



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La autopsia molecular en la muerte súbita cardíaca



Juan Carlos Bonilla^{a,*}, Rafael Parra-Medina^{a,b}, Juan José Chaves^a,
Oscar Campuzano^{c,d,e}, Georgia Sarquella-Brugada^f, Ramón Brugada^{c,d,e,g}
y Josep Brugada^{e,h}

^a Departamento de Patología, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^b Instituto de Investigación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^c Cardiovascular Genetics Center, Institut d'Investigació Biomèdica Girona (IDIBGI), Universidad de Girona, Girona, España

^d Department de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares-CIBERCV, Madrid, España

^f Unidad de Arritmias, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España

^h Institut Clínic Cardiovascular (ICCV), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 26 de septiembre de 2017; aceptado el 9 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Autopsia molecular;
Muerte súbita;
Patología forense;
Molecular;
Colombia;
España

Resumen Actualmente hay un porcentaje importante de autopsias que quedan sin un diagnóstico concluyente del fallecimiento, especialmente cuando este evento letal se produce súbitamente. El análisis genético se ha ido incorporando recientemente al campo de la medicina forense, sobre todo en aquellos pacientes que han fallecido de forma repentina, y donde no se identifica causa concluyente del fallecimiento tras una autopsia médico-legal completa. En estos casos las enfermedades eléctricas primarias son las principales responsables del fallecimiento. Hasta la fecha se han descrito más de 40 genes asociados a afecciones arritmogénicas causantes de muerte súbita cardíaca. Las principales enfermedades arritmogénicas son el síndrome de QT largo y la taquicardia ventricular; estudios genéticos *post-mortem* no solo permiten llevar a cabo un diagnóstico de la causa del fallecimiento, sino que también permiten una traslación clínica hacia los familiares, focalizado en la identificación precoz de individuos en riesgo de síncope, así como adopción de medidas terapéuticas personalizadas para la prevención de un episodio arritmico letal.

© 2018 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Dirección postal: 111411. Teléfono: +573123128576
Correo electrónico: juanbonillaj@gmail.com (J.C. Bonilla).

KEYWORDS

Molecular autopsy;
Sudden cardiac
death;
Forensic pathology;
Molecular;
Colombia;
Spain

Molecular autopsy in sudden cardiac death

Abstract Currently, there are a significant percentage of autopsies left without a conclusive diagnosis of death, especially when this lethal event occurs suddenly. Genetic analysis has been recently incorporated into the field of forensic medicine, especially in patients with sudden death and where no conclusive cause of death is identified after a complete medical-legal autopsy. Inherited arrhythmogenic diseases are the main cause of death in these cases. To date, more than 40 genes have been associated with arrhythmogenic disease, and causing sudden cardiac death has been described. The main arrhythmogenic diseases are Long QT Syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Brugada Syndrome, and Short QT Syndrome. These post-mortem genetic studies, not only allow a diagnosis of the cause of death, but also allow a clinical translation in relatives, focusing on the early identification of individuals at risk of syncope, as well as adopting personalised therapeutic measures for the prevention of a lethal arrhythmic episode.

© 2018 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La patología molecular es una rama de la patología clínica y anatómica que tiene sus inicios junto con los descubrimientos de la biología molecular, entre 1940 y 1980¹. Esta especialidad consiste en detectar alteraciones genéticas que puedan dar respuesta al origen de la enfermedad de interés, también conocida como autopsia molecular. La patología molecular se ha convertido en una herramienta fundamental en la patología forense para el diagnóstico de diferentes entidades, y su aplicación ha sido principalmente en muerte súbita (MS) sin causa aparente, es decir, sin alteraciones a nivel macroscópico ni histológico. En este tipo de fallecimientos la arritmia cardíaca se considera que puede ser la causa principal del evento, por lo que su enfoque mayoritario ha sido en enfermedad cardíaca, pese a que también se ha estudiado en enfermedades neurológicas y metabólicas².

La muerte súbita cardíaca (MSC) es una de las principales causas de MS y muerte inexplicable en niños, jóvenes y adultos menores de 50 años^{3,4}. Se estima que de 300,000 a 400,000 individuos mueren repentinamente cada año en Estados Unidos^{2,4}. Considerando el gran impacto que existe alrededor del evento de la MS, la investigación médico-legal y la autopsia son claves para determinar la causa y la forma de muerte^{4,5} (tabla 1)^{2,3,5-7}.

Actualmente no existen métodos aceptados de certificación de MSC debido a su gran variedad (tabla 2)^{2,8-11}, por lo que su interpretación epidemiológica se dificulta, con incidencias de 1-2 casos por 1,000 personas año en Estados Unidos y de 0.36-1.28 casos por 1,000 habitantes año según la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

En países como Colombia es difícil conocer la prevalencia de MSC debido a que no se está llevando a cabo un registro específico sobre este tipo de fallecimientos¹². Se tienen datos de un estudio prospectivo realizado por Giraldo et al.¹³, donde evidenciaron que el 13,9% de las MS se producían en niños, el 4,9% en adolescentes y el 81,1% en adultos; las causas más frecuentes fueron las cardiovasculares (52,5%), seguidas, aunque en un porcentaje bastante

menor, por las del sistema nervioso central (19,3%). Recientemente el grupo de patología del Hospital de San José (Bogotá, Colombia), encontró que un 28.4% de un total de 747 autopsias clínicas correspondían a MSC¹⁴.

Etiológicamente el 80% de las MS son de origen cardíaco¹⁵, siendo la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio la causa en el 90% de los casos¹⁶. El resto de casos se clasifican como causas estructurales y las puramente arritmogénicas (canalopatías)^{2,3}. Cuando analizamos estos datos por franjas de edades observamos que en mayores de 40 años de edad el infarto agudo de miocardio es la principal causa de muerte, y prácticamente no se identifican ni canalopatías ni miocardiopatías. En cambio, en menores de 40 años las principales causas de MSC son las enfermedades estructurales y las canalopatías. Concretamente, en menores de 16 años prácticamente todas las MSC se producen debidas a canalopatías exclusivamente¹⁷.

Tanto las miocardiopatías como las canalopatías en la mayoría de casos tienen una base genética, por lo que el estudio genético estaría indicado en estos casos, tal y como se recomienda en las guías clínicas actuales¹⁸. Hay otras causas menores asociadas a MSC, como la miocarditis y las enfermedades congénitas^{19,20}.

Entre las causas estructurales están las alteraciones congénitas y las miocardiopatías heredadas; estas últimas incluyen principalmente la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía arritmogénica (antes conocida como displasia arritmogénica del ventrículo derecho) y la miocardiopatía sin compactación ventricular izquierda^{3,17,21}. Estas cardiomiopatías usualmente presentan cambios anatomorfológicos en el tejido cardíaco, los cuales pueden ser diagnosticados durante el proceso de autopsia²². Pese a esto, estudios recientes demuestran que en niños y jóvenes estas enfermedades pueden ser potenciales responsables de MSC sin mostrar ningún cambio estructural evidente durante el proceso de análisis macroscópico^{23,24}, debido a que las alteraciones estructurales son progresivas y en los primeros estadios de la enfermedad no hay signos evidentes de alteración anatómica, pese a que a nivel

Tabla 1 Definiciones

Muerte natural: muerte atribuida primariamente a una enfermedad o a un malfuncionamiento interno del cuerpo, no estando influenciado directamente por fuerzas externas⁵.

Muerte súbita cardíaca: según la Asociación Americana del Corazón se define como «el episodio repentino con pérdida abrupta de la función cardíaca en una persona quien puede o no tener diagnosticada una enfermedad cardíaca, por lo que el tiempo y la forma de la muerte son inesperados»^{2,6}. Algunos autores la definen como «la muerte que ocurre usualmente en una hora desde el inicio de los síntomas con una enfermedad cardíaca de base»³. Otros autores han considerado más satisfactorio asumir que la muerte fue repentina si ocurrió en una persona que estaba saludable las últimas 24 horas⁶.

Autopsia molecular: proceso en el cual se realiza un análisis genético a partir de una muestra del fallecido recolectada *post-mortem*, el cual incluye análisis del ADN^{3,7}.

Tabla 2 Tipos de muerte súbita

Síndrome de muerte súbita infantil

Es la principal causa de muerte en el primer año de vida⁸ y la tercera causa de mortalidad infantil en Estados Unidos, con una incidencia de 0.57 casos por 1,000 recién nacidos vivos⁴. Su etiología no está clara, pero teorías fisiopatológicas incluyen en su desarrollo la inestabilidad cardiorrespiratoria, mal adaptación de las vías simpáticas y espasmo arterial coronario, con participación en hasta el 10% de los casos de genes relacionados con canales iónicos cardíacos^{4,9}.

Muerte súbita en el joven

Episodio que conlleva la muerte de un sujeto en un grupo etario entre 1 y 35 años⁴. Su incidencia depende de la población estudiada, donde la mejor estimación es de 1.3-8.5 casos por 100,000 habitantes²⁻⁴. Se ha visto que en cerca de la mitad de víctimas jóvenes la MSC ocurre como evento centinela sin ningún signo aparente de riesgo⁴.

Síndrome de muerte súbita arrítmica

Grupo de enfermedades cardíacas relacionadas con el ritmo cardíaco que conllevan muerte súbita con un componente genético hasta en el 25% de los casos¹⁰. La mayoría de eventos ocurren en reposo o durante el sueño, con predominio en la población masculina, presentándose síntomas previos (síncope) en hasta el 50% de los casos¹⁰.

Muerte súbita nocturna inesperada

Su primer reporte fue en 1917. Tiene predominio en el sureste asiático y en el género masculino, dándose el evento durante el sueño nocturno y siendo de tipo esporádico en la mayoría de los casos¹¹.

ultra-estructural (microscopía electrónica) se encuentran alteraciones que pueden producir la disfunción eléctrica²⁴.

La identificación de alteraciones puramente arritmogénicas como causa del fallecimiento durante el estudio *post-mortem* es difícil⁷; así pues, a pesar de un estudio detallado macroscópico, microscópico y también toxicológico, en alrededor del 5-10% de los casos no se encuentra causa de la muerte, definiéndose este evento como «muerte súbita inesperada» (MSI) o «muerte por posible arritmia» o «autopsia negativa»²⁵⁻²⁷. Entre las causas de MSI están como principales entidades las canalopatías que incluyen el síndrome de QT largo (SQTL), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), el síndrome de Brugada (SBr), el síndrome de QT corto (SQTC) y la fibrilación ventricular idiopática^{3,8}, que describimos a continuación.

Canalopatías

Es importante conocer este grupo de afecciones debido a que más de un tercio de pacientes con MSI tienen asociada una alteración genética en algún canal iónico o proteína asociada a su funcionamiento²⁸. La identificación de esta alteración genética no solo permite el diagnóstico del paciente y determinar la causa del fallecimiento, sino que también permite la asesoría genética a los familiares

o intervención médica/farmacológica personalizada en los casos que lo requieran²⁹. El principal riesgo de estos síndromes arrítmicos es que la primera manifestación clínica puede ser la propia MSC, por lo que el diagnóstico precoz e identificar a los grupos con alto riesgo de muerte arrítmica es esencial para la identificación de familias con individuos en riesgo^{30,31}. Existen 3 canalopatías cardíacas principales causantes de arritmias malignas que pueden inducir síncope:

Síndrome de QT largo

Históricamente, el primer reporte donde se propone la hipótesis del SQTL en la patogénesis de la MSI fue realizado en 1998 por Schwartz et al.³², confirmándose en 2001 con la realización de la primera autopsia molecular que incluyó el estudio de genes implicados en SQTL³³. El SQTL se caracteriza por retraso de la repolarización de los miocitos reflejado en la prolongación del intervalo QT del ECG (> 480 ms en hombres adultos, > 470 ms en mujeres adultas y > 460 ms en individuos menores de 15 años) con una prevalencia e incidencia de 1 en 2,500 individuos^{4,7,8}. La anomalía en la repolarización generalmente es inofensiva; sin embargo, en algunas situaciones se transforma en una arritmia maligna, siendo en el 5% letal en su primer evento y pudiéndose manifestar tras el ejercicio, la natación, las emociones o

los estímulos adrenérgicos⁴. Actualmente se han descrito más de 1,000 alteraciones genéticas localizadas en 19 genes (*AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *RYR2*, *SCN1B*, *SCN4B*, *SCN5A*, *SNTA1* y *TRDN*). Pese al elevado número de mutaciones y genes identificados como causantes de SQTL, todavía hay un 15% de familias diagnosticadas con la enfermedad que quedan sin causa genética después de un análisis genético exhaustivo de todos los genes conocidos³⁴. En la mayoría de los casos tiene un patrón de herencia autosómico dominante^{4,7}, donde su clasificación se da a partir de la identificación del gen mutado:

- SQTL1: por pérdida de la función del gen *KCNQ1* que codifica para el canal de potasio I_{Ks} ^{7,25}.
- SQTL2: por pérdida de la función del gen *KCNH2* que codifica para el canal de potasio I_{Kr} ^{7,25}.
- SQTL3: por ganancia de la función del gen *SCN5A* que codifica para el canal de sodio I_{Na} ^{25,35,36}.

También se ha visto un patrón autosómico recesivo caracterizado por prolongación QT severa y pérdida de la audición tipo neurosensorial⁷.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Fue descrita en 1975, pero hasta 1995 fue considerada como enfermedad arritmogénica de origen desconocido³⁵. Priori et al. especularon sobre mutaciones en *RYR2* y su asociación con TVPC, identificando ellos las primeras 4 mutaciones en este gen³⁷. Es una enfermedad que generalmente se manifiesta como síncope inducido por ejercicio o emociones en niños y adolescentes jóvenes⁷, caracterizada electrocardiográficamente por ectopias ventriculares tras el ejercicio o estrés inducido por catecolaminas⁴. Actualmente hay varios genes que se han relacionado con la TVPC: *ANK2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CASQ2*, *KCNJ2*, *RYR2* y *TRDN*. Estos genes son responsables del 65% de los casos diagnosticados, por lo que el 35% de las familias con TVPC no disponen de un diagnóstico genético tras un análisis exhaustivo³⁸. En el 50-55% de los casos se da por mutaciones en el gen *RYR2* que codifica para el receptor de rianodina/calcio, con un patrón de herencia autosómica dominante^{4,7}. Además, existe una variación rara autosómica recesiva con mutación *missense* en el gen *CASQ2* que codifica para la calsecuestrina, siendo clasificada como tipo II³⁵.

Síndrome de Brugada

Descrito por primera vez en 1992 por los hermanos Brugada³⁹, caracterizado por un patrón en el electrocardiograma consistente en elevación del segmento ST (> 2 mm) seguido de una onda T negativa en las derivaciones precordiales derechas desde V1 hasta V3 y bloqueo de rama derecha⁴. Se ha reportado que el SBr es el causante de MS en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural⁴⁰, con una prevalencia mundial que varía de 5-20 casos por cada 100,000 habitantes⁴¹. Es una enfermedad genética de penetrancia incompleta y expresividad variable⁷. Hasta hoy en día se han identificado casi 300 alteraciones localizadas en

24 genes diferentes (*ABCC9*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *FGF12*, *GPD1L*, *HCN4*, *HEY2*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SNC2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SEMA3A*, *SLMAP* y *TRPM4*), siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante. Estos genes codifican para canales de sodio, potasio, calcio y proteínas asociadas que ayudan al funcionamiento de estos canales⁴²⁻⁴⁴. Recientemente, también se han descrito alteraciones en genes como *PKP2*, que codifican para placofilina, una proteína clave en el desmosoma del miocito⁴⁵ y principal gen asociado a miocardiopatía arritmogénica. Pese a los grandes avances que se han tenido en la identificación de los genes responsables del SBr, el 65-70% de los casos diagnosticados clínicamente quedan sin la identificación de la causa genética⁴⁶. En la mayoría de los casos (11-28%) se desarrolla la enfermedad por mutaciones en el gen *SCN5A*, el cual codifica para la subunidad alfa 5 del canal cardíaco de sodio, dando disfunción en el potencial de acción cardíaco en la fase 0⁴⁰, lo cual conlleva en ocasiones episodios de taquicardia ventricular polimórfica que pueden ser causantes de MSC⁴.

Muerte súbita cardíaca y autopsia molecular

En la actualidad no existe un protocolo internacional avalado para la realización de estudios genéticos *post-mortem*. Sin embargo, la mayoría de centros utilizan la información a partir de las guías internacionales de la *European Heart Rhythm Association*, *Heart Rhythm Society*, *Asia Pacific Heart Rhythm Society*, *Latin American Heart Rhythm Society*, *American College of Cardiology (ACC)* y *American Heart Association (AHA)*, donde recomiendan realizar el examen cuando se sospecha el diagnóstico de SQTL o TVPC^{3,25}, así como también en casos de disección aórtica⁴⁷.

La Sociedad Suiza de Medicina Legal recomienda la autopsia molecular para el estudio de la MSC con estas consideraciones: 1) en todos los casos de MSC en menores de 40 años; 2) la recolección y almacenamiento adecuado de muestras para el análisis genético; 3) la comunicación con la familia; y 4) el abordaje multidisciplinario junto con consejo genético⁴⁸. Recientemente, la *Trans-Tasman Response Against Sudden Death in the Young*, junto con la *Royal College of Pathologists of Australasia* y la *National Heart Foundation of New Zealand* han propuesto una guía para estandarizar la práctica de autopsias en MSI en jóvenes, los estudios secundarios y la obtención de material para el estudio genético *post-mortem*⁴⁹.

Gracias a los avances producidos en los últimos años en el campo de la genética de la MSC, a día de hoy se conocen más de 100 genes asociados a miocardiopatías —unos 60 genes— y canalopatías —unos 40 genes—³⁸. Estas variantes genéticas han sido determinadas gracias a los avances tecnológicos que se han producido en los últimos 10 años en el campo de la secuenciación masiva, llamada *Next Generation Sequencing*^{50,51}. El principal problema actual no es la secuenciación, ya que NGS permite realizar análisis masivos de genes en poco tiempo y de manera costo-efectiva; el problema es la interpretación de los datos genéticos que se obtienen tras un análisis exhaustivo de estos genes. Hasta el momento, muchos de estos genes tienen un significado molecular incierto, ya que incluso un mismo gen

puede ser responsable de más de una enfermedad, aumentando la dificultad para determinar la patogenicidad de estas y establecer así una correlación genotipo-fenotipo⁵². Este hecho es especialmente dificultoso en los casos *post-mortem*, donde en muchas ocasiones no hay historia clínica previa ni enfermedad diagnosticada durante autopsia. Para dar respuesta a este hecho se publicaron unas guías donde se han clasificado las variantes en 5 niveles: patogénicas, posiblemente patogénicas, posiblemente benignas, benignas o de significado incierto⁵³. Recientemente, Hertz et al.⁵⁰ evaluaron 100 genes candidatos de MSC a través de NGS en fallecidos que mostraban en la autopsia corazones con cardiomiopatía, o corazones sin anomalías estructurales. Los autores identificaron variantes en genes de proteínas sarcoméricas, desmosomales, así como en canales de sodio, potasio, calcio y proteínas que intervienen en la homeostasis intracelular. Neubauer et al.⁵¹, a través de un análisis completo del exoma en casos MSI, observaron que las principales variantes genéticas estaban asociadas a canalopatías (9%), seguido de cardiomiopatías (7%), otras enfermedades cardíacas (3%) y finalmente enfermedades metabólicas (1%), siendo el 80% restante variantes de significado incierto. En un estudio reciente de nuestro grupo donde realizamos un análisis genético *post-mortem* a muestras sin alteración estructural identificamos que, en menores de 35 años, casi el 40% eran portadores de variantes potencialmente patogénicas que podrían ser las responsables del fallecimiento repentino¹⁷.

Para determinar el diagnóstico de canalopatías la autopsia molecular se ha enfocado principalmente en el análisis de la secuenciación de 4 genes: *KCNQ1* (11p15.5), que codifica para el canal de K voltaje dependiente subfamilia Q; *KCNH2* (7q36.1) que codifica para el canal de K voltaje dependiente subfamilia H; *SCN5A* (3p22.2) que codifica para la subunidad alfa 5 del canal de sodio voltaje dependiente y *RYR2* (1q43) que codifica para el receptor de rianodina 2^{3,7}. De hecho, las guías clínicas actuales sobre canalopatías recomiendan realizar solo el análisis de estos 4 genes, ya que son los mayoritarios, pese a conocerse más de 40 actualmente¹⁸.

En estudios recientes se reporta que hasta el 40% de las ocasiones no se recolecta las muestras de forma adecuada para el estudio molecular *post-mortem*⁵⁴, por lo que las guías enfatizan que para obtener muestras *post-mortem* con alta calidad de ADN es necesario al menos 5-10 ml de muestra de sangre tomada durante la autopsia (directamente extraída del corazón) y guardada en tubos EDTA a 4°C por períodos no superiores a 2 semanas. En tal caso, se puede congelar a -20°C, pero se sugiere extraer el ADN lo antes posible, evitando la congelación del tubo EDTA, ya que el proceso de congelación y posterior descongelación puede dañar la estructura del ADN, con lo que el estudio genético podría ser no viable. Otra opción es la toma de 5 g de tejido cardíaco, hepático o esplénico, el cual se debe congelar rápidamente mediante inmersión en nitrógeno líquido durante 1 minuto, y conservar este material a una temperatura de -80°C hasta que el ADN sea extraído^{2,4}. Estudios recientes han buscado métodos alternativos en la realización del procedimiento, viendo que muestras que contienen ADN, como saliva, especímenes bucales y recortes de uña son opciones costo-efectivas, prácticas y menos invasivas⁵⁵. Las extracciones de ADN

de tejido parafinado (*formalin-fixed paraffin-embedded*) suelen ser muy variables, y en la mayor parte de las ocasiones no se obtiene ni la cantidad ni la calidad mínima necesaria para poder llevar a cabo un estudio NGS en condiciones. Esto es debido a que los procesos de fijación del tejido afectan los núcleos celulares, y este proceso altera el ADN, no permitiendo su correcta amplificación y estudio posterior. Pese a esto, en algunos casos se han realizado estudios de exoma obteniendo ADN de tejido parafinado⁵⁶, aunque los datos exactos de las amplificaciones genéticas no se han reportado, por lo que no se recomienda este sistema como rutinario en los protocolos forenses actuales.

Conclusión

La muerte súbita cardíaca es un desenlace repentino y trágico relacionado con varias enfermedades, que se presenta en la mayoría de los casos como evento centinela, es decir, sin síntomas previos que hayan permitido su identificación precoz y tratamiento. Debido a esto se han implementado técnicas moleculares en la patología forense como la autopsia molecular, con el objetivo de conocer la causa de muerte y, en los casos de enfermedades familiares, prevenir eventos catastróficos en los miembros de la familia. Se recomienda aplicar este tipo de herramienta diagnóstica dado el elevado número de casos que quedan sin diagnóstico tras una autopsia clínica completa. Por lo tanto, es necesario realizar estudios forenses poblacionales que incluyan el estudio genético *post-mortem* para generar algoritmos diagnósticos con posibilidad de realizar prevención y consejo genético.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Best D, Dames S, Wooderchak-Donahue W, et al. Molecular pathology methods. En: Debra G, editor. *Molecular pathology in clinical practice*. Springer; 2016. p. 19-52.
2. Boczek NJ, Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: An indispensable step following sudden cardiac death in the young? *Herzschr Elektrophys*. 2012;23:167-73.
3. Semsarian C, Ingles J, Wilde A. Sudden cardiac death in the Young: The molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36:1290-6.
4. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: Should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol*. 2012;33:461-70.
5. Sinard JH. Accounting for the professional work of pathologists performing autopsies. *Arch Pathol Lab*. 2013;137:228-32.
6. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv*. 2008;452:11-8.
7. Michaud K, Fellmann F, Abriel H, et al., Molecular autopsy in sudden cardiac death and its implication for families: Discussion

- of the practical, legal and ethical aspects of the multidisciplinary collaboration. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:712–8.
8. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: How significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovascular Res*. 2005;67:388–96.
 9. Ackerman M, Siu B, Sturner W, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2001;286:2264–9.
 10. Behr E, 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;29:1670–80.
 11. Zhang L, Tester D, Lang D, et al. Does sudden unexplained nocturnal death syndrome remain the autopsy-negative disorder: A gross, microscopic, and molecular autopsy investigation in Southern China. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1503–14.
 12. Melgarejo E. Epidemiología de la muerte súbita. *Rev Col Cardiol*. 2011;18:3–10.
 13. Giraldo C, Mesa C, García S, et al. Muerte súbita: estudio prospectivo en Medellín, Colombia, 1982. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1984;96:532–50.
 14. Mendoza O, Bonilla JC, Moreno L, et al. Revival of clinical non-medico-legal autopsy and its impact on population: A descriptive study in 747 patients. Submitted.
 15. Morentin B, Suarez M, Aguilera B. Autopsia cardíaca en patología forense. *Rev Esp Med Legal*. 2013;39:106–11.
 16. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334–51.
 17. Sanchez O, Campuzano O, Fernández-Falgueras A, et al. Natural and undetermined sudden death: Value of postmortem genetic investigation. *PLoS One*. 2016;11:e0167358.
 18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of cardiology guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36:2757–9.
 19. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004;180:110–2.
 20. Behr ER, Casey A, Sheppard M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: A national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart*. 2007;93:601–5.
 21. Eckart R, Shry E, Burke A, et al. Sudden death in young adults: An autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1254–61.
 22. Lombardi R. Genetics and sudden death. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:272–81.
 23. Brion M, Allegue C, Santori M, et al. Sarcomeric gene mutations in sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*. 2012;219:278–81.
 24. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Cesar S, et al. Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias: Only a matter of genes encoding ion channels? *Int J Legal Med*. 2016;130:415–20.
 25. Tester D, Medeiros A, Will M, et al. Cardiac channel molecular autopsy: Insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:524–39.
 26. Lawler W. The negative coroner's necropsy: A personal approach and consideration of difficulties. *J Clin Pathol*. 1990;43:977–80.
 27. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, et al. State of the art in forensic investigation of sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2011;32:1–16.
 28. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:240–6.
 29. McGuire A, Moore Q, Majumder M, et al. The ethics of conducting molecular autopsies in cases of sudden death in the young. *Genome Res*. 2016;26:1165–9.
 30. Rodríguez-Reyes H, Muñoz Gutiérrez M, Márquez MF, et al. [Sudden cardiac death. Risk stratification, prevention and treatment]. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85:329–36.
 31. González-Melchor L, Villarreal-Molina T, Iturralde-Torres P, et al. [Sudden cardiac death in individuals with normal hearts: An update]. *Arch Cardiol Mex*. 2014;84:293–304.
 32. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden death syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1709–14.
 33. Wedekind H, Smits JP, Schulze-Bahr E, et al. De novo mutation in the SCN5A gen associated with early onset of sudden infant death. *Circulation*. 2001;104:1158–64.
 34. Campuzano O, Allegue C, Brugada R. Genetics of sudden unexplained death. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:265–9.
 35. Creighton W, Virmani R, Kutys R, et al. Identification of novel missense mutations of cardiac ryanodine receptor gene in exercise-induced sudden death at autopsy. *J Mol Diagn*. 2006;8:62–7.
 36. Kaufenstein S, Kiehne N, Peigneur S, et al. Cardiac channelopathy causing sudden death as revealed by molecular autopsy. *Int J Legal Med*. 2013;127:145–51.
 37. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:196–200.
 38. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, et al. Cardiac channelopathies and sudden death: Recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)*. 2017;6:7.
 39. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391–6.
 40. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:744–56.
 41. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96:2595–600.
 42. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7:33–46.
 43. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:66–79.
 44. Nielsen M, Holst A, Olesen S, et al. The genetic component of Brugada syndrome. *Front Physiol*. 2013;4:179.
 45. Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014;129:1092–103.
 46. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, et al. Brugada syndrome: Clinical and genetic findings. *Genet Med*. 2016;18:3–12.
 47. Gago-Díaz M, Ramos-Luis E, Zoppis S, et al. Postmortem genetic testing should be recommended in sudden cardiac death cases due to thoracic aortic dissection. *Int J Legal Med*. 2017;131:1211–9.
 48. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, et al. Sudden cardiac death in forensic medicine-swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14129.
 49. [consultado 6 jul]. <https://www.rcpa.edu.au/Library/Publications/Joint-and-Third-Party-Guidelines/Guidelines/Guidelines-on-Autopsy-Practice>.
 50. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int J Legal Med*. 2016;130:91–102.
 51. Neubauer J, Lecca M, Russo G, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a

- focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:404–9.
52. Sampson B, Tang Y. Holistic approach to determine cause of autopsy-negative sudden natural death. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2146–8.
 53. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32:359–65.
 54. Michaud K, Mangin P, Elger B. Genetic analysis of sudden cardiac death victims: A survey of current forensic autopsy practices. *Int J Legal Med.* 2011;125:359–66.
 55. Klassen T, von Räden E, Drabek J, et al. Comparative analytical utility of DNA derived from alternative human specimens for molecular autopsy and diagnostics. *J Mol Diagn.* 2012;14:451–7.
 56. Bagnall R, Ingles J, Yeates L, et al. Exome sequencing-based molecular autopsy of formalin-fixed paraffin-embedded tissue after sudden death. *Genet Med.* 2017;19:1127–33.