



Muerte súbita cardiaca con corazones estructuralmente normales*

Sudden Cardiac Death with Structurally Normal Hearts

Beatriz Aguilera Tapia

Patóloga del Servicio de Histopatología
Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses

Resumen

Cuando nos enfrentamos a casos de muerte súbita existen algunos, afortunadamente infrecuentes, en los que la autopsia convencional no permite dar un diagnóstico. Son casos que deben ser catalogados como muerte súbita cardiaca porque cuando la muerte es presenciada, son fulminantes.

La revisión del historial clínico nos pueden permitir descartar otras entidades que pueden ocasionar muerte súbita cardiaca con corazón normal como son la distrofia miotónica o enfermedad de Steinert y los síndromes de preexcitación como el síndrome de Wolf- Parkinson-White.

En el artículo se describen los síndromes arrítmicos que se han descrito hasta el momento y que pueden ayudar al médico forense en su estudio: entre ellos El síndrome del QT largo, el Síndrome del QT corto, el Síndrome de Brugada, la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica y la Fibrilación Ventricular Idiopática.

Palabras clave

Muerte súbita, síndromes de preexcitación, síndrome de QT largo, enfermedades cardiovasculares arritmogénicas.

Summary

When we are faced with cases of sudden death, there are some fortunately infrequent cases in which the conventional autopsy does not provide a diagnosis. These are cases which should be considered as sudden cardiac death because when death occurs, it is fulminating.

Study of the clinical history may allow us to discard other factors which may cause sudden cardiac death in a normal heart such as myotonic dystrophy or Steinert disease and preexcitation

Notas

(*) Conferencia del 19 octubre de 2006 enmarcada en el ciclo organizado por el Ateneo de Madrid y la Escuela de Medicina Legal de Madrid



syndromes such as Wolf-Parkinson-White syndrome.

In this article, the arrhythmic syndromes are mentioned which have been described to the present and which may assist the forensic physician in his/her study: including the long QT syndrome, the short QT syndrome, the Brugada syndrome, ventricular polymorphic catecholaminergic tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation.

Key Words

Sudden death, preexcitation syndromes, long QT syndrome, arrhythmogenic cardiovascular diseases.

Introducción

Cuando nos enfrentamos a casos de muerte súbita existen algunos, afortunadamente infrecuentes, en los que la autopsia convencional no permite dar un diagnóstico. Son casos que deben ser catalogados como muerte súbita cardíaca porque cuando la muerte es presenciada, son fulminantes. Estas muertes se producen debido a que se han desencadenado arritmias ventriculares en ausencia de alteraciones estructurales con los métodos habituales de diagnóstico.

El porcentaje de estos casos es muy variable según las diversas series de muerte súbita. Esta divergencia obedece a los diferentes rangos de edad contemplados y a los grupos estudiados. Hay series que consideran un amplio rango de edad y otras que se limitan a los menores de 30 o 35 años; referente a la población, algunas consideran todos los jóvenes y otras sólo aquellos que fallecen haciendo deporte. En España, Morentin y cols han demostrado que de una serie de muertes súbitas en jóvenes menores de 35 en Vizcaya, el grupo de las muertes inexplicadas representa el 18% y, recientemente, Manonelles y cols determinan que el 27,45 % de los jóvenes menores de 30 años que fallecen haciendo deporte, la causa de la muerte queda indeterminada tras una autopsia completa.

Para llegar al diagnóstico de muerte súbita inexplicada con corazón estructuralmente normal es necesario descartar una serie de otras causas de muerte súbita no cardíacas en las que pueden no observarse lesiones tras la autopsia macroscópica tales como las muertes de origen tóxico especialmente por sobredosis de fármacos, alcohol o drogas de abuso, las muertes por electrocución, la epilepsia, diabetes, el asma o anafilaxia. Conviene por ello recordar la necesidad de una autopsia completa (con estudio microscópico de todos los órganos, análisis químico-toxicológico y bioquímico de humor vítreo, etc) y una revisión de la historia clínica y de las circunstancias de la muerte antes de hablar de una «autopsia blanca». En el INT de Madrid antes de llegar a este diagnóstico, hacemos un estudio del sistema de conducción, que sólo excepcionalmente nos demuestra una patología.

En aquellos casos que el fallecimiento se produce asociado al deporte (se considera como tal la muerte súbita que ocurre durante el ejercicio físico o hasta una hora después de realizarlo), es fundamental investigar las condiciones en que se produce, como la intensidad y tiempo de duración del ejercicio y la temperatura ambiente para descartar una hipertermia. También el tipo de deporte y si ha existido posibilidad de un golpe sobre el tórax, donde deberíamos considerar la posibilidad de una commotio cordis.



La revisión del historial clínico nos pueden permitir descartar otras entidades que pueden ocasionar muerte súbita cardiaca con corazón normal como son la distrofia miotónica o enfermedad de Steinert y los síndromes de preexcitación como el síndrome de Wolf-Parkinson-White, donde existen vías de conducción anómalas que conducen el impulso directamente desde las aurículas a los ventrículos.

Una vez eliminadas todas estas posibilidades, es cuando recién nos debemos plantear que estamos frente a una muerte inexplicada por los métodos de estudio tradicionales, o a lo que se ha denominado una **muerte súbita cardiaca arrítmica en individuos con corazón estructuralmente normal** conocida en la literatura anglosajona como sudden arrhythmic death syndrome o con las siglas de SADS.

Los últimos avances en biología molecular han demostrado que se producen por alteraciones estructurales de los canales iónicos de ahí que se le conocen también como canalopatías o enfermedades de los canales iónicos.

Este término de «**canalopatías**», desarrollado a partir de 1995, engloba a varios síndromes y enfermedades que pueden producir arritmias ventriculares que se manifiestan por síncope y muerte súbita, y que tienen su origen en mutaciones de los genes que codifican las glicoproteínas embebidas en la membrana celular responsables del flujo de iones que modulan el gradiente eléctrico. El movimiento iónico a través de estos canales es el responsable de la formación del *potencial de acción transmembrana*. El potencial de acción de las fibras ventriculares tiene 5 fases :

1. **fase 0:** es la fase de despolarización rápida con la entrada de iones sodio a través de los canales de Na^+ .
2. **fase 1:** fase de repolarización temprana. Se produce la entrada de iones calcio a través de los canales correspondientes.
3. **fase 2:** fase de meseta donde se produce una salida lenta de iones potasio hacia el exterior de la célula a través de canales específicos para tal fin (I_{Kr})
4. **fase 3:** fase de repolarización rápida tardía donde el paso de los iones potasio está muy facilitado a través de otro de los canales de este ión (I_{Ks})
5. **fase 4:** fase de reposo

El orden con que se activan los distintos canales iónicos origina una corriente eléctrica y esta energía es la que origina la excitabilidad de los miocitos. El potencial de acción cardíaco requiere un balance iónico muy controlado, para prevenir la generación de arritmias. De ahí que no sorprenda que cuando alguno de estos canales funciona incorrectamente se puedan generar arritmias letales.

En la última década se ha producido un extraordinario avance en el descubrimiento de la arquitectura de cada uno de estos canales, el locus cromosómico de los correspondientes genes y las mutaciones responsables de las entidades que vamos a comentar. La alteración de la estructura de estos canales puede determinar ganancia o pérdida de función. Por otra parte, un mismo canal puede estar comprometido en distintas enfermedades, pero la mutación se produce en puntos distintos de su molécula.



Es importante que los forenses sepan que frente a un diagnóstico de muerte súbita inexplicada con corazón estructuralmente normal, nos vemos enfrentados a cuadros arrítmicos que pueden ser familiares y por lo tanto deben dar el oportuno consejo a la familia, que deben ser estudiados por cardiólogos expertos en arritmias, debido a que una característica más de estos cuadros arrítmicos, es que no siempre esta presente el patrón electrocardiográfico característico y debe ser provocado en un laboratorio de electrofisiología cardiaca.

En el estudio de familiares de SADS publicado por Behr, en el 22% encontraron patologías hereditarias, demostrando la importancia que tiene que se estudien a los familiares de los fallecidos, para que reciban el tratamiento y medidas preventivas oportunas.

Describiremos los síndromes arrítmicos que se han descrito hasta el momento:

Síndrome del QT largo

El síndrome del QT largo es el que se conoce desde hace más tiempo y por ello el más estudiado. Se caracteriza por alargamiento del intervalo QT en el ECG y a menudo se manifiesta por síncope, convulsiones, muerte súbita o muerte súbita abortada en forma espontánea o por desfibrilación. El hecho que aproximadamente el 10% presentan convulsiones hace que algunos casos hayan sido mal diagnosticados y tratados como epilepsia.

El diagnóstico se basa en la presencia de un intervalo QT corregido alargado ($QTc = QT/[RR]^{1/2}$) en el ECG con valor superior a 0,46 segundos. La arritmia patognomónica asociada a este síndrome es la taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsades de pointes* denominada así por presentar las puntas torcidas en el trazado electrocardiográfico, arritmia que es la determinante del síncope y que puede ir seguida de fibrilación ventricular que ocasiona la muerte súbita si no es abortada, ya sea en forma espontánea o mediante desfibrilación. A mayor prolongación del tiempo QT que indica la repolarización cardiaca, mayor probabilidad que aparezcan crisis de arritmias ventriculares. Las mujeres son más susceptibles a presentarla.

El síndrome de QT largo puede ser congénito (hereditario o esporádico) y adquirido. En todas sus formas las manifestaciones clínicas son semejantes.

A. Síndrome QT largo congénito o hereditario.

El síndrome QT largo congénito comprende un grupo de enfermedades cardiovasculares arritmogénicas, genéticamente determinadas, que resultan de la mutación de uno de los genes que codifican los canales iónicos o sus subunidades auxiliares.

Se estima que en Estados Unidos el síndrome QT largo ocasiona alrededor de 3000 muertes inesperadas en niños y jóvenes. También se ha estimado que en ausencia de tratamiento entre el 6-13% de los afectados morirán súbitamente antes de los 40 años de edad y que un tercio de las muertes súbitas inexplicadas pueden ser atribuidas a este síndrome.

Las formas hereditarias más conocidas son el síndrome de Romano-Ward y el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, pero existen otros dos síndromes mucho más infrecuentes aún, que han sido caracterizados genéticamente en los últimos años:

— El **síndrome de Romano Ward** se describió a principio de los años 60, se hereda con carácter autosómico



dominante, de manera que teóricamente todos los portadores del gen tendrán manifestaciones clínicas, y la posibilidad de transmitir el defecto genético a su descendencia será del 50%. Sin embargo se ha visto que la penetrancia es baja y que puede haber portadores asintomáticos. La incidencia estimada de este síndrome es de 1/10.000 personas.

— El **síndrome de Jervell-Lange-Nielsen** también conocido como síndrome cardio-auditivo, fue descrito en 1957 en una familia noruega donde 4 de los 6 hijos presentaban QT largo, sordera y síncope recurrente. Tres de ellos fallecieron súbitamente. Es muy infrecuente (1-6 casos / millón habitantes) y se transmite de forma autosómica recesiva la afectación del oído que es bilateral y sensorial y, en forma autosómica dominante con baja penetrancia la afectación cardíaca. Estos pacientes presentan más eventos arrítmicos comparados con los afectados por síndrome de Romano-Ward, con una mortalidad del 35% a pesar del tratamiento con beta-bloqueantes.

— El **síndrome de Andersen**, no se asocia a muerte súbita. Tiene la peculiaridad que afecta tanto al músculo cardíaco como al esquelético y se manifiesta por arritmias ventriculares y parálisis periódica.

— El **síndrome de Timothy**, que es el último descrito, que corresponde al LQT8, tiene afectación multisistémica y, además de la prolongación del tiempo QT, se manifiesta por cardiopatías congénitas, sindactilia, inmuno deficiencia, hipoglicemia intermitente, alteración del desarrollo y autismo. Se caracteriza por presentar un tiempo QT muy prolongado >600 ms.

Genética. En 1991 se describió la primera mutación localizada en el cromosoma 11 y que comprometía la función de uno de los canales de potasio (el I_{Ks}) responsable de la fase 3 del potencial de acción. Al ser la primera mutación descrita se le denominó LQT1 y en forma sucesiva se fueron agregando las nuevas mutaciones descubiertas hasta las ocho actuales que se describe a continuación:

— LQT1. El síndrome de QT largo tipo 1, se produce por mutación la subunidad alfa del gen $KCNQ1$ que codifica al canal I_{Ks} que interviene en la fase 3 de repolarización rápida tardía. Hasta la fecha se han descrito más de 179 mutaciones de este gen, la mayoría de tipo «missense», que se manifiesta por disminución de la corriente de K al exterior del miocito, lo que hace que el canal permanezca abierto por más tiempo y se retrase la repolarización, de ahí que se prolongue el tiempo QT. Este canal de potasio tiene otro componente, la subunidad β , codificada por el gen $minK$ o $KCNE1$ y las mutaciones en este gen dan lugar al QT largo tipo 5. Se han visto mutaciones en estos dos genes tanto en el síndrome de Romano-Ward como en el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.

— LQT 2 se produce por mutaciones del gen $HERG$ que alteran el canal I_{Kr} , responsable de la fase 2 de la repolarización. Estas mutaciones que desactivan el canal de



potasio y hacen que se cierra más rápido, son las segundas en frecuencia y hasta la fecha hay descrita más de 198 mutaciones distintas.

— LQT3 afecta al gen del canal del sodio llamado SCN5A, con ganancia de función de este canal y se caracteriza por producir muerte súbita en reposo o durante el sueño.

— LQT4 se produce por mutaciones del gen de la ankirina-B, que es una proteína que ancla los iones Na y el Ca a la ATPasa, determinando su fallo un aumento del calcio intracelular. Hasta el momento hay descritas 5 mutaciones.

— LQT5 se produce por mutación del gen minK que constituye la subunidad beta del LQT1 y regula la corriente Ks.

— LQT6 se produce por mutación en el gen MiRP1. Su producto KCNE2 ensambla las unidades alfa y beta del HERG y regula la corriente I_{Kr}.

— LQT7 se produce por mutación del gen KCNJ2 que actúa en las corrientes de potasio al final de la fase 4 de repolarización.

— LQT8 cuya alteración recién se ha descubierto en el 2005, se produce por una mutación del gen CACNA1C que produce la casi completa inactivación del canal del calcio.

En la [tabla 1](#) se resumen los 8 tipos de QT largo descritos hasta el momento y la mutación responsable de cada uno de ellos.

En la exhaustiva revisión del síndrome QT largo recientemente hecha por Modell y Lehmann, según el Grupo de Trabajo sobre Arritmias, además de los 8 mayores genotipos (LQT1-LQT8), ya se han descrito 471 mutaciones y 124 polimorfismos, lo que entraña una gran complejidad para el diagnóstico genético, aunque más del 75% de los síndrome QT largo corresponden a los subtipos LQT1, LQT2 y LQT3.

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

Basado en el estudio de 670 pacientes del Registro Internacional de LQTS, los desencadenantes de los episodios de arritmia varían según el tipo entre los tres LQTS más frecuentes. Así, en el LQT1 están asociadas en un 62% al ejercicio, especialmente la natación. En el LQT2, en un 43% están asociadas al stress (miedo, cólera) y los estímulos sonoros como el ruido del teléfono, del despertador o de una alarma. En el LQT3 las crisis arrítmicas se desencadenan en un 39% durante el sueño y el reposo (Schwartz 2001).

Priori y cols. en 2003 realizaron un estudio de 193 familias con 647 miembros afectados del Registro Internacional de pacientes con QT largo y establecie-



ron la probabilidad de síncope, parada cardíaca o muerte súbita antes de los 40 años teniendo en cuenta 3 variables (medida del QTc, el genotipo y el sexo). Observaron que el mayor riesgo con una probabilidad >50% se encontraba en aquellos pacientes con QTc >550 ms, LQT1, LQT2, y varones con LQT3. °

Síndrome del QT largo y síndrome de muerte súbita del lactante esta alteración del ritmo cardíaco podría ser la expresión inmadurez en el desarrollo del sistema nervioso simpático, que no finaliza hasta los 6 meses de vida. Un aumento súbito en la actividad simpática podría desencadenar arritmias letales en estos corazones eléctricamente inestables. Mediante estudio ECG en la primera semana de vida en miles de recién nacidos italianos, Schwartz en 1998, demostró que aquellos que tenían un tiempo QT más prolongado en su seguimiento tenían mayor riesgo de muerte súbita siendo lactantes.

Sumersión y síndrome de QT largo. Como hemos comentado previamente, uno de los desencadenantes de *torsades de pointes* en pacientes con QT largo es el ejercicio. En el trabajo de Schwarts y cols (2001), en el 33% de los LQT1 el factor desencadenante fue la natación. Diversos estudios se han realizado en este sentido. Ackerman demostró un QT largo como responsable de la casi sumersión de un niño de 10 años. En el ECG realizado durante las maniobras de RCP se observó *torsades de pointes* que remitió con desfibrilación. Durante su ingreso se detecta alargamiento del QTc al ECG y además presenta un nuevo episodio de taquicardia ventricular. Se realizó un estudio de miembros de 4 generaciones de su familia y encontraron que 13/32 presentaban un QTc alargado al ECG. De ellos 5 tenían antecedentes de síncope los 8 restantes eran asintomáticos.

En 1999, este mismo grupo estudia el caso de una mujer de 19 años que falleció a los 12 días de ser rescatada del fondo de una piscina de escasa profundidad (sumersión abortada). Durante su estancia hospitalaria presentó QT largo en el ECG e inestabilidad eléctrica. El estudio genético realizado en tejidos autópsicos demostró una nueva mutación en el gen KVLQT1 que también se detectó en su madre, abuela y una hermana lo que permitió dar el consejo genético y asesoramiento sobre el riesgo de muerte súbita asociada a la natación y otros ejercicios físicos.

En un trabajo más reciente Choi y cols del mismo grupo de la Clínica Mayo, investigan la frecuencia de sumersiones o casi sumersión en una serie de casos remitidos para análisis genético por sospecha de QT largo. En 43 de 388 (11%) existía este antecedente. En el 85% se encuentran mutaciones del gen KCNQ1 (LQT1) y en el 6% hay un LQT2. Además en un 21% encuentran mutaciones en el gen de la rianodina (responsable de la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica) arritmia que también está desencadenada por el stress y el ejercicio físico. Los autores especulan que el efecto combinado del ejercicio, apnea voluntaria, exposición al agua fría e inmersión de la cara aumentan la actividad simpática y parasimpática a través de la activación del «dive reflex», lo que puede precipitar las arritmias ventriculares en sujetos con LQT1. Lunetta y cols en 2002 presentan el caso de una mujer que apareció muerta en la bañera y que, dados los antecedentes de intentos de suicidio previos había sido clasificada como sumersión suicida. Con estudio genético demuestran una mutación de un gen determinante del QT largo y lo correlacionan con un ECG previo que presentaba un QTc de 492 y 468 ms, con lo que postulan que podría haberse tratado de una muerte natural.

En 2003, estos mismos autores realizaron un análisis molecular retrospectivo en 165 cuerpos encontrados en el agua, obteniendo mutación sólo en uno de los casos por lo que estimaron que la prevalencia de LQT entre cuerpos



encontrados en el agua podía ser de 1-2%; el caso positivo correspondió a la mujer anteriormente descrita.

En resumen, frente a la sumersión de una persona, especialmente si se trata de niños o adolescente que saben nadar, si se ha descartado un accidente, es importante determinar si fallece ahogado o se sumerge por muerte súbita cardiaca cuya etiología más probable según nuestra experiencia es una miocardiitis asintomática. Pero si el examen histológico es negativo, debemos pensar en un síndrome arrítmico.

Síndrome QT largo y episodios arrítmicos o muerte súbita durante el período de post parto. En las mujeres portadores de este síndrome, el período de postparto es de mayor riesgo porque aumenta la susceptibilidad para desarrollar arritmias cardiacas. Recientemente Khostseth y cols, de los 260 casos de mujeres con síndrome QT largo remitidos a la clínica Mayo para su estudio genético (edad media de 23 años), determinan que el 3,6 % presentó síncope, muerte súbita o muerte súbita abortada post-parto. El 94% tenía un LQT2 y sólo 1 resultó LQT1 al estudio genético, refrendando nuevamente la importancia de hacer la correlación fenotipo-genotipo.

Es fundamental tener in mente este concepto, especialmente cuando se ha interpuesto una denuncia por mala práctica médica. Si bien la mayoría de las muertes súbitas que hemos observado en el postparto se deben a tromboembolismo pulmonar, disección de aorta o de una coronaria, en algún la muerte quedó como inexplicada tras el estudio convencional.

| Tipos QT largo | | | | | |
|-------------------------|-------|--------------------------|----------|------------|------------|
| Mutación responsable | | | | | |
| Autor | Locus | Localización cromosómica | Gen | Producto | Enfermedad |
| Keating y cols. (1991) | LQT1 | 11p15.5 | KCNQ11 | IKs | RW & JLN |
| Jiang y cols. (1994) | LQT2 | 7q35-36 | HERG | IKr | RW |
| Jiang y cols. (1994) | LQT3 | 3p21-24 | SCN5A | canal Na+ | RW |
| Mohler y cols. (2003) | LQT4 | | AnkyrinB | canalNa/Ca | |
| Vatta y Towbin (2000) | LQT5 | 21q22 (minK) | KCNE1 | IKs | RW & JNL |
| Vatta y Towbin (2000) | LQT6 | 21q22 (MiRP1) | KCNE2 | IKr | RW |
| Tristani-Firouzi (2002) | LQT7 | 17q23 | KCNJ2 | IK1 | S.Andersen |
| Splawski Timothy(2005) | LQT8 | 12p13.3 | CACNAIC | ICaL | S. Timothy |

B. Síndrome de QT largo adquirido

El síndrome del QT largo adquirido o secundario puede aparecer en diversas circunstancias incluidos tratamiento farmacológico, uso de drogas de abuso o alcohol, a trastornos electrolíticos, especialmente la hipokalemia, en ano-



rexia nerviosa y a otras enfermedades como el feocromocitoma, hemorragia subaracnoidea o hipertiroidismo.

Numerosos fármacos pueden alargar el QT con riesgo de muerte súbita por bloqueo de los canales de potasio, especialmente el IKr aunque también se ha visto bloqueo del canal del sodio por cisapride. En algunos casos se han descrito mutaciones silentes que se han manifestado al asociarse alguno de estos fármacos. Esto explicaría porqué algunos pacientes manifiestan efectos adversos y otros no. Las interacciones farmacológicas, el sexo femenino, la isquemia y la bradicardia, la hipokalemia o la hipomagnesemia, favorecen la aparición de un QT largo adquirido.

Los fármacos pueden alargar el tiempo QT por dos mecanismos. Por el uso combinado de dos fármacos que alargan el Q o por el tratamiento simultáneo con fármacos que interfieren en su metabolismo hepático a nivel del citocromo P-450.

Son más de 100 los fármacos que hasta el momento se han descrito que pueden alargar el tiempo QT y eventualmente desencadenar crisis de torsades de pointes. Incluyen antibióticos como la eritromicina, antifúngicos como el fluconazol y antiarrítmicos como la flecainida. Prácticamente todos los antidepresivos incluidos los tricíclicos, la sertralina, fluoxetina. También el litio y los antipsicóticos. En www.torsades.org se publica la lista actualizada de medicamentos que producen un QT alargado, así como los medicamentos que tienen contraindicados los pacientes con síndrome QT congénito.

En nuestra experiencia, existen algunos casos, generalmente femeninos y en la edad media de la vida, en los que no se encuentra patología determinante del fallecimiento en los que se detectan antidepresivos en rango terapéutico.

Por otra parte, hay trabajos que han demostrado que con el uso de antimicóticos, aún en dosis no elevadas y especialmente en los primeros días de tratamiento, se aumenta el riesgo de muerte súbita cardíaca.

QT largo y consumo de drogas de abuso. Además del efecto sobre el tiempo QT de algunos fármacos se ha visto que tanto la metadona como la cocaína pueden provocar arritmias ventriculares por bloqueo de los canales iónicos.

Metadona. En un trabajo reciente Maremmani y cols. demuestran que en pacientes en tratamiento prolongado con metadona por más de 6 meses y sin otro fármaco asociado, el 83% presentaba un tiempo QT corregido mayor que el valor de referencia correspondiente para el mismo sexo y edad. Sólo en 2/83 casos estudiados este valor fue superior a 500 ms. Demostraron que no existía correlación entre la dosis de metadona utilizada y el tiempo QT.

Sánchez-Hernández y cols. describen a 4 pacientes en tratamiento con metadona que ingresan en urgencias por episodios sincopales y en los que se detectó un LQT con episodios de taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsades de pointes* que evolucionó a FV en dos de ellos, probablemente por la coexistencia del uso de antiretrovirales y de hipokalemia.

En el INTCC de Madrid, hemos recibido varios casos de muerte súbita en personas jóvenes o de edad media en tratamiento sustitutorio con metadona, en los cuales no se encontró una patología que explicara el fallecimiento, por lo que es factible pensar que su causa sea esta arritmia cardíaca.

Cocaína. Esta sustancia bloquea diferentes canales iónicos dependiendo de



la dosis. En consumo recreacional, bloquea el canal IKr y se manifiesta con bradicardia que puede degenerar en torsades de pointes. Pacientes con formas subclínicas de LQT1 o LQT2 o Síndrome de Brugada pueden desarrollar muerte súbita aunque la cantidad de cocaína consumida haya sido escasa.

Síndrome de QT corto

Se trata de una nueva enfermedad descrita por Gusk en el año 2000 que se diagnostica cuando existe un QT < 330 ms, asociado con un trazado electrocardiográfico muy peculiar, con ondas T muy picudas. Clínicamente se caracteriza por fibrilación ventricular inducible en estudios electrofisiológicos o fibrilación auricular paroxística. En 2003 Gaita estudia dos familias afectadas y recalca la alta incidencia de muerte súbita en ellas. Suele manifestarse a edades muy tempranas y se ha asociado a muertes súbitas neonatales y a muertes súbitas de lactantes. Puede presentarse de forma esporádica o familiar.

Genética. Recientemente se han descrito mutaciones en 3 de los genes que codifican los canales de potasio: *HCNH₂*, *KCNQ₁* y *KCNJ₂*. Estas mutaciones dan lugar a un aumento de función de los canales de potasio afectados de manera que la repolarización se acorta. Esto determina que pueda ser tratado con alguno de los antiarrítmicos que prolongan el tiempo QT o con quinidina.

Síndrome de Brugada

Este síndrome descritos por los hermanos Brugada en 1992, se caracteriza por episodios de síncope y muerte súbita, en corazones estructuralmente normales, en donde el ECG presenta patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3. Clínicamente se manifiesta por la aparición de episodios de taquicardia ventricular polimórfica rápida en pacientes con el ECG típico que pueden causar síncope, si terminan espontáneamente, o muerte súbita arrítmica cuando persisten y no son terminadas con desfibrilación. Las arritmias pueden ser desencadenadas por el alcohol, el stress y asociado a fiebre, quizás por la sensibilidad de los canales de sodio a la temperatura.

Hay pacientes asintomáticos donde el síndrome se descubre en un ECG casual o por muerte súbita de un familiar y casos que debutan con síncope o fibrilación ventricular. El pronóstico es malo, con una mortalidad del 40%. Un tercio de los sujetos diagnosticados de forma casual desarrollan un episodio de fibrilación ventricular en los dos años siguientes, aunque los asintomáticos tienen menor riesgo de muerte súbita. Se estima que del 4-12% de las muertes súbitas e inesperadas, sobre todo en jóvenes, pueden ser debidas a este síndrome.

Debido a que el trazado ECG característico no siempre está presente, se administran antiarrítmicos como la ajmalina, para desenmascarar las alteraciones ECG. El tratamiento de elección y que da buenos resultados para la prevención de la muerte súbita es la colocación de un desfibrilador implantable.

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



Se produce por mutaciones del gen del canal del sodio SCN5A, el mismo gen responsable del LQT3, pero en otros puntos, que produce una inactivación rápida del canal. Hay casos diagnosticados de síndrome de Brugada en los que no se ha encontrado ninguna mutación en este gen; Priori en 2002 obtuvo mutación en sólo 28/130 casos (22%), demostrando la heterogeneidad genética de este síndrome.

Hasta el momento se ha demostrado que la alteración del gen del canal de sodio en distintas zonas de su molécula, produce tres cuadros clínicos diversos: El síndrome QT largo 3, el síndrome de Brugada y la enfermedad de la conducción cardiaca progresiva o de enfermedad de Lenegre-Lev que a diferencias de las dos anteriores es mucho más frecuente y se caracteriza por un enlentecimiento progresivo y asociado a la edad de la conducción cardiaca a través del sistema His-Purkinje que se manifiesta por bloqueos de ramas o completos y prolongación del tiempo PR.

También hay evidencias que las mutaciones de este canal características del S. de Brugada, pueden ocasionar muerte súbita en el lactante

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Se trata de una arritmia caracterizada por taquicardia ventricular bidireccional inducida por el estrés físico y emocional, que afecta a niños y adolescentes, en ausencia de patología estructural y de prolongación del intervalo QT en el ECG, que puede degenerar en parada cardiaca y muerte súbita. Es una arritmia altamente reproducible y en un tercio de los casos existe historia familiar de muerte súbita precoz o de síncope sumersión en agua al igual que el QT largo. Tiene una herencia autosómica dominante, con una tasa de mortalidad estimada a los 30 años del 30%.

Es característica de esta entidad la familia publicada por Myriantsefs y cols, en la que tres hermanos asintomáticos sufren fallecimiento precoz: dos hermanas a los 12 y 16 años mientras competían en natación y en una carrera respectivamente, y del hermano de 19 años, que fallece súbitamente tras un accidente leve, conduciendo sin licencia un coche robado, en ausencia de lesiones traumáticas. En los tres casos en la autopsia había ausencia de lesiones estructurales que explicaran el fallecimiento súbito y presenciado de estos jóvenes. Estudiada la familia por el cardiólogo, encontró que una hermana de 19 años y la madre tenían antecedentes de síncope y ausencia de alteraciones al ECG de reposo o de anomalía estructural con el ecocardiograma. Sin embargo, al someterlas a un ECG de estrés, desarrollaron una taquicardia ventricular polimórfica.

Genética. Recientemente se han identificado mutaciones en el gen hRyR2 que codifica el receptor de la rianodina cardiaca, cuyo locus está en el cromosoma 1 (1q42-q43). El receptor de la rianodina juega un papel fundamental en la regulación de los flujos intracelulares de calcio y en la unión excitación-contracción, ya que el ión calcio se une a la Troponina C e inicia el proceso de contracción de la sarcómera.

Fibrilación ventricular idiopática

Se mantiene este término para aquellos casos en los que la fibrilación aparece en ausencia de enfermedad cardiaca estructural y de otras causas identificables de FV como son la cardiotoxicidad, alteraciones electrolíticas o predisposición hereditaria, constituyendo por lo tanto un diagnóstico de exclusión.



Comentario final

El extraordinario avance de la biología molecular está permitiendo en el territorio de las enfermedades cardiovasculares, un mejor conocimiento de los mecanismos básicos que las producen y con ello un diagnóstico y tratamiento más adecuado.

Estos avances en el diagnóstico molecular de las enfermedades cardiovasculares, ya se están aplicando para resolver casos de índole forense en algunos países europeos y en Norteamérica. Es lo que Ackermann en 2001 denominó «**autopsia molecular**». Con este término indica que se requiere de estudios de biología molecular sobre tejidos autópsicos, para llegar al diagnóstico de la causa de muerte.

Este tipo de estudios tiene todavía importantes limitaciones especialmente porque se trata de técnicas muy caras y que requieren de mucho tiempo para su realización debido a la gran cantidad de mutaciones que se deben investigar. De ahí que de momento solo están al alcance de unos pocos laboratorios en el mundo y que sepamos, de ninguno en España. Esperamos que en un corto plazo los métodos diagnóstico sean más alcanzables para los laboratorios forenses.

La medicina forense al igual que otras especialidades médicas debería incorporar estas técnicas moleculares para una más correcta solución de los casos. Sin embargo, ya que hasta el momento carecemos de estas técnicas, no hay que olvidar que enfrentados con un caso muerte súbita en la que la autopsia macroscópica no demuestra lesión, la realización de un estudio histológico completo y de análisis complementarios, junto a la revisión de la historia clínica y de los antecedentes personales y familiares, continúan siendo una herramienta válida para determinar la causa en muchas de estas muertes súbitas inexplicadas.

Cuando el médico forense se enfrente con el diagnóstico de «muerte súbita con corazón estructuralmente normal», debe saber que podemos estar frente a un caso de síndrome arrítmico familiar y debe dar el oportuno consejo a la familia. Así los familiares que sean diagnosticados pueden tomar medidas preventivas y evitar riesgos conocidos que desencadenan crisis de arritmia, como es el deporte competitivo. Tomando estas medidas tratamos de evitar otras muertes precoces e inesperadas, que tanto dolor ocasionan entre los familiares y amigos.

Bibliografía

1. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel disease of the heart. *Mayo Clin Proc* 1998;73:250-269.
2. Ackerman MJ, Porter CJ. Identification of a family with inherited Long QT syndrome after a pediatric near-drowning. *Pediatrics* 1998b;101:306-308.
3. Ackerman MJ, Tester D, Porter CJ, Edwards WD. Molecular diagnosis of the inherited Long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med* 1999;341:1121-1125.
4. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ y cols. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264-2269.
5. Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am J Forensic Med Pathol* 2001b;22:105-111.



6. Aguilera B, Suárez-Mier MP. Muerte súbita cardiaca. E J Autopsy 2003;1:21-34.
7. Aguilera B, Suárez-Mier MP. Muerte súbita inexplicada. En busca de la autopsia molecular. Rev Esp Patol 2004;37:35-44.
8. Bauman JL y cols. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2002;7:195-202.
9. Behr E, Wood DA, Wright M y cols. Cardiological assessment of first- degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. Lancet 2003;362:1457-1459.
10. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicentric report. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-1396.
11. Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. Rev Esp Cardiol 2000;53:275-285.
12. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine. Short QT syndrome. CMAJ 2005;173:1349-1354.
13. Choi G, Ackerman MJ y cols. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. Circulation 2004;110:2119-2124.
14. Cohle SD, Sampson B. The negative autopsy: sudden cardiac death or others ? Cardiovasc Pathol 2001;10:219-222.
15. Eckart R. y cols. Sudden death in Young Adults: A 25-year Review of Autopsies in Military Recruits. Annals of Internal Medicine 2004;141:829-834.
16. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F y cols. Short Qt syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation 2003;108:965-97..
17. Garson A Jr y cols. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. Circulation 1993; 89:1866-1872.
18. García Fernández J, Basterra N, Martínez Basterra J y cols. Muerte súbita en un corazón normal. Fibrilación ventricular idiopática. Revisión de la literatura a propósito de un caso. Anales Sis San Navarra 2003;26:125-127.
17. Gussak I, Brugada P, Brugada J y cols. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome. Cardiology 2000;94:99-102.
18. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W y cols. Clinical Course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17: 1161-1168.
19. Koehler SA, Shakir A y cols. Cardiac concussion. Definition, differential diagnosis, and cases presentation and the legal ramification of a misdiagnosis. Am J Foren Med Pathol 2004;25:205-208.
20. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, et al. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome Heart Rhythm 2004;1:65-6.
21. Liu B y cols. Drug and the QT interval. Caveat doctor. N Eng J Med 2004;9:1053-1056.
22. Lunetta P, Levo A y cols. Death in bathtub revised with molecular genetics: a victim with



- suicidal traits and a LQT gene mutation. *Forensic Sci Int* 2002;130:122-124.
23. Lunetta P, Levo A y cols. Molecular screening of selected long QT syndrome (LQTS) mutations in 165 consecutive bodies found in water. *Int J Leg Med* 2003;117:115-117.
 24. Manonelles P, Aguilera B, Boraita A, Pons de Beristain C y Suarez P. Estudio de la Muerte súbita en deportistas españoles. *Investigación Cardiovascular* 2006;9:55-73 (MAPFRE).
 25. Maremmeni I, Paccini M, Cesaron C, Lovrecic M y cols. QTc interval prolongation in patients on long-term Methadone maintenance Therapy. *European Addiction Research* 2005;11:44-49.
 26. Modell SM, Lehmann M. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: A Huge review. *Genet Med* 2006;8:143-155.
 27. Morentin B, Suarez-Mier MP, Audicana C, Aguilera B, Garamendi PM y Elexpe X. Incidencia y causas de muerte súbita en menores de 36 años. *Med Clin (Barc)* 2001;116:281-285.
 28. Oliva y cols. Molecular autopsy of sudden cardiac death (SCD). The challenge of forensic pathologist to the complexity of genomics. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26:369.
 29. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, y cols. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
 30. Priori SG, Napolitano, Gasparini M y cols. Natural history of Brugada syndrome. *Circulation* 2002;105:1342-47.
 31. Priori SG y cols. Risk stratification in the Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
 32. Roberts R, Brugada R. Genetics and Arrhythmias. *Annu Rev Med* 2003;54:257-267.
 33. Straus S, Bleumink G; Dieleman JP y cols. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004;164:1293-1297.
 34. Sánchez Hernández AM y cols. Torsade de pointes durante el tratamiento con metadona. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1230-1232.
 35. Schwartz PJ y cols. Prolongation of the QT Interval and the Sudden Infant Death Syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-1714.
 36. Schwartz PJ y cols. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the Long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7.
 37. Schwartz PJ y cols. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001a;358:1342-1343.
 38. Schwartz PJ, Priori S y cols. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
 39. Schwartz PJ y cols. Stillbirths, Sudden Infant Deaths, and Long-QT syndrome. Puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together. *Circulation* 2004;109:2930-2932.
 40. Splavski I, Timothy KW, Decher N y cols. Severe arrhythmia disorders caused by cardiac



L-type calcium channel mutation. Proc Nat Acad Sci Usa 2005;107:8089-8096

41. Suárez-Mier MP, Aguilera B. Causas de muerte súbita asociada al deporte en España. Rev Esp Cardiol 2002 ;55:347-358.
42. Towbin JA, Wang Z, Li H. Genotype and severity of long QT syndrome. Drug Metab Dispos 2001;29: 574- 579.
43. Virmani R, Burke A, Frab A, Atkinson J. Cardiomyopathy. En: Cardiovascular Pathology, Saunders company, Philadelphia, 2001, 179-230.