

## COMENTARIO EDITORIAL

Eduardo  
Barge-Caballero

# Muerte súbita cardíaca, parada cardíaca abortada y cardiopatías familiares. importancia de un protocolo de estudio sistemático

Eduardo Barge-Caballero<sup>a,b</sup>, José María Larrañaga-Moreira<sup>a</sup>

El manuscrito publicado por Rucinski y cols. en el número actual de *JACC* (1) aporta información relevante acerca de las características de los supervivientes a una parada cardíaca abortada (PCA). En esta editorial, para comprender las implicaciones de su trabajo, revisaremos y discutiremos lo que sabemos hasta la fecha sobre este apasionante tema.

La muerte súbita cardíaca (MSC) es un evento trágico pero afortunadamente infrecuente, cuya incidencia en individuos jóvenes se estima entre 0,7–6,2/10000 casos anuales (2,3). En sujetos mayores de 35 años la causa de MSC identificada con mayor frecuencia es la enfermedad arterial coronaria, mientras que en menores de 35 años predominan las cardiopatías familiares (CF) (4). En el concepto de CF se incluyen diversas patologías del sistema cardiovascular como las miocardiopatías, canalopatías y aortopatías, caracterizadas por tener una presentación familiar, una base genética y la posibilidad de debutar clínicamente en forma de MSC (5). Hasta en el 40% de los casos de MSC en individuos menores de 35 años no es posible identificar una causa concreta del fallecimiento tras la realización de una autopsia completa que incluya un análisis toxicológico; esta entidad se conoce como síndrome de muerte súbita arrítmica (SMSA), y se cree que en muchos de estos casos la razón subyacente es, probablemente, una CF (4,6,7).

A la hora de enfrentar el reto diagnóstico que supone un caso de MSC, existen 2 actuaciones fundamentales; por una parte, se recomienda almacenar una muestra biológica congelada para la posterior realización de un estudio genético (“autopsia molecular”), y, por otra parte, realizar un cuidadoso estudio familiar, que en muchos casos puede llevar a la identificación de la causa de la MSC si se sigue un protocolo de evaluación apropiado (2,7–10). Con este planteamiento es posible identificar

una cardiopatía subyacente, como término medio, en algo más de un tercio de los casos de MSC, pudiendo alcanzar un rendimiento diagnóstico cercano al 80% en poblaciones seleccionadas (11,12).

Existe controversia sobre cuál es la CF que más frecuentemente causa MSC en individuos jóvenes. Los estudios publicados sobre el tema presentan un diseño heterogéneo, incluyendo desde registros de población general o de atletas hasta estudios prospectivos en unidades de referencia, con significativa variabilidad en la edad utilizada para definir individuo “joven”, lo que introduce sesgos y dificulta la generalización de sus resultados. La aparente discrepancia entre los diferentes trabajos es atribuible a varios factores, como la posibilidad de realizar una autopsia completa en un centro con experiencia, la disponibilidad de una muestra biológica para la realización del estudio genético y un protocolo apropiado de evaluación familiar (2,5,7).

Globalmente, el SMSA parece ser la forma de MSC predominante en la población general, si bien algunos estudios iniciales apuntaban a que en atletas con MSC la causa subyacente más frecuente sería la miocardiopatía hipertrófica (MCH) (13–15). Trabajos más recientes que han incluido análisis histopatológico de las muestras de autopsia y estudio familiar protocolizado sugieren que una proporción significativa de los casos de MCH sospechada inicialmente como causa de MSC podrían tratarse en realidad de casos de hipertrofia ventricular izquierda idiopática, que coexistiría en el mismo paciente con otras causas más íntimamente ligadas a la MSC, por ejemplo, una canalopatía (16).

En la mayoría de las series publicadas, el síndrome de QT largo (SQTL) (12,17–19) es la causa subyacente identificada con más frecuencia en pacientes con SMSA. Sin embargo, se ha sugerido que el síndrome de Brugada

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC); <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

(SB) podría ser incluso más prevalente si se sigue un protocolo de estudio familiar riguroso que incluya la realización de test de ajmalina de forma rutinaria (20), aun asumiendo la posibilidad de que existan falsos positivos del test farmacológico (21).

Es preciso establecer una diferencia entre individuos que sufren una MSC e individuos que han sobrevivido a una PCA, dado que los pacientes del segundo grupo constituyen una población seleccionada por el propio hecho de su supervivencia al evento. En estos casos, es importante proceder a un estudio diagnóstico sistemático en el probando, dirigido en primer lugar a descartar la presencia de enfermedad arterial coronaria y cardiopatía estructural. En un segundo paso, se recomienda la realización de test farmacológicos dirigidos a descartar canalopatías, fundamentalmente SQT, SB y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Es fundamental, asimismo, la realización de una historia familiar meticulosa y el estudio de los familiares vivos, que pueden aportar las claves para el diagnóstico.

En conjunto, es posible demostrar una causa subyacente en alrededor del 50% de los casos de PCA (11,22). En los pacientes en los que se identifica un fenotipo causal se recomienda estudio genético dirigido a la sospecha clínica, de forma que éste resultará positivo en alrededor del 60–70% de los casos (12,23,24). En los pacientes con PCA sin causa subyacente identificable, se establece habitualmente el diagnóstico de fibrilación ventricular idiopática; en estos casos, no se recomienda, en general, la realización de un estudio genético de forma rutinaria, dado que la elevada frecuencia de variantes de significado incierto (VSI) dificulta la interpretación de los resultados (25). No obstante, éste es un motivo de controversia, ya que algunos autores han descrito que la realización sistemática de un estudio genético podría llevar al diagnóstico en hasta un 15–20% de estos pacientes (4,12,23,24). Cabe tener en cuenta que el estudio inicial que se realiza en estos casos puede ser incompleto (26) y que en algunas ocasiones, el diagnóstico puede realizarse a posteriori (27), de ahí la importancia de un seguimiento clínico estrecho y un riguroso estudio familiar.

Existen pocos estudios que hayan comparado de forma directa las causas subyacentes identificadas en pacientes con MSC y PCA (12,17,19). La conclusión global de estos trabajos sería que la posibilidad de llegar al diagnóstico es mayor en pacientes con PCA, pero tendería a igualarse entre ambos grupos cuando se realiza un estudio familiar completo. En ambos grupos, la causa subyacente más frecuente en individuos jóvenes es el SQT, aunque la MCH predomina en determinadas subpoblaciones. Asimismo, los pacientes con PCA parecen mostrar sintomatología previa con mayor frecuencia, mientras que la presencia de casos similares en la familia es más frecuente en pacientes con MSC.

El trabajo publicado por Rucinski y cols. (1) tuvo como objetivo describir las características clínicas, circunstancias de presentación y causas subyacentes identificadas en individuos que han sobrevivido a una PCA, tomando como base un registro prospectivo neozelandés que recoge desde el año 2002 pacientes que han sido diagnosticados de una CF o que han presentado una PCA sin causa aparente (*Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand (CIDRNZ)*). Todos los casos incluidos en el registro son revisados por un equipo médico experto, que confirma el diagnóstico y facilita la organización del estudio familiar. Una de las principales fortalezas del estudio es que Nueva Zelanda cuenta con un protocolo nacional para el abordaje diagnóstico sistemático de los casos de PCA, en el que, entre otras medidas, se recomienda la realización de test farmacológicos de manera precoz en las Unidades de Cuidados Intensivos, incluso en casos de muerte encefálica, antes del retirar el soporte vital (1)

El trabajo incluyó un total de 862 probandos, de los cuales 225 habían presentado PCA, en lo que constituye, probablemente, la mayor serie de pacientes con PCA estudiada de forma sistemática hasta la fecha. No se establecieron límites de edad para la inclusión en el registro, siendo la edad media de la población de 35 años (1). En línea con otras series previas, se llegó al diagnóstico de una CF en un 51% de los casos de PCA (12,22).

La CF más frecuentemente diagnosticada en pacientes con PCA fue el SQT, si bien se observaron diferencias en función de la edad (1). Así, el SQT y la TVPC predominaron en pacientes menores de 24 años y en mujeres, mientras que las miocardiopatías y el SB predominaron en pacientes mayores de 24 años y en varones. En pacientes mayores de 40 años la causa más frecuente de PCA identificada fue la MCH. Estos hallazgos se explican por una mayor ocurrencia de eventos arrítmicos en las primeras décadas de la vida en pacientes con SQT y TVPC, mientras que los eventos arrítmicos en pacientes con miocardiopatías y/o SB suelen ser más tardíos, con predominio en varones (28). Otros autores han descrito un patrón similar (12,17,19). Asimismo, aunque en las mujeres predominan el SQT y la TVPC, la PCA tiende a ocurrir a edades más tardías que en los varones; este hallazgo se explicaría porque el riesgo de eventos en el SQT en mujeres persiste en la edad adulta mientras que en hombres disminuye de forma significativa con la edad, probablemente por factores hormonales (28).

Rucinski y cols. realizan asimismo una excelente descripción de las circunstancias en la que ocurren las PCA (1). Como hallazgo relevante, más de dos tercios de los episodios de PCA ocurrieron durante la realización de actividades de la vida diaria y/o ejercicio físico. Esto supone una diferencia significativa con lo observado previamente en pacientes que sufren MSC, relacionada en la mayoría de los casos con situaciones de reposo y/o

descanso nocturno (4). Los trabajos publicados anteriormente no habían podido establecer una clara diferencia entre las circunstancias de aparición de los episodios de PCA y MSC; no obstante, en muchos de los casos éstas eran desconocidas (12,19). Si bien no es posible descartar otros factores que contribuyan a esta aparente disparidad, la mayor probabilidad de atención y, por tanto, de resucitación, parece ser la principal razón que justifica una mayor tendencia a la presentación de los casos de PCA fuera del horario de descanso nocturno.

Los autores presentan, además, un análisis de la frecuencia de PCA para cada una de las principales CF. La frecuencia global de PCA oscilaría desde el 8% para los pacientes con MCH hasta el 53% para los pacientes con TVPC, que, según este análisis, sería la CF con el mayor riesgo individual de PCA entre las estudiadas (1). Estos resultados suponen un riesgo de eventos muy superior al descrito en la literatura previa, y deben ser interpretados con cautela, ya que están condicionados por varias razones que se discuten a continuación.

En primer lugar, cabría apuntar que la mayoría de los estudios han considerado como evento de desenlace la MSC, que no es exactamente equiparable a la PCA, tal y como se ha comentado anteriormente. En segundo lugar, parece existir un sesgo de selección en la población estudiada, ya que, por una parte, únicamente se han incluido probandos, que habitualmente presentan un fenotipo más grave que el resto de familiares afectados (25,29,30). La dificultad para realizar un estudio familiar completo y detectar a todos los sujetos afectados por cada CF, incluyendo también a los casos más leves, es una limitación que comparten la mayoría de los estudios que se han publicado sobre el tema, y que provoca una tendencia a la sobreestimación del riesgo de MSC en pacientes con CF (31). En el caso de los pacientes con canalopatías, por ejemplo, la oportunidad de recibir un diagnóstico es mayor si se trata de pacientes sintomáticos que ya han presentado eventos arrítmicos previos. Por último, cabría destacar que la propia naturaleza del registro, de carácter voluntario y con un protocolo que favorece la inclusión de pacientes que han sobrevivido a una PCA, parece haber contribuido de forma decisiva a la selección de pacientes con CF y una alta probabilidad de eventos.

Las razones expuestas anteriormente parecen haber resultado en una insuficiente representación de todo el espectro de pacientes con CF en el estudio de Rucinski y cols. Este hecho resulta más evidente en el caso de la

miocardiopatía dilatada –sólo se incluyeron 56 probandos en el estudio, que presentaron 5 episodios de PCA– (1). Esta infrarrepresentación de la miocardiopatía dilatada refleja, en cierto modo, la dificultad para establecer dicho diagnóstico en la práctica clínica; pese a que en la actualidad se recomienda la realización sistemática de un estudio familiar en todos los pacientes que presentan esta entidad, acompañado de estudio genético en casos seleccionados (29,32), éste se lleva a cabo de forma correcta en menos de la mitad de los casos (33).

Finalmente, el último punto a discutir del estudio de Rucinski y cols. es la realización de estudio genético en los casos de PCA (1). El protocolo del registro siguió las recomendaciones vigentes (25), de forma que solo se realizó estudio genético en pacientes en los que se identificó un fenotipo causal; con esta estrategia, el rendimiento diagnóstico fue del 49% y, adicionalmente, se identificaron VSI en un 13% de los casos. El rendimiento diagnóstico global parece algo inferior al esperable en la mayoría de las CF (5,32), lo que puede deberse a la heterogeneidad de los estudios genéticos realizados durante el largo periodo temporal que comprendió el estudio, pero quizá también a la inclusión de algunos casos con diagnóstico dudoso –por ejemplo, casos etiquetados como SQTl a expensas de un test de epinefrina aislado (34) o de un intervalo QTc en límite alto, sobre todo en mujeres–. En línea con lo comunicado por otros autores (12,23,24), el rendimiento del estudio genético fue mayor en pacientes más jóvenes, alcanzando el 78% en individuos menores de 14 años.

En resumen, el estudio de Rucinski y cols. sugiere que es posible llegar al diagnóstico de la causa subyacente en algo más del 50% de los casos de PCA, que estos eventos suelen ocurrir fuera del periodo de reposo nocturno y que podría esperarse positividad del estudio genético en aproximadamente la mitad de los pacientes con PCA en los que se identifica un fenotipo causal. Este trabajo pone de manifiesto la utilidad de los registros multicéntricos para profundizar en el conocimiento de las CF y en la optimización de su manejo diagnóstico y terapéutico.

---

**AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:** Eduardo Barge-Caballero. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. As Xubias, 84, 15005, A Coruña (España). Teléfono: +34981178000. Extensión 291832. Fax: +34981178299. [Eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:Eduardo.barge.caballero@sergas.es).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rucinski C, Winbo A, Marcondes L, et al. A Population-Based Registry of Patients With Inherited Cardiac Conditions and Resuscitated Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(21):2698-707.

2. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1763-73.

3. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age:

- A 30-year review. *Circulation* 2012;126(11):1363-72.
4. 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(25):2441-52.
  5. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Española Cardiol* 2016;69(3):300-9.
  6. Risgaard B. Sudden cardiac death: a nationwide cohort study among the young. *Dan Med J* 2016;63(12):1-18.
  7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.
  8. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471(6):691-705.
  9. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation After Sudden Death in the Young. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2019;12(8).
  10. Hansen BL, Jacobsen EM, Kjerrumgaard A, et al. Diagnostic yield in victims of sudden cardiac death and their relatives. *EP Eur* 2020;1-8.
  11. Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Grima EZ, et al. Diagnostic Approach to Unexplained Cardiac Arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol* 2015;116(6):894-9.
  12. Jiménez-Jáimez J, Alcalde Martínez V, Jiménez Fernández M, et al. Diagnóstico clínico y genético de la muerte súbita cardiaca de origen no isquémico. *Rev Española Cardiol* 2017;70(10):808-16.
  13. 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(11):1170-7.
  14. 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(16):1636-43.
  15. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, et al. Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in US Competitive Athletes: A 2-Year Prospective Surveillance Study. *Clin J Sport Med* 2020;30(4):305-14.
  16. Finocchiaro G, Dhutia H, Gray B, et al. Diagnostic yield of hypertrophic cardiomyopathy in first-degree relatives of decedents with idiopathic left ventricular hypertrophy. *Europace* 2020;22(4):632-42.
  17. 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(10):1383-9.
  18. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: Familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29(13):1670-80.
  19. 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(11):1653-60.
  20. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, et al. The Diagnostic Yield of Brugada Syndrome After Sudden Death With Normal Autopsy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(11):1204-14.
  21. Tadros R, Nannenber EA, Lieve KV, et al. Yield and Pitfalls of Ajmaline Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Sudden Unexplained Death: Single-Center Experience With 482 Families. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3(12):1400-8.
  22. 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(4):278-85.
  23. 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(3).
  24. Asatryan B, Schaller A, Seiler J, et al. Usefulness of Genetic Testing in Sudden Cardiac Arrest Survivors With or Without Previous Clinical Evidence of Heart Disease. *Am J Cardiol* 2019;123(12):2031-8.
  25. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1932-63.
  26. 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(21):1981-7.
  27. Herman ARM, Cheung C, Gerull B, et al. Outcome of apparently unexplained cardiac arrest: Results from investigation and follow-up of the prospective cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9(1).
  28. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Prim* 2020;6(1):58.
  29. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-26.
  30. Ghosh N, Haddad H. Recent progress in the genetics of cardiomyopathy and its role in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(2):155-64.
  31. Ingles J, Ware JS. What Is the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Inherited Cardiac Conditions? *J Am Coll Cardiol* 2020;75(21):2708-10.
  32. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011;13(8):1077-109.
  33. Heliö T, Elliott P, Koskenvuo JW, et al. ESC EORP Cardiomyopathy Registry: real-life practice of genetic counselling and testing in adult cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail* 2020;ehf2.12925.
  34. Krahn AD, Healey JS, Chauhan VS, et al. Epinephrine Infusion in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Familial Sudden Death. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2012;5(5):933-40.