

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Registro de base poblacional de pacientes con cardiopatías hereditarias y paro cardíaco reanimado



Cynthia Rucinski, MD,<sup>a,b,c</sup> Annika Winbo, MBBS, PHD,<sup>a,c,d</sup> Luciana Marcondes, MB CHB,<sup>a,c</sup> Nikki Earle, PHD,<sup>a,c</sup> Martin Stiles, MB CHB, PHD,<sup>c,e</sup> Rachael Stiles, PGDIPNURSE, RN,<sup>c,e</sup> Darren Hooks, MB CHB, PHD,<sup>c,f</sup> Kate Neas, MB CHB,<sup>c,g</sup> Ian Hayes, MB CHB,<sup>c,g</sup> Jackie Crawford, NZCS,<sup>a,c</sup> Andrew Martin, MB CHB,<sup>c,h</sup> Jonathan R. Skinner, MB CHB, MD<sup>a,c,i</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** No se conoce la proporción relativa de casos en los que se produce un paro cardíaco súbito reanimado (PCSR) en cada una de las cardiopatías hereditarias (CPH)

**OBJETIVOS** Este estudio describe el perfil de los pacientes con CPH que presentaron un PCSR; los datos de esos pacientes se obtuvieron del registro nacional *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* (CIDRNZ).

**MÉTODOS** Se recopilaron los datos de los probandos del CIDRNZ que presentaron un PCSR (2002 a 2018).

**RESULTADOS** Se identificó una CPH en 115 (51%) de los 225 casos de PCSR: síndrome de QT largo (SQTL) (n = 48 [42%]), miocardiopatía hipertrófica (MCH) (n = 28 [24%]), síndrome de Brugada (SBr) (n = 16 [14%]), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) (n = 9 [8%]), miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) (n = 9 [8%]) y miocardiopatía dilatada (n = 5 [4%]). Un total de 71 (62%) de los 115 pacientes eran varones. En el conjunto de los 725 probandos del CIDRNZ con una CPH, la proporción de los que presentaron un PCSR fue la siguiente: TVPC, 9 (53%) de 17; SBr, 16 (33%) de 49; MAVD, 9 (25%) de 36; SQTL, 48 (20%) de 238; miocardiopatía dilatada, 5 (9%) de 58; y MCH, 28 (8%) de 354. La actividad que estaban realizando cuando se produjo el PCSR (actividad incidente) fue la siguiente: actividades cotidianas normales, 44 (40%); ejercicio físico, 33 (30%); enfermedad concurrente, 13 (12%); sueño, 10 (9%); drogas/medicamentos, 9 (8%); y emoción, 2 (2%). El SQTL y la TVPC fueron los trastornos predominantes en los pacientes de edad < 24 años, con 30 (77%) de 39; las miocardiopatías y el SBr predominaron en los pacientes de edad > 24 años, con 49 (64%) de 76. En los pacientes de edad > 40 años, la MCH fue la CPH más frecuente (33%). Se estableció un diagnóstico genético en 48 (49%) de los 98 pacientes con CPH evaluados. La distribución del diagnóstico por franjas de edad fue la siguiente: edad 1 a 14 años, 78%; edad 15 a 24 años, 53%; edad 25 a 39 años, 54%; y edad > 40 años, 26%.

**CONCLUSIONES** La CPH identificada con más frecuencia después de un PCSR fue el SQTL; la CPH que fue la causa más frecuente de PCSR en los pacientes de edad > 40 años fue la MCH. La TVPC fue la CPH con una mayor probabilidad de tener como forma de presentación un PCSR y la MCH fue la que mostró una menor probabilidad. El rendimiento de las pruebas genéticas disminuye con la edad. Tan solo una tercera parte de los casos de PCSR debidos a una CPH se produjeron mientras el paciente realizaba ejercicio físico. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2698-707)  
© 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Greenlane Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; <sup>b</sup>Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; <sup>c</sup>Cardiac Inherited Disease Group, Auckland, Nueva Zelanda; <sup>d</sup>Department of Physiology, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda;

La muerte súbita cardíaca (MSC) en personas jóvenes se produce la mayor parte de las veces durante el sueño o reposo. Los datos de Australia, Nueva Zelanda y Dinamarca han puesto de manifiesto que en los pacientes de edad < 30 años, la autopsia no identifica ninguna anomalía en la mayoría de los casos, y que un 10% a 30% de ellas se atribuyen a canalopatías iónicas cardíacas como el síndrome de QT largo (SQTL). En los pacientes de edad > 30 años, predomina la enfermedad coronaria (1,2). El conocimiento público del soporte vital básico, el mejor acceso a los desfibriladores externos automáticos y la respuesta rápida de los servicios de emergencias médicas tienen como objetivo reducir la frecuencia de desenlaces fatales, y este conocimiento ha conducido a un número creciente de casos de pacientes que son reanimados de un paro cardíaco y llegan al hospital y sobreviven (3,4).

A lo largo del mismo período de tiempo se han producido avances en las pruebas genéticas que han facilitado la detección de cardiopatías hereditarias (CPH) en los familiares, y este ha sido el fundamento de los registros clínicos y genéticos (5,6). Existen algunas evidencias provisionales derivadas de estudios ambulatorios relativamente pequeños de familias en centros terciarios que indican que el perfil de las CPH en los pacientes que sobreviven a un paro cardíaco difiere del de las víctimas de la muerte súbita (7). Además, la prevalencia de las CPH identificables es mucho más alta (8). Nueva Zelanda es un lugar inusualmente favorable para obtener una perspectiva sobre la prevalencia de estos trastornos desde un punto de vista poblacional, al disponer de un registro de ámbito nacional de los trastornos cardíacos hereditarios combinado con un registro nacional y un servicio clínico para el estudio de la muerte súbita y el paro cardíaco súbito reanimado (PCSR) en pacientes jóvenes (9-11). Nueva Zelanda dispone también de un programa avanzado que tiene como finalidad mejorar el acceso a los desfibriladores externos automáticos (12). Aunque anteriormente hemos presentado el estudio diagnóstico de genética cardíaca de la muerte súbita inexplicada (13), nuestro grupo no ha descrito todavía el perfil del PCSR en nuestra población, excepto en el contexto de la miocardiopatía arritmogénica (14).

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil de las CPH identificadas en individuos que sufrieron un primer PCSR y fueron estudiados con el empleo de un enfoque estandarizado a nivel nacional y remitidos al registro genético cardíaco nacional. El objetivo fue estudiar las tendencias en el diagnóstico según la edad y describir la actividad o los desencadenantes existentes en el momento en el que se produjo el PCSR, así como presentar la probabilidad relativa de una forma de presentación en forma de PCSR en cada CPH.

## MÉTODOS

Los datos se extrajeron del registro nacional *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* (10). Se realiza una obtención prospectiva de los datos para este registro, que se emplea para prestar un servicio clínico y para facilitar las pruebas de detección en los familiares. El estudio diagnóstico y el tratamiento de los pacientes corre a cargo de servicios regionales de todo el Servicio Nacional de Salud de Nueva Zelanda (15). El diseño del estudio y los principales resultados se resumen en la **ilustración central**. En la **figura 1** se muestra un algoritmo acordado a nivel nacional para el estudio diagnóstico del PCSR (establecido por la *Heart Rhythm New Zealand* y el *Cardiac Inherited Diseases Group*).

Los pacientes son remitidos al registro según el criterio del equipo clínico que les atiende cuando se diagnostica o se sospecha una CPH o cuando no se ha hallado ninguna causa después de un PCSR. El caso es examinado por el equipo multidisciplinario nacional, y se realizan nuevas pruebas de determinación del fenotipo, exámenes de detección en los familiares y pruebas genéticas dirigidas si ello es necesario y apropiado. Cuando un nuevo probando es remitido al registro, se obtiene un consentimiento por escrito para la conservación de los datos y la investigación y publicación anonimizada sobre su trastorno. La aprobación ética nacional incluye la publicación de auditorías clínicas como ésta (Health and Disability Ethics Committees, Wellington, AKX/02/00/107/AM03), y la presente publi-

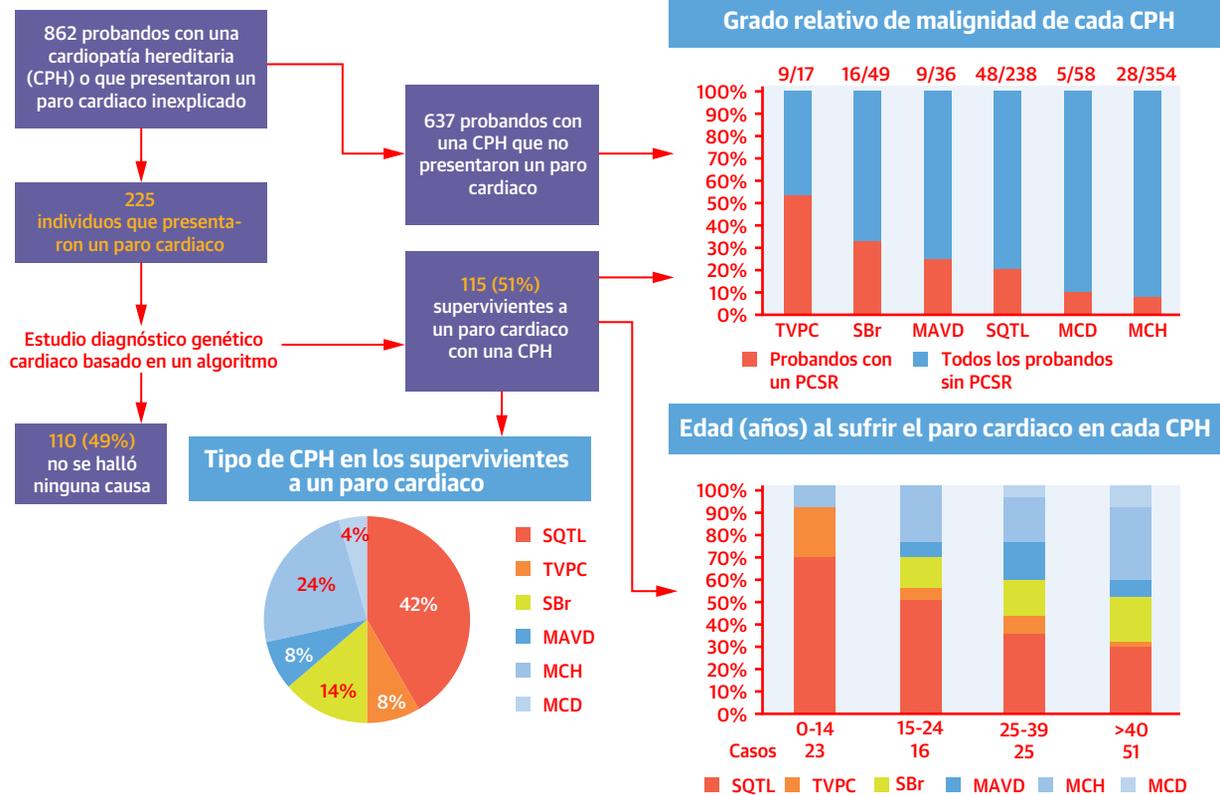
## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CPH	= cardiopatía hereditaria
MAVD	= miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
MCD	= miocardiopatía dilatada
MCH	= miocardiopatía hipertrófica
MSC	= muerte súbita cardíaca
PCSR	= paro cardíaco súbito reanimado
RCP	= reanimación cardiopulmonar
SBr	= síndrome de Brugada
SQTL	= síndrome de QT largo
TVPC	= taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

<sup>c</sup>Department of Cardiology, Waikato Hospital, Hamilton, Nueva Zelanda; <sup>d</sup>Department of Cardiology, Wellington Hospital, Wellington, Nueva Zelanda; <sup>e</sup>Genetic Health Service NZ, Nueva Zelanda; <sup>b</sup>Greenlane Cardiovascular Services, Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; y <sup>1</sup>Department of Paediatrics Child and Youth Health, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda. El *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* ha recibido financiación de Cure Kids. La Dra. Stiles ha recibido pagos por conferencias de Merit Medical. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 6 de diciembre de 2019; original revisado recibido el 2 de abril de 2020, aceptado el 2 de abril de 2020.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Resumen de los grupos de pacientes y los principales subanálisis del presente estudio

Rucinski, C. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2698-707.

El gráfico resume los resultados de este estudio. Los participantes están registrados en el *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, y todos ellos son probandos. El estudio se centra en los 225 pacientes evaluados tras sobrevivir a un paro cardíaco. La figura muestra el espectro de las cardiopatías hereditarias (CPH) que se identificaron finalmente en 115 (51% del total) en el gráfico de sectores con el título de **tipo de CPH en los supervivientes a un paro cardíaco**; las miocardiopatías se indican mediante **sombreado en azul** y las canalopatías en color **rojo/naranja/amarillo**. En el **histograma de la parte inferior derecha** se muestra como varía el tipo de enfermedad identificada en función de la edad del paciente en la presentación inicial. El **gráfico de la parte superior derecha** indica el grado relativo de malignidad de cada trastorno comparando los pacientes que presentaron un paro cardíaco con los otros 637 del registro en los que la forma de presentación consistió en síntomas menos graves. MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; SBr = síndrome de Brugada; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SQTL = síndrome de QT largo; PCSR = paro cardíaco súbito reanimado.

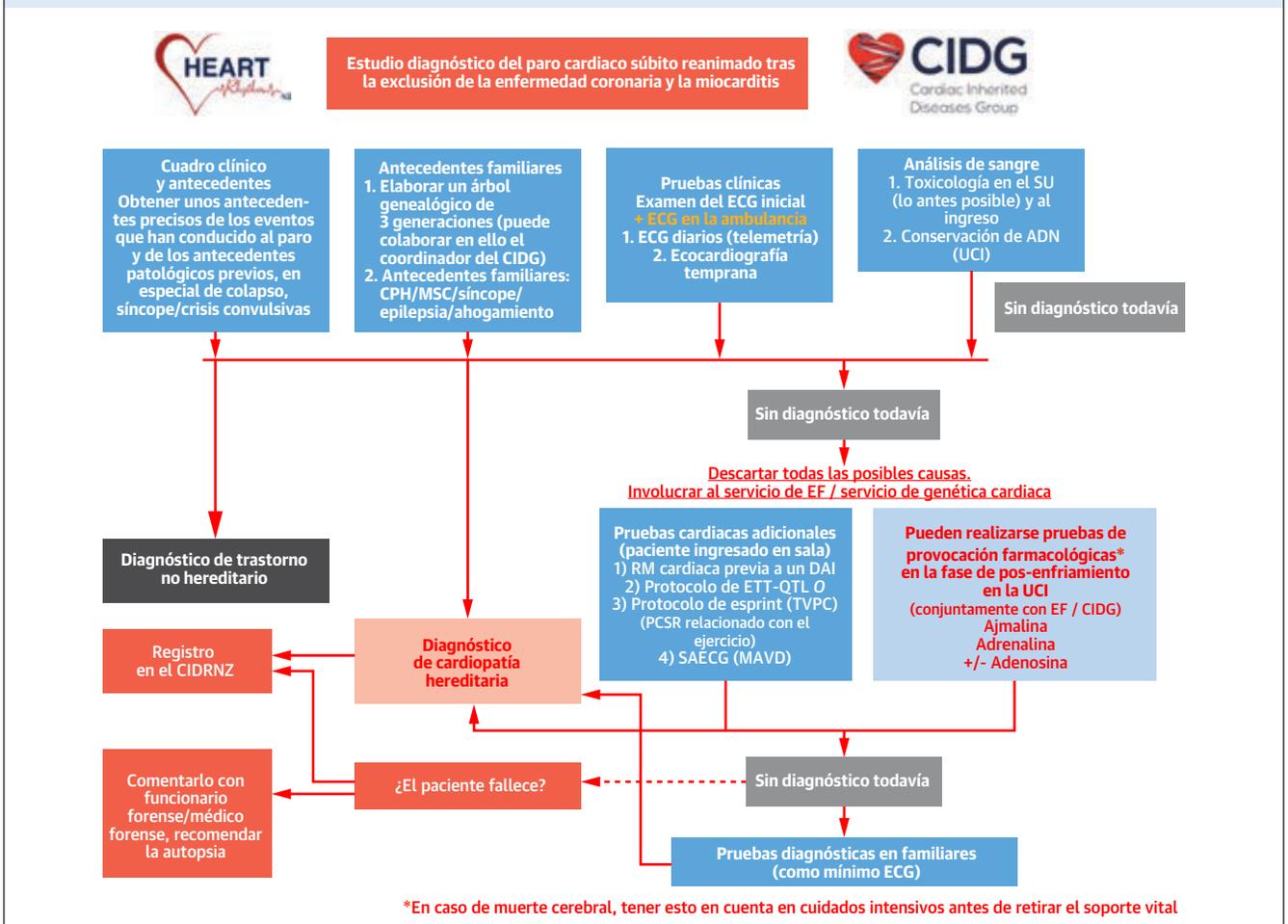
cación ha sido aprobada por la oficina de investigación de los centros que albergan el registro en el Consejo de Salud de Distrito de Auckland. Los datos clínicos y demográficos son introducidos por un coordinador regional y son revisados por el equipo clínico sénior. Tras una revisión multidisciplinaria centralizada, se clasifica el grado de confianza en el diagnóstico clínico de presunción como improbable, posible, probable o definitivo.

Los diagnósticos se establecen siguiendo lo indicado por las guías internacionales sobre cada trastorno que están en vigor en el momento del diagnóstico o cuando se realiza la revisión clínica, tal como hemos descrito en publicaciones anteriores (puede consultarse una información detallada en el apartado de **Métodos del suplemento**) (14-17).

El registro tiene un gran reconocimiento en todo el país para el estudio diagnóstico de estos casos, y está representado en los grandes hospitales regionales del país (18). Dado que las pruebas genéticas se han perfeccionado a lo largo de los años de existencia del registro desde 2002, en paralelo con la experiencia internacional, no se utilizó una lista única de genes en todo este periodo (13). Sin embargo, por ejemplo, en cada uno de los participantes con un SQTL se analizaron como mínimo los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*, y en cada uno de los participantes con una miocardiopatía hipertrófica (MCH) se analizaron como mínimo 8 genes (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TNNI3*, *MYL2*, *MYL3* y *ACTC*).

Se realizó una auditoría de los datos el 1 de noviembre de 2018. Los pacientes fueron considerados aptos para la

**FIGURA 1.** Algoritmo nacional de Nueva Zelanda para el estudio diagnóstico de pacientes adultos tras un paro cardíaco súbito reanimado



Este algoritmo fue diseñado por el Cardiac Inherited Diseases Group (CIDG) y Heart Rhythm NZ. El algoritmo pediátrico, a partir del cual se elaboró el algoritmo para los adultos, se ha publicado ya con anterioridad (Skinner et al. [16]). El registro en el Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand (CIDRNZ) se basa en el consentimiento, que presta el pariente más cercano en caso de muerte del paciente. CPH = cardiopatía hereditaria; DAI = desfibrilador automático implantable; ECG = electrocardiograma; EF = servicios de electrofisiología cardíaca; ETT = prueba de tolerancia al ejercicio; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MSC = muerte súbita cardíaca; QTL = QT largo; SAEKG = electrocardiograma de promedio de señal; SU = servicio de urgencias; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; UCI = unidad de cuidados intensivos.

inclusión cuando el evento más grave que habían sufrido era un PCSR, definido por haber requerido reanimación cardiopulmonar (RCP), con o sin cardioversión eléctrica. Para evitar un sesgo producido por las familias amplias, se incluyeron tan solo los probandos, es decir, los pacientes que presentaron en primer lugar un paro cardíaco, y no los familiares identificados a través del *screening* familiar. Las categorías diagnósticas incluidas fueron las siguientes: SQTTL, síndrome de Brugada (SBr), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), MCH, miocardiopatía dilatada (MCD) y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD). Se obtuvo la información relativa a la edad, sexo y actividad que se estaba realizando en el momento del PCSR. Dividimos las actividades en 6 categorías: ejercicio físico, actividad lí-

gera, sueño, relación con sustancias (medicamentos o productos psicoactivos), emoción/dolor (incluido el duelo agudo) y estado de enfermedad. Para los fines de esta presentación, se excluyeron trastornos diversos, como el prolapso de la válvula mitral y la sarcoidosis de causa conocida y de carácter no familiar. Los casos en los que había una repolarización precoz, se consideraron inexplicados. Hasta la fecha no se han identificado casos de repolarización precoz familiar, síndrome de QT corto o depresión del segmento ST en Nueva Zelanda.

## RESULTADOS

Se identificó un total de 225 casos de PCSR, de los que 123 tenían un diagnóstico de CPH definitivo o probable. Estos

**TABLA 1.** Todos los probandos con los 6 trastornos indicados en el *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, con un estado clínico de afectación definitiva o probable

Trastorno	Nº. de probandos	Edad, años	Franja de edad, años	Sexo femenino	Sexo masculino
SQTL	238	38,8 ± 19,3	0-80	159 (66,8)	79 (33,2)
TVPC	17	35,5 ± 19,9	4-67	12 (70,6)	5 (29,4)
SBr	49	49,9 ± 14,8	16-80	8 (16,3)	41 (83,7)
MAVD	36	53,8 ± 14,6	18-79	7 (19,4)	29 (80,6)
MCH	354	54,0 ± 16,9	0,1-89	131 (37)	223 (63)
MCD	58	48,9 ± 17,2	1-77	20 (34,5)	38 (65,5)
Total	752	48,1 ± 18,9	0-89	337 (44,8)	415 (55,2)

Los valores corresponden a media ± DE, rango o n (%).

MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SBr = síndrome de Brugada; SQTL = síndrome de QT largo; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

casos fueron examinados de forma detallada por el autor sénior (J.R.S.); en 8 casos se redujo el grado de confianza del diagnóstico tras el seguimiento clínico realizado después de su última clasificación. En consecuencia, quedaron 115 casos (51% del total), que son la base del presente estudio; el 49% de los casos continúan siendo inexplicados.

De los 115 casos no relacionados entre sí, 105 (91%) requirieron cardioversión eléctrica y 10 requirieron tan solo RCP (9%). En el gráfico de sectores de la **ilustración central** se muestra su distribución según la enfermedad. Globalmente, la CPH más frecuente que se manifestó por un PCSR fue el SQTL, que constituyó el 42% del total de pacientes con PCSR en los que en última instancia se diagnosticó una CPH (n = 115). El siguiente trastorno más frecuente fue la MCH (28 de 115 [24%]), seguido del SBr (16 de 115 [14%]). Sin embargo, al expresar los resultados en forma de porcentaje del número total de los 752 probandos incluidos en el registro (**tabla 1**) que debutaron con un PCSR con cada trastorno, la TVPC ocupaba el primer lugar (9 de 17 [53%]) y la MCH el último (28 de 354 [8%]). En la **ilustración central** se presenta una información detallada al respecto.

La incidencia de PCSR observada que eran debidos a una CPH entre los años 2003 y 2015 fue, en promedio, de

5,7 casos por año (**tabla 1 del suplemento**). La población media de Nueva Zelanda en este período fue de 4,3 millones de habitantes (19). En la **figura 1 del suplemento** se muestra la incidencia de cada uno de los trastornos identificados en períodos de 3 años a partir de 2001. Durante los últimos 6 años se han identificado menos casos de SQTL y ha habido un aumento de las miocardiopatías, en especial la MCH.

**EDAD Y SEXO.** En los diversos trastornos considerados, la edad media en el momento del PCSR fue de 35 años (rango, 1 día a 74 años). En la **tabla 2** se indica la media y el rango de edad en la que se produjo el PCSR en cada uno de los trastornos, y en la **tabla 2 del suplemento** se presenta una comparación en función del sexo. El paciente de menor edad presentó un SQTL y *torsade de pointes* el día 1 de vida, con una variante *de novo* en el gen *KCNH2*. Los 2 pacientes de mayor edad tenían ambos 74 años; uno presentó una MAVD y el otro una MCH. La edad media más baja fue la de la TVPC (19 años) y la más alta la de la MCD (50 años). Globalmente, hubo un predominio del sexo masculino (n = 71 [62%]). Sin embargo, se observaron diferencias notables en cuanto al sexo en función de la enfermedad: hubo un predominio del sexo masculino en las 3 miocardiopatías y en el SBr, mientras que en el SQTL y en la TVPC predominó el sexo femenino.

En la **ilustración central** y en la **figura 2 del suplemento** se describe la forma de presentación con un PCSR en las distintas enfermedades por grupos de edad. El SQTL y la TVPC predominan en el grupo de 0 a 14 años de edad, y las miocardiopatías y el SBr pasan a ser progresivamente más importantes a medida que aumenta la edad. La MCH supera al SQTL como primera causa de PCSR a partir de la edad de 40 años (17 de 51 [33%]), seguida del SQTL (15 de 51 [29%]) y el SBr (10 de 51 [20%]).

En el sexo femenino, las pacientes con un PCSR debido a un SQTL tuvieron una edad significativamente superior a la de los varones (p < 0,01). Su edad media fue de 34 años (rango, 0 a 64 años) frente a 20 años (rango, 0 a 52 años). Hubo una tendencia similar en la TVPC (23 años [4

**TABLA 2.** Probandos del *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* con los 6 trastornos indicados que habían sufrido un PCSR (participantes en los que se basa este estudio)

Trastorno	Nº. de probandos	Edad, años	Franja de edad, años	Sexo femenino	Sexo masculino	RCP solamente	Cardioversión
SQTL	48	28,6 ± 18,7	0-64	29 (60)	19 (40)	9	39
TVPC	9	19,0 ± 14,6	4-49	6 (67)	3 (33)		9
SBr	16	42,1 ± 15	17-68	1 (6)	15 (94)		16
MAVD	9	41,2 ± 15,6	22-74	0 (0)	9 (100)		9
MCH	28	42,5 ± 18,6	0,1-74	8 (29)	20 (71)	1	27
MCD	5	50,4 ± 11,3	38-63	0 (0)	5 (100)		5
Total	115	35,1 ± 19,1	0-74	44 (38)	71 (62)	10	105

Los valores corresponden a media ± DE, rango o n (%), salvo que se indique lo contrario.

RCP = reanimación cardiopulmonar; PCSR = paro cardiaco súbito reanimado; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

a 49] frente a 10 años [5 a 13]) que no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,23$ ), y no hubo tampoco una diferencia significativa en cuanto a edad/sexo en la MCH ( $p = 0,78$ ). No hubo ninguna paciente con un PCSR debido a una MCD o una MAVD y tan solo hubo una de entre 16 pacientes con SBr.

**ORIGEN ÉTNICO.** Las personas de ascendencia europea fueron 79 (69%) de los casos. Un total de 17 participantes eran de ascendencia maorí (15%), seguidos de los participantes procedentes de islas del Pacífico ( $n = 13$  [11%]), Asia ( $n = 4$  [3%]) e India ( $n = 2$  [2%]). Estas proporciones muestran, a grandes rasgos, una correlación con la composición étnica existente en Nueva Zelanda.

**ACTIVIDAD EN EL MOMENTO DEL PCSR.** Se dispuso de información sobre la actividad realizada en el momento del PCSR en 111 casos. Un total de 44 (40%) se clasificaron en la categoría de actividad ligera, que incluía las actividades de la vida cotidiana, y 6 de esos casos se produjeron estando despiertos pero en reposo (por ejemplo, en el sofá/en la cama, viendo la televisión, viajando en coche sin conducirlo); otros 21 se encontraban en su domicilio, comiendo, hablando por teléfono o en las actividades de preparación matinales; y 17 estaban realizando actividades regulares fuera del hogar (por ejemplo, conducir un coche, en la escuela, en el trabajo, en un restaurante/bar/centro comercial, haciendo recados).

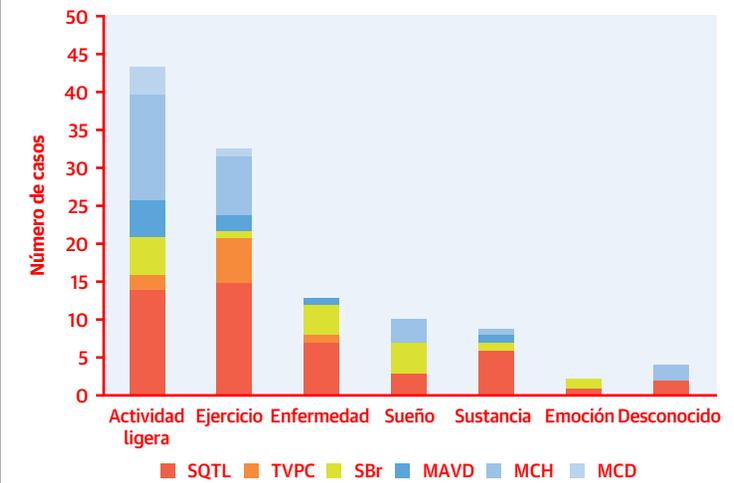
Treinta y tres eventos de PCSR (30%) se produjeron durante el ejercicio físico, 15 de ellos en pacientes con SQTl, 8 en pacientes con MCH, 6 en pacientes con TVPC, 2 en pacientes con MAVD, 1 en un paciente con MCD y 1 en un paciente con SBr (figura 2). Entre ellos había 9 participantes que sufrieron el PCSR mientras nadaban, y todos ellos tenían un SQTl. En 8 de estos pacientes había una variante patogénica del gen *KCNQ1*, y en el otro una variante de significación incierta del gen *SCN5A*.

La tercera categoría más frecuente fue la del estado de enfermedad (13 casos [12%]). En ella se agrupó a las personas con síntomas víricos (ya fueran respiratorios o gastrointestinales), los pacientes con un infarto de miocardio o dolor torácico, una mujer con una sepsis durante el embarazo y otra con fiebre en el puerperio, y 2 pacientes tras una intervención quirúrgica. Siete de los participantes de este grupo tenían un SQTl y 4 tenían un SBr.

Diez individuos sufrieron el PCSR mientras dormían. Cuatro tenían un SBr y 3 tenían una MCH; en ninguno de ellos hubo un diagnóstico genético. Tres tenían un SQTl: 2 niños varones (*KCNH2* y *CACNA1C*) y 1 niña (prueba no informativa), todos ellos de edad < 1 año.

Nueve participantes (6 de ellos con un SQTl) presentaron un PCSR mientras estaban bajo la influencia de drogas o medicamentos: 5 de ellos con medicamentos prescritos (3 mientras estaban bajo anestesia general) y 4 cuando estaban bajo la influencia de drogas ilegales o del alcohol.

**FIGURA 2.** Actividad (número total) en el momento de sufrir el paro cardíaco súbito reanimado en 115 pacientes supervivientes con una CPH



Los colores corresponden a cada tipo de cardiopatía hereditaria (CPH). Las miocardiopatías se indican con sombras de color azul y las canalopatías iónicas en rojo/naranja/amarillo. Sustancia hace referencia a la toma de drogas, medicamentos o sustancias de abuso. SBr = síndrome de Brugada; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SQTl = síndrome de QT largo; otras abreviaturas como en la figura 1.

La última categoría fue la del estado emocional. Un paciente con un duelo profundo tenía un SQTl (variante de significación incierta en el gen *KCNQ1*) y otro paciente en una situación embarazosa aguda estando en público tenía un SBr (*SCN5A*).

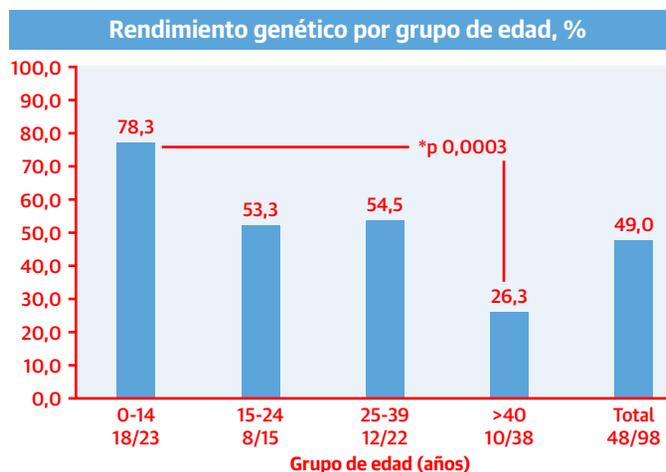
**RESULTADOS GENÉTICOS.** Se realizó un análisis genético y se dispuso de él en 98 participantes (tabla 3, tabla 3 del suplemento). Se obtuvo un rendimiento del 49% con variantes de clase 4 o 5, según los criterios descritos por el *American College of Medical Genetics* (20). Se notificaron variantes de significación incierta en un 13%, y en el 38% el resultado de la prueba no fue informativo. No se dispuso de resultados genéticos en 17 casos por diversas razones, como que el paciente no aceptara la realización de la prueba o la pérdida de contacto con el paciente.

**TABLA 3.** Resultados de las pruebas genéticas en 115 probandos del *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* que sufrieron un PCSR

Trastorno	Genotipo positivo*	Prueba no informativa	Variante no clasificada	Desconocido	Total
SQTl	28 (58)	15 (31)	5 (10)	0 (0)	48
TVPC	5 (56)	3 (33)	1 (11)	0 (0)	9
SBr	1 (5)	10 (63)	3 (19)	2 (13)	16
MAVD	4 (44)	1 (11)	0 (0)	4 (44)	9
MCH	9 (32)	6 (21)	4 (14)	9 (32)	28
MCD	1 (20)	2 (40)	0 (0)	2 (40)	5
Total	48 (42)	37 (32)	13 (11)	17 (15)	115

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario. \*Variante patogénica (clase V) o probablemente patogénica (clase IV) identificada.

Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

**FIGURA 3.** Rendimiento de las pruebas genéticas en los pacientes que sobreviven a un paro cardíaco en los que se identifica una cardiopatía hereditaria

En este histograma se indica el rendimiento obtenido en resultados genéticos conducentes a una actuación (patogénicos o probablemente patogénicos) por grupos de edad en 98 pacientes que sobrevivieron a un paro cardíaco súbito reanimado y que tenían una cardiopatía hereditaria. \*El valor de p indica una diferencia significativa entre los grupos de edad.

En los 28 pacientes con SQTl que presentaron un PCSR y en los que se obtuvo un resultado positivo para una variante de clase 4 o 5, los genotipos identificados fueron los siguientes: *KCNQ1*, 18 (64%) (12 sexo femenino; media de edad 21 años); *KCNH2*, 5 (18%) (3 sexo femenino; media de edad 27 años); *SCN5A*, 4 (14%) (3 sexo masculino; edad media 27 años); y *CACNA1C*, 1 (4%).

El rendimiento global de las pruebas fue mayor en los participantes de menor edad (78% en la población de hasta 14 años de edad) y se redujo con la edad. En los pacientes de edad > 40 años, el rendimiento fue del 26%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de 0 a 14 años y de > 40 años ( $p = 0,0003$ ) (figura 3). La prueba estadística utilizada fue un análisis de la varianza, seguida de una prueba de Tukey.

#### FACTORES QUE PUEDEN LLEVAR A QUE NO SE DETECTE LA PRESENCIA DE UNA CPH DESPUÉS DE UN PCSR.

Hay posibles factores de confusión que pueden alejar a los clínicos de la identificación de una causa hereditaria de un PCSR. De entre los participantes con un SQTl, un varón presentó un PCSR a la edad de 23 años tras una ingesta excesiva de drogas, con un intervalo QTc prolongado a su llegada al hospital. El sagaz equipo médico no dio por supuesto que se tratara tan solo de las drogas; la prolongación del QTc no se resolvió por completo, y se determinó que el paciente era portador de una variante de sentido erróneo patogénica en el gen *KCNQ1*. Un varón de 44 años de edad con antecedentes de enfermedad coronaria presentó un PCSR mientras realizaba actividades de la vida cotidiana; se determinó que tenía

una variante de desplazamiento de marco de lectura patogénica en el gen *MYBPC3*, con unas manifestaciones ecocardiográficas y electrocardiográficas de MCH definitivas, aunque tan solo modestas. Otro paciente varón con un SQTl presentó un episodio a la edad de 48 años, tras una apendicectomía, con apnea del sueño, diabetes tipo 2 y obesidad como comorbilidades; tenía una variante patogénica en el gen *KCNH2*. Una mujer de edad > 50 años presentó su primer síntoma en forma de fibrilación ventricular con un infarto de miocardio. La alteración del QTc no se resolvió. Se identificó una variante patogénica en el gen *KCNQ1* con cosegregación en la familia.

#### DISCUSIÓN

El *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, y el servicio clínico asociado a él, han estado en funcionamiento durante más de 15 años. Su objetivo principal ha sido facilitar la detección de los trastornos cardíacos hereditarios y ofrecer la realización de pruebas genéticas y de un cribado familiar en cascada. El registro se basa en el consentimiento de las personas incluidas y la remisión al registro se realiza según el criterio de los clínicos.

El estudio diagnóstico del PCSR se ha perfeccionado a lo largo de este tiempo. El empleo de pruebas de provocación ha aumentado (21), y la cardiorrsonancia magnética ha pasado a ser una exploración de imagen de uso habitual antes de la colocación de un desfibrilador automático implantable, a menos que haya ya un diagnóstico que no plantee ninguna duda. El estudio diagnóstico se basa en un algoritmo acordado a nivel nacional (figura 1) que exige descartar una enfermedad adquirida, en especial la enfermedad coronaria en los adultos y la enfermedad congénita o infecciosa en los niños, antes de la remisión del paciente al registro (22).

**VISIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS.** Se diagnosticó una CPH en casi la mitad de los casos de PCSR ya fuera antes o después de su remisión al registro. En los pacientes con una CPH, las canalopatías iónicas cardíacas supusieron dos terceras partes del total, y el grupo más amplio fue el del SQTl. Aunque la MCH es la enfermedad que tiene una prevalencia más alta de entre estos trastornos cardíacos hereditarios en la población general, en el registro es la que explica una proporción más baja de los PCSR, con un total de 28 casos en 354 probandos (8%). A pesar de ser el menos maligno de estos 6 trastornos, su elevada prevalencia hace que la MCH sea la CPH más frecuente en manifestarse por un PCSR en las personas de edad > 40 años. No obstante, es preciso tener cierta precaución respecto a esta observación, ya que hemos observado que la MCD no coronaria tiene una menor probabilidad de ser remitida al servicio, y sospechamos que la MCD familiar está infradiagnosticada (23), en es-

pecial en los adultos (18). Además, algunos pacientes con una miocardiopatía arritmogénica que tienen un predominio de afectación del ventrículo izquierdo (por ejemplo, a causa de mutaciones de LMNA o de FLNC), pueden haber escapado a la detección y remisión al registro. El trastorno más maligno fue la TVPC, con la mitad de los pacientes con un PCSR; por fortuna, se trata también del trastorno menos frecuente.

**RENDIMIENTO DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN LOS PACIENTES CON UNA CPH.** En los pacientes de menor edad (es decir, los de < 14 años) fue en los que se obtuvo un mayor rendimiento de las pruebas genéticas (78%). El rendimiento de las pruebas genéticas se reducía notablemente con la edad, coincidiendo con la transición de la canalopatía a la miocardiopatía como CPH predominante. El rendimiento de las pruebas genéticas en los pacientes de edad > 40 años fue del 26%. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio de base poblacional de la muerte súbita en Dinamarca, que sugieren que alrededor de la mitad de los pacientes de entre 1 y 18 años de edad presentan una CPH, y que este porcentaje disminuye bruscamente con el aumento de la edad (24).

Recientemente se ha descrito un rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de un 17% en los pacientes que sobreviven a un PCSR con un fenotipo negativo y son objeto de una evaluación de exoma completo en el estudio canadiense CASPER (*Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry*) (25). Este resultado no es demasiado diferente del 27% observado en los pacientes que habían fallecido en Australia y Nueva Zelanda (1). Esta cifra del 27% es, casi con certeza, demasiado alta, ya que algunas variantes han sido reclasificadas a una categoría inferior en los 3 años transcurridos tras esta publicación. Sin embargo, la identificación de un fenotipo clínico aumenta el rendimiento de las pruebas genéticas, como se refleja en el rendimiento global del 49% obtenido en el presente estudio.

**BAJA PREVALENCIA DE MCH EN LOS CASOS DE PCSR EN PACIENTES JÓVENES.** Muchos estudios de la muerte súbita en deportistas (26,27) han conducido erróneamente a la creencia errónea de que la MCH es, globalmente, la causa más frecuente de muerte súbita en los jóvenes. Un estudio más reciente de la muerte súbita en deportistas universitarios de Estados Unidos durante la práctica deportiva ha indicado que la MCH fue, con mucho, la lesión más frecuente, en especial en los varones afroamericanos (28). Otro estudio de la MSC realizado en deportistas de entre 14 y 18 años de Estados Unidos observó que los casos con una autopsia negativa fueron ligeramente más frecuentes que los casos con una MCH (18% frente a 14%) (29).

Esto contrasta claramente con lo indicado por un registro regional del Reino Unido de 357 muertes súbitas en

deportistas, en el que se observó que tan solo un 6% tenían una MCH y que en un 42% la autopsia era negativa (5). Además, en el estudio de base poblacional de la muerte súbita inesperada realizado hasta la fecha se observó que la MCH era una causa rara de MSC en los individuos de edad < 24 años (1). El presente estudio del PCSR confirma que la MCH es, a nivel poblacional, una causa infrecuente de PCSR en las personas de edad < 24 años, pero pasa a ser la CPH más frecuente como causa del PCSR en los individuos de edad > 40 años. Es importante señalar que en Nueva Zelanda hay pocas personas de ascendencia africana, que parecen ser especialmente propensas a la muerte relacionada con una MCH mientras se practica deporte. Por esta razón, es posible que la incidencia del PCSR debido a una CPH sea superior en los Estados Unidos que en Nueva Zelanda. Aproximadamente 6 casos por 1 millón en Nueva Zelanda se traducirían en ~ 2000 casos al año en los Estados Unidos, tan solo por el tamaño de la población.

**SÍNDROME DE QT LARGO.** Las tendencias en cuanto a edad y sexo en los pacientes con SQTl por lo que respecta al PCSR observadas en este estudio son, a grandes rasgos, paralelas a las observadas en un estudio de la muerte súbita en Nueva Zelanda (13). A lo largo de un periodo de tiempo similar al de ese estudio, y en la misma población, la edad media de la muerte en los pacientes con muerte súbita inexplicada positivos para una variante del SQTl fue de 16 años en el sexo masculino y de 23 en el sexo femenino, en comparación con las cifras de 20 y 34 años, respectivamente, en el caso del PCSR.

En Nueva Zelanda, el SQTl en el sexo femenino está sobrerrepresentado de un modo significativo en el registro (67% frente a un 33% de pacientes varones) (9), con unas proporciones similares en los que presentan un PCSR (60% frente a 40%). Se ha descrito que el SQTl tiene una prevalencia más elevada en las mujeres (16,30), pero también se ha sugerido que esto corresponde a una prolongación del intervalo QT que es consecuencia del propio sexo femenino y no necesariamente un SQTl de por sí (31). Sin embargo, se ha establecido desde hace tiempo que los varones jóvenes y las mujeres adultas se encuentran en los grupos de riesgo generales para el SQTl (32,33), y esto se ha confirmado también en el presente estudio.

Son de destacar las tendencias existentes en cuanto al origen étnico en el SQTl. En un reciente estudio de casos de muerte súbita con autopsia negativa de Nueva Zelanda, ninguno de los 31 sujetos maoríes fue portador de una variante rara del SQTl, en comparación con 21 (33%) de los 64 pacientes de ascendencia europea (13). Sin embargo, de este estudio parece deducirse claramente que los individuos maoríes sufren ciertamente el SQTl, de tal manera que constituyen un 21% de la cohorte de

pacientes con PCSR (10 de 48). Estos datos sugieren que los maoríes pueden tener un perfil clínico y genético del SQTL diferente del de los individuos europeos.

**COMPARACIÓN DE LAS CPH HALLADAS EN EL PCSR CON LAS CPH HALLADAS EN LA MUERTE SÚBITA INEXPLICADA.** En términos generales, la mayor diferencia entre los pacientes con un PCSR y los pacientes que no sobreviven a una MSC (1) está en que la mayor parte de los pacientes que sobrevivieron a un PCSR sufrieron el evento generalmente durante el día mientras estaban realizando algún tipo de actividad, mientras que los que fallecieron sufrieron el evento generalmente durante la noche o estando en reposo. La mayor parte de estos últimos fueron eventos no presenciados y sin posibilidad de que se aplicara una RCP. El PCSR debido a una TVPC rara vez, si no nunca, aparece durante el sueño. El registro de la TVPC ha puesto también de manifiesto que un 25% de los eventos cardiacos debidos a una TVPC se producen durante una actividad tranquila pero generalmente no se dan durante el sueño (34). La MCH fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron a un PCSR de una edad > 24 años en comparación con lo observado en las víctimas de una muerte súbita, lo cual es coherente con los resultados presentados por un centro de referencia de nivel terciario de los Países Bajos (7).

El paro cardiaco debido a una MCH suele producirse durante la actividad, a menudo es presenciado y por consiguiente es frecuente que el paciente sobreviva, mientras que el paro cardiaco debido al SQTL y al SBr se produce con frecuencia por la noche, durante el sueño o en reposo, y la supervivencia es menos probable.

El hecho de que la mayoría de los PCSR se produjeran durante las actividades de la vida cotidiana refuerza el mensaje de que esos pacientes necesitan protección en todo momento; la no realización de la actividad deportiva no hubiera evitado la mayor parte de los eventos. Sin embargo, una capacitación amplia y una aplicación precoz de la RCP y un aumento de los desfibriladores externos automáticos disponibles en las escuelas y los campos de deporte, tal como promueve el Proyecto Adam en los Estados Unidos (35) continuará salvando vidas (36), al igual que lo harán los dispositivos situados de forma estratégica en lugares de movimiento de la población y de una incidencia elevada de PCSR (12).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La remisión al registro genético cardiaco y a su servicio clínico depende de la decisión de los clínicos de cada región del país y, por consiguiente, es muy diversa. No podemos asegurar con certeza que en este estudio se haya captado la totalidad de la población con un PCSR inexplicado o un PCSR asociado a una CPH. La detección de las CPH en diversos lugares de Nueva Zelanda muestra ciertas variaciones según la región, incluso con este servicio clínico a nivel

realmente nacional, con la aportación de todos los centros y un algoritmo de estudio diagnóstico acordado para todo el país (15). También es probable que haya un sesgo tendente a la remisión de casos en los que es más probable un diagnóstico genético (por ejemplo, SQTL, TVPC, MCH), más que de casos en los que esto es menos probable (por ejemplo, MCD, SBr). Además, el SQTL tiene un importante reconocimiento en Nueva Zelanda debido a la literatura previa publicada. La aparente disminución de la incidencia del PCSR debido al SQTL puede deberse al programa de *screening* en cascada eficaz que ha conducido a la protección de las personas en riesgo (9). El grupo de MCD con PCSR lo forman 5 participantes (de los 58 probandos del registro). Aunque alentamos la remisión de estos pacientes al registro, sospechamos que muchos clínicos no tienen en cuenta todavía el carácter familiar del trastorno de la misma forma que lo hacen en el caso de la MCH o del SQTL. Además, nuestro conocimiento de la base genética de la MCD está mejorando, y en muchos casos hay otras posibles causas adquiridas adicionales que es probable que reduzcan el número de remisiones (37). Sin embargo, para contrarrestar esta tendencia, Nueva Zelanda ha dispuesto de un algoritmo acordado a nivel nacional para el estudio diagnóstico del PCSR desde hace ya algunos años, tal como se ha recomendado recientemente (38).

## CONCLUSIONES

La aplicación de un algoritmo protocolizado y multidisciplinario para el estudio diagnóstico del PCSR puede conducir a la detección de una gran parte de los trastornos cardiacos hereditarios. La actividad más frecuente identificada en el momento de sufrir un PCSR en los individuos con una CPH es una actividad cotidiana ligera normal, seguida de la del ejercicio físico. Hay diversas formas de enfermedad o de abuso de sustancias que pueden hacer que se ponga de manifiesto un riesgo proarrítmico hereditario subyacente. En el conjunto del registro, la TVPC fue el trastorno con una mayor probabilidad de manifestarse por un PCSR pero fue también el trastorno menos frecuente, y la MCH fue el trastorno con una menor probabilidad de manifestarse por un PCSR pero fue también el trastorno más común. Las canalopatías iónicas cardiacas predominan como causa de PCSR en los individuos de edad < 24 años, en especial por lo que respecta al SQTL. En los varones, la presentación inicial tiende a ser a una edad más temprana que en el sexo femenino. Con el avance de la edad, las miocardiopatías pasan a ser más frecuentes; a partir de los 40 años, la MCH es el trastorno hereditario más frecuente identificado tras un PCSR. El rendimiento de las pruebas genéticas es muy alto y disminuye a medida que aumenta la edad.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores agradecen el asesoramiento estadístico de la Dra. Joanna Stewart del Departamento de Bioestadística, University of Auckland; y dan las gracias por su ayuda en la preparación del manuscrito a Charlene Nell de Greenlane Cardiovascular Services, Auckland City Hospital.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Jonathan R. Skinner, Greenlane Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Private Bag 92024, Auckland 1142, Nueva Zelanda. Correo electrónico: [j Skinner@adhb.govt.nz](mailto:j Skinner@adhb.govt.nz). Twitter: @TheCIDG.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Cuando se excluye a los pacientes con cardiopatías adquiridas, la evaluación sistemática conduce a un diagnóstico de un trastorno cardíaco hereditario en

aproximadamente la mitad de los pacientes reanimados de un paro cardíaco. Los síndromes de QT largo y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica fueron frecuentes entre las víctimas de menor edad, mientras que la miocardiopatía hipertrófica fue el trastorno subyacente más frecuente en las de edad superior a los 40 años. Dos terceras partes de los pacientes con trastornos cardíacos hereditarios no estaban realizando ejercicio físico en el momento de sufrir el paro cardíaco.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Dado que en la mitad de los pacientes remitidos a la realización de pruebas genéticas tras la reanimación de un paro cardíaco no se alcanza un diagnóstico, serán necesarias nuevas investigaciones para identificar otros trastornos predisponentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016;374:2441-52.
2. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011;32: 983-90.
3. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014;130:1876-82.
4. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310:1377-84.
5. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-15.
6. Wissenberg M, Hansen CM, Folke F, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in relation to sex: a nationwide registry-based study. *Resuscitation* 2014;85:1212-8.
7. van der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm* 2010;7:1383-9.
8. Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1653-60.
9. Earle N, Crawford J, Smith W, et al. Community detection of long QT syndrome with a clinical registry: an alternative to ECG screening programs? *Heart Rhythm* 2013;10:233-8.
10. Earle NJ, Crawford J, Hayes I, et al. Development of a cardiac inherited disease service and clinical registry: a 15-year perspective. *Am Heart J* 2019;209:126-30.
11. Skinner JR, Crawford J, Smith W, et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm* 2011;8: 412-9.
12. Dicker B, Garrett N, Wong S, et al. Relationship between socioeconomic factors, distribution of public access defibrillators and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019; 138:53-8.
13. Marcondes L, Crawford J, Earle N, et al. Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. *PLoS One* 2018;13:e0196078.
14. Martin A, Crawford J, Skinner JR, Smith W. Cardiac Inherited Diseases Group. High arrhythmic burden but low mortality during long-term follow-up in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2016;25:275-81.
15. Earle N, Crawford J, Gibson K, et al. Detection of sudden death syndromes in New Zealand. *N Z Med J* 2016;129:67-74.
16. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* 2019;28:22-30.
17. Waddell-Smith KE, Skinner JR, members of the CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the diagnosis and management of familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ* 2016; 25:769-76.
18. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;3:e000329.
19. New Zealand Government. Population: Population statistics give you information about people who live in New Zealand. Wellington, New Zealand: Stats NZ-Tataraunga Aotearoa, 2020. Available at: <https://www.stats.govt.nz/topics/population>. Accessed January 26, 2020.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
21. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-85.
22. Skinner JR. Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 2013;98:66-71.
23. Herath VC, Gentles TL, Skinner JR. Dilated cardiomyopathy in children: review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. *J Paediatr Child Health* 2015;51:595-9.
24. Risgaard B. Sudden cardiac death: a nationwide cohort study among the young. *Danish Medical J* 2016;63:B5321.
25. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001686.

26. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1636-43.
27. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980;62:218-29.
28. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129:1170-7.
29. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1493-502.
30. Ghani A, Maas AH, Delnoy PP, Ramdat Misier AR, Ottervanger JP, Elvan A. Sex-based differences in cardiac arrhythmias, ICD utilisation and cardiac resynchronisation therapy. *Neth Heart J* 2011;19:35-40.
31. Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology* 2017;6.
32. Garg L, Garg J, Krishnamoorthy P, et al. Influence of pregnancy in patients with congenital long QT syndrome. *Cardiol Rev* 2017; 25:197-201.
33. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285:1322-6.
34. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace* 2018;20:541-7.
35. Berger S, Whitstone BN, Frisbee SJ, et al. Cost-effectiveness of Project ADAM: a project to prevent sudden cardiac death in high school students. *Pediatr Cardiol* 2004;25: 660-7.
36. Marijon E, Bougouin W, Karam N, et al. Survival from sports-related sudden cardiac arrest: In sports facilities versus outside of sports facilities. *Am Heart J* 2015;170:339-45.e1.
37. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:722-30.
38. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, et al. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1981-7.

---

**PALABRAS CLAVE** miocardiopatías, canalopatías, miocardiopatía hipertrófica, pruebas genéticas, síndrome de QT largo, registro, paro cardíaco súbito reanimado

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse los métodos y las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* de este artículo.