

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FUNDACIÓN H. A. BARCELÓ

ESPECIALIDAD EN MEDICINA LEGAL

DIRECTOR: Dr Roberto Foyo



Trabajo Final integrador 2023

“Muerte súbita cardiovascular y autopsia molecular”

Autora: Mariela Fernanda Gago

DNI: 34572805

MN: 153427

Especialista en Cardiología e imágenes Cardiológicas.

Índice

<i>Resumen</i>	2
<i>Abstract</i>	3
<i>Introducción</i>	5
<i>Materiales y métodos</i>	7
<i>Desarrollo</i>	8
<i>Conclusión</i>	22
<i>Bibliografía</i>	25

Resumen

La muerte súbita es un trágico suceso que ocurre de manera repentina, generalmente dentro de la primera hora desde que se presentan los síntomas, incluso en personas aparentemente sanas. En muchos casos, este evento se produce sin testigos, lo que inicialmente plantea dudas sobre la posibilidad de actividad criminal. La muerte súbita está estrechamente relacionada con diversas patologías cardiovasculares, muchas de las cuales tienen una base hereditaria. Esta condición puede afectar a personas jóvenes y a menudo es el primer indicio de un problema en una familia. Por lo tanto, la medicina forense desempeña un papel crucial, ya que no solo busca determinar la hora, la causa y el mecanismo de la muerte a través de la autopsia, sino que también brinda la primera, y en ocasiones la única, oportunidad de llevar a cabo estudios moleculares que pueden conducir a diagnósticos genéticos. Estos diagnósticos genéticos son fundamentales para brindar asesoramiento y realizar evaluaciones en cascada en la familia, con el fin de prevenir eventos similares en el futuro.

Este enfoque es particularmente relevante cuando consideramos que la mayoría de estas patologías siguen un patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que el 50% de los familiares directos tienen un riesgo de heredar la enfermedad. Existe una abundante evidencia científica desarrollada en varios países, especialmente en España y Estados Unidos, que ayuda a definir los escenarios en los que los estudios genéticos podrían ser beneficiosos, a pesar de los desafíos como la accesibilidad limitada y los altos costos que a menudo restringen su uso generalizado. A través de la revisión de la literatura científica, he intentado establecer criterios que guíen la selección de individuos para quienes los estudios genéticos serían valiosos y rentables. Esto no solo permite un diagnóstico preciso, sino que también facilita el asesoramiento y la prevención en la familia. Entre las patologías cardíacas con bases genéticas, encontramos aquellas que provocan cambios estructurales en el corazón, así como las "canalopatías", que afectan principalmente a los receptores celulares y a menudo no presentan alteraciones macroscópicas evidentes en la autopsia, lo que las convierte en diagnósticos difíciles de establecer.

Los estudios genéticos muestran una mayor utilidad en las cardiopatías estructurales en comparación con las canalopatías, lo que justifica la realización de paneles

genéticos en estos casos. Sin embargo, en autopsias inconclusas donde se sospecha la presencia de canalopatías, la tasa de éxito no supera el 30%. Por lo tanto, en estos casos, se deben llevar a cabo estudios genéticos sólo cuando exista una sospecha sólida de la presencia de estas patologías.

Palabras claves: Muerte súbita, muerte súbita cardiovascular, autopsia molecular, miocardiopatías genéticas, canalopatías

Abstract

Sudden death is a tragic event that occurs suddenly, usually within the first hour of symptoms onset, even in seemingly healthy people. In many cases, this event occurs without witnesses, initially raising doubts about the possibility of criminal activity. Sudden death is closely related to various cardiovascular pathologies, many of which have a hereditary basis. This condition can affect young people and is often the first sign of a problem in a family. Therefore, forensic medicine plays a crucial role, as it not only seeks to determine the time, cause and mechanism of death through autopsy, but also provides the first, and sometimes only, opportunity to carry out molecular studies that can lead to genetic diagnoses. These genetic diagnoses are essential to provide counseling and perform cascade evaluations in the family, in order to prevent similar events in the future.

This approach is particularly relevant when we consider that most of these pathologies follow an autosomal dominant inheritance pattern, which means that 50% of direct relatives have a risk of inheriting the disease. There is abundant scientific evidence developed in several countries, especially Spain and the United States, that helps define the scenarios in which genetic studies could be beneficial, despite challenges such as limited accessibility and high costs that often restrict its widespread use.

Through a review of the scientific literature, I have attempted to establish criteria to guide the selection of individuals for whom genetic studies would be valuable and cost-effective. This not only allows for accurate diagnosis, but also facilitates counseling and prevention in the family. Among cardiac pathologies with genetic bases, we find those that cause structural changes in the heart, as well as "channelopathies", which mainly affect cell receptors and often do not present obvious macroscopic alterations in the autopsy, which makes them difficult diagnoses to establish.

Genetic studies show greater usefulness in structural heart diseases compared to channelopathies, which justifies the performance of genetic panels in these cases. However, in inconclusive autopsies where the presence of channelopathies is suspected, the success rate does not exceed 30%. Therefore, in these cases, genetic studies should be carried out only when there is a strong suspicion of the presence of these pathologies.

Key Words: Sudden death, sudden cardiac death, molecular autopsy, genetics cardiomyopathy, channelopathies.

Introducción

La muerte, a lo largo de la historia, ha sido el enigma más significativo que la humanidad ha enfrentado. Cuando esta ocurre de manera repentina, surgen incógnitas sobre su causa. Desde una perspectiva médico-legal, la muerte se clasifica en tres categorías: natural, violenta y dudosa.

La muerte natural se origina internamente, sin la intervención de factores externos, como parte de un proceso patológico endógeno. En contraste, la muerte violenta resulta de causas externas, como accidentes, suicidios u homicidios. Por último, las muertes dudosas incluyen casos en los que no se puede descartar la posibilidad de actividad criminal, como a menudo ocurre en muertes súbitas. (1)

La Organización Mundial de la Salud define la muerte súbita como un evento inesperado y repentino que ocurre dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas, incluso en personas aparentemente sanas o cuando no hay testigos que hayan visto al fallecido en condiciones normales en las 24 horas previas. (2) En Argentina, la muerte súbita es responsable de unas 40,000 muertes al año, lo que plantea serios desafíos tanto médicos como legales, así como implicaciones para las familias afectadas. (3)

La muerte súbita puede tener un origen cardíaco o no cardíaco, y su investigación requiere una autopsia médico-legal para determinar la causa y el mecanismo de la muerte. Las patologías cardíacas, ya sean estructurales o no estructurales, desempeñan un papel importante en estos casos. Lamentablemente, en la actualidad, un porcentaje significativo de autopsias no arrojan un diagnóstico concluyente, ya que no se observan anomalías macroscópicas o histológicas relevantes en el corazón. Estas muertes a menudo son resultado de patologías cardíacas que pueden no manifestarse físicamente en el momento de la muerte o no ser detectadas con los métodos de autopsia convencionales. (4)

La patología molecular, una rama de la patología clínica, se ha convertido en una herramienta esencial para la patología forense, especialmente en el esclarecimiento de las muertes súbitas de causa desconocida. Muchas de las patologías cardíacas

responsables de la muerte súbita tienen raíces genéticas (monogénicas). Si pudiéramos llegar a un diagnóstico preciso mediante estudios moleculares realizados durante la autopsia, podríamos proporcionar a las familias información que les permita identificar a individuos en riesgo en forma precoz y adoptar medidas personalizadas para prevenir futuros eventos letales. (5)

Sin embargo, los altos costos y la limitada disponibilidad de estos estudios moleculares, plantean la pregunta crucial: ¿Cuándo deberíamos considerar la realización de una autopsia molecular en un cadáver?

El objetivo de esta investigación es, a través de una revisión de la literatura científica sobre muerte súbita de origen cardiovascular, identificar las patologías con bases genéticas que pueden desencadenar la muerte repentina en personas aparentemente sanas. Además, buscamos definir criterios que nos ayuden a seleccionar los casos, en nuestro país, en los que la realización de una autopsia molecular pueda proporcionar en primer lugar la causa exacta de muerte y en segundo lugar permita la prevención de futuros eventos en familiares cercanos.

Materiales y métodos

Con el propósito de poder determinar los objetivos estipulados en nuestro trabajo, se realizó un análisis observacional de los estudios científicos existentes de habla hispana y americana.

La información fue recolectada a partir de la base de datos de MEDLINE, accediendo a publicaciones indexadas en PUBMED, utilizando las siguientes palabras claves: muerte súbita, muerte súbita cardiovascular, autopsia molecular, estudios genéticos, miocardiopatías, canalopatías, muerte por establecer. También se realizó la búsqueda de publicaciones de habla inglesa con las siguientes palabras: Sudden death, sudden cardiac death, molecular autopsy, genetic testing, genetics cardiomyopathy, channelopathies.

Posteriormente, se utilizaron en forma cruzada las referencias citadas en los textos principales.

Por último, se accedió a publicaciones en las principales revistas de cardiología y medicina legal.

Se determinó como fecha límite de análisis la bibliografía publicada hasta marzo del 2023.

Los criterios que se utilizaron para seleccionar los trabajos más relevantes fueron:

1. Adecuación del contenido de las publicaciones con los objetivos planteados en la monografía.
2. Priorización de aquellos trabajos más actuales.
3. Priorización de publicaciones en revistas científicas con alto factor de impacto.

Inicialmente se comenzó con la lectura de temas generales (como “Muerte súbita” y “estudios genéticos”) en libros de especialidad. Posteriormente, se continuó con revisiones que permitieran una profundización mayor del tema, y a partir de éstas acceder a los principales estudios mencionados.

Desarrollo

Muerte súbita y muerte súbita cardiovascular

La muerte súbita es una condición tan antigua como la humanidad misma. El primer caso sospechado fue alrededor del año 490 a.C.

Esta trágica condición se define como una muerte natural e inesperada que ocurre dentro de la primera hora de comenzados los síntomas en una persona aparentemente sana o con una enfermedad que no era tan severa como para producir el desenlace fatal. (6)

Muchas veces la muerte súbita sucede en ausencia de testigos presentes, lo que desde la perspectiva médico legal la convierte en un evento sospechoso de criminalidad. Aunque no se evidencie, inicialmente, una patología violenta que explique el deceso, la falta de conocimiento sobre su causa impide la emisión del Certificado Médico de Defunción. Por lo tanto, es necesario informar al juez sobre la existencia de un fallecimiento de causa potencialmente no natural, lo que lleva a la realización de una autopsia médico-legal para descubrir la causa de la muerte. (1)

Uno de los mecanismos más prominentes de la muerte súbita, desde que se acuñó esta definición, es de origen cardiovascular y constituye una de las principales causas de muerte en los países occidentales. En naciones desarrolladas con datos disponibles, se estima que alrededor del 50% de todas las muertes son súbitas, lo que equivale a unos 250,000 - 300,000 fallecimientos al año solo en los Estados Unidos. (7)

Desde el punto de vista etiológico, aproximadamente el 80% de las muertes súbitas tienen un origen cardíaco, siendo la enfermedad coronaria y el infarto de miocardio responsables del 90% de los casos. El restante se divide en causas estructurales y no estructurales, que se denominan puramente arritmogénicas o "canalopatías". Esta clasificación depende de si se encuentra o no una alteración anatómica en la estructura del corazón que permita su identificación. Al analizar estos eventos por grupos de edad, se observa que en personas mayores de 40 años, el infarto agudo de miocardio es la causa principal de la muerte súbita, y se identifican con poca

frecuencia canalopatías o miocardiopatías. En contraste, en personas menores de 40 años, las principales causas de muerte súbita cardiovascular son las enfermedades estructurales y las canalopatías. Tanto las canalopatías como la mayoría de las miocardiopatías tienen una base genética, lo que subraya la importancia del estudio genético en estos casos. (8)(5)

Las enfermedades cardiacas estructurales son:

- Miocardiopatía hipertrófica
- Miocardiopatía arritmogénica
- Cardiopatías congénitas
- Anomalías coronarias congénitas
- Miocardiopatía dilatada idiopática
- Miocarditis
- Síndromes aórticos

Las enfermedades cardiacas no estructurales o canalopatías son:

- Síndrome de QT largo
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
- Síndrome de Brugada
- Síndrome de QT corto

Estas últimas tienen la característica de poseer un corazón estructuralmente “normal”. Si bien son patologías de baja prevalencia, son de gran importancia en el grupo de individuos menores de 35 - 40 años. Representan aproximadamente el 10 - 20% de las muertes súbitas cardiacas. (9) En estos, la disponibilidad de registros electrocardiográficos previos a la muerte puede ser crucial para el diagnóstico y también son esenciales los estudios moleculares post mortem.

Autopsia en muerte súbita

Existen muchos reportes sobre los hallazgos patológicos en las muertes súbitas cardiacas. Estos son variables, de acuerdo a la edad y tipo de paciente que se investiga, así como también a la extensión de la muestra histológica tomada. La

obstrucción coronaria secundaria a trombosis o la evidencia de infarto de miocardio reciente es un hallazgo muy frecuente en los adultos, mientras que las malformaciones congénitas y la miocardiopatía hipertrófica son particularmente frecuentes en gente joven, especialmente está última en atletas. (10)

El rol de la autopsia en la muerte súbita va a ser:

- Establecer si la causa es atribuible a una patología cardíaca o no
- Establecer la naturaleza de la patología cardíaca y si el mecanismo es arritmogénico o mecánico.
- Establecer si la condición que lo causó es hereditaria, para realizar asesoramiento familiar posterior.
- Descartar la posibilidad de uso de sustancias tóxicas o drogas de abuso, traumatismos u otras causas externas.
- Descartar la participación de terceras personas en la muerte (cuándo hayan dudas de esto). (11)

La información disponible antes de realizar la autopsia es, en general, bastante variable pero de un valor inmenso. Se debe recopilar datos sobre los antecedentes personales y familiares del fallecido, su historial médico y la medicación que estaba tomando. También es fundamental recabar información sobre sus prácticas deportivas, hábitos como el tabaquismo y los estudios médicos previos, como electrocardiogramas, ecocardiogramas, radiografías de tórax y análisis de sangre, en caso de que se hayan realizado. (12)

Es de vital importancia, si hubo testigos presentes en el momento del fallecimiento, evaluar si la persona había manifestado previamente síntomas como mareos, dificultad para respirar, dolor o palpitaciones. En esta etapa inicial de la investigación forense, también se valora la escena donde se encontró el cadáver y las circunstancias en las que ocurrió el deceso, especialmente si había otras personas presentes en ese momento. Esto incluye determinar si el fallecimiento tuvo lugar en el hogar, en el trabajo, durante el sueño o durante la práctica de ejercicio, y si fue desencadenado o no por factores emocionales. (11)

La autopsia propiamente dicha, comienza con la examinación externa del cadáver, donde se buscan signos característicos de condiciones como el alcoholismo crónico o

posibles traumatismos. Es esencial durante esta etapa establecer el peso y la altura del cadáver, lo que permitirá indexar las medidas cardíacas según la superficie corporal. (13)

Además, se examinan posibles rastros de accesos venosos, y se verifica si hay quemaduras por la aplicación de cardiodesfibrilación eléctrica. También se evalúa la presencia de dispositivos médicos como cardiodesfibriladores implantables o marcapasos. Si se encuentran estos dispositivos, deben ser retirados y examinados por un equipo cardiológico especializado. (14)

Luego, se procede a descartar las causas no cardíacas que podrían haber desencadenado la muerte súbita, como las causas cerebrales (como hemorragias intracraneales), causas respiratorias (como anafilaxia o asma), shock hipovolémico debido a un sangrado masivo o shock séptico. (15)

Como mencioné previamente, muchas enfermedades cardíacas pueden provocar la muerte súbita, ya sea a través de mecanismos arritmogénicos o comprometiendo la función mecánica del corazón.

La examinación anatómica del corazón incluye:

1. Exploración de la membrana y cavidad pericárdica
2. Evaluación de la anatomía de los grandes vasos (Arteria aorta y Arteria Pulmonar) antes seccionarlos a 3 centímetros de ambas válvulas.
3. En caso de malformaciones congénitas, se deberán remover en bloc el corazón y los pulmones.
4. En caso de sospecha de síndrome aórtico, se deberá mantener la continuidad de la aorta en todo su recorrido hasta ambas arterias ilíacas.
5. Evaluación y seccion de las venas pulmonares y las venas cavas.
6. Apertura de la aurícula derecha desde la vena cava inferior hasta el apéndice. Apertura de la aurícula izquierda, primero entre las venas pulmonares y luego hasta la orejuela. Se explora el interior, el tabique interauricular y ambas valvas auriculoventriculares, así cómo el aparato subvalvular.
7. Inspección de la aorta, la arteria pulmonar y ambas válvulas. Se inspecciona la presencia de prótesis valvulares.
8. Evaluación de arterias coronarias:

- Tamaño, forma, posición, número y nacimiento de los Ostia
 - Determinación de la dominancia coronaria
 - Realización de cortes transversales cada 3-5 milímetros sobre las arterias principales y sus ramas.
 - En calcificación coronaria extensa, se removerán intactas las arterias, se decalcificarán y se abrirán en forma transversal
 - Los segmentos coronarios que contengan stent se retiran intactos para ser analizados sin perder las referencias anatómicas. Si la colocación de stent fue reciente, se pueden abrir en forma longitudinal para evaluar presencia de trombo.
 - Si hubiera by pass coronarios (venosos o arteriales) también se deberán seccionar en forma transversal y se evaluarán las anastomosis proximales y distales con suma cautela.
9. Se procederá con la realización de cortes transversales en la región medioventricular con intervalos de 1-2 centímetros entre cortes, para poder evaluar la cavidad y el espesor de las paredes.
10. Medición de:
- Peso del corazón (ajustado a edad, sexo y superficie corporal)
 - Espesor de las paredes (ajustado a edad, sexo y superficie corporal)
 - Dimensiones cardiacas: transversal y longitudinal (11)

Estudios especiales en el corazón:

- Para miocardiopatía isquémica:
 - Se recomienda el estudio radiológico del corazón entero para ver calcificación coronaria y presencia de stent
 - Coronariografía post mortem
 - Sumergir los cortes biventricular en fresco en sales de tetrazolio para diagnóstico macroscópico de infarto reciente
 - Los tramos portadores de stent pueden someterse a electrólisis para la disolución de los elementos metálicos antes de los cortes seriados.

- Para las miocardiopatías o muertes súbitas de causa no conocida:

- Seleccionar cortes para estudio microscópico de pared libre de ambos ventrículos y tabique al menos en dos niveles
- Estudio del sistema de conducción (16)
- Toma de muestra específica para estudios moleculares:
 - Sangre EDTA (10 ml). Se debe guardar congelada (preferentemente a -80 grados centígrados)
 - 5 g de corazón o bazo fresco
 - Miocardio ventricular en fresco (3 mm²) en un tubo específico para virus (11)

Luego de completar el examen externo del cadáver y descartar causas no cardíacas, se procede a realizar una serie de estudios de laboratorio esenciales para esclarecer la causa de la muerte súbita. Estos estudios abarcan el examen histológico, toxicológico, microbiológico y molecular. (11)

Para el estudio histológico, se requiere una muestra representativa de tejido cardíaco que incluye secciones de ambos ventrículos (en eje transversal), las aurículas, las zonas con anormalidades macroscópicas y las arterias coronarias con lesiones más graves. Se realizan tinciones histológicas, como hematoxilina-eosina, así como aquellas que resaltan el tejido conectivo, como Van Gieson y tricrómicas. (17)

El examen toxicológico es crucial en casos de muerte súbita. En primer lugar, busca excluir la presencia de sustancias tóxicas como causa del fallecimiento y, en segundo lugar, determinar si el uso de sustancias ilícitas está relacionado con enfermedades cardíacas. Este análisis no se limita a la detección de drogas en sangre, sino que también incluye la evaluación del cabello (tomado desde la parte posterior del cuero cabelludo y preservando el bulbo piloso) para detectar el uso crónico de sustancias de abuso. (18)

Todas las muestras se toman durante la autopsia siguiendo las pautas recomendadas, lo que incluye la obtención de 25 mililitros de sangre directamente del corazón, 10 mililitros de sangre venosa periférica, 5-10 mililitros de humor vítreo, 10-20 mililitros de

orina o 20-30 mililitros de bilis si la orina no está disponible, y 5-10 mililitros de líquido pericárdico. (11)

Los estudios moleculares abarcan la detección de genomas virales responsables de miocarditis y la identificación de mutaciones genéticas subyacentes en cardiopatías hereditarias. Para diagnosticar la miocarditis viral, se utiliza la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) tanto en el tejido muscular cardíaco como en la sangre, para detectar el genoma viral. (11,19)

A pesar de que las autopsias logran determinar la causa subyacente de la muerte súbita en la mayoría de los casos, es importante señalar que un número significativo de autopsias no arrojan conclusiones definitivas, y se conocen como "autopsias blancas". El término "síndrome de muerte súbita arritmogénica" se utiliza cuando, después de realizar un exhaustivo estudio anatómico, histológico y toxicológico, se excluyen alteraciones estructurales, histológicas y otras causas de muerte no relacionadas con el corazón, y la causa de la muerte sigue siendo desconocida. (20)

Los criterios post mortem para definir "autopsia negativa o blanca" son:

- Corazón estructuralmente normal
- Sin hallazgos histopatológicos a nivel cardíaco
- Descarte de otras causas no cardíacas de muerte súbita
- Examen toxicológico normal
- Sin hallazgos clínicos pre mortem sugestivos de patología subyacente (21)

Lamentablemente, se estima que aproximadamente la mitad de las víctimas de muerte súbita menores de 35 años, no muestran signos de alarma previos y este desenlace es el evento centinela, que genera mucha ansiedad y preocupación en la familia del fallecido. Es por este motivo que la autopsia adquiere una importancia crucial, ya que representa no solo la primera oportunidad, sino en muchos casos, la única oportunidad de registrar y determinar la causa de la muerte. (22)

En este sentido, las directrices internacionales recomiendan de manera consistente la toma de una muestra de tejido rico en ADN, como la sangre, el timo, el bazo o el hígado, con el propósito de realizar estudios genéticos adicionales en caso de que se requieran para esclarecer el diagnóstico. Esta medida se vuelve fundamental para

obtener una comprensión más profunda de las posibles causas subyacentes y proporcionar respuestas a las familias afectadas por esta devastadora pérdida. (11)

Enfermedades cardíacas con sustrato genético

Tanto las miocardiopatías como las canalopatías, en la mayoría de los casos, tienen una base genética. Es por esto que la autopsia molecular a menudo se convierte en la única opción viable para establecer un diagnóstico preciso y brindar a las familias información completa sobre la causa de la muerte, así como asesoramiento médico y genético adecuado para prevenir eventos futuros. En estas condiciones, la herencia suele seguir un patrón autosómico dominante, lo que significa que el 50% de los miembros de la familia tienen la posibilidad de heredar la misma mutación genética. Sin embargo, es importante destacar que la expresión fenotípica puede variar, ya que depende de la penetrancia, que a veces es incompleta. (23)

En algunas regiones de España, actualmente existen unidades multidisciplinarias donde patólogos forenses, médicos legistas y cardiólogos clínicos colaboran estrechamente para brindar asistencia y asesoramiento a los familiares de víctimas de muerte súbita. Los familiares de primer grado suelen ser derivados a servicios de cardiología con unidades especializadas en cardiopatías familiares para recibir orientación y, en caso de que se detecte una enfermedad, ser informados sobre el pronóstico y las medidas preventivas adecuadas. Este enfoque permite identificar a familiares asintomáticos y tomar medidas para prevenir futuros eventos letales. (15)

Entre las miocardiopatías con base genética se incluyen principalmente la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía arritmogénica y la miocardiopatía no compacta. Estas condiciones suelen manifestar cambios anatómicos detectables durante el proceso de autopsia. Sin embargo, se ha demostrado que en niños y jóvenes, estos cambios estructurales pueden estar ausentes y, no obstante, ser posibles desencadenantes de muerte súbita. Esto se debe a que la expresión fenotípica de estas enfermedades es progresiva, lo que significa que en las etapas iniciales de la enfermedad, el corazón puede parecer macroscópicamente normal, a pesar de presentar disfunción eléctrica que puede llevar a un desenlace trágico. (24)

- La miocardiopatía hipertrófica es una patología que se caracteriza por el aumento de los espesores parietales del corazón, que no es explicado por otras condiciones (hipertensión, enfermedad valvular). Puede ser clasificada cómo asimétrica, simétrica o apical. Está entidad puede desencadenar insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares severas que culminan en una muerte súbita. Los genes involucrados con evidencia robusta de patogenicidad son: MYH7, MYBPC3, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1 y TNNT2. Estos codifican proteínas sarcoméricas. Existen además otros genes que codifican proteínas no sarcoméricas con menor evidencia patogénica. El rédito diagnóstico a través de estudios genéticos, en las formas esporádicas es del 30% aproximadamente y del 60% en las formas familiares. (25)
- La miocardiopatía dilatada se caracteriza por la dilatación del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos con disfunción sistólica en ausencia de otras condiciones que lo justifiquen (hipertensión, enfermedad valvular, coronariopatía significativa). Los genes involucrados con fuerte evidencia son: BAG3, DES, FLNC, LMNA, MYH7, PLN, RBM20, SCN5a, TNNC1, TNNT2, TTN y DSP. Existen otros con menor evidencia de patogenicidad. El rédito diagnóstico del estudio molecular en estos casos llega hasta el 50%. (25)
- La miocardiopatía arritmogénica se caracteriza por el reemplazo fibroso o fibrograso del miocardio que puede llevar progresivamente a la disfunción ventricular, con aumento del riesgo arritmogénico. Los genes implicados mayormente son los que codifican para los desmosomas. El rédito del estudio genético es variable pero puede ser entre 50-60%. Los genes involucrados son: PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43, PLN, FLNC, DES y LMNA. (26)
- La miocardiopatía no compacta se caracteriza por el aumento de las trabeculaciones en el ventrículo izquierdo con adelgazamiento de la zona compacta, que puede llevar a la disminución de la función ventricular y al aumento del riesgo arritmogénico. Existe actualmente discusión sobre si se trata de una entidad per se, o si es la expresión fenotípica de varias enfermedades. Si bien tiene muchas veces un sustrato genético, las

mutaciones no están bien definidas por lo que no se sugiere el estudio molecular en estos casos. (25)

Las canalopatías son un grupo de entidades que tienen en común la alteración de algún canal iónico en las membranas de las células del miocardio o de alguna proteína asociada a su funcionamiento. Todas ellas se caracterizan por ser mutaciones con penetrancia incompleta y gran variabilidad fenotípica, lo que hace que todos los portadores de la mutación tengan expresión variable de la enfermedad. (10)

Dentro de ellas se encuentran:

- Síndrome de QT largo (SQTL): El primer reporte donde se propone la hipótesis de que este trastorno se asocia a la patogénesis de la muerte súbita inexplicable data del año 1998, confirmándose en 2001 con la realización de la primera autopsia molecular que incluyó el estudio de genes implicados en este trastorno. (27) Este síndrome se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (>480 ms en hombres adultos, >470 ms en mujeres adultas y >460 ms en menores de 15 años). Si bien esta anomalía muchas veces es inofensiva, puede predisponer a arritmias malignas que resultan letales en el primer evento en el 5% de los casos, pudiendo manifestarse luego del ejercicio, las emociones o estímulos adrenérgicos. El patrón de herencia es autosómico dominante. Se han descrito más de 1000 alteraciones localizadas en 19 genes. Los SQTL tipo 1 y tipo 2, se dan por mutaciones en los genes KCNQ1 y KCNH2 que producen una pérdida de función de los canales de potasio de activación lenta y rápida, respectivamente. Por otra parte, el SQTL tipo 3 responde a una mutación en el gen SCN5A, que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco, cuyo efecto es la hiperfunción del mismo. Existen otros tipos (del 4-12) mucho menos frecuentes de ver. Actualmente la identificación de la mutación causal permite confirmar el diagnóstico hasta en el 72% de los casos. La mayoría de los pacientes con esta patología persisten asintomáticos, aunque otros presentan síntomas ante diferentes desencadenantes. Los pacientes con SQTL tipo 1 presentan síntomas ante situaciones de descarga adrenérgica, como el ejercicio. En cambio los pacientes con SQTL tipo 3 los presentan en contexto de bradicardias, más frecuentemente durante el reposo nocturno. En los

individuos que presentan el SQTL tipo 2, los desencadenantes son más variados, pudiendo ser emociones intensas o el propio reposo. (8)

- Síndrome de QT corto: Descrito por primera vez en el año 2000. Se han identificado cinco formas distintas, cada una de ellas producidas por la mutación de un gen diferente. El SQTC tipo 1 se relaciona con el gen KCNH2. El SQTC tipo 2, se da por mutaciones en el gen KCNQ1. El SQTC tipo 3 responde a mutaciones del KCNJ2. El efecto final de todos es el acortamiento de la repolarización por aumento de la salida de del potasio de la célula. El SQTC tipo 4 y 5 se dan por mutaciones que producen hipofunción del canal de calcio en los genes NB2b y CACNA1C respectivamente. Está patología es muy poco frecuente por lo que los criterios diagnósticos no están bien definidos, pero se consideran intervalos QT <360 ms en hombres < 370 ms en mujeres. (8,28)
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica: Hasta 1995 fue considerada una enfermedad de origen desconocido. Esta enfermedad se suele manifestar inicialmente con síncope inducido por ejercicio o emociones en niños y jóvenes. Actualmente hay varios genes identificados que son responsables del 65% de los casos diagnosticados (a pesar de esto, un 35% no disponen de diagnóstico luego de la evaluación genética exhaustiva). El 50-55% de las veces es de herencia autosómica dominante aunque está descrito un patrón de herencia autosómico recesivo. Se distinguen 2 formas, la tipo 1 de herencia autosómica dominante, producida por mutaciones en el gen RyR2, que codifica para el receptor de rianodina que está en la membrana del retículo sarcoplásmico y el tipo 2, de transmisión recesiva, producido por mutaciones en el gen CASQ2 que codifica para la isoforma cardiaca de calsecustrina (principal reservorio de calcio del retículo sarcoplásmico). El efecto de ambos es la liberación exagerada de calcio del retículo al citoplasma, en presencia de estimulación adrenérgica, por lo que puede desencadenar la arritmia. (29)
- Síndrome de Brugada: Se describió por primera vez en 1992 y se caracteriza por un patrón típico en el electrocardiograma. Es una enfermedad de

penetrancia incompleta y expresividad variable. Se han identificado hasta 300 alteraciones localizadas en 24 genes diferentes que codifican para canales de sodio, potasio, calcio y proteínas asociadas que ayudan al funcionamiento de estos canales, siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Inicialmente se identificó una mutación en el gen SCN5A, presente en el 18-30% de los casos, que genera una disminución de la función del canal de sodio. Otros genes identificados son el GPD1-L, que produce hipofunción del canal de sodio de manera indirecta, el CACNA1C y CACNB2b, que producen pérdida de función del canal de calcio y el KCNE3 que genera aumento de las corrientes de potasio. A pesar de los avances, el 65-70% de los casos quedan sin identificación genética. (8)

Autopsia molecular

El estudio histológico completo del corazón, combinado con el estudio genético guiado por la histopatología, se conoce como "autopsia molecular". Esta técnica ha demostrado ser altamente efectiva para determinar la causa real de la muerte súbita en un alto porcentaje de casos. (11) Por esta razón, en el caso del fallecimiento de una persona joven, muchas guías internacionales sugieren llevar a cabo una autopsia molecular en los siguientes escenarios: cuando la autopsia general revela la presencia de una miocardiopatía con base genética, en casos de autopsias clínicas "blancas" o negativas, o cuando se encuentran hallazgos inespecíficos.

El primer informe de autopsia molecular de un trastorno arritmogénico se remonta a 1999, cuando se detectó una mutación genética relacionada con el síndrome de QT largo en una mujer de 19 años previamente sana, cuya muerte súbita se atribuyó a esta causa. (30)

Los test genéticos utilizados en estas autopsias moleculares brindan resultados que clasifican las mutaciones genéticas en varias categorías, que incluyen variantes patogénicas, variantes posiblemente patogénicas, variantes de significado incierto y variantes sin valor patogénico. Esta clasificación puede evolucionar con el tiempo a medida que avanza la ciencia. Algunos tests, como el método de "secuenciación por

Sanger", ofrecen una alta resolución para detectar variantes genéticas de pequeño tamaño, pero pueden ser más lentos y costosos. Por otro lado, existen otros tests que permiten evaluar múltiples genes mediante paneles y utilizan la secuenciación de nueva generación (NGS), que es más rápida y menos costosa que el método anterior. (31)

La toma de muestras post mortem adecuadas para el estudio genético generalmente incluye la recolección de al menos 5 -10 ml de sangre, extraída directamente del corazón durante la autopsia, y su almacenamiento a 4 grados centígrados por un período no superior a 2 semanas. Además, se pueden tomar muestras de tejido cardíaco, hepático o esplénico (aproximadamente 5 g), que deben congelarse rápidamente sumergiéndolas en nitrógeno líquido durante un minuto y luego conservarse a una temperatura de -80 grados hasta que se extraiga el ADN. Estudios recientes han demostrado que muestras como la saliva, los especímenes bucales y los recortes de uñas (que también contienen ADN) podrían ser opciones costo-efectivas, prácticas y menos invasivas en comparación con las muestras de tejido. (32)

En un estudio llevado a cabo en las Islas Baleares, se implementó un programa multidisciplinario destinado a investigar exhaustivamente los casos de muerte súbita en esa región. El programa implicó realizar autopsias completas con estudios anatomopatológicos y genéticos en todas las personas menores de 50 años que experimentaron muerte súbita no traumática. El objetivo principal era llegar a un diagnóstico definitivo de la causa de la muerte. Se recopilaban datos clínicos y familiares del individuo, información sobre estudios médicos previos y se combinaban con los resultados de la histología, la evaluación macroscópica de la autopsia y los estudios toxicológicos. (33)

En los casos en los que se encontraba un diagnóstico de miocardiopatía en la histopatología, aquellos con hallazgos inespecíficos y aquellos sin alteraciones estructurales evidentes (muerte súbita inexplicada) se sometían a estudios genéticos utilizando la secuenciación genética masiva de nueva generación, conocida como método NGS. Cuando se diagnosticaba una miocardiopatía, se dirigían los paneles genéticos al trastorno específico, mientras que en los casos con hallazgos inespecíficos o sin alteraciones estructurales, se secuenciaban paneles que abarcaban

entre 194 y 380 genes. Según este estudio, la histopatología determinó que el 53% de los casos de muerte súbita eran de origen cardíaco con alteración estructural, mientras que un 24% de los casos no tenían una explicación clara en la autopsia, y en un 11% de los casos, la muerte estaba relacionada con sustancias tóxicas. Lo interesante fue que la secuenciación genética masiva (NGS), especialmente cuando se usaban paneles amplios de genes, aumentaba significativamente la tasa de éxito para identificar variantes genéticas patogénicas o posiblemente patogénicas, en hasta un 20%. Se estimó que el beneficio adicional del estudio genético mediante la secuenciación masiva (NGS) tenía una tasa de éxito del 30%, si solo se consideraban las variantes genéticas patogénicas o posiblemente patogénicas. (33)

De acuerdo con otro estudio sobre autopsias moleculares en canalopatías realizado en los Estados Unidos, la realización de estudios genéticos post mortem podría proporcionar una respuesta a las causas de muerte en un 35% de los casos. (34)

Esto nos lleva a dos situaciones en las que la autopsia molecular podría ser relevante. Por un lado, en los casos en los que se identifica una cardiopatía estructural con base genética, para poder brindar asesoramiento a la familia posteriormente. En caso de encontrar mutaciones consideradas patogénicas o posiblemente patogénicas, se debería realizar un estudio genético en cascada en la familia. Por otro lado, en los casos definidos como síndrome de muerte súbita inexplicada, la autopsia molecular podría ser fundamental para llegar a un diagnóstico definitivo. En estos casos, se debería llevar a cabo un panel molecular estándar que incluya los genes más significativos. Hasta hace poco tiempo, el enfoque se centraba en los cuatro genes más comunes que causaban canalopatías, pero los avances científicos han permitido expandir los paneles a 200 genes, lo que ha demostrado ser efectivo y asequible. (21)

Un desafío actual en este campo no es tanto la secuenciación genética en sí, ya que la secuenciación masiva de nueva generación (NGS) permite un análisis rápido y rentable, sino la interpretación de los datos obtenidos. Muchos genes aún tienen un significado incierto, lo que aumenta la dificultad para determinar su patogenicidad y establecer una correlación diagnóstica precisa.

Conclusión

Cuándo nos enfrentamos a un caso de muerte súbita, tenemos que comprender que está muerte repentina genera mucho malestar, inquietud y desconcierto en el ámbito familiar de la víctima. Sobre todo cuándo el deceso ocurre en una persona joven, que no presentaba antecedentes médicos relevantes. Muchas veces la autopsia forense es, no solo la primera oportunidad, sino la única, para poder arribar a un diagnóstico y brindar asesoramiento familiar. Por tal motivo es importante hacer un ordenamiento en la búsqueda y en la investigación forense teniendo en cuenta no sólo los hallazgos de la autopsia sino elementos previos.

Este proceso comienza recopilando información sobre la víctima, incluyendo su edad y el contexto en el que ocurrió el fallecimiento. Estos detalles pueden proporcionar pistas valiosas sobre posibles causas, ya que algunas muertes súbitas ocurren durante el ejercicio o pueden estar relacionadas con infecciones previas o el uso de ciertos medicamentos. Aunque la mayoría de las muertes ocurren en reposo o durmiendo, algunas veces pueden ocurrir durante el ejercicio (sobre todo las muertes asociadas a taquicardia ventricular idiopática, síndrome de QT largo tipo 1, miocardiopatía arritmogénica o miocardiopatía hipertrófica).

También es importante interrogar sobre la existencia de infecciones virales previas, que puedan estar asociadas a una miocarditis secundaria o la prescripción de drogas que hayan podido desencadenar arritmias en pacientes con síndrome de Brugada o síndrome de QT largo.

Es esencial investigar la existencia de estudios médicos previos, como electrocardiogramas, cardio resonancias, pruebas de esfuerzo o ecocardiogramas, que puedan sugerir patologías no diagnosticadas. Si la persona tenía un cardiodesfibrilador implantable, su análisis también puede arrojar información sobre el evento fatal. En este proceso, la información previa desempeña un papel clave.

Durante la autopsia, se deben descartar causas no cardíacas de muerte súbita, y el corazón se examina detalladamente, tanto macroscópica como histológicamente (cómo mínimo en 7-10 muestras). Esto permite diferenciar entre aquellos con una patología cardíaca estructural identificable y aquellos con un corazón estructuralmente

normal. En este último caso, si la autopsia no revela una causa clara y el estudio toxicológico es negativo, se llega a lo que se conoce como una "autopsia en blanco" o "síndrome de muerte súbita inexplicada o arritmogénica". Es crucial recolectar muestras de sangre para su posible análisis molecular, lo que puede ser valioso en el futuro. Idealmente se deberá guardar 2 de las siguientes 3 muestras: una pequeña pieza de tejido cardíaco, una pequeña pieza de hígado, bazo o timo y sangre EDTA.

En situaciones en las que se identifica una patología cardíaca estructural (fenotipo conocido) con base genética (miocardiopatías, aortopatías), los estudios moleculares dirigidos a genes específicos, con evidencia robusta, son relevantes, especialmente si el fallecido es el primer caso en la familia o si ya existen diagnósticos patológicos en la familia sin una causa genética identificada. De manera que en estos casos, el diagnóstico genético preciso puede ser fundamental para futuras evaluaciones familiares. El rédito diagnóstico en estos casos es ciertamente mayor que en aquellos casos con hallazgos patológicos inciertos.

En contraste, cuando la autopsia no proporciona una causa concluyente, y el fenotipo no se ha identificado, se recomienda la realización de estudios genéticos en situaciones específicas. Estos pueden incluir casos en los que se documenta la arritmia letal o cuando la muerte súbita se desencadena por un estímulo asociado a un síndrome arritmogénico hereditario previamente diagnosticado en la familia. Asimismo, la bibliografía respalda el estudio genético en cualquier autopsia realizada en individuo menor de 40 años que haya sufrido una muerte súbita. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las secuenciaciones genéticas masivas pueden generar resultados de mutaciones de significado incierto, lo que puede complicar la interpretación. (12)

En resumen, el estudio de casos de muerte súbita cardíaca es un desafío que recae principalmente en el ámbito forense. Su objetivo final va más allá de la determinación de la causa de la muerte, ya que busca desarrollar estrategias preventivas y diagnósticas de salud pública. Es un proceso que requiere una combinación de antecedentes clínicos, investigaciones post mortem y, en algunos casos, estudios moleculares. La colaboración entre médicos forenses, cardiólogos y genetistas es

esencial para brindar respuestas a las familias afectadas y contribuir a la prevención de futuros eventos de muerte súbita cardíaca.

Desde mi perspectiva personal, luego de analizar la bibliografía existente y considerando el contexto actual, considero esencial en todos los casos llevar a cabo una autopsia con la debida revisión de los estudios médicos previos y los antecedentes familiares del fallecido. A través de este proceso, es posible llegar a un diagnóstico concreto en algunos casos, aunque en otros la autopsia podría resultar inconclusa. En situaciones en las que la autopsia no proporciona un diagnóstico claro, si bien se podría considerar la realización de una autopsia molecular utilizando técnicas de secuenciación masiva. Si tenemos en cuenta que la eficacia de esta técnica puede ser limitada, con un éxito máximo del 30% en la identificación de la causa genética subyacente, no deberíamos practicarla rutinariamente.

Cuando se logra establecer un diagnóstico concreto de una patología cardíaca de base genética, si sería recomendable llevar a cabo un test molecular dirigido. Esto permitiría realizar un seguimiento con un screening familiar en cascada, lo que podría ser más efectivo en la detección temprana de la enfermedad en otros miembros de la familia. Es fundamental destacar que el rendimiento de estas estrategias puede variar significativamente según la patología específica y las circunstancias individuales.

En resumen, abordar la muerte súbita cardíaca es una cuestión compleja que involucra a profesionales de la salud de diversas especialidades. Las decisiones sobre autopsias y pruebas moleculares deben basarse en la situación y las características particulares de cada caso, y es crucial contar con la orientación de expertos médicos para tomar decisiones informadas.

Bibliografía

1. Castellá García J, Medallo Muñiz J, Marrón Moya T. Aspectos medicolegales de la muerte súbita cardíaca. Rev Esp Cardiol Supl. enero de 2013;13:30-7.
2. Bayés de Luna A, Elosua R. Sudden death. Rev Esp Cardiol . noviembre de 2012;65(11):1039-52.
3. Argentina.gob.ar [Internet]. 2023 [citado 26 de octubre de 2023]. Prevención de muerte súbita. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/prevencion-de-muerte-subita>
4. Boczek NJ, Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: an indispensable step following sudden cardiac death in the young? Herzschrmmacherther Elektrophysiol. septiembre de 2012;23(3):167-73.
5. Bonilla JC, Parra-Medina R, Chaves JJ, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada R, et al. [Molecular autopsy in sudden cardiac death]. Arch Cardiol Mex. 18 de julio de 2018;88(4):306-12.
6. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. Cardiovasc Pathol. 9 de abril de 2010;19(6):321-5.
7. Solís FJJ, Chacón NC, Pérez JA. Aspectos médico-legales de la muerte súbita cardíaca durante el ejercicio: reporte de caso. Medicina Legal de Costa Rica [Internet]. 16 de noviembre de 2020 [citado 12 de noviembre de 2023];37(1). Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/mlcr/article/view/142>
8. Benito B. Muerte súbita en pacientes sin cardiopatía estructural. Rev Esp Cardiol Supl. enero de 2013;13:14-23.
9. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Gräni C, Martos V, et al. Sudden cardiac death in forensic medicine – Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. Swiss Med Wkly. 22 de junio de 2015;145:w14129.
10. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, Boschi I, Partemi S, Brugada J, et al. State of the art in forensic investigation of sudden cardiac death. Am J Forensic Med Pathol. marzo de 2011;32(1):1-16.
11. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. Virchows Arch. diciembre de 2017;471(6):691-705.
12. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. Heart Rhythm. 1 de enero de 2021;18(1):e1-50.
13. Schulz DM, Giordano DA. Hearts of infants and children. Weights and

measurements. Arch Pathol. noviembre de 1962;74:464-71.

14. Website [Internet]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/medical-device-alert-implantable-cardioverter-defibrillators-icds-disable-all-high-voltage-shock-therapies-before-you-remove-icd>.
15. Morentin B, Aguilera B, Suárez-Mier MP, Molina P, Lucena J. A forensic pathology approach to sudden death in children and young adults in Biscay and Seville (Spain). Medwave. 1 de octubre de 2012;12(09):e5529-e5529.
16. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. Virchows Arch. enero de 2008;452(1):11-8.
17. Website [Internet]. Disponible en: <http://anpat.unipd.it/aecvp/>
18. Bjune T, Risgaard B, Kruckow L, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Leth PM, et al. Post-mortem toxicology in young sudden cardiac death victims: a nationwide cohort study. Europace. 1 de abril de 2018;20(4):614-21.
19. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. Heart Fail Rev. noviembre de 2013;18(6):673-81.
20. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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 Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 1 de noviembre de 2015;36(41):2793-867.
21. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J. 1 de junio de 2015;36(21):1290-6.
22. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. N Engl J Med. 18 de abril de 1996;334(16):1039-44.
23. Sanchez O, Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Mademont I, et al. Natural and Undetermined Sudden Death: Value of Post-Mortem Genetic Investigation. PLoS One. 8 de diciembre de 2016;11(12):e0167358.
24. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Cesar S, Iglesias A, Fernandez A, Brugada J, et al. Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias: only a matter of genes encoding ion channels? Int J Legal Med. marzo de 2016;130(2):415-20.
25. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society

(LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 4 de abril de 2022;24(8):1307-67.

26. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2020;41(14):1414-29.
27. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 11 de junio de 1998;338(24):1709-14.
28. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94(2):99-102.
29. Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis*. Jul-Aug de 2008;51(1):23-30.
30. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol*. mayo de 2006;21(3):166-72.
31. Iglesias M, Ripoll-Vera T, Perez-Luengo C, García AB, Moyano S, Canos JC, et al. Diagnostic Yield of Genetic Testing in Sudden Cardiac Death with Autopsy Findings of Uncertain Significance. *J Clin Med Res [Internet]*. 21 de abril de 2021;10(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091806>
32. Michaud K, Mangin P, Elger BS. Genetic analysis of sudden cardiac death victims: a survey of current forensic autopsy practices. *Int J Legal Med*. mayo de 2011;125(3):359-66.
33. Ripoll-Vera T, Pérez Luengo C, Borondo Alcázar JC, García Ruiz AB, Sánchez Del Valle N, Barceló Martín B, et al. Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva. *Rev Esp Cardiol*. mayo de 2021;74(5):402-13.
34. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2004;79(11):1380-4.