

BIBLIOGRAFÍA

1. López Lluva MT, Cepas Guillén PL, Muñoz Martínez V, et al. Impacto clínico, psicológico, formativo y profesional de la pandemia por COVID-19 en jóvenes cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:363–364.
2. Actualización 296. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) 22.01.2021. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. [consultado 24 Ene 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_296_COVID-19.pdf.
3. Gläser S, Ittermann T, Schäper C, et al. The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing. *Pneumologie*. 2013;67:58–63.
4. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012:107–129.
5. Cohen-Solal A, Carré F. *Practical guide to cardiopulmonary exercise testing*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2012:64–89.
6. Ribeiro F, Santos M. Rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio en tiempos de COVID-19: un pequeño paso para los

sistemas de salud, un gran salto para los pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:969–970.

Alejandro Berenguel Senen^{a,*}, Javier Borrego-Rodríguez^{a,b}, Carlos de Cabo-Porras^a, Esther Gigante-Miravalles^a, Miguel Ángel Arias^a y Luis Rodríguez-Padial^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberenguel@gmail.com

(A. Berenguel Senen).

2605-1532/

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.07.002>

On-line el 15 de julio de 2021

Diagnóstico de muerte súbita: colaboración entre la unidad de cardiopatías familiares y el instituto de medicina legal

Diagnosis of sudden death: collaboration between the inherited heart disease unit and the institute of legal medicine



Sr. Editor:

Se define muerte súbita (MS) como el fallecimiento repentino e inesperado que sucede en menos de una hora desde el inicio de síntomas, o en las últimas 24 h si es no presenciada. La mayoría de los casos es por MS cardiaca (MSC), cuando sucede en menores de 40 años, es frecuente que se deba a cardiopatías genéticas¹.

El estudio de la MS pertenece al ámbito de la autopsia forense, cuyo principal objetivo es descartar criminalidad. Sin embargo, otros objetivos importantes son realizar un estudio macroscópico e histopatológico adecuado que recoge y almacena *sine die* muestras para estudiar la causa de la muerte. Así se puede realizar el estudio genético y estudiar a familiares para prevenir nuevos casos.

A falta de una legislación nacional que unifique los criterios de estudio y derivación de familiares ante la sospecha de una cardiopatía familiar como causa de MSC, las iniciativas regionales de colaboración entre los institutos de medicina legal (IML) y las unidades de cardiopatías familiares (UCF) hacen posible un abordaje multidisciplinar y coordinado del estudio en la MSC. En nuestro país existen varias experiencias comu-

nidades de convenios autonómicos y regionales que muestran el beneficio de dicha colaboración²⁻⁴.

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar los resultados de la colaboración entre el IML de Ciudad Real y la UCF del Hospital General Universitario de Ciudad Real en el estudio de MSC no recuperada en personas ≤ 55 años desde 2018 hasta 2020, analizando el rendimiento de la autopsia molecular con el estudio de paneles genéticos mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS). Además, se compararon los resultados del estudio familiar de estos casos con el estudio de familiares de primer grado de MS sin autopsia disponible.

En dicho protocolo de colaboración, una vez realizada la autopsia judicial, se contacta e informa a la familia y se envían muestras para el estudio histopatológico y toxicológico al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid. En la UCF, una vez obtenidos los consentimientos informados y el informe de la autopsia, en casos de sospecha de cardiopatía genética o MS inexplicada se solicita estudio genético que se realiza mediante NGS en el laboratorio externo Health in Code (A Coruña), realizando paneles genéticos preconfigurados (entre 77 y 218 genes) según los hallazgos y el resultado de la autopsia forense. Una vez obtenido el estudio genético,

Tabla 1 – Características de los casos de MS

	Edad	Sexo	AF MS	Contexto del fallecimiento	Hallazgos cardiacos post mortem	Estudio genético	Estudio familiar
Caso 1	25	Varón	No	Reposo	CEN	MYH7 (p.Arg1475Cys) KCNE2 (p.Ile57Thr)	1 familiar síndrome de Brugada 3 portadores variante MYH7
Caso 2	36	Varón	No	Reposo	HVI idiopática Disarray y cicatrices aisladas	FHOD3 (p.Val964Phe)	Sin hallazgos
Caso 3	42	Mujer	No	Reposo	CEN	Negativo	Sin hallazgos
Caso 4	26	Varón	No	Reposo	CEN	Negativo	Sin hallazgos
Caso 5	37	Varón	No	Reposo	CEN	Negativo	Sin hallazgos
Caso 6	26	Varón	Sí	Actividad física moderada	CEN	Negativo	Sin hallazgos
Caso 7	55	Varón	Sí	Actividad física intensa	MCH	Negativo	1 familiar MCH
Caso 8	54	Varón	No	Reposo	MCH	No disponible	1 familiar MCH
Caso 9	36	Varón	No	Reposo	CEN	Negativo	Sin hallazgos
Caso 10	52	Varón	No	Reposo	MCD	LMNA (p.Arg190Gln)	4 portadores 1 familiar MCD
Caso 11	8	Mujer	No	Reposo	CEN	Negativo	Sin hallazgos

AF: antecedentes familiares; CEN: corazón estructuralmente normal; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MS: muerte súbita.

en caso de detectar una variante patogénica se realiza cribado familiar. Si el estudio genético es negativo, se realiza electrocardiograma (con precordiales altas para valorar patrón de Brugada y test de Viskin para desenmascarar síndrome de QT largo) y ecocardiograma transtorácico. Si la MS resulta inexplicada, se hace una prueba de esfuerzo y monitorización electrocardiográfica ambulatoria. El cribado familiar se basa en los protocolos de la UCF y en las guías de práctica clínica. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética y de la Unidad de Calidad del centro.

Se recogieron 11 casos consecutivos de pacientes con MS y sospecha de cardiopatía genética o MS inexplicada, con edad media de $36,1 \pm 14,4$ años [rango 8-55 años], el 82% varones. Las características se describen en la tabla 1, con estudio toxicológico negativo en todos. En cuanto a las circunstancias de la MS, la más frecuente fue el reposo, y solamente 2 casos tuvieron lugar durante actividad física. En 7 casos (64%) el corazón era estructuralmente normal con autopsia «en blanco» (*sudden unexplained death syndrome* [SUDS]), en 2 se observaron datos de miocardiopatía hipertrófica (MCH), en uno, hipertrofia ventricular idiopática, y en otro, miocardiopatía dilatada (MCD).

Con respecto al estudio genético, arrojó variantes genéticas de interés en 3 casos: en el paciente con hallazgos de hipertrofia ventricular idiopática se detectó una variante de significado incierto en el gen FHOD3, relacionado con MCH, en estudio de cosegregación; en otro de MCD se observó una variante patogénica en el gen LMNA; en otro caso de SUDS se detectó una variante considerada como factor de riesgo para síndrome de QT largo adquirido y otra variante patogénica en MYH7, si bien la autopsia no detectó cardiopatía. A pesar del protocolo de recogida y almacenamiento de muestras, en el caso 8 no se pudo hacer el estudio genético.

El estudio familiar se realizó en 44 familiares de los casos descritos (4 pacientes/familia) y se detectó cardiopatía en 4 de ellos (9,1%): un caso de síndrome de Brugada, 2 con MCH

(fig. 1) y uno con MCD. Además, se detectaron 7 portadores de variantes patogénicas (15,9%): 4 con la mutación patogénica en LMNA detectada en el caso 10 y 3 de la variante en MYH7 del caso 1.

Por otro lado, durante este periodo en la UCF se atendió a 38 familiares de casos de MS en personas ≤ 55 años que sucedieron antes del actual convenio, sin posibilidad de autopsia molecular. En estos, la rentabilidad del estudio fue del 2,6% y se detectó solamente un caso de miocardiopatía no compactada.

En el presente trabajo se describe la experiencia inicial del convenio de colaboración entre IML y UCF para facilitar y promover la atención en casos de MSC en personas ≤ 55 años. Dicha colaboración se puso en marcha dada la inquietud de la UCF y el IML en la atención de estos casos, realizando un protocolo conjunto que fue aprobado por las instituciones pertinentes y presentado en una sesión formativa de ámbito provincial. Mediante el mismo se ha mejorado la atención de las familias derivadas a la UCF, ya que se favorece el estudio del caso índice mediante la realización de estudio genético e incrementando el rendimiento diagnóstico, lo cual hace posible identificar a más familiares en riesgo en los que poder implementar estrategias de prevención.

La MSC, sobre todo en jóvenes, es un fenómeno desolador con gran impacto familiar, social, económico y psicológico. La inquietud y las dificultades para la prevención en familiares es aún mayor en los casos de SUDS, que suponen un 25-40% de las MS en personas < 35 años. En este contexto, el estudio genético permite detectar la causa de la MS si se detectan variantes causales, sobre todo las relacionadas con canalopatías. La rentabilidad descrita del estudio genético en este escenario es del 26,6-32%^{3,5}. Cabe destacar que en el presente trabajo se observó mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico final de SUDS, con una rentabilidad del estudio genético inferior al 14%, aunque varios de los casos fueron mayores de 35 años. La edad límite de 55 años fijada en nuestro convenio puede

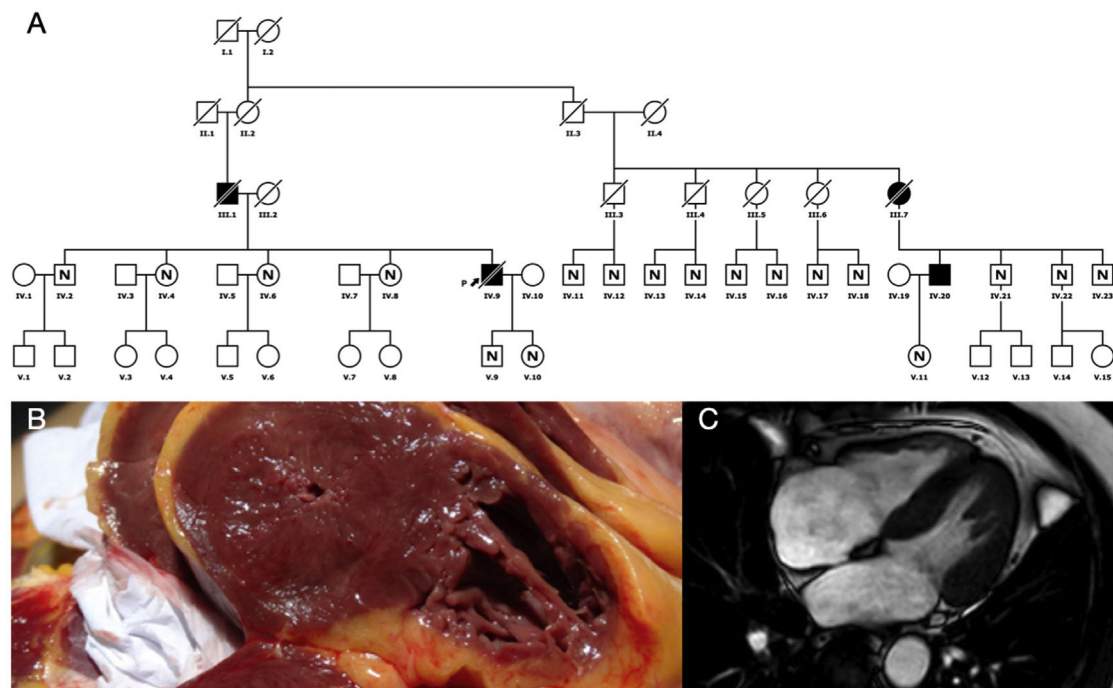


Figura 1 – A) árbol genealógico del caso 7 (IV.9) con hallazgos de MCH en autopsia (B). El estudio familiar detectó otro varón con MCH (IV.20). C) cardiioresonancia magnética del paciente IV.20 en la que se observa hipertrofia simétrica con grosor máximo de 16 mm.

MCH: miocardiopatía hipertrófica; N: no afecto; cuadrado: varón; círculo: mujer; raya diagonal: fallecido; elemento sombreado: afecto.

ser discutible, ya que la cardiopatía isquémica es la principal causa de MSC en mayores de 40 años. Sin embargo, este límite de edad es similar a los protocolos vigentes en otras regiones^{2-4,6}. Esto permite detectar casos de SUDS y miocardiopatías, tal y como sucede en la serie descrita, con 2 casos de MCH y una MCD por laminopatía.

Aunque la serie presentada tiene pequeño tamaño muestral y refleja la experiencia de solo 2 años, pone de manifiesto la importancia de la creación de este tipo de convenios de colaboración y coordinación entre forenses y cardiólogos. La autopsia forense es el punto de partida y la base sobre la que realizar la autopsia molecular y el estudio familiar. No obstante, este abordaje multidisciplinar puede presentar dificultades para poder realizar un estudio completo, como sucedió en uno de los casos presentados. Las dificultades logísticas para la realización de una adecuada autopsia forense, el transporte de las muestras, la coordinación de los trámites para la realización del estudio genético entre los organismos judiciales y sanitarios, la interpretación de las variantes, la ausencia de UCF en centros terciarios, así como la accesibilidad de los familiares para su estudio, son algunas de las barreras que superar por parte de este tipo de protocolos. Por otro lado, es de vital importancia una mayor concienciación y formación médica para realizar una adecuada certificación en MS.

En conclusión, la elaboración de un convenio de colaboración regional entre el IML y una UCF ha mejorado la atención sanitaria en casos de MSC, lo que facilita la realización de autopsia molecular y, de este modo, la detección de fami-

liares afectados, implementando en ellos terapias preventivas para evitar más casos de MSC.

Financiación

No se ha recibido financiación para el presente trabajo.

Contribución de los autores

J. Piqueras-Flores: recogida y análisis de los datos, elaboración del manuscrito y figuras, revisión del texto. M.J. Delgado-Arenas: recogida y análisis de los datos, revisión del texto. M.E. Pulgar-Bautista: recogida y análisis de los datos, revisión del texto. M.P. Suárez-Mier: recogida y análisis de los datos, revisión del texto. P. Pérez-Díaz: recogida y análisis de los datos, revisión del texto. R. Antequera-Recio: recogida y análisis de los datos, revisión del texto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden cardiac death in the young. *Circulation*. 2016;133:1006-1026.

2. Giner Blasco J, Izquierdo Macián I, Zorio Grima E. Family sudden death risk — Assessment unit: Experience at the Valencian Community. *CorSalud*. 2017;9:269–273.
3. Ripoll-Vera T, Pérez Luengo C, Borondo Alcázar JC, et al. Sudden cardiac death in persons aged 50 years or younger: Diagnostic yield of a regional molecular autopsy program using massive sequencing. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:402–413.
4. Covas-Cerdà X, Galtés I, Galtés I. Investigación forense sobre muerte súbita publicada en España. *Rev Esp Med Leg*. 2021;47:16–23.
5. Bagnall RD, Das KJ, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Hear Rhythm*. 2014;11:655–662.
6. Molina Aguilar P, Giner Blasco J, Izquierdo Macian I, Martínez-Dolz L, Barriales Villa R, Zorio Grima E. Unidades multidisciplinarias en el estudio y prevención de la muerte súbita por cardiopatías familiares. *Rev Esp Med Leg*. 2018;44:46–52.

Jesús Piqueras-Flores^{a,b,c,*}, María Jesús Delgado-Arenas^d,
María Eugenia Pulgar-Bautista^{c,d}, María Paz Suárez-Mier^e,
Pedro Pérez-Díaz^{a,b}
y Ramón Antequera-Recio^d

^a Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^c Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España

^d Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^e Servicio de Histopatología, Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Departamento de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.piqueras.flores@gmail.com
(J. Piqueras-Flores).

2605-1532/

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.08.001>

On-line el 4 de septiembre de 2021