

Bilbao, 10 de octubre

## Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares Mesa Redonda

# Muerte súbita y análisis genéticos: ¿dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?

### INTRODUCCIÓN

Por su creciente incidencia, por su impacto sociosanitario, económico y por sus repercusiones emocionales y psicológicas para los familiares, la muerte súbita se ha erigido en un campo de estudio de especial interés en la Cardiología. La acumulación de datos sobre el carácter genético de muchos de estos eventos mortales ha pasado desde la investigación básica a la aplicación clínica, lo que ha abierto muchas esperanzas y ha planteado numerosas preguntas.

Con el objetivo fundamental de revisar este prometedor panorama, que se puede enriquecer en los próximos meses con la comercialización de nuevos chips genéticos más completos, se celebró una mesa redonda en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares que reunió cerca de 4.000 expertos en Bilbao. La sesión, que contó con el respaldo de Ferrer inCode S.L., estuvo moderada por el Dr. Josep Brugada, Director Médico del Hospital Clínic de Barcelona. En ella participaron también otros profesionales de reconocido prestigio, especialistas en Cardiología y en Genética.

El Dr. Roberto Elosua, del Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica-Hospital del Mar de Barcelona, aportó datos sobre la epidemiología de la muerte súbita, y explicó su importante impacto social y sanitario. Por su parte, el Dr. Gian Antonio Danieli, de la Escuela de Medicina de Padua (Italia), describió algunos aspectos cruciales sobre la muerte súbita en pacientes con cardiopatía estructural, subrayando la trascendencia clínica de los análisis genéticos. Finalmente, el Dr. Ramón Brugada, de la Universitat de Girona, habló sobre la muerte de origen desconocido y sobre la relevancia del análisis genético en los familiares.

Como subrayó inicialmente el Dr. Josep Brugada, "esta mesa redonda sobre muerte súbita y análisis genéticos nace ante la necesidad de dar respuesta a numerosas preguntas que se están haciendo en estos momentos en este ámbito, y es que empezamos ahora a comprender claramente

cómo los hallazgos genéticos tienen una evidente aplicabilidad clínica".

### EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL DE LA MUERTE SÚBITA.

**Roberto Elosua Llanos. IMIM, Barcelona**

La epidemiología se ocupa del estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades en poblaciones humanas. En este caso, el término *distribución* alude, entre otros aspectos, al análisis y estudio de la magnitud de un problema (su incidencia y prevalencia) y a las diferencias entre poblaciones; por su parte, la palabra *determinantes* hace referencia a la identificación de las causas, los factores de riesgo,...

La muerte súbita se define clásicamente como una forma de muerte natural, inesperada en el tiempo y en su forma de presentación, que está precedida por la pérdida brusca de conciencia, que aparece en una persona con o sin cardiopatía de base conocida y que se produce aproximadamente en la hora siguiente al inicio de los síntomas (aunque en otras definiciones se considera muerte súbita la que se registra hasta 2, 6 o, incluso, 24 horas después del comienzo repentino de los síntomas).

Sin embargo, cuando se pretende estudiar la magnitud del problema que plantea la muerte súbita, cuando se quiere analizar su epidemiología, "existen una serie de limitaciones, muchas de ellas relacionadas con la propia definición de este evento y otras derivadas de la presencia o no de testigos en el momento del fallecimiento y/o de la contabilización de aquellos casos de muerte que se producen fuera del hospital", indicó el Dr. Roberto Elosua. Respecto a las limitaciones que impone la propia definición de muerte súbita, el ponente recordó los diferentes intervalos de tiempo que se tienen en cuenta en las distintas definiciones aceptadas, de manera que se puede considerar muerte súbita desde el fallecimiento que se produce en la primera hora después de iniciarse los síntomas hasta aquel que se registra 24 horas después; igualmente, la definición de los síntomas no es unánime.

En un artículo de *Müller cols.*, en el que se evaluaban casi 500 casos de muerte súbita, se estudiaron los principales síntomas relacionados con este evento y el tiempo de inicio de los mismos, obteniéndose datos de un 80% de los pacientes). La angina era, con diferencia, el síntoma más frecuentemente documentado en estos pacientes (en un 27%), con una mediana de duración de 120 minutos; por su parte, la disnea se refirió en un 19% de los enfermos, siendo la mediana de duración de 30 minutos; otros síntomas, como las náuseas (8%), el mareo/síncope (6%) aparecen con una menor frecuencia; además, se observa que hasta un 32% de los fallecidos no habían mostrado síntomas previos a la defunción (fig.1).

Otro problema que se plantea en relación con la epidemiología de la muerte súbita es el de cómo estudiar la magnitud del problema. La identificación de casos se suele realizar a partir de los registros de mortalidad, de las urgencias hospitalarias, de la información que ofrecen los servicios de transporte medicalizados y de los registros de necropsias; de todos estos recursos, la principal fuente de información son los registros de mortalidad, "que presentan algunas dudas respecto a la validez de la información que recogen", apostilló el Dr. Elosua.

### Aproximaciones epidemiológicas al problema

Un estudio de *Marrugat y cols.* ha evaluado la tasa anual de muerte súbita por 1.000 hombres en distintas poblaciones. En datos de Valencia, se aprecia un aumento significativo del número de casos conforme se eleva la edad media de la población, registrándose una tasa anual próxima a los 4 casos por 1000 hombres en personas mayores de 70 años (tasa que es inferior a 1 en hombres con edades comprendidas entre los 45-54 años). Esta tendencia se corrobora también en la población de Girona, con tasas anuales de muerte súbita superiores a 2 casos/1000 hombres en población de 65 a 74 años. Otras series de pacientes, como las procedentes de Framingham, señalan tasas de incidencia significativa-

Bilbao, 10 de octubre

## Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares Mesa Redonda

mente más altas, llegando a superar los 7 casos/1000 hombres en población de 65-74 años.

En cuanto a las principales causas de muerte súbita, una serie de *Morentin y cols.* (con 170 casos recopilados en la provincia de Vizcaya del año 1991 al 2002) pone de manifiesto como en la población menor de 35 años las miocardiopatías son el principal origen del fallecimiento (17,6%), junto con la aterosclerosis coronaria (15,8%); sin embargo, en una alta proporción de enfermos no se descubren alteraciones estructurales (17%) y en otro elevado porcentaje de casos no se aprecian causas cardíacas. Ya en la población mayor de 35 años, y de forma consecuente con otras series de pacientes publicadas en la literatura mundial, entre un 75-85% de las muertes súbitas se deben a cardiopatía isquémica.

Como otros datos relevantes, el ponente recordó que en el estudio Framingham la muerte súbita fue la primera manifestación de la enfermedad cardiovascular (en el 55% de los hombres y en el 63% de las mujeres). También se debe tener en cuenta el hecho de que dos tercios de las muertes por cardiopatía isquémica se presentan fuera del hospital, estimándose que en España se registran un total de 28.000 fallecimientos/año. En datos más locales, de Girona concretamente, se muestra como el 40% de las muertes pre-hospitalarias por cardiopatía isquémica se producen en la primera hora después del

inicio de los síntomas (en España: 12.000 personas/año).

*Albert y cols.* han analizado los principales factores de riesgo de muerte súbita, apreciándose una relación interesante con la edad, sexo y raza. En este estudio se revela que la incidencia de muerte súbita es superior en personas de edad avanzada, en hombres y en la raza negra. En relación a la edad, según aclaró el Dr. Elosua, "la incidencia de muerte súbita no es lineal, sino que se establece una relación exponencial, de manera que a mayor edad se documenta un aumento exponencial de los casos (con un punto álgido entre los 75-84 años).

Junto a estos clásicos factores de riesgo, también se asocian con la aparición de muerte súbita aquellos factores habitualmente relacionados con el desarrollo de cardiopatía isquémica, por orden de importancia: la diabetes, los antecedentes familiares de muerte súbita, el tabaco, la frecuencia cardíaca basal, la presión arterial alta, el colesterol elevado y la obesidad. La extraordinaria importancia que adquieren los antecedentes familiares indica, entre otras cosas, que en muchos casos de muerte súbita existe una importante carga genética.

Por estudios epidemiológicos, también se sabe que el consumo de pescado se asocia con una menor incidencia de muerte súbita, aunque esta relación no es lineal (a partir de dos consumiciones de pescado/semana el riesgo se mantiene estable:

no aumenta ni decrece). Igualmente, se ha confirmado que la práctica regular de actividad física se correlaciona con un menor riesgo de muerte súbita.

Sintetizando los datos existentes sobre la incidencia de muerte súbita, el Dr. Roberto Elosua explicó que en personas jóvenes la incidencia es muy baja (aunque hay un pequeño pico antes de los 5 años), aproximándose al 0.001%/año; en este segmento de la población, las principales causas de muerte súbita son la miocarditis, la miocardiopatía hipertrófica o la displasia ventricular derecha, las canalopatías o las cardiopatías congénitas. Por el contrario, hay otro segmento de la población en el que la incidencia de muerte súbita es muy alta (entre un 10-15% cada año); se trata de personas que ya presentan ciertas anomalías o que previamente han sufrido un episodio de muerte súbita. En cuanto a la población general (mayor de 35 años), la incidencia se sitúa aproximadamente en un 0.1%, siendo la cardiopatía isquémica y otras coronariopatías los principales factores desencadenantes.

### Implicaciones sociales

Aunque el número de eventos de muerte súbita es relativamente escaso en la población general, éste aumenta sustancialmente en determinados grupos de riesgo, como en aquellos con un episodio coronario previo, una fracción de eyección inferior al 35% o con insuficiencia cardíaca, los supervivientes de un infarto cardíaco o las personas que acumulan múltiples factores de riesgo. Además, como llamó la atención el Dr. Elosua, "aunque las cifras de incidencia son bajas en la población adulta general, dado el volumen de personas que se encuentran dentro de este amplio grupo, el impacto social de la muerte súbita es muy alto; de hecho, en números absolutos, es la población general la que aporta más casos de muerte súbita, muchos más que los registrados en cualquier otro grupo de riesgo".

Partiendo de esta realidad, y como añadió el ponente, "nuestro principal reto pasa actualmente por identificar a estas personas con alto riesgo que se incluyen dentro de la población general y que son susceptibles de fallecer súbitamente".

En este segmento de la población (mayores de 35 años), la principal causa de muerte súbita es la cardiopatía isquémica. Para identificar a estas personas de

### Tiempo de inicio de los síntomas:

"How sudden is sudden death?"

Síntoma	Proporción	Duración (mediana)
Angina	27%	120 min
Disnea	19%	30 min
Nauseas	8%	120 min
Mareo/Síncope	6%	10 min
Otros	7%	60 min
Asintomático	32%	--
Sin datos	20%	--

Adaptado de Muller D et al. *Circulation* 2006;114:1146-50.

Figura 1

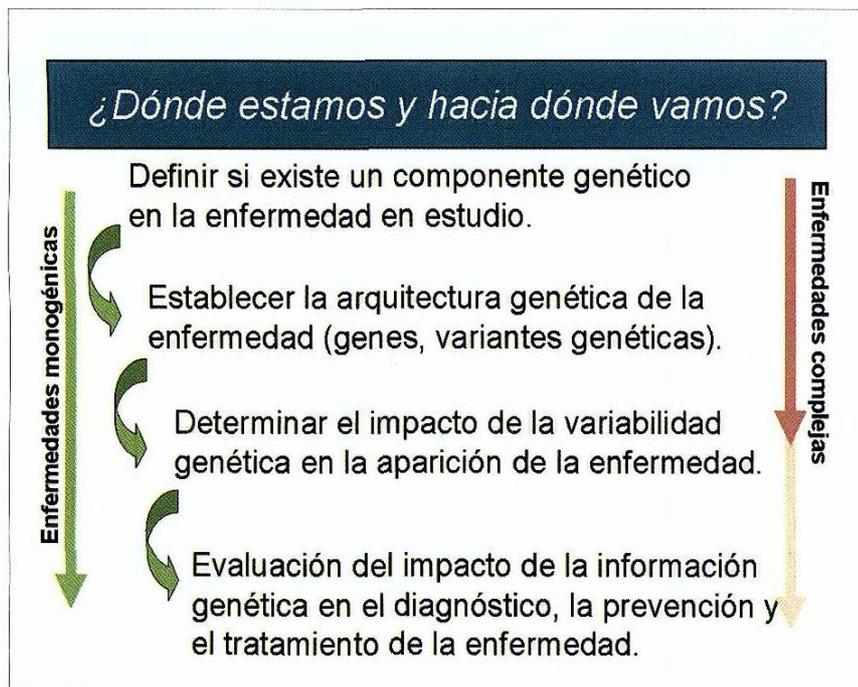


Figura 2

alto riesgo, el único instrumento disponible actualmente son las tablas de riesgo, que permiten un cribado de la cardiopatía isquémica. En este sentido, como expresó el Dr. Elosua, “nos gustaría contar con unas tablas de riesgo que permitieran identificar eficazmente a un pequeño subgrupo de pacientes de máximo riesgo y en el que se acumularan la mayor parte de los casos de muerte súbita; pero, además, que fueran capaces de identificar también a pacientes de riesgo bajo y moderado, donde se acumulasen muy pocos acontecimientos. Sin embargo, la realidad es muy diferente a este deseo”.

Según se pone de manifiesto en el estudio VERIFICA, de *Marrugat y cols.*, el grupo de alto riesgo (>15%) supone tan sólo el 4.9% de la población general y aporta únicamente un 14,4% de los acontecimientos cardiovasculares totales registrados; por su parte, un 34,4% de la población se inscribe dentro del grupo de riesgo intermedio o moderado (5-15%), registrándose en este subgrupo más de la mitad de los eventos cardiovasculares (un 53.6%); finalmente, en el grupo de personas con riesgo bajo (< 5%) está presente más de 60% de la población general, refiriendo el 31.9% de los acontecimientos cardiovasculares (fundamentalmente cardiopatía isquémica). En definitiva, la mayor parte de los eventos cardiovasculares se registran en personas de riesgo bajo o moderado.

### El reto

En base a estas consideraciones, indicó el Dr. Elosua, “el reto actualmente es determinar el riesgo real en personas asintomáticas”. En este caso, añadió, “las pruebas genéticas, con nuevos chips diagnósticos y pronósticos, pueden ser de gran utilidad”.

La validez y utilidad de estas pruebas genéticas dependerá, en gran parte, de la información que realmente ofrezcan. Por eso, se aconseja determinar con antelación el objetivo de la prueba y la población diana; además, la prueba genética debe tener validez analítica y clínica; igualmente, estos chips genéticos deben ser útiles clínicamente, es decir, deben calcular el riesgo relativo pero también el riesgo absoluto; pero, es más, las pruebas genéticas en enfermedades complejas deben ser correctamente interpretadas, de forma que no se puede caer en el determinismo genético (poseer una mutación que confiere susceptibilidad a padecer una cardiopatía isquémica no implica necesariamente su desarrollo, de ahí la importancia de formar adecuadamente a los profesionales en este ámbito); finalmente, el uso de las pruebas genéticas conlleva una serie de implicaciones éticas, sociales y judiciales que deben ser tenidas en cuenta.

Recientemente, se ha aprobado en los Estados Unidos una Ley para evitar la discriminación laboral y social debida a

la información genética. Por ejemplo, se apunta que las entidades aseguradoras y los empleadores no pueden utilizar la información genética para seleccionar a sus asegurados o para la contratación de empleados; además, se determina que no será posible solicitar a las personas ni a sus familiares que se realicen una determinada prueba genética.

Respecto a la información disponible sobre marcadores genéticos en cardiopatía isquémica, y su capacidad predictiva, el Dr. Roberto Elosua reconoció que “todavía disponemos de una información muy limitada”. En la literatura médica, sólo existen en estos momentos dos estudios que han analizado específicamente si los marcadores genéticos ayudan a mejorar la predicción de cardiopatía isquémica; según se concluye en estos trabajos, aunque estos marcadores genéticos se correlacionan con la presencia de cardiopatía isquémica (en el análisis bivariado), su utilización no ayuda a mejorar la capacidad predictiva de las ecuaciones clásicas. El problema es que estos marcadores se identifican con los marcadores clásicos de cardiopatía isquémica.

Sin embargo, hay margen para el optimismo. En los últimos años se están publicando resultados de distintos estudios de genotipado global de todo el genoma, que están contribuyendo a aumentar el conocimiento sobre los principales genes implicados en el desarrollo de enfermedades complejas. En concreto, tres estudios recientes han posibilitado la identificación de siete nuevas variantes asociadas con el infarto agudo de miocardio o la cardiopatía isquémica.

En el estudio de las enfermedades complejas (al igual que sucede en las enfermedades monogénicas) es indispensable definir si existe un componente genético en la enfermedad que se pretende analizar. Si se confirma este componente, se debe establecer la arquitectura genética del trastorno (determinando genes implicados y posibles variantes genéticas). Posteriormente, se debe determinar el impacto de la variabilidad genética en la aparición de la enfermedad. Finalmente, se tiene que efectuar una evaluación del impacto de la información genética en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad (fig. 2).

Como concluyó el Dr. Elosua, “en las enfermedades monogénicas ya se está haciendo todo este proceso, mientras que en el caso de las complejas nos encon-

tramos ahora mismo con conocimientos amplios sobre la arquitectura genética y estamos empezando a determinar el impacto de la variabilidad genética en la aparición de la enfermedad”.

### MUERTE SÚBITA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL: IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS GENÉTICO.

Gian Antonio Danieli. Escuela de Medicina de Padua. Italia

Dentro del amplio grupo de miocardiopatías primarias que pueden estar en el origen de diversos casos de muerte súbita, se distinguen aquellas que tienen una importante carga genética, otras que son consideradas mixtas y otras que son adquiridas. Entre las de carácter genético, existen datos especialmente relevantes sobre la miocardiopatía hipertrófica (HCM, en sus siglas en inglés) y la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha (ARVC). Sobre estos trastornos centró su conferencia el Dr. Gian Antonio Danieli.

La miocardiopatía hipertrófica se hereda como un rasgo autosómico dominante y se atribuye a mutaciones en genes que codifican a las proteínas del sarcómero, la unidad anatómica y funcional de la fibra muscular. Actualmente, se conocen centenares de mutaciones en estos genes, siendo especialmente relevante la gran heterogeneidad genética existente.

Por su parte, la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha es una enfermedad del miocardio en la cual el tejido muscular es reemplazado por tejido fibroadiposo. Aunque compromete fundamentalmente el ventrículo derecho, en casi la mitad de los pacientes también está afectado el ventrículo izquierdo. Los pacientes con miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha presentan hipocinesia focal o generalizada o arritmias, pero en ocasiones no muestran síntomas. La muerte súbita o el síncope pueden ser las primeras manifestaciones. Los estudios epidemiológicos y de investigación genética revelan que la enfermedad es hereditaria en por lo menos el 50% de los casos. El tipo de herencia es autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta (30%); la forma autosómica recesiva también se ha descrito asociada a la enfermedad de Naxos. Las mutaciones causales de la enfermedad se hallan en genes importantes de las uniones intercelulares (desmoplaquina y placoglo-

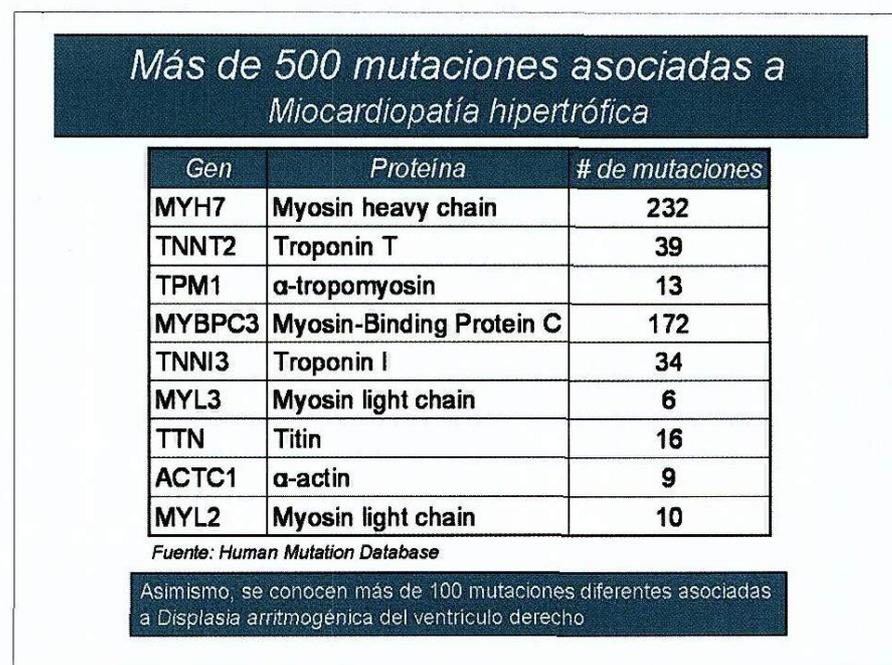


Figura 3

bina). En los últimos años se han identificado varios genes específicos y diferentes *loci* en cromosomas diferentes.

En estos momentos, como aseguró el ponente, “en la base de datos *Human Mutation Database* hay identificadas más de 500 mutaciones asociadas con la HCM, la mayor parte de ellas en la secuencia codificante de la proteína C de unión la miosina cardiaca y en la cadena pesada de esta última (fig. 3). Al mismo tiempo, hay más de un centenar de mutaciones diferentes detectadas en los genes involucrados en la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha”.

El experto italiano subrayó que del estudio pormenorizado de las mutaciones patogénicas se sabe que más de un 93% de ellas se relacionan con la sustitución de bases.

Desde una perspectiva práctica, el experto italiano expuso un algoritmo de decisión y actuación diagnóstica en estos casos. Así, tras el diagnóstico clínico, o la identificación de historia familiar de estas enfermedades, recomendó llevar a cabo el cribado de genes diana en busca de mutaciones responsables. Si se detectan variantes que expresan susceptibilidad a miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha o miocardiopatía hipertrófica, se debe analizar si estas variantes son patogénicas o no; en caso de tener un carácter patogénico, se aconseja la realización de un estudio familiar pormenorizado y, en este sentido, las nuevas técnicas de geno-

tipado masivo son capaces de identificar a personas de riesgo; por el contrario, si las variantes detectadas no son patogénicas, se debe mantener un estado de alerta, ya que la heterogeneidad genética de estas enfermedades hacen que la obtención de resultados negativos no sea concluyente y, por lo tanto, no determine la ausencia total de riesgo de padecer estas enfermedades.

Y es que la detección de las mutaciones causantes ofrece importantes beneficios. Entre ellos, destaca la posibilidad de efectuar una rápida y precoz detección de sujetos de riesgo, lo que agiliza la puesta en marcha de medidas preventivas; además, reduce el número de miembros de una familia que deben ser monitorizados, y ayuda a evaluar y entender los hallazgos controvertidos y *bordeline*; incluso, en un futuro cercano, la identificación de estas mutaciones posibilitará la selección de un tratamiento adecuado en cada paciente.

En estos momentos, se han podido identificar mutaciones patogénicas en más de un 70% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y en aproximadamente un 50% de los pacientes con miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, pero “el cribado de las mutaciones requiere mucho tiempo, esfuerzo y dinero”, señaló el Dr. Danieli. Afortunadamente, añadió, “disponemos actualmente de nuevas tecnologías, como los chips de ADN, que resultan especialmente efectivos para el

*screening* de mutaciones génicas, tales como la sustitución de bases, aunque son incapaces de detectar grandes deleciones o duplicaciones”.

Recientemente, *Fokstuen y cols.* han publicado un trabajo en el que muestran los beneficios de un chip de resecuenciación de ADN para la detección de mutaciones patogénicas en miocardiopatía hipertrófica. La gran heterogeneidad genética y alélica de esta enfermedad requiere, según los autores, tecnologías de alto rendimiento (*high-throughput*), rápidas y asequibles para la detección de mutaciones y que estén eficientemente integradas en el *screening* molecular que se realiza en la práctica clínica. Este equipo de investigadores han evaluado un chip de resecuenciación de ADN que contiene sondas que permiten evaluar las secuencias de los exones, los sitios donador y aceptor de los intrones, los promotores y las zonas 5' no traducidas (5'UTR) de 12 genes que están claramente implicados en la miocardiopatía hipertrófica (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, TNNI3, MYL3, MYL2, CSRP3, PLN, ACTC, TNNC1, and PRKAG2). Sus trabajos confirman que este chip es, por el momento, la herramienta de evaluación molecular más rápida y coste-efectiva existente, presentando un importante potencial en los tests diagnósticos y predictivos, así como en la estratificación pronóstica. Además, como expresó el Dr. Danieli, “con el *screening* basado en chips de ADN no sólo es posible identificar mutaciones conocidas y previamente reportadas, sino además mutaciones nuevas”.

Así, se plantea la duda sobre si la patogenicidad de una variación nucleotídica puede ser predicha. Se sabe que las mutaciones sin sentido (introducción de *codones de terminación*) y las mutaciones que cambian el marco de lectura como consecuencia de inserciones o deleciones son patogénicas, que las mutaciones en los sitios donador y aceptor de los intrones son mayoritariamente patogénicas y que las mutaciones de cambio de sentido (sustitución de un aminoácido por otro) posiblemente tengan un carácter patogénico. En la actualidad, la patogenicidad se presume cuando existe sustitución: afecta a una secuencia muy bien conservada a lo largo de la evolución, no se encuentra en series de 300-500 cromosomas controlados y ha sido asociada a la enfermedad en pacientes independientes.

Por todo ello, demandó el Dr. Danieli, “se necesita de forma urgente contar con una base de datos que contenga las variaciones genéticas detectadas en pacientes afectados con una miocardiopatía específica, puesto que hasta ahora tan sólo una fracción de ellas están reportadas en las publicaciones existentes o en el Gen-Bank”.

En cualquier caso, lo que es evidente es que el proceso que se establece desde la identificación de una mutación específica de un gen determinado hasta la presentación clínica en un paciente es, en palabras del Dr. Danieli, “muy complejo y sigue siendo mal conocido; sin duda, todavía seguimos prediciendo pobremente la aparición futura de una afectación muy grave”.

Sin embargo, la tecnología de los chips de ADN hará rutinario el *screening* de mutaciones en pacientes afectados con miocardiopatías. Sin embargo, matizó el experto, “en ausencia de unas claras correlaciones genotipo-fenotipo, en este momento la determinación pronóstica no puede basarse en los resultados que se desprenden de los análisis de ADN”. A su juicio, “en vista de las limitaciones presentes, el cribado de las mutaciones con los chips de ADN llegará a ser pronto una herramienta útil y potente en manos de los cardiólogos”.

Ya como mensaje final, el ponente italiano aclaró que “una vez identificada una mutación patogénica en el ADN de un caso concreto, debe proponerse al resto de miembros de su familia la realización de un test para tratar de detectar esta mutación en ellos, con el objeto de detectar a los sujetos de riesgo. Los miembros de la familia deben ser informados que, debido a su reducida penetrancia, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad no significa necesariamente que la vayan a sufrir”.

#### **MUERTE SÚBITA DE ORIGEN DESCONOCIDO. RELEVANCIA DEL ANÁLISIS GENÉTICO EN LOS FAMILIARES.**

**Ramón Brugada Terradellas.**  
**Universitat de Girona**

En los últimos 20 años se ha progresado significativamente en el conocimiento de las bases genéticas de la muerte súbita de origen cardiaco; sin embargo, los casos se siguen sucediendo y su trascendencia sanitaria y social no para de incrementarse.

El estudio de los determinantes genéticos que indican una mayor susceptibilidad a padecer este tipo de eventos luctuosos no sólo pretende evitar el fallecimiento del paciente, sino que también puede ofrecer una información relevante para su entorno familiar.

Gracias a la profusión de estudios epidemiológicos y a los avances técnicos, actualmente se tiene una visión más precisa sobre los factores genéticos que están en la base de muchos casos de muerte súbita. Igualmente, ha aportado un beneficio importante en este ámbito el mayor conocimiento que se tiene sobre la predisposición genética a las arritmias inducidas por fármacos y los hallazgos obtenidos en las enfermedades monogénicas.

#### **Conceptos básicos**

Toda información genética está contenida en la molécula de ADN, que contiene genes en los que existe la información necesaria para la formación de proteínas esenciales para el funcionamiento del cuerpo humano. Algunas de estas proteínas están situadas en la membrana celular, permitiendo el paso de iones dentro y fuera de las células siguiendo un gradiente de voltaje y creando un potencial de acción eléctrico a nivel cardiaco que está formado fundamentalmente por canales de sodio, calcio y potasio.

Este potencial de acción cardiaco requiere un equilibrio estricto en los diferentes canales iónicos; la ruptura de este balance, sea por un aumento de la función del canal de sodio o potasio o por una pérdida de función de estos canales, se asocia con la aparición de anomalías cardíacas y con el posible desarrollo posterior de una muerte súbita. El síndrome de QT largo, de QT corto, de Brugada o la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica son enfermedades causadas por alteraciones en el transporte de los canales de iones de calcio, sodio o potasio a través de la membrana celular.

Anualmente se calcula que 800.000 personas fallecen por muerte súbita en los países occidentales. Gracias a las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas, hoy en día existe muchísima información sobre los canales iónicos y su relación con la predisposición a sufrir una muerte súbita. Así, se han podido identificar genes y mutaciones implicados en trastornos tales como el síndrome de Brugada (SCN5A), la ARVC (PKP2), el

síndrome QT corto (KCNH2), el síndrome QT largo (KCNQ1), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (RYR2), la miocardiopatía dilatada (LAMIN A/C) o la miocardiopatía hipertrófica (cadena pesada de la miosina) y, como apuntó el Dr. Ramón Brugada, "a medida que hemos ido avanzando en la investigación hemos progresado también en la aplicación clínica de estos conocimientos".

### Progresos genéticos

En concreto, en el síndrome de Brugada se han dado pasos significativos en los últimos años. En el año 1992 se descubrió un patrón electrocardiográfico característico, en 1997 se consiguió identificar el defecto genético, un año después se logró efectuar una estratificación del riesgo y en el año 2000 se empezaron a aplicar una serie de intervenciones terapéuticas encaminadas a hacer frente eficazmente a este problema.

Este mismo proceso se ha seguido con otras enfermedades, como el síndrome de QT corto. En el año 2000 se identificó como una nueva enfermedad, tan sólo tres años después se conocieron los defectos genéticos responsables de la misma, en el 2004 se diseñaron intervenciones farmacológicas y se iniciaron terapias específicas. Y como expresó el Dr. Brugada, "este proceso cada vez es más rápido en el tiempo, es decir, el paso desde la identificación de los defectos genéticos al establecimiento de terapias más puntuales es cada vez más ágil, sobre todo debido a los avances registrados a nivel tecnológico".

Hasta ahora, se han utilizado una serie de herramientas clínicas para intentar efectuar el diagnóstico clínico y predecir el pronóstico de un paciente susceptible de sufrir una muerte súbita y, por ende, para tratar de diseñar una terapia. Sin embargo, con la incorporación a la práctica clínica de los análisis genéticos es posible evaluar la historia familiar, además de favorecer también el diagnóstico clínico y desarrollar terapias específicas, si bien tienen aún una capacidad limitada para predecir el pronóstico.

La inclusión de los análisis genéticos ha variado sustancialmente la forma de abordar la muerte súbita cardiaca. Como explicó el ponente, "hemos pasado de estudiar un caso índice que tenía signos y síntomas de una enfermedad, a disponer de un diagnóstico genético y a evaluar a

## Abordaje clínico-genético de la Muerte Súbita

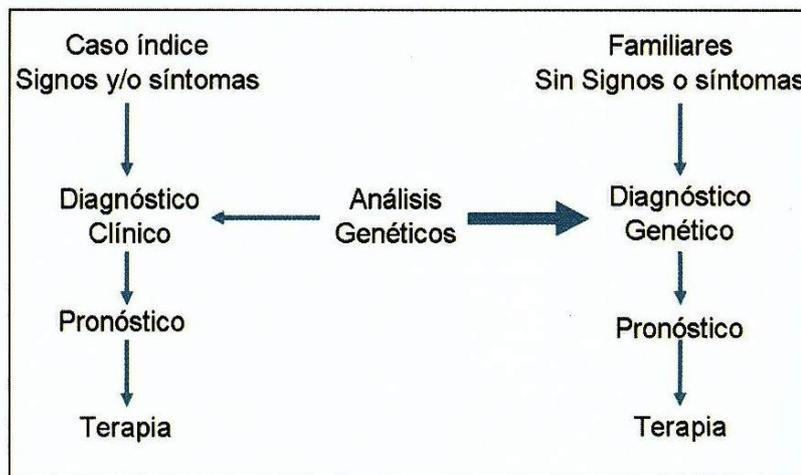


Figura 4

los miembros de una familia que no tienen signos o síntomas de la enfermedad; así podemos contar con un diagnóstico genético en muchos miembros de una familia en la que se ha registrado un caso de muerte súbita, siendo necesario estimar en estas personas su pronóstico y el tratamiento a seguir" (fig. 4).

Esta transformación de la atención médica, que ha pasado de ocuparse de un individuo a atender a toda una familia, ha motivado la puesta en funcionamiento de los denominados centros de genética cardiovascular clínica, en los que se llevan a cabo tareas que van desde el diagnóstico clínico y genético, pasando por el cuidado clínico, el consejo genético, la investigación y la formación de profesionales, hasta llegar a desarrollar tareas de educación y cuidado familiar.

A pesar de la utilidad de los análisis genéticos, las pruebas clínicas siguen siendo importantes en este ámbito, ya que ayudan a complementar la información que aportan los tests genéticos.

Resumiendo los principales beneficios que ofrecen las pruebas genéticas en la muerte súbita cardiaca, el Dr. Brugada indicó que "favorecen el diagnóstico de la enfermedad y confirman la existencia o no de la misma, y hacen posible la identificación de individuos con riesgo de tener este trastorno, lo que facilita la instauración de medidas preventivas y terapéuticas, además de orientar sobre

la posible toma de decisiones durante el embarazo (posibilidad de realizar un estudio genético preimplantacional); por otra parte, los análisis genéticos en estos casos hacen posible la identificación de individuos de la familia que están libres de la mutación que confiere riesgo de desarrollo de la enfermedad; igualmente, los datos genéticos pueden servir, en un futuro próximo, como guía para la estratificación del riesgo de una persona". En cualquier caso, matizó el experto catalán, "debemos asumir que cada familia es diferente y, por lo tanto, los síntomas que pueden describirse en una familia no se reproducen necesariamente en otra; sin duda, la identificación de una mutación patogénica no predice el pronóstico".

### ¿Dónde estamos?

Actualmente, estos estudios genéticos se realizan sobre todo en centros de investigación, lo que conlleva algunas limitaciones: dependen de la disponibilidad de fondos, el tiempo de análisis suele ser largo y se suele otorgar prioridad a unos casos sobre otros. Los estudios genéticos comercializados aportan rapidez, aunque su precio suele ser elevado.

A nivel técnico, se suele optar fundamentalmente por dos tipos distintos de abordajes: la secuenciación directa de exones y regiones intron-exon o la tecnología de detección de mutaciones conocidas. La utilización de este último tipo de

## Muerte súbita- Quebec, Canada Distribución de enfermedades (1260 autopsias)

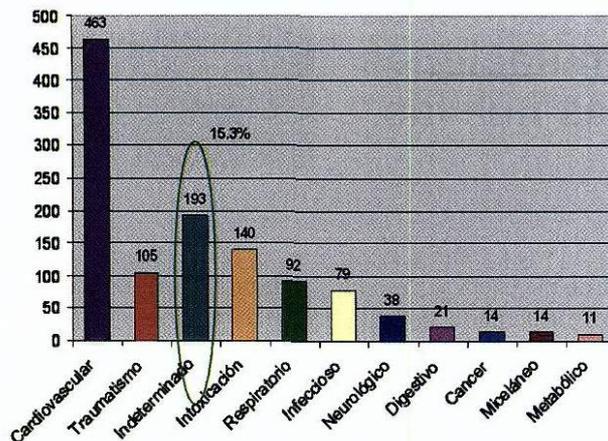


Figura 5

abordaje presenta algunas limitaciones; aludiendo a su experiencia particular, el Dr. Brugada comentó que “con la tecnología de detección de mutaciones conocidas se escapan la mayor parte de las mutaciones nuevas (en una serie propia de 25 casos de displasia congénita de ventrículo derecho más del 70% de las mutaciones eran nuevas, por lo que no habrían podido ser identificadas con esta tecnología)”.

Siguiendo esta misma argumentación, este especialista señaló que “muchos centros cuando encuentran una mutación conocida en una familia determinada detienen el proceso de búsqueda, ya que consideran que no es coste-efectivo buscar más mutaciones; sin embargo, en nuestra

experiencia con la displasia arritmogénica del ventrículo derecho hemos encontrado que aproximadamente un 30% de los casos tienen dos o más mutaciones, con las consecuencias que esto conlleva”.

Cuando se estudia a familias con enfermedades bien definidas es posible dirigir y orientar más el análisis genético, puesto que se conoce con antelación qué tipo de gen y mutación se debe buscar. Sin embargo, en más de un 15% el origen de la muerte súbita es indeterminado (fig. 5).

Analizar todos los genes posiblemente implicados en la aparición de muerte súbita cardíaca plantea grandes problemas técnicos. Por eso, el objetivo y el

reto es conseguir a nivel tecnológico una prueba genética rápida, efectiva y a precio razonable, que permita el análisis de pacientes sin diagnóstico claro; por ejemplo, un paciente con un síncope sin alteración estructural podría tener síndrome de Brugada, síndrome de QT corto, síndrome de QT largo, miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica de ventrículo derecho, etc., lo que requeriría una investigación clínica excesivamente amplia y costosa.

### ¿Hacia dónde vamos?

Próximamente se comercializará, por parte de Ferrer inCode S.L., un chip de análisis genético que pretende superar todas estas limitaciones. Es un chip de resecuenciación, que analiza todos los amplicones de los 55 genes conocidos que están involucrados en la muerte súbita de origen familiar. Este chip será de utilidad en aquellos individuos con enfermedad arritmica conocida o de origen desconocido.

En palabras del Dr. Ramón Brugada, “este chip de resecuenciación es una prueba genética rápida, permite el análisis de pacientes sin diagnóstico claro, analiza los 55 genes asociados a muerte súbita, tiene capacidad para añadir nuevos genes sin elevar el coste, permite la identificación de mutaciones conocidas y mutaciones nuevas, y hace posible la identificación de variaciones que pueden modular el fenotipo (como el H558R del canal de sodio en el síndrome de Brugada)”. Sin duda, subrayó, “con esta herramienta será posible hacer un análisis genético mucho más exhaustivo de estas enfermedades, aportando más rapidez y reduciendo los costes”. ]