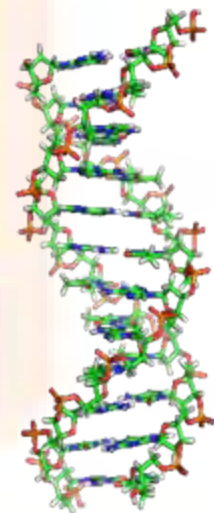




Estudios genéticos en deportistas con antecedentes familiares de muerte súbita

Dr. Antonio López Farré
Unidad Investigación Cardiovascular
Servicio de Cardiología
Instituto Cardiovascular
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.



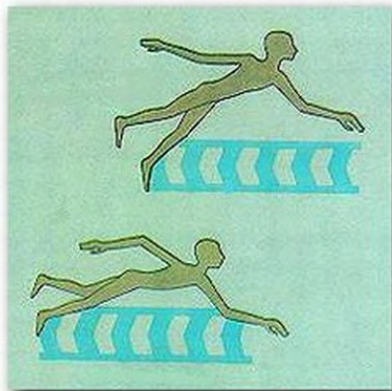
La actividad física siempre ligada a la naturaleza humana



En la prehistoria la supervivencia dependía en gran medida de una buena forma física

Hay utensilios y vestigios sugiriendo que en la antigua China (3000 ac) se practicaba gimnasia

En tiempo de los faraones se realizaba pesca, natación, lanzamiento de jabalina, salto de altura y lucha.



En la antigua Grecia y Roma, la **“ACTIVIDAD FÍSICA”** se convirtió en parte primordial de la **“EDUCACIÓN”**

Definición de muerte súbita



La muerte súbita cardíaca es una muerte inesperada que resulta de una enfermedad cardíaca cuya presencia es conocida o desconocida. En deportistas menores de 40 años, la primera causa de muerte súbita cardíaca es la arritmia ventricular.

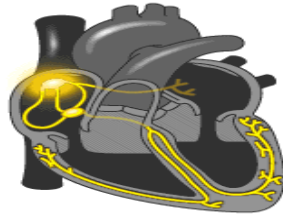
Muerte súbita cardiaca



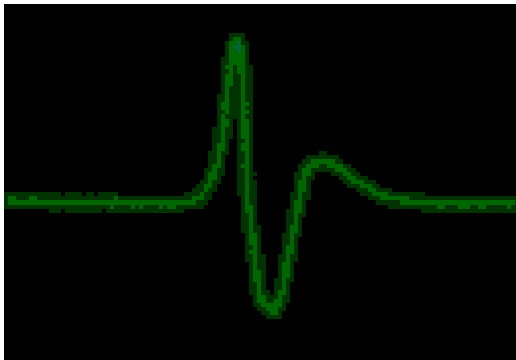
En los registros mundiales, la incidencia entre atletas jóvenes es de **1-3/100.000/año** aunque muy probablemente esta cifra esté infraestimada.

Cada vez hay una sospecha mayor de que la muerte súbita cardiaca ocurre con una frecuencia superior a la inicialmente pensada durante, o poco después, de un ejercicio exigente.

Muerte súbita cardiaca



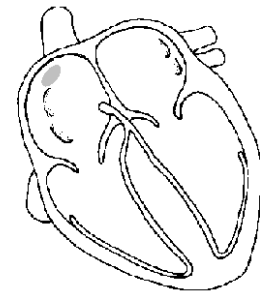
Por qué en deportistas profesionales sometidos a una estrecha vigilancia médica y cardiológica siguen ocurriendo muertes súbitas???



Probablemente, en algunos casos las técnicas para detectar pacientes en riesgo (ECG, ecocardiograma, ergometría) no son tan sensibles para detectar algunos pacientes en riesgo.

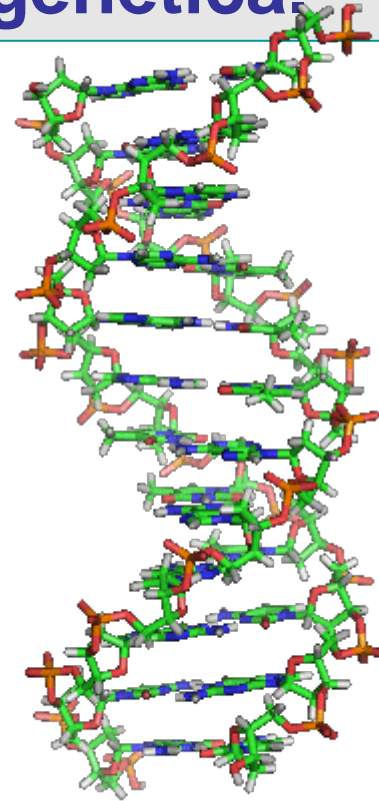
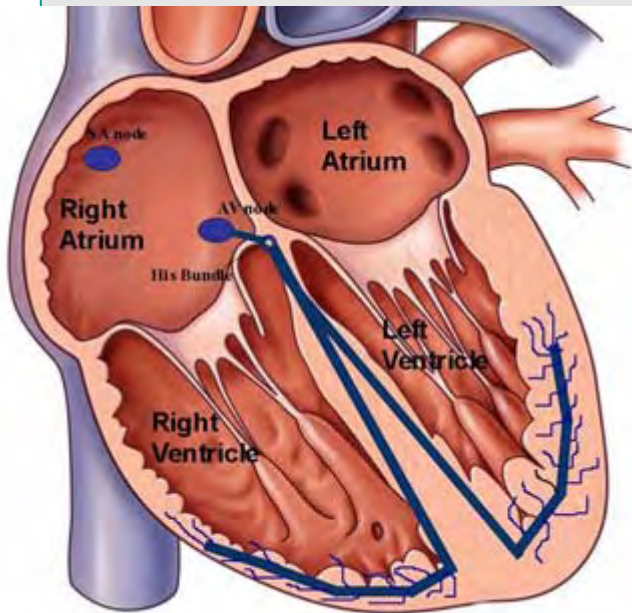
Muerte súbita cardiaca

¿EXISTEN FACTORES ASOCIADOS A LA MUERTE SÚBITA CARDIACA?



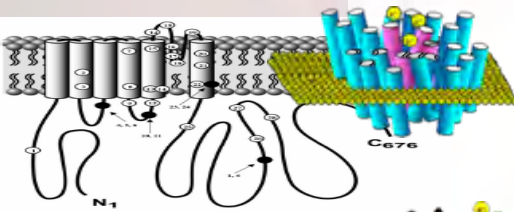
Muerte súbita cardiaca

Las patologías asociadas a la muerte súbita cardiaca por arritmias ventriculares son de origen y transmisión genética.

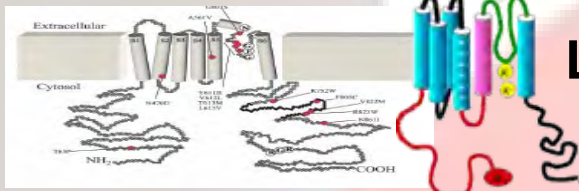


Enfermedades cardiacas objeto de estudio genético

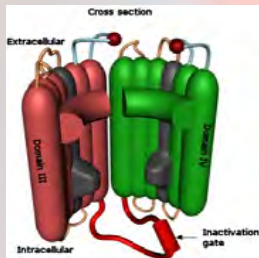
Canalopatías



LQT1: KCNQ1

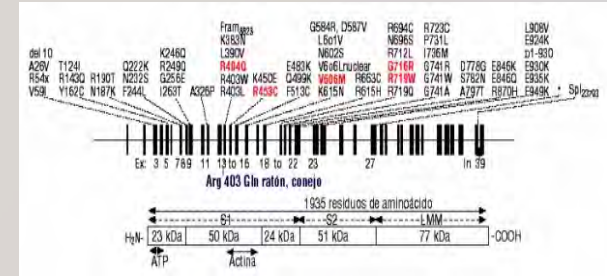


LQT2: KCNH2

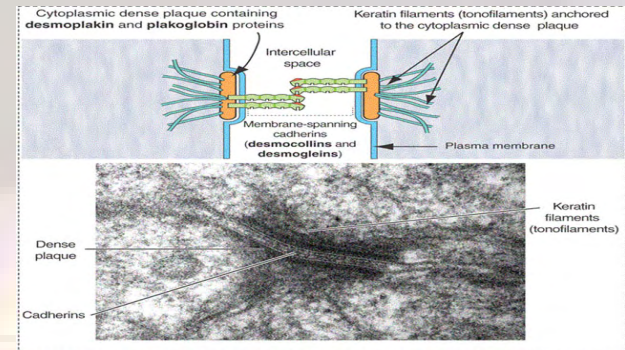


LQT3:SCN5A

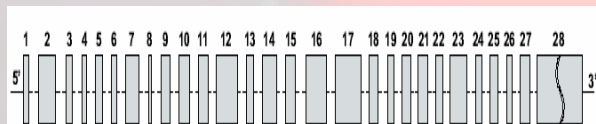
Cardiopatías estructurales



MH: MYH7, MyBP-C, TNNT2



Desmoplakin, Plakoglobin, RTGF-beta2, Plakophilin, TGF-beta 3, ryanodine receptor

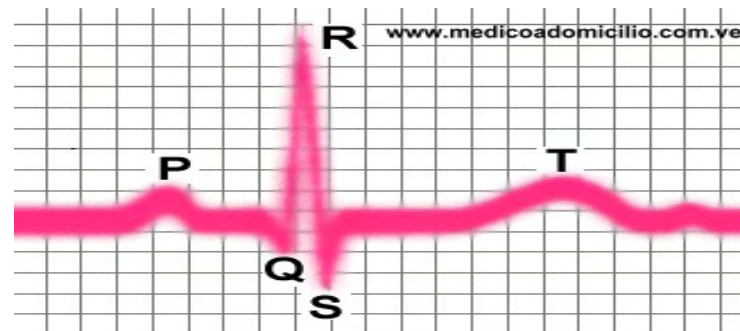
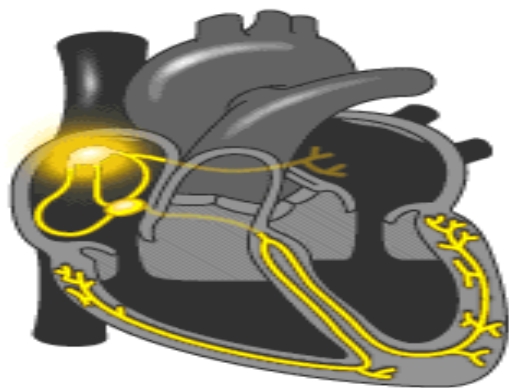
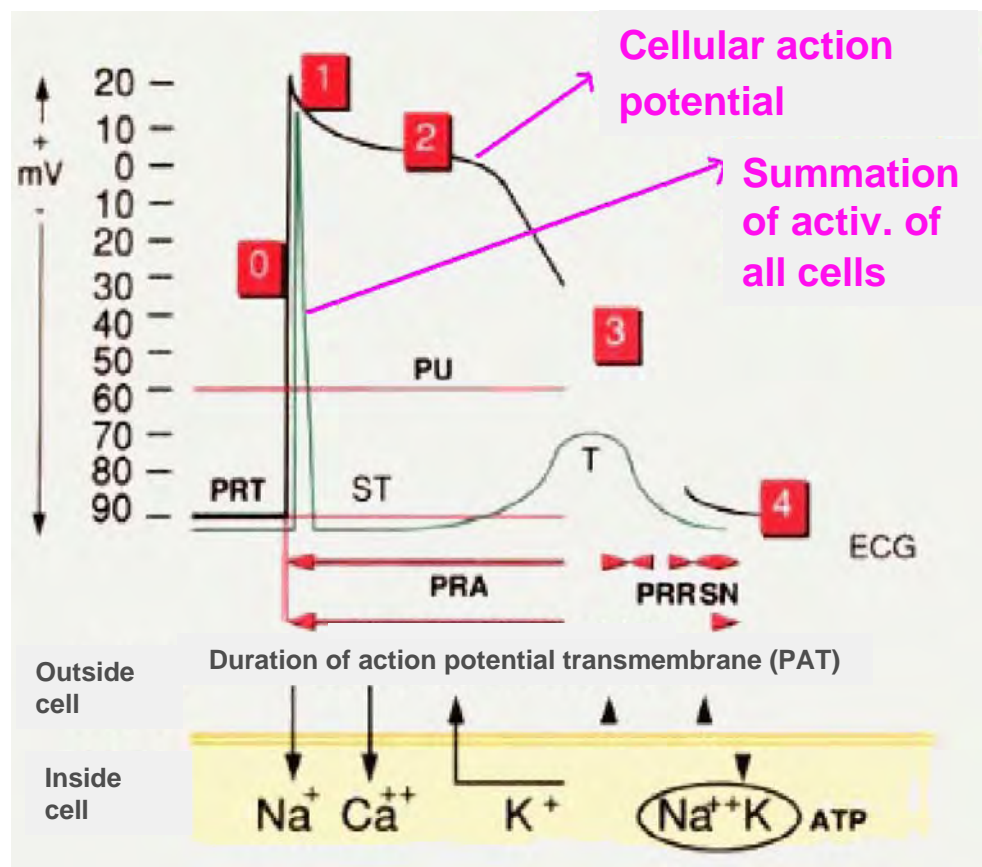
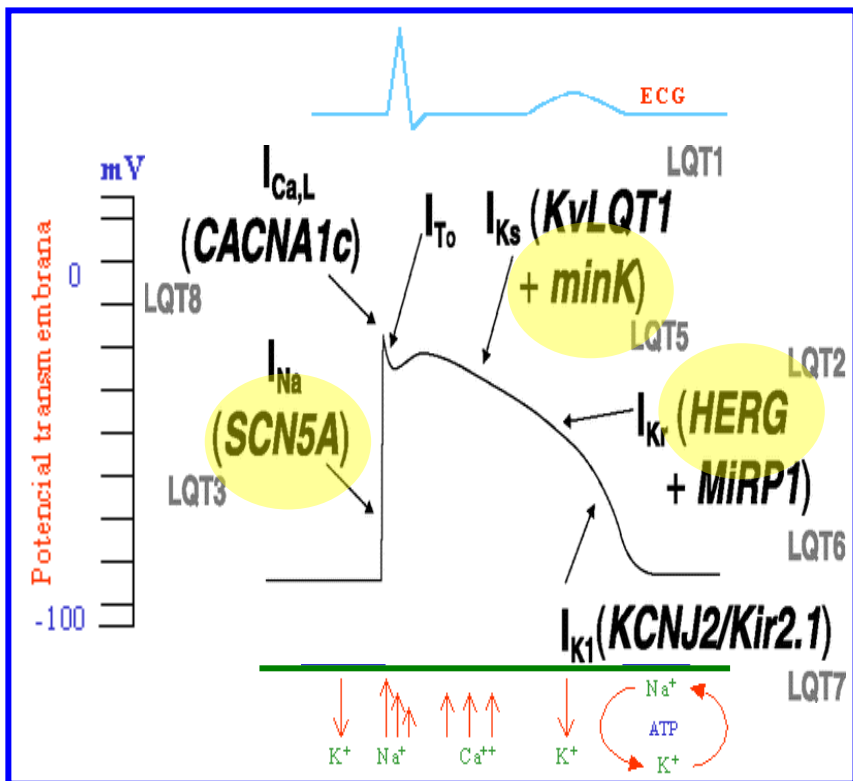


Brugada Syndrome
SCN5A



Taquicardia ventricular
polimórfica
catecolaminérgica

Canalopatías

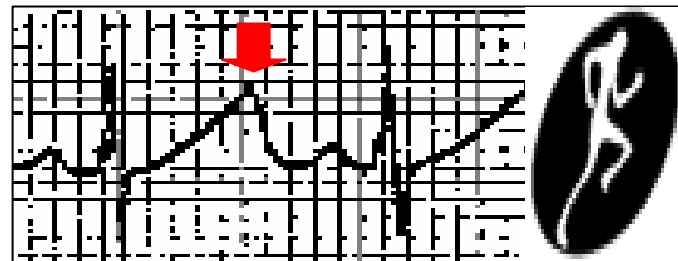


QT largo: Diferenciación de tipos

EL ESTUDIO GENÉTICO PERMITE DIFERENCIAR LOS DISTINTOS SUBTIPOS DE SÍNDROME DE QT LARGO

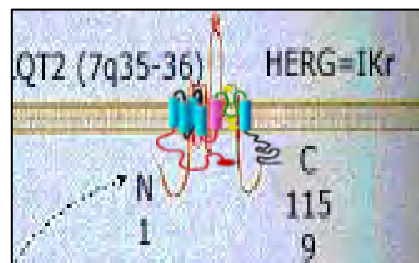
LQT-1 (30-35%)

- **EXERCISE.**
- Broad T waves.
- Autosomal Dominant (Chr 11)
- Potassium channel gene (KCNQ1 / KvLQT1)



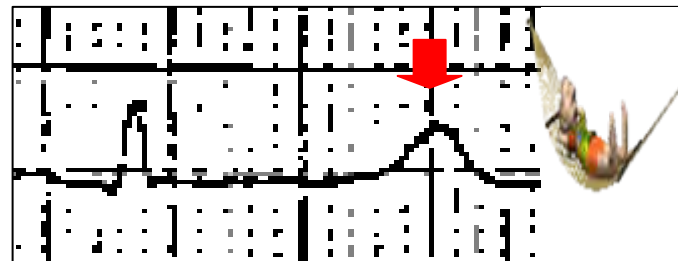
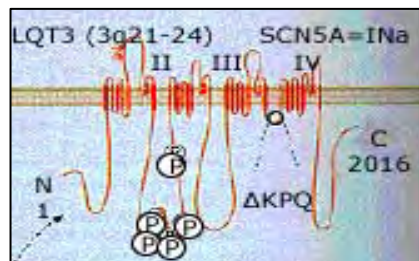
LQT-2 (25-30%)

- Emotion.
- Low amplitude or bifid T waves.
- Autosomal Dominant (Chr 7)
- Potassium channel gene (KCNH2 / HERG)

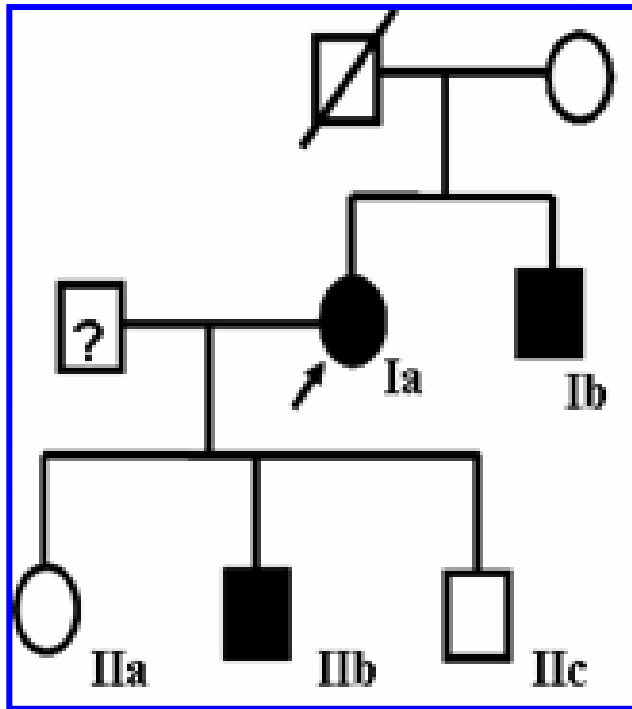


LQT-3 (5-10%)

- Asleep or at rest.
- Latest appearing T waves.
- Autosomal Dominant (Chr 3)
- Sodium channel gene (SCN5A)



Utilidad de la genética: Identificación de portadores inicialmente asintomáticos con antecedentes familiares

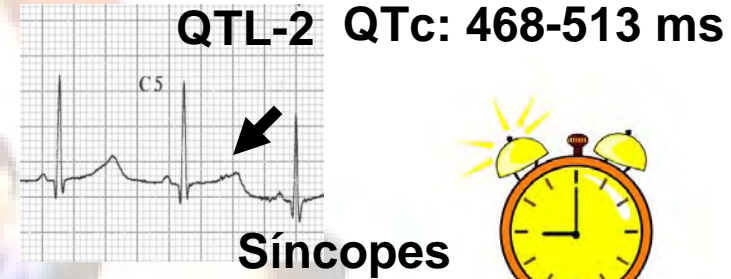
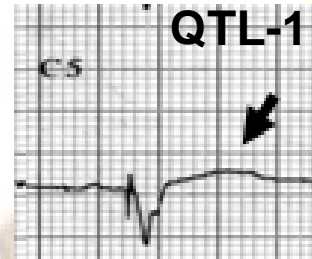


QTc PATOLÓGICOS

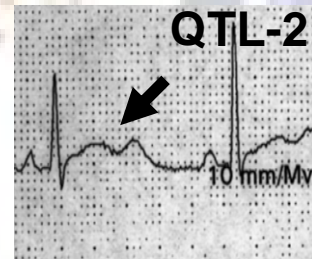
♂ QTc > 440 ms

♀ QTc > 460 ms

Ia:
♀

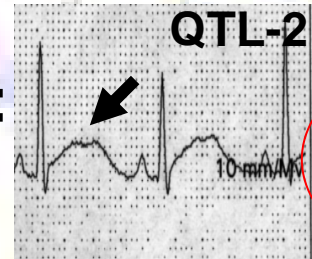


Ib:
♂



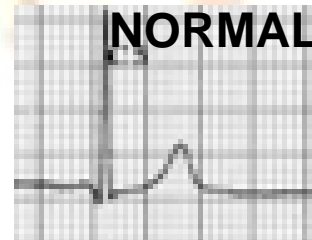
QTc: 473 ms
Síncope

IIb:
♂



QTc: 470 ms
Asintomático

IIa, IIc:
♀ ♂

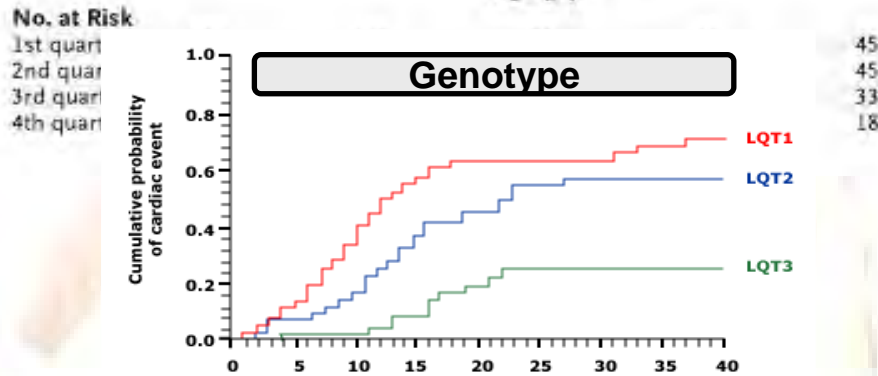
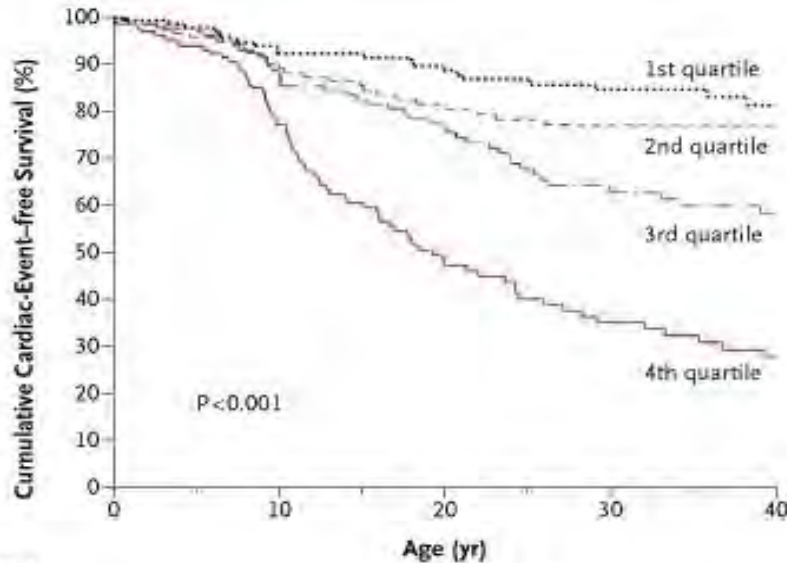


ECG no patológico

♂ QTc > 440 ms

♀ QTc > 460 ms

Estratificación del riesgo en QTL



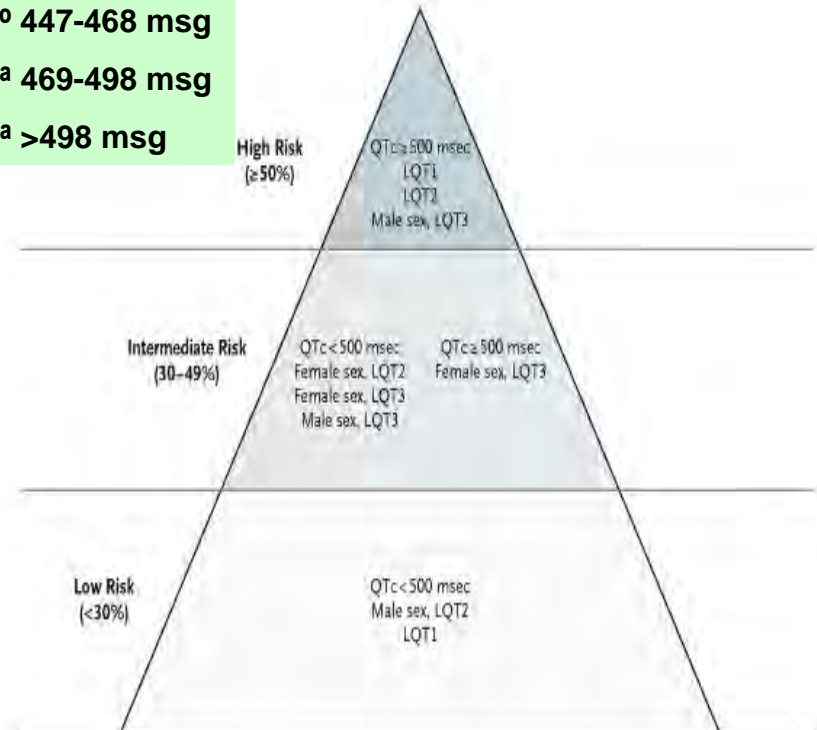
Cuartiles

1º 446 msq

2º 447-468 msq

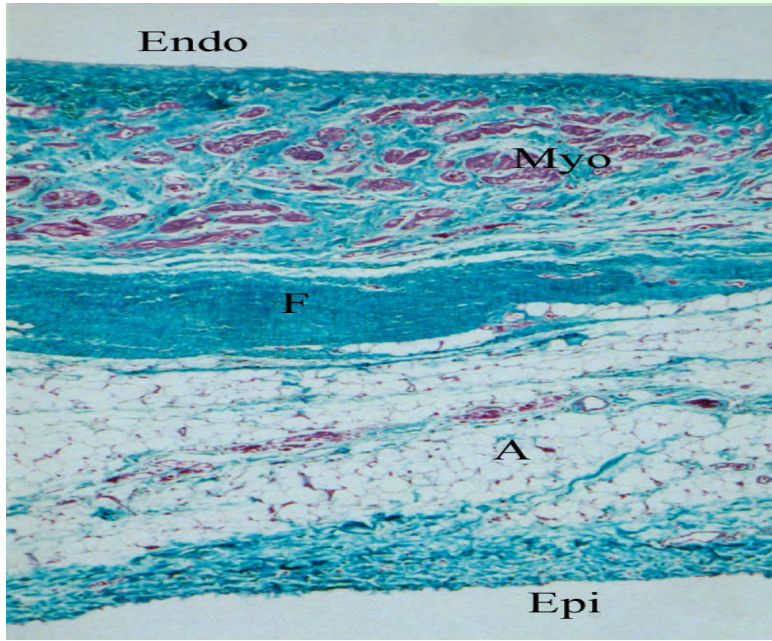
3ª 469-498 msq

4ª >498 msq

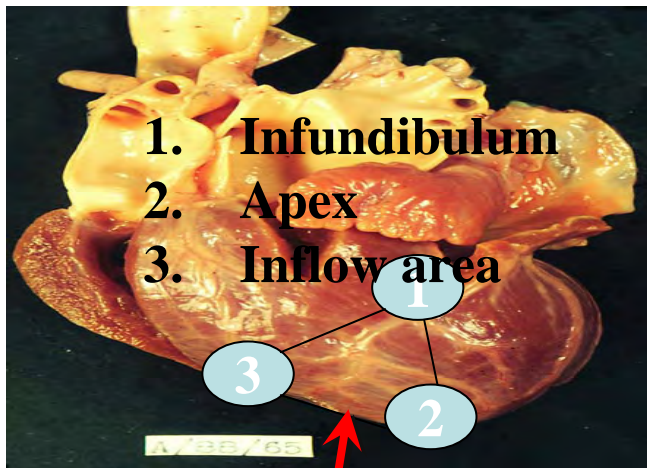
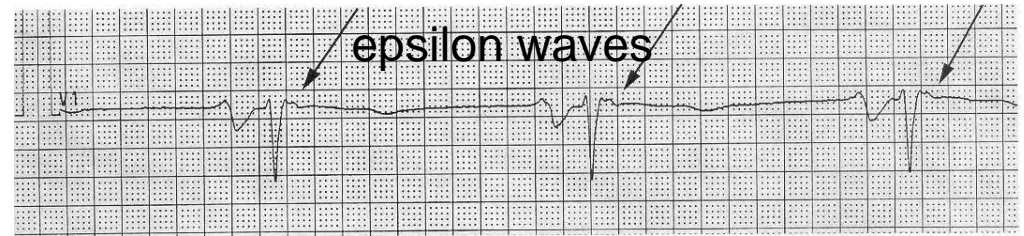


Estratificación del riesgo de acuerdo al sexo, genotipo y longitud QT (QTc)

Patologías asociadas a alteraciones estructurales



En ARVC/D hay un reemplazo progresivo del miocardio por tejido fibrograso.



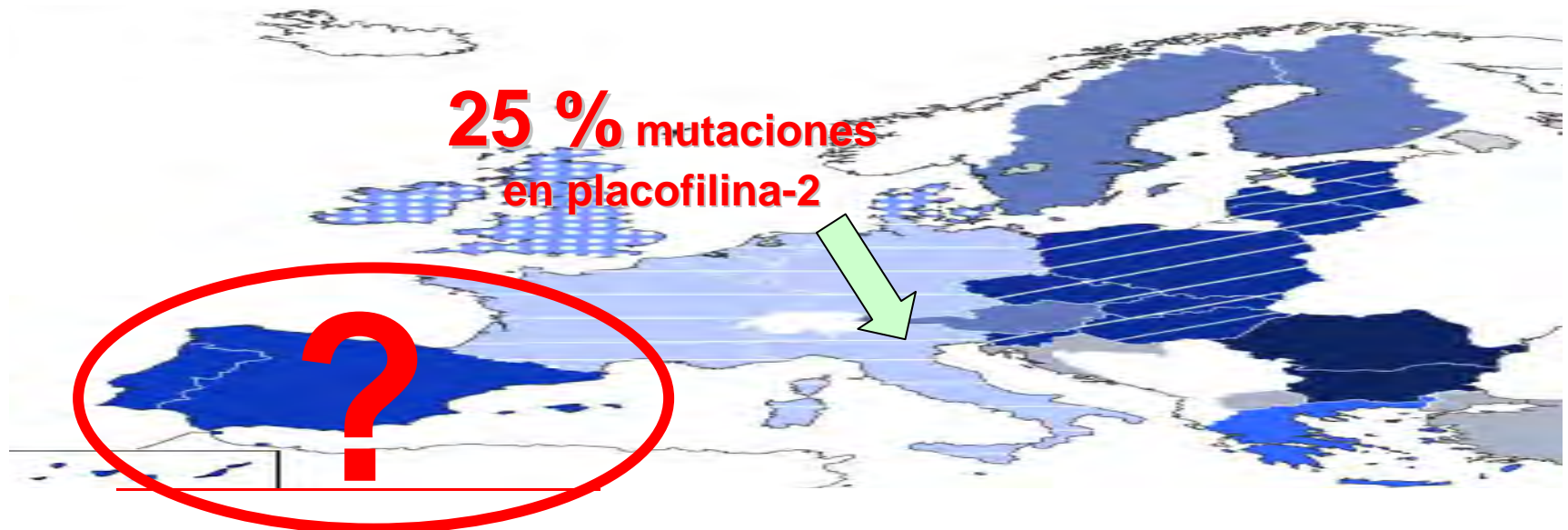
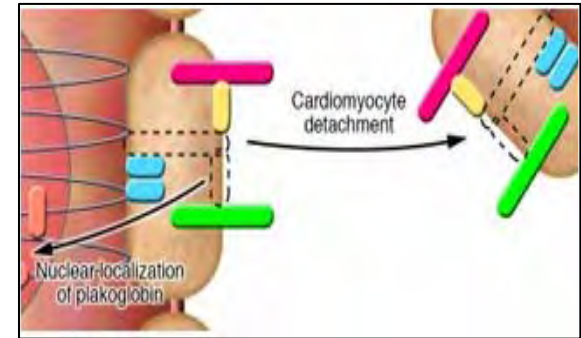
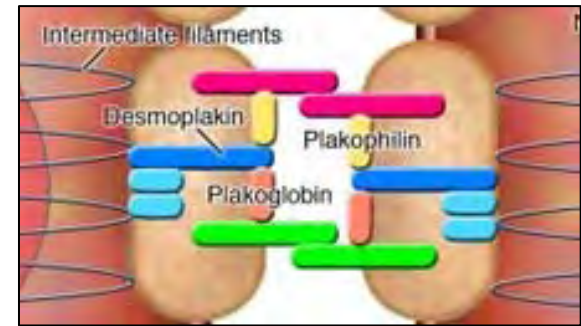
Las ondas epsilon son ondas de excitación postventricular que ocurren después del complejo QRS y al comienzo del segmento ST. Estas ondas representan depolarización tardía en zonas del ventrículo derecho.

Triangle of dysplasia

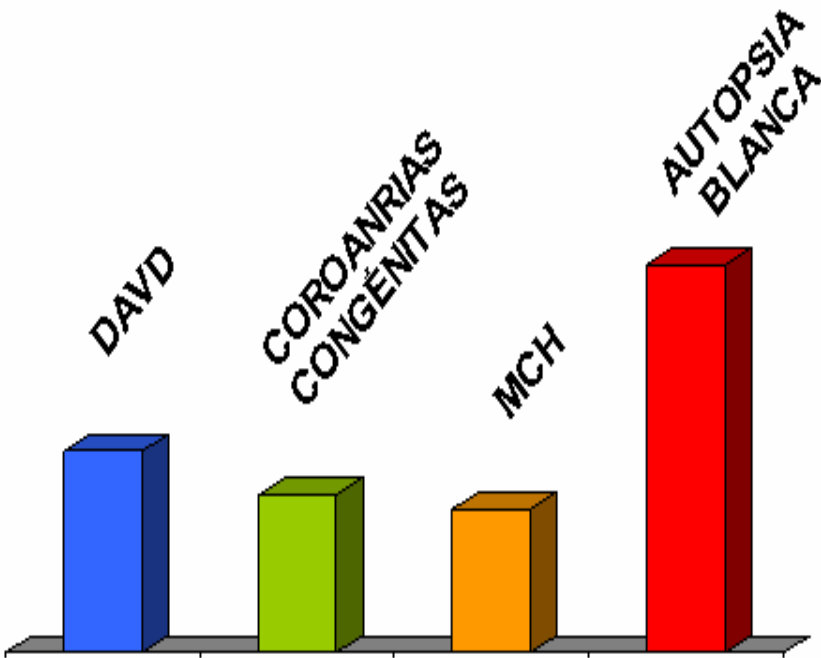
Genes implicados en DAVD

Table 1 Summary of genes associated with ARVD

| Locus | Chromosome location | Gene |
|--------|----------------------|-------------|
| ARVD1 | 14q23-q24 | TGFB3 |
| ARVD2 | 1q42.1-q43 | RYR2 |
| ARVD3 | 14q12-q22 | Unknown |
| ARVD4 | 2q32.1-q32.3 | Unknown |
| ARVD5 | 3p21.3, 3p23 | LAMR1 |
| ARVD6 | 10p14-p12; 10p13-14 | PTPLA |
| ARVD7 | 2q35 10q22.2-23.3 | DES ZASP |
| ARVD8 | 10q22.3 6p24 | DSP |
| ARVD9 | 12p11 | PKP2 |
| ARVD10 | 18q12.1-q12.2 | DSG2 |
| ARVD11 | 18q21 | DSC2 |



Muerte súbita cardiaca y ejercicio físico



Historia familiar

Evaluación clínica de 32 familias de víctimas de muerte súbita cardiaca arritmogénica

↓
Historia, 24 h ECG, 2D ECO, ergometría

↓
7/32 (22%) miembros de las familias asintomáticas demostraron enfermedad arritmogénica

Behr et al Lancet 2003

Estudio de 43 familias con antecedentes de muerte súbita no explicada

↓
40% familias con miembros asintomáticos demostraron tras estudio enfermedad cardiaca

Taquicardia ventricular
Polimórfica catecolaminérgica

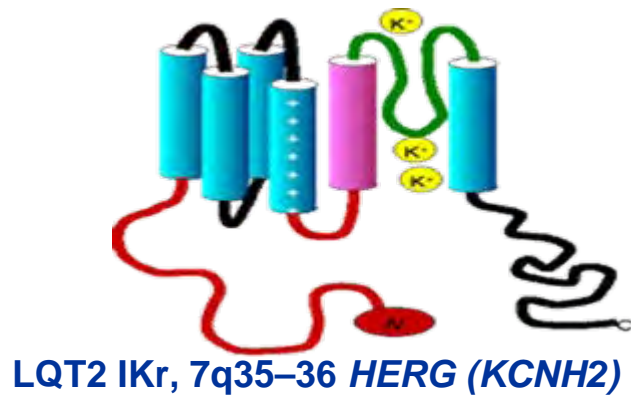
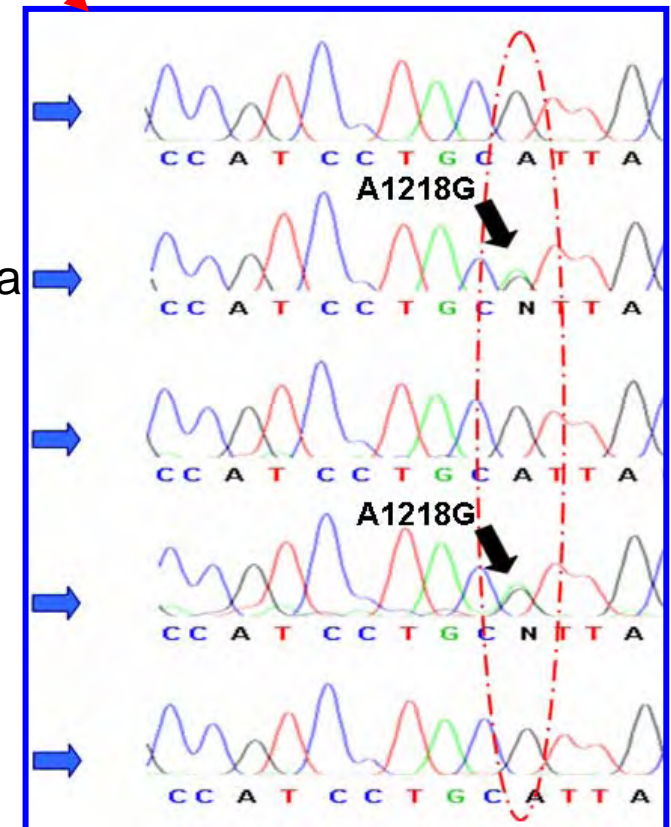
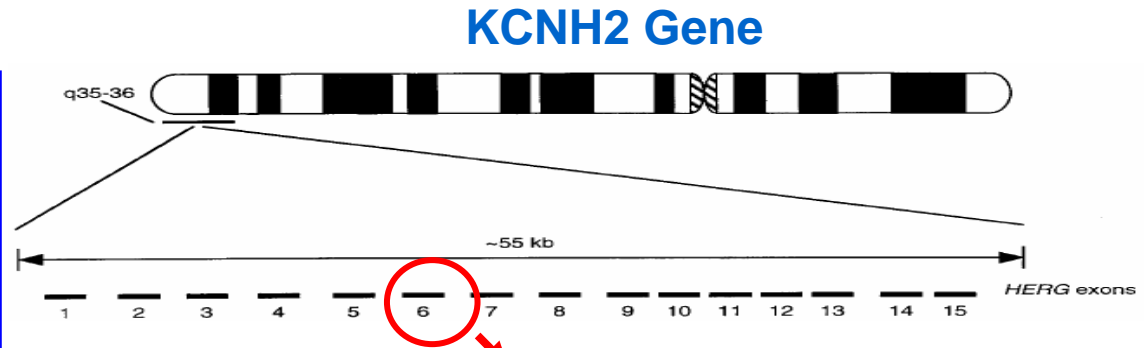
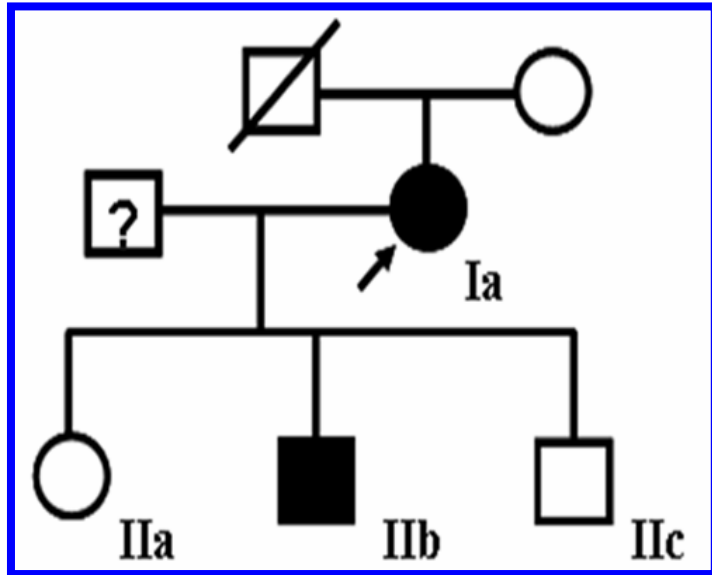
LQT

S Brugada

ARVD

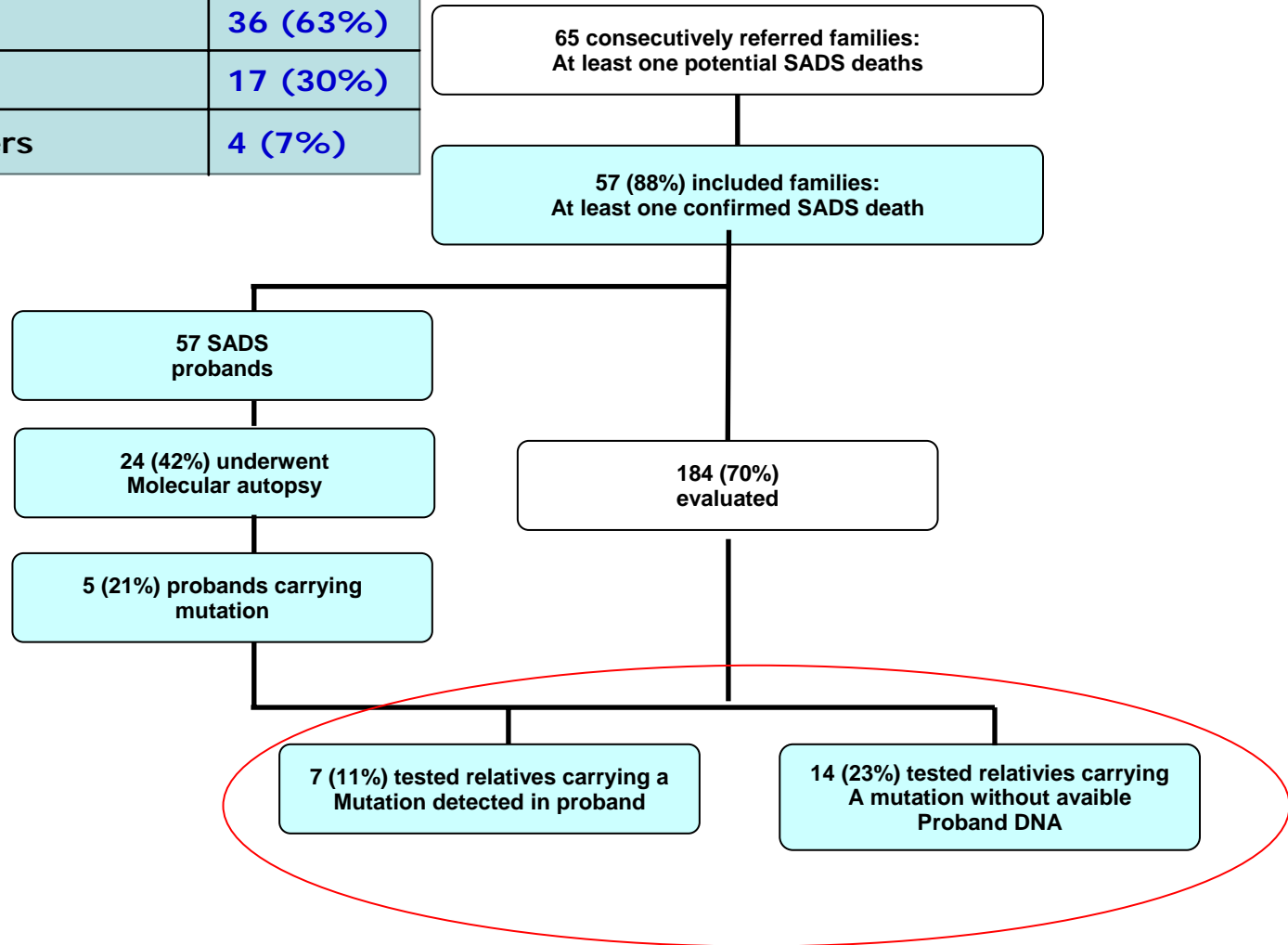
Tan et al. Circulation

Utilidad de la genética: Identificación de portadores inicialmente asintomáticos con antecedentes familiares



Historia familiar

| | |
|------------------------|----------|
| Mode of death: no. (%) | |
| At rest | 36 (63%) |
| On exertion | 17 (30%) |
| Unknown/others | 4 (7%) |



Historia familiar. ¿¿¿Por qué solo el 30%???

Antecedentes familiares de muerte súbita o patología asociada a la muerte súbita antes de los 40 años ocurre en el 30% de los probandos (**Priori et al 2002**)

Barreras en el uso de la historia familiar

Poco conocimiento de la propia familia sobre enfermedades de otros familiares cercanos

El tiempo necesario para obtener la información.

Acheson et al. Genet Med 2000

Sólo la mitad de los pacientes nuevos tenían una detallada historia familiar

Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Proposed modification of the Task Force Criteria

Abnormalities in which clinical diagnosis of ARVD is based in major and minor criteria. The genetic basis of the disease have been now recognized.

In the original Task Force genetical criteria was not considered

In the present document a major criteria is: “Identification of pathogenic mutation categorized as associated or probably associated with ARVD in the patient under evaluation”.

It should be reminded that the diagnosis is fulfilled by the presence of 2 major or 1 major and 2 minors criteria or 4 minor

Circulation 2010



Together for a same beat

A promotional poster for the "CORAZÓN CLASSIC MATCH 2010" event. The poster features the Real Madrid and AC Milan logos, the text "JUNTOS POR UN MISMO LATIDO", and the match details: "ESTADIO SANTIAGO BERNABEU", "REAL MADRID CF vs AC MILAN", and "DOMINGO 30 DE MAYO 20.00H". The poster also includes several black and white portraits of players and officials.





Servicio Cardiología HCSC
Dr Carlos Macaya Miguel

Unidad Investigación Cardiovascular

Dr. Antonio López Farré

Dr. Luis Azcona

Dra. Petra Jiménez Mateos-Cáceres

Dr. José J Zamorano León

Laura Calatrava

Javier Modrego

Pablo Rodríguez

Rosario Moreno

Begoña Larrea

Miguel Dantart



¡GRACIAS!