

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO  
CORRESPONDIENTE

DR. D. JUAN RAMON GIMENO BLANES

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,  
Ilustrísimos Académicos  
Señores y Señoras,

Desearía agradecer el honor que supone para mi el nombramiento como Académico  
Correspondiente electo.

A continuación, desarrollaré el tema de nombramiento que tiene por título “Genética  
de la Muerte Súbita”

**GENETICA DE LA MUERTE SUBITA**

Magnitud del problema e impacto social de la Muerte Súbita

La muerte súbita (MS) es un problema de salud de primer orden, por su frecuencia, estimada en unos 30.000 casos anuales en España, y por el impacto familiar y social con una pérdida importante de años de vida. Se estima que el 10% de los casos de muerte súbita no se deben a la enfermedad coronaria sino a las cardiopatías hereditarias (miocardiopatías y canalopatías) que son la primera causa de muerte súbita en jóvenes de edades por debajo de los 35 años. La MS puede ser la primera manifestación de una miocardiopatía o una canalopatía en una persona que nunca haya tenido síntomas.

En un solo fin de semana el septiembre pasado se atendieron en el hospital Virgen de la Arrixaca 3 casos de parada cardíaca resucitada. Uno de un varón de 35 años con un infarto agudo de miocardio. Un segundo caso de una mujer de 55 años con un vasoespasmo coronario maligno, y un tercero en un turista irlandés, también por una oclusión coronaria aguda. Este paciente irlandés sufrió una parada cardíaca justo en el momento del aterrizaje de su avión que pudo ser felizmente resucitado por el personal de la compañía aérea y al que pocos minutos después se realizó un cateterismo y una angioplastia con éxito.

En la diapositiva se muestra una lesión en una arteria coronaria que obstruye la circulación de la sangre. El tratamiento de esta lesión consiste en la extracción del trombo por medio de un aspirador que se coloca en el interior de la arteria y la implantación de una malla metálica, denominada stent, con restablecimiento del flujo coronario.

Dejaremos a un lado la enfermedad coronaria en la que el “peso” del componente genético se supone pequeño (<20%), y en el que determinados factores

de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión, el hipercolesterolemia, la diabetes, la edad y el sexo varón justifican el 80% del “problema”. Retomaremos de nuevo el tema de la enfermedad coronaria al final de la charla. Me centraré en las enfermedades cardíacas hereditarias que afectan al músculo (al miocardio) y las eléctricas (canalopatías) en las que la presencia de una mutación en un gen es causa un defecto en una proteína que lleva a la aparición de la enfermedad. En estas últimas la presencia de la mutación justifica el 80% del desarrollo del fenotipo, es decir, que la enfermedad se desarrolla en los portadores de esta alteración genética independientemente de factores ambientales, otras enfermedades o estilos de vida.

Hay numerosos casos de MS en deportistas, que son el paradigma de la salud. Estos fallecimientos producen un gran impacto mediático en nuestra sociedad. En los últimos años y a raíz del fallecimiento de el jugador de fútbol del Sevilla (Antonio Puerta) se ha desarrollado diferentes iniciativas para la prevención y se ha avanzado en la concienciación del problema. Antonio Puerta padecía una MAVD que no había sido diagnosticada.

El primer caso de muerte súbita recogido en la literatura es el de Pheidippides en el año 490 antes de Cristo. Este soldado recorrió la distancia entre Maratón y Atenas para llevar la noticia de la victoria de las tropas griegas sobre las persas falleciendo tras la gesta.

Uno de los atletas más importantes de nuestro país, Diego García, que fue plata en el maratón del Campeonato Europeo de Atletismo de 1994, en Helsinki, y compartió éxito con Martín Fiz y Alberto Juzdado para conseguir un histórico triplete, falleció mientras entrenaba con un amigo pocos años después de retirarse de la competición. Diego García tenía una miocardiopatía dilatada.

Miklos Feher, jugador húngaro del Benfica y Viven Foe jugador camerunés fallecieron mientras jugaban con sus respectivos equipos. Al parecer, en ambos casos la cardiopatía que produjo su fallecimiento fue una miocardiopatía hipertrófica.

En nuestro país, aproximadamente el 70% de las muertes súbitas en menores de 60 años se producen por enfermedad coronaria. El 20% se debe a cardiopatías hereditarias y el 10% restante se debe a diferentes causas. Las más importantes dentro del grupo de las cardiopatías hereditarias son la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, que suman entre las dos el 70% del total. El 30% restante se debe a un grupo de enfermedades conocidas como canalopatías, que pueden tener una causa genética y ser hereditarias. El número total de casos de MS achacables a una cardiopatía hereditaria en nuestro país es superior al número de fallecidos en accidentes de tráfico (>3.000 casos anuales).

En nuestro medio la miocardiopatía hipertrófica, seguida por la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho son las causas más frecuentes de muerte súbita. Concretamente en la Región de Murcia se estima que se producen 200 casos de muerte súbita en total, siendo 20 casos en jóvenes producidos por una miocardiopatía o canalopatía y 2 casos de muerte súbita del lactante cada año.

Es importante resaltar el valor del estudio histopatológico en profundidad en todos los casos de muerte súbita que permite el diagnóstico de la causa que produce el fallecimiento en la gran mayoría de éstos. En ocasiones cuando el estudio necrópsico realizado por un experto es rigurosamente normal, debe sospecharse una enfermedad eléctrica del corazón, una canalopatía. El estudio genético es de gran importancia para llegar a un diagnóstico definitivo particularmente en esta situación. El diagnóstico de la causa de la MS no es sencillo y requiere de gran experiencia.

Hay casos extremos como el de estas dos madres, Sally Clark (abogada inglesa) y Trupti Patel (farmacéutica de origen Indio) que a finales de la década de 1990 en Inglaterra fueron acusadas y condenadas por asesinato de sus hijos. Sally Clark tuvo 2 hijos que fallecieron de forma súbita a los 2 y 3 meses de edad. Trupti Patel perdió a 3 de sus hijos a los 1, 2 y 3 meses de edad. En el juicio, un conocido pediatra el Dr. Roy Meadow testificó que era muy improbable que una madre tuviera dos casos de muerte repentina, siendo las probabilidades tener un segundo caso de MS del lactante extremadamente raro y que según sus cálculos ese hecho era tan improbable que se daría una sola vez en 100 años en el Reino Unido, y que por tanto la madre muy probablemente padecía el síndrome de Munchausen, conocido por la necesidad patológica de la madre por llamar la atención de allegados y médicos que les lleva a dañar o incluso a asesinar a sus propios hijos. En cambio el Dr. Michael Patton especialista en Genética del St. George's Hospital testificó diciendo que las posibilidades de un segundo caso de MS del lactante era de tan solo 1:20 y que en el caso de Trupti Patel existían antecedentes familiares suficientes para sospechar una enfermedad genética. De hecho, la abuela de la señora Patel tuvo 5 casos de MS entre sus hijos.

El estudio familiar y genético son de gran importancia en el estudio de las causas de la MS cuando esta no es producida por la enfermedad coronaria. En nuestro hospital tuvimos ocasión de diagnosticar un caso de MS de una niña de 14 años que había consultado en varias ocasiones por síncope en situaciones de estrés. La niña tenía razones familiares y personales que hacían pensar se podría tratar de crisis conversivas o síncope vasovagales. En este caso se realizaron varios ECGs que fueron normales. Desgraciadamente, un día de Mayo del 2009 falleció en Alcantarilla mientras presenciaba una pelea. El corazón de esta chica en la necropsia fue normal. Ante la sospecha de que se tratara de un síndrome de taquicardia ventricular catecolaminérgica se realizó el estudio del gen del receptor de la Ryanodina2 (RyR2) encontrando una mutación descrita causal del síndrome que padecía y que no fue posible diagnosticar en vida. En esta enfermedad una descarga de adrenalina es el estímulo para la aparición de una taquicardia ventricular polimórfica.

Este gen es conocido también como el gen canario de la muerte súbita. En el año 2008 el Dr. Fernando Wangüemert en colaboración con los hermanos cardiólogos Joseph y Ramón Brugada descubrieron el origen genético causante de los más de 100 casos de MS acontecidos en una zona del sur de la isla de Gran Canaria. Wangüemert llevaba cerca de 10 años investigando. La edad media a la que se producían los casos de MS eran los 18 años de edad. Se trataba de una gran familia de 1400 miembros

hijos de un primer afectado nacido en 1726. El estudio genético ha conseguido identificar a 126 portadores genéticos en los que se ha iniciado un tratamiento médico eficaz con betabloqueantes y en algunos casos se ha implantado un desfibrilador. Hay testimonios espeluznantes como el de esta familia que relataba en El Mundo como habían fallecido uno tras otro 3 de sus 4 hijos.

Es precisamente en la taquicardia ventricular catecolaminérgica donde se han realizado los primeros experimentos sobre terapia génica con resultados prometedores. La Dra. Silvia Priori destacada cardióloga italiana ha publicado resultados de sus experimentos en animales en los que ha conseguido por medio de un virus modificado en el que se extrae el ADN patógeno y se sustituye por un ADN terapéutico. Este virus infecta el miocardiocito y descarga su contenido en el interior del núcleo modificando la expresión del gen RyR2 o CASQ2 recuperando su actividad normal. Quizá en un futuro no lejano sea posible administrar localmente estos virus modificados en pacientes con esta enfermedad por medio de un cateterismo.

A pesar de que estos casos más complejos e infrecuentes de enfermedades eléctricas del corazón en las que no quedan rastros en la necropsia, la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se puede realizar en vida con la realización de una anamnesis detallada, un simple ECG y una ecocardiografía. La miocardiopatía hipertrófica (MH) y la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) son las enfermedades musculares cardíacas subyacentes más frecuentes. La miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía espongiiforme y la miocardiopatía restrictiva también son causas de MS.

## Genética

La enfermedad cardíaca genética por excelencia es la Miocardiopatía Hipertrofica. Desde que se identificara la primera mutación en 1992, se han descrito más de 800 mutaciones causantes de MH y miocardiopatía dilatada (MD) localizadas en más de 20 genes diferentes. La gran mayoría de las mutaciones se aglutinan en genes sarcoméricos en el caso de la MH (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, ACTC, TPM1, etc) y en genes estructurales del citoesqueleto en al MD (LMNA, LDB3, TTN, etc). Se estima que es posible identificar una mutación en uno de estos genes en hasta un 60% de los casos de MH y 30% de los casos de MD. Aproximadamente la mitad de ellos presentarían una mutación conocida y la otra mitad serían nuevas o “privadas” de una determinada familia.

La MAVD se ha asociado a mutaciones en genes desmosómicos (DSP, DSG2, DSC2, PKP2 y JUP/PKG) fundamentalmente. En esta enfermedad existe una alteración de la estructura del desmosoma que mantiene unidos los miocardiocitos. Se han identificado alteraciones en la señalización celular en modelos animales con mutaciones en genes desmosómicos. El problema en esta enfermedad va más allá del desacoplamiento mecánico intercelular. A pesar de que se ha avanzado mucho en la investigación en esta enfermedad todavía quedan lagunas en el conocimiento de la fisiopatología de la MAVD. La caracterización genética ha permitido saber que existen

formas de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo que se asocian a un pronóstico todavía peor, con un mayor riesgo de arritmias malignas. En hasta el 50% de los casos de MAVD se identifica una mutación en uno de los 5 genes desmosómicos.

Se han descrito mutaciones en 10 genes diferentes causantes de síndrome de QT largo aunque la gran mayoría de las mutaciones se encuentran en los genes LQT1 (KCNQ1), LQT2 (HERG) y LQT3 (SCN5A). En el 90% de los casos afectan al funcionamiento de un canal de potasio (KCNQ1, HERG) y en algo menos del 10% afectan a un canal de sodio (SCN5A). El SCN5A también se encuentra relacionado con el Síndrome de Brugada. Un 25% de pacientes con Síndrome de Brugada presentan mutaciones en este gen del sodio.

La información genética no solo es de utilidad en el diagnóstico de casos de muerte súbita o de pacientes afectados por una de estas cardiopatías, sino que cada vez cobra mas importancia en la decisión de determinados tratamientos, como es la implantación de un desfibrilador. Se ha demostrado que los pacientes con MCD que son portadores de mutaciones en determinados genes como: PLN, LMNA, DSP y DES, desarrollan arritmias ventriculares malignas en fases iniciales de la enfermedad cuando la disfunción sistólica es ligera.

### **El comienzo de una nueva era en la genética en las cardiopatías hereditarias.**

Una de las dificultades más importantes de los estudios genéticos es que una misma enfermedad puede estar causada por mutaciones en zonas del gen diferentes o incluso por mutaciones en genes distintos. Por ejemplo, en la miocardiopatía hipertrófica se han identificado más de 1000 mutaciones distintas distribuidas entre una decena de genes. Las mutaciones aunque a veces se repiten, suelen ser distintas en diferentes familias. El éxito de los estudios genéticos en las cardiopatías familiares es del 50%. Eso quiere decir que en la mitad de los afectados no encontramos la causa al buscar en los genes que conocemos, porque la alteración se encuentra en otros genes desconocidos.

### **Grandes avances en el diagnóstico genético. El inicio de una nueva era.**

Desde que en 1985 Kary Mullis ideó la manera para copiar el ADN de forma automática miles de millones de veces (reacción en cadena de la polimerasa) que le valió el Nobel de Química, y que supuso una revolución el estudio del código genético, se han producido mejoras tecnológicas de forma más o menos constante pero ninguna comparable al avance técnico que se ha ido fraguando en los últimos 4 años y concretamente en el último año con el desarrollo de la ultrasecuenciación o secuenciación masiva de la que hablaremos más adelante.

En 1990 se inició un proyecto para descifrar el Genoma Humano, que consta de más de 20.000 genes. Este proyecto faraónico se consiguió finalizar 13 años después de su inicio gracias a la participación de multitud de centros de investigación de Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Francia, Japón y también de España. Estos

20.000 genes se encuentran distribuidos en los 23 cromosomas en el núcleo de todas las células humanas. Para el estudio de todos estos genes fue preciso analizar más de un millón de fragmentos de DNA de pequeño tamaño, empleando una técnica, bastante antigua pero muy fiable de secuenciación denominada técnica de Sanger. A grandes rasgos, esta técnica consiste en añadir a las “letras” que componen el código genético (denominados nucleótidos) una sustancia que emite una luz de un determinado color dependiendo de la letra que se incorpore a la cadena que se está copiando. Una vez finalizada la reacción se alinea la cadena de letras que ha resultado y se le hace pasar un fino capilar que analiza la secuencia de colores que emite. Esta secuencia de 200 a 300 letras que compone un fragmento se compara con un patrón normal, y de esta forma es posible identificar alteraciones que pueden ser la causa de una enfermedad genética. Teniendo en cuenta que un gen está compuesto por entre 10 y 100 fragmentos, el número de test de Sanger necesarios para completar el Genoma Humano es impresionante (de medio a 1 millón de pruebas). A partir de los fragmentos que se iban descifrando y como si se tratara de un puzzle se fueron completando gen a gen todos los genes y regiones reguladoras que componen el código genético humano.

Mientras que en la técnica de secuenciación clásica de Sanger la reacción se produce en un líquido y la lectura es posterior a través de un capilar en una sola dimensión, la ultrasecuenciación se realiza en una plataforma, aprovechando las 3 dimensiones y la lectura se produce en el momento en el que se están produciendo las reacciones gracias a una cámara que graba los destellos de color que se producen cada vez que se incorpora un nucleótido en cada una de los miles de cadenas que se están copiando. Esta grabación es analizada por un ordenador que los transforma en secuencias de ADN. Con la ultrasecuenciación, o secuenciación masiva en paralelo, es posible descifrar miles de fragmentos de ADN de una sola vez. Esta técnica de gran potencia ha supuesto una revolución en los tiempos y costes de los estudios genéticos. En el mismo tiempo en el que hace un año se realizaba el estudio de los 5 genes más importantes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica es posible examinar a día de hoy más de 100 genes.

Limitaciones de la nueva técnica.

En nuestro país existen centros privados que disponen de esta nueva técnica, y donde es posible realizar una gran cantidad de genes relacionados con miocardiopatías, canalopatías y otras enfermedades hereditarias que son causa de muerte súbita. Es posible incluso, en este caso con algo más de dificultad, descifrar el código genético completo (los 20.000 genes) a partir de una muestra de sangre de un paciente. El problema de esta técnica es que ofrece demasiada información, que todavía no somos capaces de interpretar.

Variantes benignas (polimorfismos) y variantes malignas (mutaciones)

El código genético de dos personas no es exactamente igual. Existen variantes genéticas (cambios en alguna letra dentro de los genes) que no producen cambios relevantes en la función de la proteína que se forma a partir de la información

contenida en dicho gen. Estas variantes benignas que son relativamente frecuentes en la población sana se denominan polimorfismos. Por otro lado hay variantes que producen un cambio importante en la función de la proteína y que se denominan mutaciones. El saber si una variante en el código genético es benigna o maligna es algo que no siempre está claro. Es preciso entender al detalle como funciona la proteína y como interactúa con otras en el funcionamiento celular.

Concretamente en las cardiopatías hereditarias los genes donde se encuentran las mutaciones son genes que intervienen en la contracción del músculo cardíaco, en la estructura de la célula o en la transmisión del impulso eléctrico. Con la técnica clásica de secuenciación Sanger, analizando unos pocos genes es posible identificar mutaciones causales en aproximadamente un 50% de los pacientes con una de estas enfermedades cardíacas hereditarias. Dentro de estas, en la miocardiopatía hipertrófica el éxito es mayor, con un 60% de éxito. En la miocardiopatía arritmogénica y en el síndrome de QT largo es algo menor, en torno al 40-50%. En el síndrome de Brugada, en cambio, el éxito del estudio genético es inferior al 20%. Esto quiere decir que en el 80% de los pacientes con síndrome de Brugada no sabemos donde se encuentra la alteración genética que produce la enfermedad. Nos queda por tanto mucho por aprender de las bases moleculares que producen esta enfermedad.

La ultrasecuenciación permitirá identificar nuevos genes candidatos que alberguen mutaciones que produzcan estas y otras enfermedades cardiovasculares. Esto puede ser particularmente importante en aquellos casos de muerte súbita en los que no se consigue identificar la causa del fallecimiento después de revisar minuciosamente el corazón del fallecido. Quizá la genética nos de la respuesta al 10% de casos de estos fallecimientos inesperados en personas jóvenes y sanas, y establecer el papel de síndromes arrítmicos recientemente descritos como el síndrome de QT corto o el síndrome de elevación del punto J. El descubrimiento de nuevos genes llevará aparejado el desarrollo del conocimiento científico sobre los mecanismos de producción de las cardiopatías hereditarias. Los avances tecnológicos favorecen el desarrollo del conocimiento científico y viceversa, la investigación de los mecanismos de producción de enfermedades y el planteamiento de nuevas preguntas suponen un gran incentivo para el avance tecnológico.

En conclusión, desde hace tan solo unos meses disponemos de una técnica revolucionaria para el diagnóstico de las causas genéticas de las cardiopatías hereditarias. En los próximos meses y años vamos a obtener una gran cantidad de resultados que provocarán cierta incertidumbre en el cardiólogo clínico y en los pacientes portadores de variantes en genes inexplorados. De la misma manera que en el pasado la colaboración internacional llevó a completar proyectos muy ambiciosos, va a ser imprescindible el trabajo conjunto de muchos grupos de investigación y grupos clínicos para establecer el papel de los nuevos genes y mutaciones en el desarrollo de las cardiopatías hereditarias.