exónicas codificantes e intrónicas flanqueantes. La patogenicidad de las variantes detectadas fue catalogada en base a la descripción previa de la variante, la predicción in silico de patogenicidad por las herramientas bioinformáticas (Polyphen, SIFT, MutationTaster), el grado de conservación del residuo a través de las especies y su presencia de bases de datos públicas de la población general como dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) y la NHLBI GO Exome Sequencing Project database (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). Finalmente, para considerar una mutación como probablemente patogénica se requirió una coherencia y cosegregación familiar con el fenotipo.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 casos índice con MSC ocurrida durante la realización de deporte, todos ellos varones y el 60 % de ellos fallecidos durante el episodio. La edad media de los casos fue de 26,2 ± 16,1 años (rango 7-57). En el 50 % de los casos se había realizado un estudio clínico previo por la presencia de síntomas como dolor precordial, síncope (1 caso) o anomalías en el ECG. El ritmo registrado como FV tan sólo se obtuvo en 2 de los casos, siendo el resto asistolia o desconocido. Los deportes más prevalentes fueron el fútbol y la natación. La tabla 1 muestra las características diferenciales de ambos grupos.

	Supervivientes (n=4)	Fallecidos (n=6)
Edad	28 ± 15,8	25 ± 17,7
Sexo varón (%)	4 (100)	6 (100)
Estudio clínico previo (%)	2 (50)	3 (50)
Ritmo PCR (%)		
Fibrilación ventricular	2 (50)	0 (0)
Asistolia	0	2 (33,3)
No registrado	2 (50)	4 (66,6)
Síncope previo (%)	1 (25)	0 (0)
Deporte		
Fútbol	1 (25)	2 (33,3)
Natación	2 (50)	2 (33,3)
Gimnasia/Atletismo	1 (25)	1 (16,6)
Senderismo	0 (0)	1 (16,6)
Diagnóstico final		
Miocardiopatía hipertrófica	0 (0)	3 (50)
Taquicardia ventricular catecolaminérgica	1 (25)	2 (33,3)
Displasia arritmogénica de VD	1 (25)	0 (0)
Miocardiopatía dilatada	0 (0)	1 (16,6)
Síndrome de Brugada	1 (25)	0 (0)
Fibrilación ventricular idiomática	1 (25)	0 (0)

Tabla 1. Características clínicas basales en ambos grupos (PCR: parada cardiorrespiratoria; VD: ventrículo derecho).

En todos los casos excepto en uno se llegó finalmente al diagnóstico, siendo la miocardiopatía hipertrófica (3 casos) y la TVCP (3 casos) los diagnósticos más frecuentes. Hubo una ligera tendencia no significativa a mayor prevalencia de miocardiopatías entre los fallecidos respecto a los supervivientes (tabla 1). El diagnóstico final, se realizó bien a través de la autopsia en un 30% de casos, mediante el estudio familiar en un 30%, el ECG un 10%, y el test genético un 20%. Si lo separamos por grupos, los fallecidos en un 33,3% se realizó a través de la autopsia, un 50% mediante el estudio familiar y un caso mediante autopsia molecular. En los supervivientes, un caso mediante test genético, un caso mediante el ECG y otro caso mediante el ecocardiograma. En 7 de los casos se practicó estudio genético apoyado en los datos clínicos, siendo positivo en el 5. La figura 3 muestra de forma resumida los hallazgos clínicos y genéticos de la serie, y la tabla 2 muestra datos clínicos y genéticos de probando y familiares de todos los casos diagnosticados genéticamente.

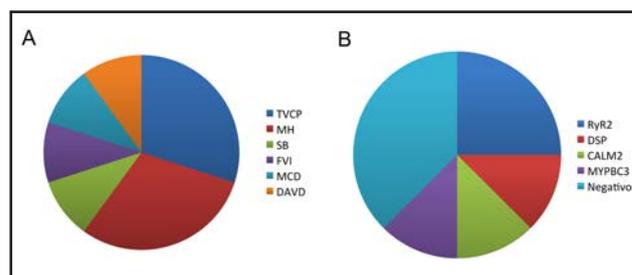


Figura 3. Panel A. Espectro de enfermedades diagnosticadas. Panel B. Resultados del test genético.

Respecto al estudio familiar, se analizaron un total de 31 familiares, una media de 3,1 familiares por caso. De todos los familiares estudiados, 17 fueron diagnosticados de la patología del caso en concreto (54,8%). En un 30% de los casos ningún familiar estudiado fue diagnosticado con respecto al caso índice. Si relacionamos entidad clínica con penetrancia familiar, la mayor incidencia de familiares diagnosticados la encontramos en la miocardiopatía hipertrófica (MH) con 7 casos diagnosticados sobre un total de 10 estudiados (70% penetrancia familiar); en segundo lugar la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP) con 5 casos diagnosticados sobre un total de 6 estudiados (83,3% penetrancia), y en tercer lugar la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD) con 3 diagnosticados de 4 estudiados (75% penetrancia). Si dividimos a los familiares en dos grupos respecto de si el probando resultó fallecido o superviviente, 11 de 19 familiares estudiados fueron diagnosticados (57,8%) en el grupo de fallecidos. Por el contrario en lo que se refiere a los supervivientes, 6 diagnosticados de 12 estudiados (50%). La probabilidad de identificar familiares afectados tendía a ser ligeramente mayor en caso de haber identificado una mutación causal en el probando (figura 4).

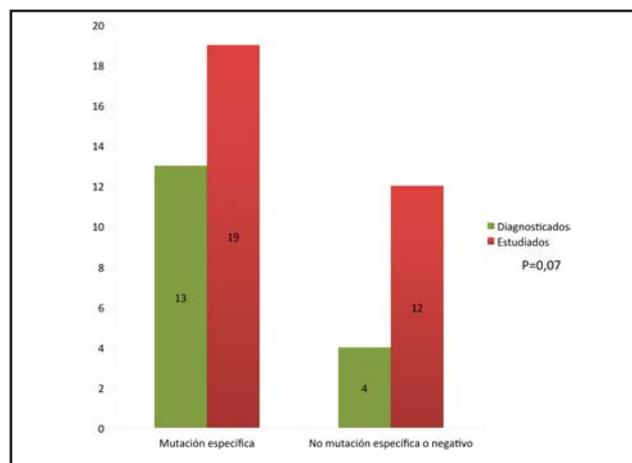


Figura 4. Papel del test genético en la identificación de familiares afectados.

Edad/Sexo probando	Grupo de estudio	Fenotipo	Gen	Mutación	Familiares estudiados	Familiares portadores
33/M	Superviviente	Displasia Arritmogénica de VD	DSP	R1045*	4	3
57/M	Fallecido	Miocardiopatía hipertrófica	MYBCP3	R694H	7	4
16/M	Superviviente	Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica	RYR2	K337N	2	2
7/M	Fallecido	Muerte Súbita-Probable TVCP	CALM2	N98S	3	0
16/M	Fallecido	Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica	RyR2	L488I	4	3

Tabla 2. Descripción clínica de los casos con mutación patogénica (VD: ventrículo derecho; TVCP: taquicardia ventricular catecolaminérgica).

DISCUSIÓN

La MSC asociada a los deportistas de competición es conocida desde la antigüedad, con la primera descripción tras la carrera épica del guerrero Filípides en la I Guerra Médica. Desde entonces, son numerosas las referencias en la literatura a este dramático y paradójico evento clínico. Ello ha motivado consenso de expertos y recomendaciones para evitar el deporte de competición en aquellos sujetos diagnosticados de alguna cardiopatía predisponente (16), algo en lo que la comunidad científica está prácticamente de acuerdo. El riesgo de sufrir una MSC parece mayor, ligeramente, en deportistas de alto nivel, por lo que es prudente restringir la actividad física competitiva (11). La etiología del trastorno de base en deportistas varía de unas poblaciones a otras, pero se estima que en nuestro ámbito las enfermedades más frecuentes son la MH, la DAVD y las canalopatías como el Síndrome de QT largo y la TVCP. Nuestra serie es concordante con datos previos de la literatura con alta incidencia de MH y TVCP (17-18), siendo los deportes más frecuentemente relacionados el fútbol y la natación. Sin embargo, de acuerdo a otros trabajos recientes, muchas de las MSC en deportistas ocurren en reposo. Ello cuestiona la restricción del deporte de competición como sola medida para la prevención de la MSC, y hace necesario individualizar el manejo en cada paciente para instaurar un tratamiento preventivo adecuado, desde los fármacos hasta el desfibrilador automático implantable (17).

Otra cuestión diferente radica en la conveniencia de realizar screening cardiológico antes de ser admitidos para el deporte de alto nivel en sujetos aparentemente sanos. Existe debate en torno a esta idea, con una actitud más activa en ciertas regiones como Europa, y en particular Italia e Israel, respecto a América. Esta recomendación se apoya en datos consistentes de un grupo italiano que demostró una reducción significativa de la incidencia de casos de MSC tras la implementación de un riguroso screening, incluyendo ECG, previo a la práctica deportiva de competición (19). Sin embargo, estudios posteriores no consiguieron replicar estos datos y se muestran contrarios a los beneficios postulados del screening con ECG (20-22). Teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la idoneidad de una patología para hacer screening, la MSC no cumple los requisitos para hacer un correcto cribado, por su baja tasa de incidencia en la población general. En dicho documento, el consejo para realizar un screening pasa por que la enfermedad en cuestión suponga un problema de salud global, como lo son por ejemplo el cáncer de mama, de pulmón o la enfermedad cardiovascular, con una tasa de mortalidad muy elevada por año. La incidencia de la MSC varía de unas poblaciones a otras, pero está entre los 0,87 por 100.000 habitantes-año en la región de Veneto (Italia) (19), y los 1,86 por 100.000 habitantes-año en un estudio reciente americano (11). La incidencia calculada en nuestra serie es menor, en torno a 0,27 por 1000.000 personas y año para la provincia de Granada, pero teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo con probables casos perdidos/no comunicados. Esta baja incidencia hace poco viable desde el punto de vista económico el screening de los deportistas, pues el número

de casos a estudiar para evitar un posible caso de MSC es muy elevado. Además, la sensibilidad y especificidad del screening con ECG es limitada, dado que muchas de las patologías que ocasionan MSC muestran un fenotipo leve o poco aparente (23). Para aumentar la sensibilidad se debería completar el estudio con ecocardiograma y prueba de esfuerzo, algo que es inviable en el Sistema Sanitario Público, con el riesgo de diagnosticar falsos positivos si la interpretación no se realiza por personal experimentado.

Existen medidas más prácticas para la prevención de la MSC. De acuerdo a nuestra serie, la mitad de los casos habían presentado algún síntoma previo como síncope, dolor torácico o anomalías en el ECG. Este dato es similar a lo observado previamente en series más amplias (24). Es esencial la concienciación de los deportistas para consultar ante la aparición de estos síntomas, y los médicos responsables de los equipos profesionales deben derivar a cardiólogos experimentados en el manejo de estas enfermedades para ampliar el estudio ante la sospecha de patología. La figura 5 muestra un caso de nuestra serie, futbolista profesional, con episodios de dolor torácico repetidos que motivaron un estudio con ECG y ecocardiograma, sin mostrar datos claros de miocardiopatía en ese momento, pero sí en la autopsia especializada tras el episodio de MSC. Otra medida a adoptar para reducir la incidencia de MSC es la disponibilidad de desfibriladores externos automáticos en áreas estratégicas, y una formación continuada a la población sobre técnicas básicas de reanimación cardiopulmonar, se han mostrado como acciones preventivas eficaces en otras poblaciones (25,26).

Nuestro trabajo aporta evidencia sobre la alta incidencia de casos entre los familiares, una vez que ocurre un caso de MSC en la familia. Además el test genético fue de utilidad para la identificación de dichos casos ocultos y, por consiguiente, para el establecimiento de las medidas preventivas oportunas. Además, el test genético permitió descartar la enfermedad y por tanto la necesidad de seguimiento, en un número elevado de familiares. La mayoría de las mutaciones no estaban descritas previamente, por lo que no se pueden inferir datos pronósticos de las mismas. Los genes mutados son similares a los descritos para otras poblaciones, con especial prevalencia de genes que causan MSC en ausencia de cardiopatía estructural, por lo que en el sujeto fallecido sólo se puede diagnosticar mediante la denominada autopsia molecular o estudio genético post-mortem, como ocurrió en uno de nuestros casos. En el caso de la autopsia molecular clásicamente se ha recomendado la secuenciación de pocos genes como KCNQ1, KCNH2, SCN5A y RyR2 (27,28). En el caso de sujetos supervivientes a parada cardíaca en ausencia de fenotipo este estudio está incluso desaconsejado por las guías de práctica clínica (29). Un estudio previo de nuestro grupo sugirió que el uso de la nueva tecnología NGS aplicada a sujetos supervivientes a paro cardíaco en ausencia de fenotipo podría aumentar la rentabilidad diagnóstica (14). En el presente trabajo aportamos evidencia, además, de que dicho test genético realizado mediante NGS en sujetos tanto supervivientes como fallecidos (autopsia molecular) permite identificar casos de mutaciones patogénicas en genes poco habituales y no incluidos previamente como CALM, y que

permiten el diagnóstico familiar en cascada con la instauración de tratamientos de forma precoz. La tecnología NGS supone una oportunidad en el ámbito de la MSC por su potencial diagnóstico para las miocardiopatías y canalopatías (30). Dada su capacidad para simplificar el análisis de numerosos genes aumentando la sensibilidad respecto a la tecnología Sanger, el reto es la correcta interpretación de los hallazgos para no perder especificidad, para lo cuál es crucial un estudio de co-segregación amplio como el llevado a cabo en nuestra serie.

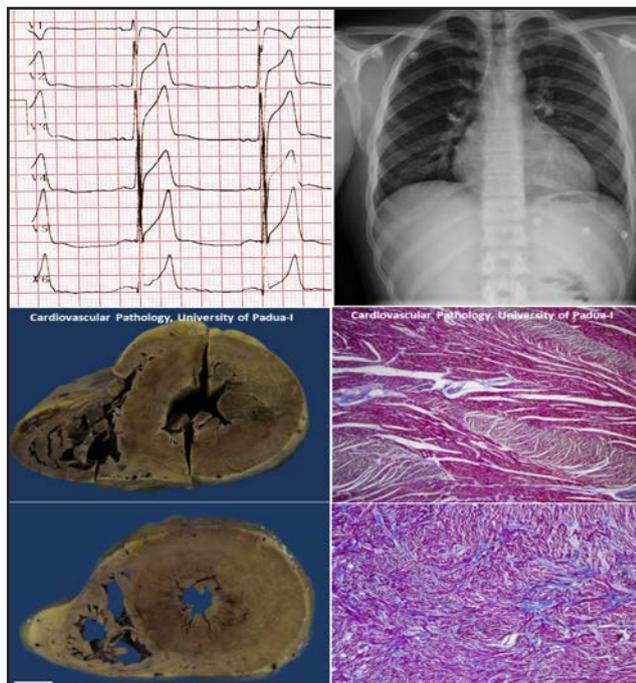


Figura 5: Futbolista de 18 años con MSC. Presentó previamente episodios de dolor precordial de esfuerzo. En los paneles superiores se muestran pruebas clínicas con hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y cardiomegalia en la radiografía de tórax. En los paneles inferiores, hallazgos macro y microscópicos compatibles con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, con fibrosis y gran cantidad de disarray (panel inferior de la derecha). Imágenes cedidas gentilmente por cortesía de la Dra. Cristina Basso, de la Universidad de Padua (Italia).

CONCLUSIONES

La MSC asociada al deporte en nuestro medio muestra una baja incidencia y está causada por enfermedades cardíacas hereditarias, siendo las más frecuentes la MH y la TVCP. La presencia de síntomas previos fue frecuente y los deportes más relacionados fueron el fútbol y la natación. El test genético fue de utilidad para la identificación de casos entre los familiares, en los que se observó una alta penetrancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitrani RD, Myerburg RJ. Ten advances defining sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:23-33.
2. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
3. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F
4. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, Tikkanen JT, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, et al. Causes of nonischemic sudden

cardiac death in the current era. *Heart Rhythm* 2011;8:1570-5.

5. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1919-36
6. Óscar Campuzano, Georgia Sarquella-Brugada, Ramón Brugada, Pedro Brugada, Josep Brugada. Bases genéticas de las arritmias malignas y las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:422-36
7. Steinberger J, Lucas R, Edwards JE and Titus JL. Causes of sudden unexpected cardiac death in the first two decades of life. *Am J Cardiol* 1996; 77: 992-995
8. Virmani R, Burke AP, Farb A and Kark JA. Causes of sudden death in young and middle-aged competitive athletes. *Cardiol Clin* 1997; 15: 439-466
9. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007;93:601e5.
10. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316e20
11. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation* 2015;132:10-9.
12. Burke AP, Farb A, Virmani R Goodin J, Smialek JE. Sports-related and non-sports related sudden death in young adults. *Am Heart J* 1991;121:568-575.
13. Suárez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sánchez-de-León MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int* 2013;226:188-96.
14. Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Grima EZ, Segura F, Morriña P, Sánchez Muñoz JJ, et al. Diagnostic Approach to Unexplained Cardiac Arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol* 2015. 116:894-9.
15. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Pathologica* 2010;102:391-404
16. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
17. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-15.
18. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1959-63
19. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296:1593-601
20. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1291-1296.

21. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm* 2014;11:1673–1681.
22. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;7:1365–1371.
23. Jiménez-Jáimez J, Alvarez M, Algarra M, Macías-Ruiz R, Peñas R, Valverde F, et al. Low clinical penetrance in causal mutation carriers for cardiac channelopathies. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:275–81
24. Eloi Marijon, Audrey Uy-Evanado, Florence Dumas, Nicole Karam, Kyndaron Reinier, Carmen Teodorescu, et al. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. *Annals of Internal Medicine* 2015; DOI: 10.7326/M14-2342
25. Hansen CM, Wissenberg M, Weeke P, Ruwald MH, Lamberts M, Lippert F, et al. Automated external defibrillators inaccessible to more than half of nearby cardiac arrests in public locations during evening, nighttime and weekends. *Circulation* 2013;128: 2224–2231.
26. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, P Weeke, CM Hansen, Christensen EF, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377–1384.
27. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:240-6.
28. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:166-172.
29. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308-39
30. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des*. 2015;21:418-30.