

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de la muerte súbita en las cardiopatías hereditarias

Juan R. Gimeno, María J. Oliva, Javier Lacunza, Arcadi G. Alberola, María Sabater, Juan Martínez-Sánchez, Daniel Saura, Antonio Romero y Mariano Valdés

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

Introducción y objetivos. Las miocardiopatías (MCP) y las canalopatías (CP) son causas importantes de muerte súbita (MS). Existe poca información en la literatura sobre el contexto en el que se produce la MS, y proviene de unos pocos centros de referencia. El objetivo del presente trabajo es estudiar las circunstancias de la MS en familias con cardiopatías hereditarias.

Métodos. Se registraron 152 casos de MS en un total de 103 familias (media de edad, 43 ± 19 años). Los motivos de inclusión fueron: MS resucitada, 7%; MS reciente, 8%; diagnóstico de MCP o CP en un familiar vivo, 72%. El 13% eran deportistas. Se trazaron árboles familiares y se recogieron los detalles sobre las circunstancias del fallecimiento. Se revisaron historias clínicas e informes autópsicos.

Resultados. El 18% de las MS ocurrieron durante el ejercicio físico, el 32% en actividades cotidianas y el 37% en reposo/sueño. Hubo una asociación estadística entre el sexo varón y la MS (111 [73%] frente a 41 [27%]; $p = 0,03$). La MS relacionada con el ejercicio se asoció con la edad joven ($p = 0,01$). En el grupo de MCP se registró de forma significativa un mayor porcentaje de MS en relación con ejercicio/estrés/actividad cotidiana respecto al grupo de CP (el 61 frente al 41%; $p = 0,057$). Todos los deportistas eran varones y la mayoría de ellos fallecieron realizando ejercicio (el 50 frente al 11% de los no deportistas; $p = 0,0002$). El grupo de síndrome de Brugada presentó el porcentaje más elevado de MS en reposo/sueño (47%). En el 33% del total no fue posible identificar claramente el desencadenante.

Conclusiones. La MS es frecuente en las cardiopatías hereditarias y supone un número importante de casos. Entre los casos de MS (independientemente del tipo de afección) los varones predominan claramente sobre las mujeres (3:1). La mayoría de las MS ocurrieron realizando ejercicio o una actividad cotidiana en las miocardiopatías y durante el reposo o el sueño en las canalopatías. El

porcentaje de MS relacionadas con el ejercicio (18%) es superior al esperado.

Palabras clave: *Cardiopatías hereditarias. Miocardiopatías. Canalopatías. Muerte súbita.*

Characteristics of Sudden Death in Inherited Heart Disease

Introduction and objectives. Cardiomyopathy and channelopathy are major causes of sudden death (SD). The little information available on the context in which SD occurs has come from only a few referral centers. The objective was to investigate the circumstances surrounding SD in families with inherited heart disease.

Methods. The study included 152 SD patients (mean age 43 ± 19 years) from 103 families. The reasons for inclusion were resuscitated SD in 7%, recent SD in 8%, and a diagnosis of cardiomyopathy or channelopathy in a living relative in 72%. Also, 13% were athletes. Family trees were constructed and each death's circumstances were recorded. Autopsy and medical records were reviewed.

Results. Overall, 18% of SDs occurred during physical exercise, 32% during normal daily activities, and 37% during rest or sleep. There was a significant association between male sex and SD: 111 males (73%) vs. 41 females (27%; $P = .03$). Exercise-related SD was associated with young age ($P = .01$). The percentage of SDs associated with exercise, stress or normal daily activities was significantly greater with cardiomyopathy than channelopathy (61% vs. 41%; $P = .057$). All athletes were male and the majority died during exercise (50% vs. 11% of non-athletes; $P = .0002$). Patients with Brugada syndrome had the highest percentage of SDs during rest or sleep (i.e. 47%). No clear trigger could be identified in 33%.

Conclusions. SD was common in inherited heart disease, which accounted for a significant number of cases. Males clearly predominated over females (ratio 3:1) among SD cases (irrespective of pathological type). Most SDs occurred during exercise or normal daily activities in cardiomyopathies and during rest or sleep in channelopathies. The percentage of exercise-related SDs (i.e. 18%) was higher than expected.

Key words: *Inherited heart disease. Cardiomyopathy. Channelopathy. Sudden death.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 257-60

Este trabajo ha sido realizado gracias a una beca de la Fundación Española del Corazón y Coca-Cola España (2006 y 2007) y ha sido parcialmente financiado por la Red de Investigación Cardiovascular RECAVA del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. J.R. Gimeno.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen Arrixaca.
Ctra. Murcia-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.
Correo electrónico: jgimeno@secardiologia.es

Recibido el 30 de marzo de 2009.
Aceptado para su publicación el 17 de septiembre de 2009.

ABREVIATURAS

CP: canalopatías.
 MAVD: miocardiopatía arritmogénica de ventrículo izquierdo.
 MCD: miocardiopatía dilatada idiopática.
 MCE: miocardiopatía espongiiforme aislada.
 MCH: miocardiopatía hipertrófica.
 MCP: miocardiopatías.
 MS: muerte súbita.
 SBr: síndrome de Brugada.
 SQTl: síndrome del QT largo.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiacas hereditarias son causa importante de arritmias malignas y muerte súbita (MS). Se recomienda realizar un estudio sistemático de los familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatías (MCP) y canalopatías (CP). De esta manera, es posible identificar a familiares asintomáticos, estratificarlos correctamente y tratarlos de forma eficaz. El antecedente de muerte súbita en la familia (HFMS: historia familiar de muerte súbita) incrementa el riesgo en los afectados de miocardiopatía hipertrófica (MCH)¹. En otras enfermedades hereditarias, la asociación entre HFMS y riesgo está menos establecida²⁻⁴.

Diferentes desencadenantes, como el ejercicio y el estrés emocional, han sido relacionados con la MS en los tipos 1 y 2 del síndrome de QT largo (SQTl)^{5,6}. Por el contrario, en el síndrome de Brugada (SBr) y en el SQTl³, la MS se produce típicamente en momentos de incremento de la actividad vagal^{7,8}.

A pesar de que la MS puede ocurrir a cualquier edad, las arritmias malignas en las MCP y las CP tienden a ocurrir con mayor frecuencia en un particular intervalo de edades^{1,9-11}. Se ha observado, además, diferencias en el riesgo de los afectados según el sexo, especialmente en el SBr, el SQTl y la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (MAVD)⁹⁻¹², a diferencia de otras afecciones^{1,2}.

La información disponible en la literatura respecto al contexto en que se produce la MS es escasa y está limitada a unos pocos centros de referencia. En este trabajo revisamos los casos de MS a partir de un grupo numeroso de pacientes con diferentes tipos de MCP y CP procedentes de una consulta monográfica. El objetivo es analizar las circunstancias de la MS en familias con cardiopatías hereditarias.

MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyó a 152 casos de MS (media de edad, 43 ± 19 años [intervalo, 1 mes a 82 años]) procedentes de 103 familias con cardiopatías hereditarias; 36 (23,7%) familias tenían antecedentes de MS múltiple. Las razones que llevaron a la valoración de estas 103 familias con casos de MS fueron: parada cardiaca resucitada en 10 (6,6%), MS reciente en un familiar en 11 (7,2%) o diagnóstico de MCP o CP en un familiar vivo en 63 (41,5%).

Estas 103 familias fueron seleccionadas a partir de una cohorte original de 493 familias valoradas entre febrero de 2003 y mayo de 2009 (5 años) de forma consecutiva en una consulta específica de cribado familiar. En las 390 familias restantes, con probandos diagnosticados de MCP o CP, no se documentaron antecedentes de MS en la familia. Un total de 694 pacientes vivos (media de edad, 49 ± 21 años; 439 [63,2%] varones) fueron evaluados durante ese periodo. Se siguieron los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados para el diagnóstico de MCH^{13,14}, miocardiopatía dilatada idiopática (MCD)^{13,15}, MAVD¹⁶, miocardiopatía espongiiforme aislada (MCE)¹⁷, SBr^{18,19} y SQTl¹⁸.

Se definió MS como fallecimiento inesperado dentro de la primera hora del comienzo de los síntomas en personas menores de 75 años o en pacientes de más edad con diagnóstico previo de MCP o CP. La parada cardiaca resucitada se incluyó como equivalente de MS. Se excluyó a los pacientes con MS no cardiaca o muerte cardiovascular no relacionada.

Se trazaron árboles familiares de forma detallada a partir del interrogatorio de pacientes y familiares. Se indagó acerca de la presencia de enfermedades cardiacas en la familia, con especial atención a los antecedentes de insuficiencia cardiaca, trasplante, necesidad de dispositivos como marcapasos, tratamientos médicos relevantes y consanguinidad. Finalmente se interrogó acerca de la edad y las causas de los fallecimientos. Se recogió la historia médica, síntomas cardiovasculares, comorbilidades y tratamientos relevantes en el momento del fallecimiento, además de los posibles desencadenantes como ejercicio, medicación e infecciones, y síntomas durante el día de la MS. Se revisaron electrocardiogramas, historias clínicas, informes y detalles de las autopsias en los casos en que esta información estaba disponible.

Análisis estadístico

Se creó una base de datos específica para el estudio. Se empleó el programa estadístico SPSS (versión 11.0) para el análisis de resultados. Las varia-

TABLA 1. Características de la muerte súbita en relación con el diagnóstico de cardiopatía en la familia

	MCP	CP	p
Casos, n	115	37	
Varones	82 (71,3)	29 (78,4)	0,4
Edad (años)	43 ± 18	42 ± 22	0,7
Deportista	15 (13,2)	5 (15,2)	0,8
Medicación el día de la MS	45 (46,4)	10 (37)	0,4
Diagnóstico de la enfermedad			
Previo a la MS	36 (31,3)	5 (13,5)	0,03
Tras parada cardiaca resucitada	2 (1,7)	4 (10,8)	0,03
Autopsia positiva	9 (7,8)	0	0,1
Autopsia negativa	3 (2,6)	1 (2,7)	0,9
Otros hallazgos en autopsia	9 (7,8)	3 (8,1)	0,9
Desconocido*	56 (48,7)	24 (64,9)	0,09
Grado de parentesco			
Probando	15 (13)	7 (18,9)	
Primer grado	55 (47,8)	10 (27)	
Segundo grado	42 (36,5)	15 (40,5)	
Tercer grado	3 (2,6)	5 (13,5)	0,2

CP: canalopatías; MCP: miocardiopatías; MS: muerte súbita.
 *Diagnóstico desconocido: casos sin diagnóstico previo de enfermedad cardiaca en los que no se dispone de autopsia.
 Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

bles continuas se representan como media ± desviación estándar. Se empleó el test de la t de Student para comparar variables cuantitativas, el de la χ^2 para variables cualitativas y el test exacto

de Fisher para variables cualitativas con cuentas esperadas < 5, entre los grupos de MCP y CP (tabla 1 y «Resultados»). Se incluyó a 694 pacientes vivos con MCP y CP y 152 casos de MS para el análisis de supervivencia (n = 846). La edad de la muerte en los casos de MS y la edad del último seguimiento en los pacientes vivos se emplearon para el análisis de supervivencia. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier y se empleó el *log-rank test* para las comparaciones (figs. 1-3). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Hubo un total de 115 casos de MS en 77 familias con MCP y 37 en 26 familias con CP. Las características de la población de MS respecto al diagnóstico de MCP o CP en la familia están detalladas en la tabla 1. El diagnóstico de MCP era conocido antes de la muerte en el 31,3% de los casos, frente al 13,5% del grupo de CP ($p = 0,03$). El diagnóstico se consiguió tras una parada resucitada en el 10,8% de los casos CP, frente al 1,7% del grupo de MCP ($p = 0,03$). No se realizaron autopsias o no se dispuso de información clínica que permitiera el diagnóstico de la causa de la muerte en 80 (52,6%) casos de MS (el 48,7% del grupo de MCP y el 64,9% del grupo de CP; $p = 0,09$).

Estaban en tratamiento médico en el momento del fallecimiento 55 (44,4%) pacientes, 41 (27%) de

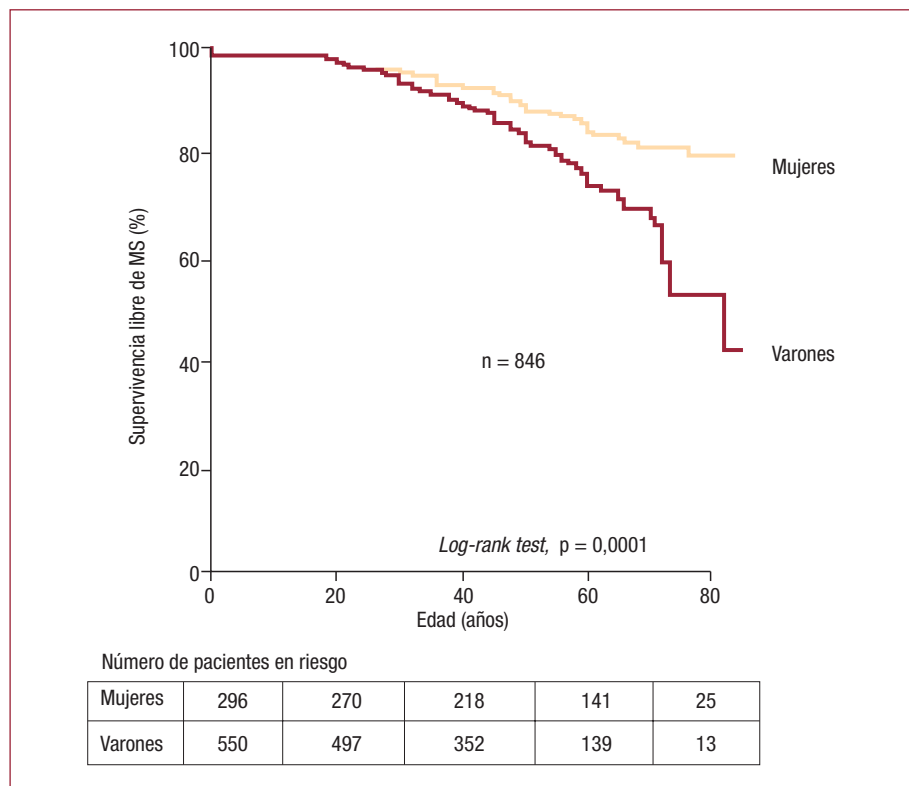


Fig. 1. Supervivencia libre de muerte súbita (MS) en familias con cardiopatías hereditarias según sexo.

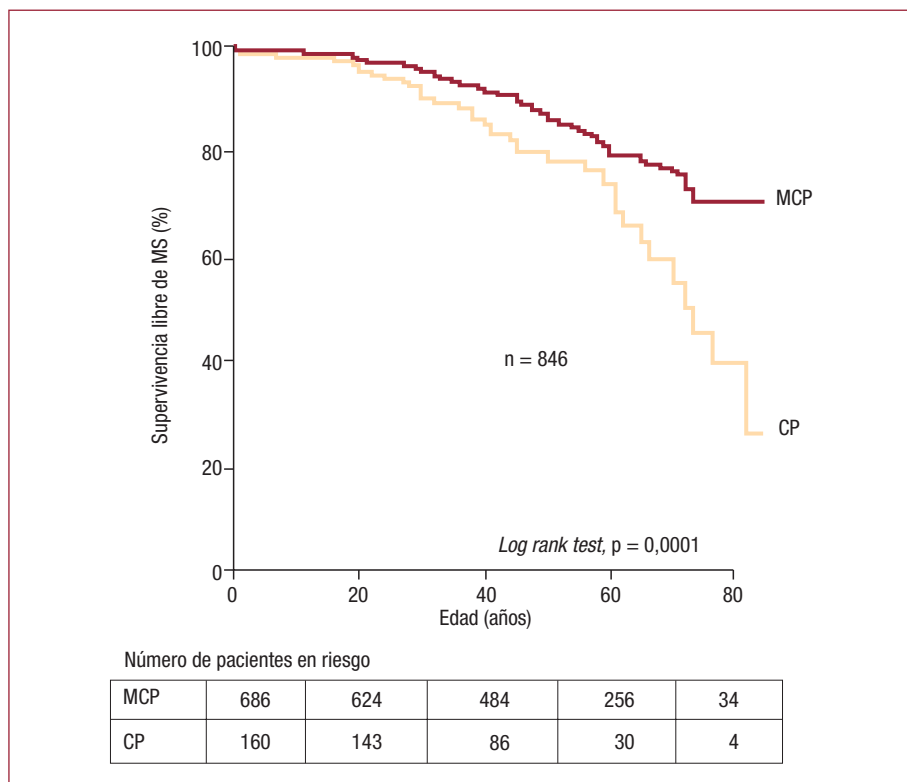


Fig. 2. Supervivencia libre de muerte súbita (MS) en familias con miocardiopatías (MCP) frente a familias con canalopatías (CP).

los cuales tomaban medicación para su afección cardiaca conocida. Sólo en 1 caso la medicación fue considerada la causa de la parada cardiaca en un paciente con SQTl.

Sexo y edad

El sexo varón se asoció significativamente a los casos de MS (111 [73%] varones frente a 41 [27%] mujeres; $p < 0,03$). Las medias de edad de los varones y las mujeres fueron similares (43 ± 19 frente a 41 ± 19 años, respectivamente; $p = 0,5$), sin diferencias en el tipo de afección y el sexo. Los casos de MS entre las mujeres se produjeron con más frecuencia, aunque de forma no significativa, durante el sueño (12 [29,3%] mujeres y 19 [11,1%] varones; $p = 0,09$), mientras que en varones lo fue durante el ejercicio/estrés/actividad cotidiana (59 [53,2%] frente a 16 [39%] respectivamente; $p = 0,1$).

Cuando se incluyó a todos los pacientes vivos valorados de la cohorte y los casos de MS, se evidenció una mayor mortalidad (MS) entre los varones que entre las mujeres ($p = 0,0001$) (fig. 1).

La edad se relacionó significativamente con las circunstancias de la MS; 10 (31,3%) de los 25 casos de MS relacionada con el ejercicio tenían entre 1 y 30 años ($p = 0,01$). Hubo una distribución similar de las circunstancias de la MS según la edad entre

varones y mujeres. La edad a la MS en los grupos de MCP y CP fue similar (tabla 1).

La edad a la MS en las familias con MCE fue algo inferior, aunque no significativamente, respecto a otras MCP ($p = 0,4$; media de edad, 27 ± 11 años para MCE, seguida de 40 ± 18 para MAVD, 43 ± 17 para MCH y 46 ± 24 para MCD). Hubo predominio del sexo varón en todas ellas, excepto en la MCE (el 75,9% para MCH, el 66,7% para MAVD, el 57,1% para MCD y el 33,3% para MCE). Las diferencias en los porcentajes de varones con MS entre los grupos con MCH y sin ella no alcanzaron significación estadística ($p = 0,08$).

Los casos de MS en familias con SQTl eran significativamente más jóvenes que en el SBr (25 ± 20 frente a 47 ± 19 años; $p = 0,01$) y la MCH ($p = 0,03$). Los varones predominaban tanto en el SBr (22 [78,6%]) como en el SQTl (7 [77,8%]).

Cuando se incluyó en el análisis a todos los pacientes vivos de la cohorte y los casos de MS, se evidenció una supervivencia disminuida en el grupo de CP respecto al grupo de MCP ($p = 0,0001$) (fig. 2). La MS tendía a ocurrir más precozmente en el SQTl que en otras cardiopatías hereditarias. Respecto a la MCD y la MCH, la curva de supervivencia del grupo de SBr se caracteriza por una pendiente más acentuada (fig. 3).

No hubo diferencias en la edad o el sexo respecto al grado de parentesco.

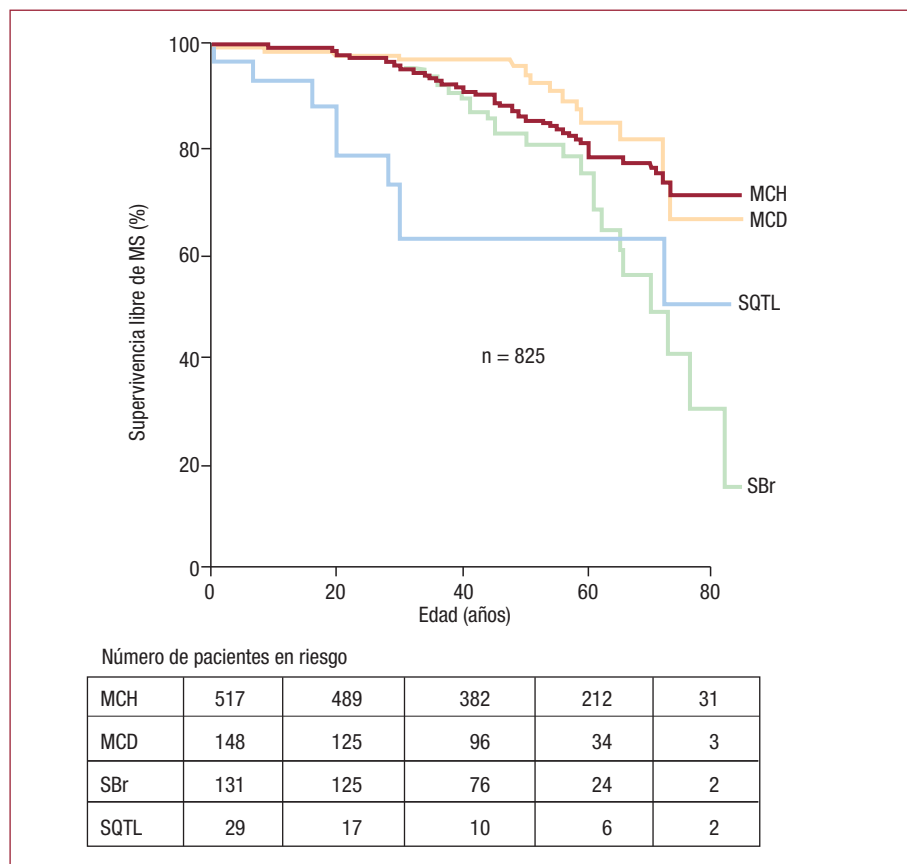


Fig. 3. Supervivencia libre de muerte súbita (MS) en familias con diferentes cardiopatías hereditarias. MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SBr: síndrome de Brugada; SQTl: síndrome del QT largo.

Características de la muerte súbita

Veintisiete (17,8%) MS ocurrieron durante el ejercicio/estrés, 49 (32,2%) en relación con actividades cotidianas, 26 (17,1%) en reposo y 31 (20,4%) durante el sueño (tabla 2). La MS tendió a ocurrir con más frecuencia durante el ejercicio/estrés/actividades cotidianas en la MCP (63 [61,2%]) que las CP (12 [41,4%]; $p = 0,057$).

Hubo 115 MS (edad, 43 ± 18 años; el 71,3% varones) en el grupo de MCP. La MS ocurrió durante el ejercicio en el 33% de los casos con MAVD, el 21% con MCD y el 16% con MCH, y no hubo ningún caso en el grupo de MCE (con MCH frente a sin MCH, $p = 0,5$). Hubo tendencia hacia un mayor porcentaje de varones dentro del grupo de MS relacionadas con ejercicio/estrés/actividades cotidianas (49 [67,1%] frente a 14 [46,7%]; $p = 0,053$), sin diferencias cuando el ejercicio se consideró de forma aislada ($p = 0,3$) (tabla 1).

Hubo 37 MS en el grupo de CP, 28 en familias con SBr y 9 en SQTl. La MS relacionada con el ejercicio fue más frecuente (no significativo), en el grupo de SQTl respecto al SBr (2 [22,2%] frente a 3 [10,7%]; $p = 0,6$). Un porcentaje importante de las muertes en el grupo de CP se produjo en reposo (34,3%). Destaca que ninguna de las MS de este

grupo se desencadenara con estrés emocional. Hubo 5 deportistas (2 SQTl, 3 SBr), con sólo 1 caso de MS relacionada con ejercicio (de una familia con SQTl).

Diez (37%) casos en el grupo de CP estaban en tratamiento en el momento de fallecer. En un único caso de SQTl la parada cardiaca se relacionó con el tratamiento. No fue posible conocer con exactitud el tipo de medicación y las dosis en todos los casos. Los familiares entrevistados no refirieron ningún signo o síntoma que indicara episodios febriles en ninguno de los 28 casos de MS del grupo de SBr. Destaca que 3 de las MS ocurrieron 1 semana después de una intervención quirúrgica (en 2, cirugía ortopédica y en 1, herniorrafia) en el grupo de SBr. Hubo 2 casos de MS relacionadas con el parto (1 portador obligado de una familia con SQTl y 1 caso en una familia con MCH).

Muerte súbita en deportistas

Veinte (13,2%) de los fallecidos eran deportistas (edad, 31 ± 15 años; 20 varones). En su mayoría fallecieron durante el ejercicio (10 [50%]), comparado con los no deportistas (15 [11,4%]; $p = 0,0002$); 4 durante actividades cotidianas, 3 en reposo y 2 durante el sueño. Los deportistas eran

TABLA 2. Circunstancias de la muerte súbita respecto al diagnóstico de cardiopatía en la familia

	MCH	MCD	MCE	MAVD	SBr	SQTL	Total
Familias evaluadas	297	76	12	12	83	13	493
Total de casos de MS	92 (60,5)	14 (9,2)	3 (2)	6 (3,9)	28 (18,4)	9 (5,9)	152 (100)
Circunstancias de la MS*							
Ejercicio	15 (16,3)	3 (21,4)		2 (33,3)	3 (10,7)	2 (22,2)	25 (16,4)
Estrés emocional	2 (2,2)						2 (1,6)
Actividades cotidianas	32 (34,8)	6 (42,9)	2 (66,7)	1 (16,7)	7 (25)		48 (31,6)
Reposo	15 (16,3)				8 (28,6)	3 (33,3)	26 (17,1)
Sueño	16 (17,4)	5 (35,7)	1 (33,3)	3 (50)	5 (17,9)	1 (11,1)	31 (20,4)
Parto	1 (1,1)					1 (11,1)	2 (1,3)
Otras	1 (1,1)					1 (11,1)	2 (1,3)
Desconocida	10 (10,9)				5 (17,9)	1 (11,1)	16 (10,5)

MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MCE: miocardiopatía espongiiforme aislada; MAVD: miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho; SBr: síndrome de Brugada; SQTL: síndrome de QT largo.

*Los porcentajes en circunstancias de la MS están calculados del número total de MS para cada patología (columnas).

Los datos expresan n (%).

significativamente más jóvenes (31 ± 15 frente a 44 ± 19 años; $p = 0,005$) y varones (20 [100%]; $p = 0,004$); 13 (65%) deportistas pertenecían a familias con MCH, 3 (15%) SBr, 2 (10%) SQTL y 2 (10%) MAVD.

Muerte súbita del lactante

Hubo 6 casos de MS del lactante que no estaban asociados con ninguna enfermedad en particular en la familia (2 MCH, 2 MCD, 1 SBr y 1 SQTL).

DISCUSIÓN

La información en la literatura relativa a las circunstancias de la MS está basada en los resultados de unos pocos centros de referencia (clínicos o forenses)^{5,11,20-23}. Éste es el primer trabajo que analiza el contexto de la MS en diferentes cardiopatías hereditarias evaluadas consecutivamente en un único centro.

Muerte súbita y sexo

Uno de los hallazgos inesperados de este estudio ha sido la asociación general entre la muerte súbita y el sexo. Estas afecciones se caracterizan por heredarse con patrón autosómico dominante, hecho que no explica el claro predominio del sexo masculino entre los casos de MS (75%:25%). El sexo masculino predominó en todas las enfermedades, desde MCP a CP. Las circunstancias y la distribución de edad de los casos de MS fueron similares en varones y mujeres. Es importante reseñar que los varones también predominaron sobre las mujeres entre los pacientes (vivos) evaluados en la consulta (63%:37%).

Este hallazgo contrasta con la falta de asociación encontrada en la MCH. Dos estudios recientes realizados con poblaciones amplias de pacientes con MCH, en los que se incluyó algo más a varones (59% y 60%) que mujeres, no encontraron asociación entre el sexo y la MS^{24,25}. En nuestro estudio, el 76% de las MS en familias con MCH fue de varones, que contrasta con el porcentaje de varones entre los pacientes (vivos) evaluados en la consulta en los últimos 5 años, que fue del 59%. El número de varones fallecidos de forma súbita excede el esperado según la distribución de sexos de nuestra población de pacientes con MCH ($p = 0,002$).

Hay pocos trabajos que analicen este aspecto en la MCD^{2,26,27}. En tres trabajos previos, con poblaciones amplias de pacientes con MCD, los varones predominaron sobre las mujeres (del 70%-78%). A pesar de esto, no se ha evidenciado una asociación entre el sexo y la MS en la MCD idiopática. De forma similar, en nuestro estudio los varones predominaron tanto entre los pacientes (vivos) como entre los casos de MS en familias con MCD (el 66 y el 57% respectivamente; $p = 0,5$).

A pesar de que el SBr se caracteriza por la herencia autosómica dominante, por razones desconocidas, la expresión de la enfermedad predomina en los varones¹¹. De forma similar, los varones predominaron tanto entre los pacientes (vivos) como entre los casos de MS en nuestro estudio (el 81 y el 79% respectivamente; $p = 0,8$).

Otros autores han publicado que ciertas formas de SQTL presentan un peor pronóstico en las mujeres^{6,10}. A pesar de que se dio una distribución equilibrada de ambos sexos en los pacientes (vivos) con SQTL (8 varones; 44%), los varones predominaron en los casos de MS en estas familias (8; 80%) ($p = 0,07$).

Muerte súbita, ejercicio físico y deportistas

Una parte importante de las MS (18%) en el presente estudio ocurrió en relación con el ejercicio físico. Este porcentaje claramente excede el tiempo esperado dedicado a la realización de actividad física diaria en esta población, con sólo un 13% de deportistas.

De forma similar a lo publicado por otros autores, la mayoría de los deportistas de nuestro estudio fallecieron durante la realización de ejercicio físico (50%)^{20,28-30}. Los no deportistas que fallecieron durante la realización de ejercicio fueron el 11%, similar al 9% publicado por Corrado et al²⁹ en un artículo reciente, realizado en una población amplia. En estudios previos se ha descrito un claro predominio de varones (10:1) en las MS de deportistas, que no se justifica completamente por la menor práctica deportiva de las mujeres^{28,29}. Todos los deportistas fallecidos de forma súbita en nuestra serie eran varones.

Desencadenantes de muerte súbita típicos y frecuentes

Se han descrito desencadenantes típicos asociados a MS en diferentes afecciones^{5,7,8,29}. En concordancia con estudios previos, la MS durante el ejercicio fue particularmente importante en la MAVD y el SQT1^{5,22}, mientras que en el SBr el mayor porcentaje de fallecimientos se produjo en reposo o durante el sueño. Se ha descrito que hasta el 68% de las MS en el SQT1 se producen durante el ejercicio físico, mientras que es infrecuente (< 5%) en el SQT2 y el SQT3⁵. La coexistencia de varios genotipos diferentes y el número reducido de casos del presente estudio podrían explicar el porcentaje intermedio de MS con el ejercicio de nuestra serie. No hemos encontrado una asociación clara entre la administración de fármacos y la MS, y probablemente se trate de un desencadenante infrecuente en nuestra población.

A diferencia de los estudios iniciales⁷, no hemos encontrado ningún episodio febril como posible desencadenante de la MS en familias con SBr. En un estudio en niños con diagnóstico de SBr, el desencadenante de los eventos arrítmicos fue la fiebre en un 45% de los casos⁸. La media de edad de los casos de MS en nuestra población fue de 47 años. La menor incidencia de episodios febriles en adultos podría explicar esta diferencia. El porcentaje de MS desencadenadas por ejercicio o producidas durante actividades cotidianas en familias con SBr de nuestra serie fue mayor del esperado.

En general, 1 de cada 3 MS ocurrió durante actividades cotidianas en ausencia de un desencadenante evidente. La MS tendía a ocurrir más durante

el ejercicio o las actividades cotidianas en las MCP y durante el reposo o el sueño en las CP.

Valor de la autopsia y la historia familiar de muerte súbita

Ciertas cardiopatías, como las CP, con frecuencia están infradiagnosticadas como causa de MS. Hay una discrepancia importante entre los hallazgos clínicos y los informes autópsicos²³. La exactitud de los certificados de defunción en estos casos puede ser tan baja como un 50%²³. Es esencial la realización de un estudio necrópsico exhaustivo, ya que estos resultados tienen implicaciones importantes para los familiares del fallecido. En el presente estudio, en el 23% de los casos la MS llevó al diagnóstico de la enfermedad y al estudio de los familiares de primer grado.

La cifra de necropsias negativas en la MS, incluso en manos expertas, puede ser tan elevada como un 20%^{23,29,31}. Recientemente se ha descrito un 40% de éxito en casos de necropsia negativa, utilizando un protocolo de estudio molecular que incluye genes que codifican canales iónicos, el receptor de rianodina y algunos genes desmosómicos y sarcoméricos seleccionados^{32,33}. Es necesario impulsar la investigación en este campo facilitando la realización de necropsias exhaustivas realizadas por expertos con la ayuda de la biología molecular.

El antecedente de MS en la familia aumenta el riesgo en los pacientes con MCH¹. El valor de la historia familiar en la estratificación del riesgo es menos claro y controvertido en otras enfermedades como la MAVD, la MCD, el SBr o el SQT^{2,4}. No obstante, los pacientes son evaluados de forma individualizada. Los clínicos consideran habitualmente los antecedentes familiares en la evaluación integral del riesgo, indicando tratamientos preventivos en casos de MS en un familiar cercano, especialmente si es múltiple.

Limitaciones

Sólo en un pequeño porcentaje de casos de MS (27%) sin diagnóstico previo se realizó un estudio anatomopatológico cardiaco, en parte como consecuencia de la falta de un protocolo de estudio en nuestra región y en parte por la presunción de que la causa de la muerte era la cardiopatía isquémica, en especial en pacientes de mayor edad y con comorbilidades. Algunas afecciones como las MCP y las CP con frecuencia están infradiagnosticadas^{23,33}. En nuestra serie, se realizó el estudio necrópsico con más frecuencia en los jóvenes. La mayoría de las MS ocurrieron antes del diagnóstico del primer afectado de MCP o CP en la familia. Destaca que el grupo de MS con diagnóstico definitivo de MCP o

CP era similar en edad, sexo y circunstancias de la muerte al grupo sin diagnóstico definitivo.

La información recabada en la entrevista a los pacientes y familiares fue en algunos casos incompleta (el contexto de la muerte fue desconocido en 16 [10,5%] y los detalles sobre la medicación el día del fallecimiento fueron difíciles de obtener). No obstante, el objetivo principal del trabajo se consiguió: prevalencia de la MS en las cardiopatías hereditarias, contexto de la MS en diferentes afecciones y asociación de la edad y el sexo con la MS.

CONCLUSIONES

La MS es frecuente en las cardiopatías hereditarias y supone un número importante de casos. Entre los casos de MS (independientemente del tipo de afección), los varones predominan claramente sobre las mujeres (3:1). La mayoría de las MS ocurrieron durante el ejercicio o la actividad cotidiana en las MCP y durante el reposo o el sueño en las CP. El porcentaje de MS relacionadas con el ejercicio (18%) es superior al esperado.

BIBLIOGRAFÍA

- Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2212-8.
- Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 2003;108:2883-91.
- Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108:3084-91.
- Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:396-403.
- 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.
- Moss AJ, Zareba W, Hall J, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2000;101:616-23.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
- Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation.* 2007;115:2042-8.
- Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2226-33.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
- Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577-83.
- Yarnoz MJ, Curtis AB. More reasons why men and women are not the same (gender differences in electrophysiology and arrhythmias). *Am J Cardiol.* 2008;101:1291-6.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841-2.
- McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart.* 1997;77:130-2.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation.* 1980;62:1054-61.
- Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firooz S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1445-50.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation.* 1990;82:507-13.
- Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation.* 2007;116:2325-45.
- Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2002;23:1648-54.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographics, and pathological profiles. *JAMA.* 1996;276:199-204.
- Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10:275-82.
- Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation.* 2003;108:3000-5.
- Tavora F, Crowder C, Kutys R, Burke A. Discrepancies in initial death certificate diagnoses in sudden unexpected out-of-hospital death: the role of cardiovascular autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17:178-82.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348:295-303.
- Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27:1933-41.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, et al. DEFINITE Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
- Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic

Gimeno JR et al. Características de la muerte súbita en las cardiopatías hereditarias

- relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:108-15.
28. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Non-traumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:641-7.
 29. 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.
 30. Basavarajaiah S, Shah A, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes. *Heart.* 2007;93:287-9.
 31. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart.* 2006;92:316-20.
 32. Tan HL, Hofman N, Van Langen IM, Van der Wal AC, Wilde AAM. Sudden unexplained death: Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation.* 2005;112:207-13.
 33. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J.* 2008;29:1670-80.