

1 Abordaje multidisciplinar de la muerte súbita infantil

Miguel Ángel Arnau Vives, Juan Giner Blasco, M^a Isabel Izquierdo Macián, Pilar Molina Aguilar, Esther Zorio Grima

SÍNTESIS CONCEPTUAL

La primera causa de muerte súbita en niños y jóvenes es cardiovascular y el trabajo en equipo de forenses, patólogos, cardiólogos, pediatras, microbiólogos, investigadores básicos y especialistas en metabopatías es clave, tanto para el correcto diagnóstico de la causa última de la muerte como para evitar nuevas muertes súbitas en las familias ya afectadas y en la población general. El marco legal actual convierte en compartimentos estancos a las Administraciones de Justicia (de la que dependen forenses y patólogos) y Sanidad (de la que dependen cardiólogos, pediatras, microbiólogos, investigadores básicos y especialistas en metabopatías). A nuestro juicio, dicho marco debería modificarse a la luz de las evidencias actuales en la literatura con el objetivo de potenciar el trabajo en equipo en este contexto en busca de un beneficio sanitario, social, económico y científico.

1. NECESIDAD DE COLABORACIÓN

La muerte súbita (MS) es un evento de muy alto impacto social y mediático. Son muchas las causas subyacentes, pues la MS es simplemente una “forma de morir”, una muerte natural rápida e inesperada. La excelencia en el abordaje de la MS en general, y la MS infantil en particular, debe agrupar en una misma línea de trabajo a patólogos, forenses, cardiólogos y pediatras, fundamentalmente,

contando con la colaboración de microbiólogos, psicólogos y especialistas en otras disciplinas relacionadas puntualmente con algún caso.

Los motivos que justifican esta necesidad de colaboración se detallan a continuación.

1.1. Forenses y patólogos

La MS es un suceso habitualmente extrahospitalario y normalmente acontece en un sujeto “sano”, sin antecedentes relevantes ni sintomatología alguna que hubiera podido presagiar el fatal desenlace. Toda MS de estas características debe ser sometida a una autopsia forense, por ello, tanto los forenses como los patólogos juegan un papel indiscutible en el estudio de esas MS. Su actuación es clave especialmente por:

- 1) Ser los únicos que van a poder explorar el escenario donde sucede la MS. Ésta es la única oportunidad, no sólo de obtener información crucial para orientar el caso, sino también de evitar diagnósticos diferenciales importantes. Por ejemplo, en ausencia de la información del levantamiento y la entrevista con los familiares, puede plantearse el innecesario diagnóstico diferencial de una MS cardíaca (MSC) con corazón estructuralmente normal en casos de algunas muertes violentas (electrocuciones, sofocaciones accidentales...) y en algunas MS naturales (MS de los asmáticos, anafilaxia).

Así, la minuciosa evaluación del escenario podrá levantar la sospecha de algunas de estas muertes al comprobar la participación del tendido eléctrico, una posición con cara parcialmente cubierta por almohadas, o al identificar broncodilatadores o precipitantes alérgenos en las proximidades del fallecido, por ejemplo.

- 2) Ser los únicos que tienen acceso al estudio macroscópico e histológico de los órganos, en muchas ocasiones inaccesibles para los clínicos porque la toma de determinadas biopsias puede suponer un riesgo inadmisibles y tener una alta tasa de falsos negativos por la afectación parcheada de la enfermedad. Aunque los tejidos fijados en formol e incluidos en parafina son conservados *sine die*, idealmente en la propia autopsia pueden tomarse otras muestras, como tejidos frescos, suero y sangre total que, debidamente almacenada, podrá ser de grandísima ayuda en la valoración clínica de los familiares vivos y para desarrollar líneas de investigación que repercutan en un mejor tratamiento de nuestros pacientes en el futuro. En los casos de MSC por cardiopatías familiares en los que no se toman estas muestras en la autopsia con frecuencia se pierde definitivamente la oportunidad de esclarecer la causa genética de la muerte y orientar el estudio familiar.
- 3) Ser los profesionales que emiten un diagnóstico del fallecimiento con peso legal. En el procedimiento ordinario, los familiares pueden recoger el resultado de la autopsia en el juzgado donde se instruyó el caso. Este documento tiene una importancia capital para los familiares por el deseo de conocer lo sucedido, intentar evitar que se repita en el seno de la familia y, secundariamente, solicitar el cobro de algunas pólizas de seguros, en algunos casos. Además, ese mismo informe (de forma implícita o explícita) puede poner sobre aviso a los familiares para acudir a una evaluación cardiológica en caso de haberse identificado o sospecharse una cardiopatía familiar como causa de la MS.

1.2. Cardiólogos

Interesa recordar que, exceptuando el periodo lactante, la MSC es la primera causa de MS y, en niños y adultos jóvenes, son las miocardiopatías y las canalopatías las que encabezan este capítulo por orden de frecuencia. Dado que estas enfermedades son catalogadas enfermedades raras en términos de frecuencia y los conocimientos que disponemos de ellas son limitados y cambiantes en el tiempo, los cardiólogos integrantes de las unidades multidisciplinarias que aquí se plantean deberían poseer formación específica en estas cardiopatías así como en cardiogenética. La actuación de los cardiólogos es clave, especialmente por:

- 1) Poseer conocimientos específicos y complementarios de los de los forenses y patólogos, que pueden ayudar en la catalogación final de la causa de la muerte.
- 2) Ser los facultativos responsables de la evaluación clínica de los familiares de los fallecidos por cardiopatías familiares. Tal y como se expone en el capítulo de “Patología cardíaca”, estas enfermedades suelen tener una base genética y la herencia más frecuente es la autosómica dominante (donde cada descendiente de un sujeto portador de un defecto genético dado tiene un 50% de posibilidades de haberlo heredado). Aunque recomendada en algunos contextos para facilitar el estudio de los familiares vivos, la implementación de estudios genéticos es muy variable debido, fundamentalmente, a restricciones económicas. La información clínica recabada de los familiares puede ser fundamental en la dilucidación final de la causa de la muerte de la víctima (por ejemplo, la identificación de arritmias ventriculares polimórficas en la prueba de esfuerzo de los familiares pone sobre aviso de la posibilidad de que la MS se debiera a una taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica). Y, al revés, los hallazgos de la autopsia son clave para seleccionar las

exploraciones a realizar en los familiares (en caso de miocardiopatías, la ecocardiografía es mandatoria en los familiares y la cardio-resonancia útil en algunos casos). En el momento actual, en el caso de la autopsia por MS con corazón estructuralmente normal, no ha sido rotundamente establecida qué estrategia es la más coste-efectiva, si la llamada autopsia molecular, donde la evaluación de los familiares se demora a la recepción de los estudios genéticos en el fallecido o la que contempla la evaluación clínica inicial de los familiares que, en ocasiones, guía el estudio genético⁽¹⁻⁵⁾. Los familiares afectados, aún asintomáticos, deberán ser sometidos a una estratificación de riesgo de MS. Además de un adecuado seguimiento desde la consulta externa, hay medidas que deben implementarse desde el mismo momento del diagnóstico dirigidas a prevenir otras MS en la familia y van desde la adecuación del nivel de ejercicio físico y la notificación de listados de fármacos a evitar en algunas cardiopatías, al inicio de tratamientos específicos (frecuentemente beta-bloqueantes) o la implantación de dispositivos del tipo de los desfibriladores automáticos en casos muy seleccionados con alto riesgo de MS.

1.3. Pediatras

La participación de los pediatras en los equipos multidisciplinares que valoran los casos de MS infantil es incuestionable. La actuación de los pediatras es clave, especialmente por:

1) Ser los profesionales que conocen las peculiaridades de expresión de las enfermedades en esas edades, muy especialmente en periodo lactante. Así, pueden poner en contexto el hallazgo de un resultado microbiológico positivo, dándole importancia en el desarrollo de la MS o restándosela, dejándolo como contaminante o patógeno no suficiente para explicar lo sucedido.

- 2) Haber promovido y promocionar líneas de investigación para delimitar los factores ambientales que incrementan el riesgo de sufrir un síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). La difusión de estos conocimientos debería realizarse, no sólo a través de campañas publicitarias (“Ponle a dormir boca arriba”) sino, más especialmente, en el día a día en las maternidades.
- 3) Ser los profesionales encargados de la monitorización de lactantes en riesgo de SMSL.
- 4) Ser responsables de la evaluación diagnóstica y el control posterior de los hijos y/o hermanos de los fallecidos por cardiopatías familiares.

1.4. Microbiólogos, psicólogos y otros especialistas

Especialmente en el caso de la MS en periodo lactante, pero también en algunos casos por encima del año de edad, la identificación etiológica de una infección puede ayudar a explicar los hallazgos clínicos e histológicos (por ejemplo, la detección de genoma viral de CMV en presencia de una miocarditis con sialoadenitis) o, incluso, ser el único hallazgo en infecciones fulminantes.

El apoyo psicológico precoz puede ayudar a evitar duelos patológicos en los familiares de la víctima de una MS (habitualmente con consumo excesivo de psicofármacos y frecuentes bajas laborales) y, en ocasiones, esta ayuda es especialmente importante al afrontar nuevos embarazos con la duda de si volverá a repetirse el mismo trágico suceso y cuándo.

Cada día más, la genética se ha introducido en el día a día de los cardiólogos bajo el término de cardiogenética. Es crucial estudiar la cosegregación fenotipo-genotipo en cada familia y los informes genéticos que se manejan incluyen tanto las evidencias de la literatura acerca de las variantes identificadas como los resultados de sus predicciones bioinformáticas de patogenicidad. En casos concretos puede ser imprescindible reali-

zar estudios funcionales para avalar o rechazar la importancia de algunas variantes genéticas, por lo que la alianza con los investigadores básicos es la piedra angular.

2. PROBLEMAS ÉTICOS Y MEDICOLEGALES

Cuando un profesional sanitario/investigador (forense, patólogo, cardiólogo, pediatra, biólogo...) identifica una entidad susceptible de estar ocasionada por un problema genético, automáticamente adquiere el compromiso/obligatoriedad ética de informar, no sólo a esa persona, sino también a los familiares en riesgo⁽⁶⁾.

De las dos estrategias posibles comentadas en el apartado 1.2, si se elige la de la autopsia molecular, en el primer contacto con la familia se debe exponer la existencia de una cardiopatía familiar y el defecto genético responsable ya identificado en el estudio genético realizado en el fallecido. Surgen así problemas éticos relativos al *derecho a no saber* de los familiares, pues pierden la oportunidad de decidir no ser informados del resultado del estudio genético en el familiar fallecido. Por otra parte, llevada a su extremo, en esta estrategia no se contacta con la familia de casos índice con cardiopatía familiar en los que el estudio genético no identificó mutaciones en el fallecido, a pesar de que esos familiares siguen estando en riesgo de haber heredado la misma enfermedad aun sin sustrato genético identificado. Si, por el contrario, se elige la otra estrategia de estudio familiar y consejo genético previo a iniciar estudios genéticos en el fallecido, desaparecen los problemas éticos suscitados con la autopsia molecular. En este escenario los familiares dan su autorización, tanto a la valoración cardiológica en ellos mismos como al estudio genético en el fallecido y, posteriormente, deciden individualmente verificar en ellos la presencia/ausencia de las mutaciones identificadas en el fallecido si el estudio genético fue positivo.

Cada expediente judicial de una autopsia forense está sometido a secreto sumarial. Los esfuerzos de forenses y patólogos, por una parte, y cardiólogos y pediatras, por otra, avanzan en paralelo y de forma independiente ante la imposibilidad legal de compartir datos e impresiones sobre casos concretos para orientar a las familias afectadas por una MS, en riesgo de poseer una cardiopatía genética que pueda afectar a otros familiares. A la luz de las evidencias actuales en la literatura, se hace imprescindible un cambio en el marco legal (bien a nivel nacional o regional) que permita potenciar el trabajo en equipo en este contexto desde Sanidad y desde Justicia en busca de un beneficio sanitario, social, económico y científico.

3. EXPERIENCIA EN LA LITERATURA

Hace unos años, ni en el sistema sanitario público ni en el ámbito privado existían unidades multidisciplinarias estables en MS como el que en este capítulo se ha perfilado. El Reino Unido dio un paso adelante cuando, en 2005, incluyó en sus prioridades la necesidad de derivar a los pacientes resucitados de un episodio de MS y a sus familiares a centros donde la atención pueda ser global y reconoció al propio sistema de salud como garante de tales medidas⁽⁷⁾. Sin embargo, sí han sido copiosos a propósito de casos concretos los contactos puntuales entre forenses y patólogos, por una parte, y cardiólogos especialmente sensibilizados con la MSC, por otra, tanto en nuestro país, como fuera de él. En la literatura internacional se encuentran artículos avalando tanto la evaluación familiar (con o sin implementación de estudios genéticos) como la autopsia molecular.

4. EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

La prevención de la MS puede orientarse desde tres estrategias de abordaje: 1) el *screening* universal a toda la población; 2) el *screening* de

poblaciones de riesgo (por ejemplo, deportistas); y 3) el *screening* familiar a partir del diagnóstico de una cardiopatía familiar en un miembro de la familia. Hoy en día no es planteable un abordaje universal en términos de coste-efectividad. El *screening* en deportistas tiene un seguimiento variable (en cuanto a periodicidad y exhaustividad de las exploraciones a realizar) a pesar de la existencia de guías europeas al respecto y, desde luego, escapan de él los deportistas no federados, con frecuencia aficionados regulares con alta exigencia de rendimiento físico. La tercera estrategia de abordaje ha sido la elegida por el equipo en el que se integran los firmantes de este capítulo por ser, a nuestro juicio, la más coste-efectiva y la que más fácilmente podía encajarse en nuestra práctica clínica diaria desde el ámbito hospitalario y forense.

Bien con una cobertura autonómica o provincial, recientemente se han puesto en marcha en España algunos programas de abordaje multidisciplinar de familias con MSC donde los Institutos de Medicina Legal son la fuente prioritaria de casos en general incluyendo, claro está, la etapa infantil.

A continuación resumimos la experiencia del grupo de la Comunidad Valenciana, en el que se integran los autores de este capítulo, por si pudiera servir de estímulo para la creación de grupos similares. En verano de 2004, con la publicación de la Clasificación de San Diego, se hizo patente la necesidad de utilizar una óptica multidisciplinar en la evaluación de los casos de SMSL. En verano de 2006, pediatras con sólida experiencia en el SMSL y su prevención contactaron con forenses y patólogos forenses de los Institutos de Medicina Legal de nuestra comunidad autónoma, también históricamente comprometidos con esta entidad, y crearon el Grupo de Trabajo Multidisciplinar para el Estudio y Prevención del SMSL en el 55 Congreso de la Asociación Española de Pediatría integrando, asimismo, a microbiólogos, expertos en metabolopatías y psicólogos clínicos de distintas instituciones (Hospital General de Castellón, Hos-

pital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia, Hospital Dr. Peset, de Valencia, Hospital General de Alicante y asociación ASMI). Ese mismo año, en el VI Simposium Nacional sobre el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante, celebrado en la Ciudad de la Justicia en Valencia, se unieron al grupo cardiólogos con especial interés en cardiopatías hereditarias. Con la financiación obtenida de dos ayudas de investigación competitivas autonómicas iniciaron su andadura elaborando protocolos de actuación, recogiendo variables clínico-epidemiológicas de interés y volcando toda la información recogida de forma prospectiva con el modelo de San Diego en el primer registro con datos fiables acerca del SMSL en nuestra Comunidad Autónoma. El germen del estudio multidisciplinar de la MS estaba sembrado y, poco después, este grupo se integró en otro mayor, la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar (UVRMSF, [Figura 1](#)), dirigida a ofrecer un abordaje integral a las familias afectadas por la MSC de causa potencialmente hereditaria. Con ayudas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, se puso en marcha la valoración de las familias con algún episodio de MS (desde pérdidas fetales tardías hasta los 55 años), donde pudiera sospecharse la presencia de una cardiopatía hereditaria. Antes de iniciar esta nueva andadura, la UVRMSF consiguió el necesario respaldo científico (del Ilustre Colegio de Médicos de Valencia y la Sociedad Valenciana de Cardiología) e institucional (del hospital que actúa como nodo coordinador, el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia, de la Conselleria de Sanidad y de la Conselleria de Justicia). Poco después, en julio de 2008, el Conseller de Sanidad y el Conseller de Justicia firmaron un convenio de colaboración entre los Institutos de Medicina Legal de la Comunidad Valenciana con los Servicios de Cardiología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia, y el Hospital General de Alicante en materia de MS (DOCV 2008/8199). Éste fue el marco legal obtenido para el flujo de información del expediente judicial de los casos índice (sujeto a secreto sumarial) a los profesionales sanitarios implicados en cada caso.

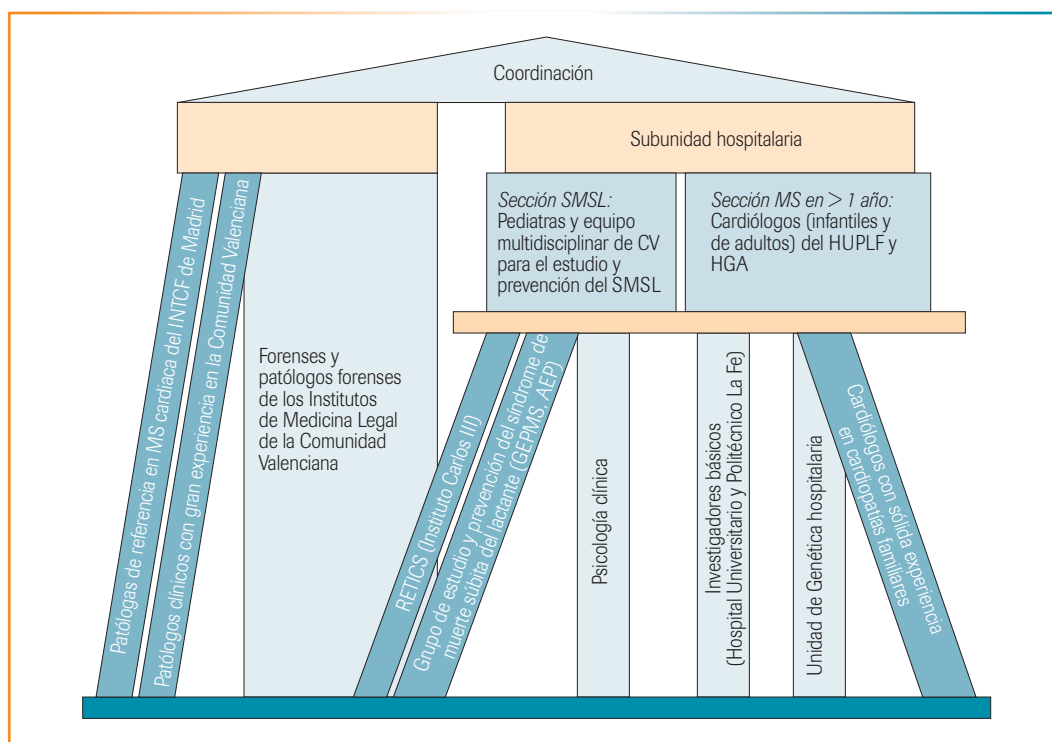


Figura 1. Organigrama de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar con la subunidad forense y la subunidad hospitalaria. Sobre fondo azul oscuro, alianzas externas de cada subunidad. HUPLF: Hospital Universitario y Politécnico La Fe. HGA: Hospital General Universitario de Alicante.

Tras estos pasos previos, comenzamos a aplicar nuestro protocolo nutrido, en gran medida, de la experiencia previa de la literatura (Figura 2), incluyendo, asimismo, a familias donde el caso índice había presentado una muerte súbita resucitada y a aquellas familias con MS en las que no se había realizado autopsia pero los datos clínicos sugerían la presencia de una cardiopatía familiar. Así, los resultados de las autopsias (de casos fallecidos) y los resultados clínicos (de casos resucitados) permiten clasificar los casos en los siguientes grupos: corazón estructuralmente normal (donde hay que sospechar canalopatías), miocardiopatías (ya sea miocardiopatía hipertrófica, dilatada, no compactada, arritmogénica o no filiada), valvulopatías hereditarias (como estenosis aórtica supraavalvular y aorta bicúspide) y disección de aorta torácica no ateromatosa. Los estudios clínicos que se ofrecen a los familiares de primer grado vienen determina-

dos por la clasificación del caso índice y sus resultados se complementan con los resultados de los estudios genéticos realizados (idealmente) en sangre obtenida del caso índice y, en su defecto, en sangre de algún familiar afectado por el fenotipo. Desde la creación de la UVRMSF hasta la fecha, se han incluido 180 familias, 40 en etapa infantil (desde periodo fetal tardío hasta 18 años) según la distribución de la Tabla 1. La aplicación del protocolo comentado más arriba ha permitido llegar a los diagnósticos que se muestran en la Figura 3. Por otra parte, también se han evaluado a más de 50 niños por ser familiares de adultos fallecidos por MSC potencialmente familiar. En general, del estudio familiar derivado de nuestro protocolo se han diagnosticado de alguna cardiopatía familiar y se han aplicado medidas preventivas y/o terapéuticas en el 25% de los familiares evaluados (desde seguimiento clínico en consulta externa, modifica-

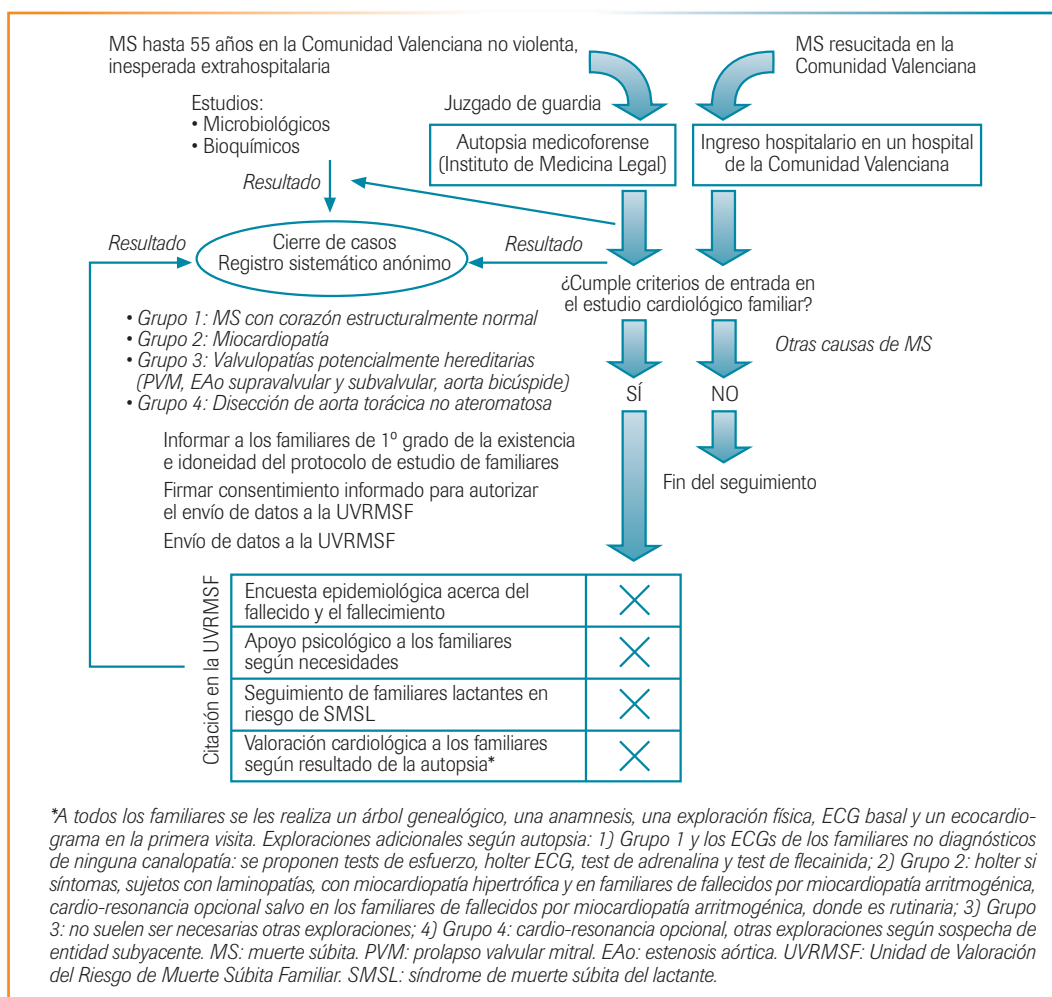


Figura 2. Flujo de actuación de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar.

ción de hábitos de vida y deportivos, listados de fármacos a evitar, inicio de tratamiento específico, frecuentemente con betabloqueantes y, en casos seleccionados, implantación de desfibriladores). Las decisiones clínicas acerca de la periodicidad de exploraciones y fin de seguimiento se basan en documentos de consenso^(8,9).

Los estudios genéticos los realizamos, a ser posible, en muestra de ADN extraída de sangre obtenida durante la autopsia del fallecido (el ADN sobrante debe conservarse a -80°C para garantizar su integridad para estudios futuros).

En caso de no disponer de ADN del fallecido, se elige a un familiar con el mismo fenotipo. En caso de no haberlo, no se realizan estudios genéticos (es decir, no indicamos estudios genéticos en familiares asintomáticos sin un fenotipo claro de cardiopatía familiar aunque un familiar suyo haya fallecido por MS). Hasta ahora se ha utilizado la secuenciación convencional (tipo Sanger, *gold standard*) de los genes candidatos seleccionados según los hallazgos de la autopsia y las exploraciones en los familiares. En el momento actual, el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y el abaratamiento de costes sin duda conseguirá

TABLA 1. Distribución de casos infantiles incluidos en la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar.

| | Etapa fetal tardía y neonato | Lactante | De 1 a 18 años |
|--|--|--|---|
| Número de casos índice en cada subgrupo a estudio (un caso índice por familia estudiada) | 5 | 18 | 17 |
| Sexo masculino | 80% | 67% | 76% |
| Edad media | 0 días | 4±2 meses | 13,2±5,8 años |
| Diagnósticos en probandos | <ul style="list-style-type: none"> • Equivalente a SMSL, N=2 (sin mutaciones) • SQTL, N=1 probable (sin mutaciones pero con ECG sugestivo premortem) • SB, N=1 probable (sin mutaciones pero con ECG sugestivo en su padre) • TVCP, N=1 probable (genética no intentada pero con prueba de esfuerzo sugestiva en su madre) | <ul style="list-style-type: none"> • SMSL, N= 7 (2 sin mutaciones, 5 no intentado) • SB, N=2: 1 definitivo (mutación SCN5A) y 1 probable (variante incierta) • SQTL, N=3: 1 definitivo (2 mutaciones KCNH2) y 2 probables (variante incierta o ECG sugestivo) • MCP, N=3: 1 MCNC y 2 MCD (genética no intentada) • EASV, N=3 (delección cromosoma 7p) | <ul style="list-style-type: none"> • SADS, N=10 (4 no intentado, 6 pendiente resultados) • TVCP, N=1: 1 con mutación RyR2 • MCA, N=4: 2 con 1 y 2 mutaciones desmoplaquina, respectivamente y 2 con genética no intentada • MCH, N=1: genética no intentada • DIAo, N=1: genética no intentada |

El estudio genético realizado con sospecha de SMSL o SADS incluye KCNQ1, KCNH2 y SCN5A. No se han realizado estudios en caso de no disponer de ADN del fallecido. SADS: sudden adult death síndrome. SMSL: síndrome de muerte súbita del lactante. SQTL: síndrome de QT largo. SB: síndrome de Brugada. TVCP: taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica. MCP: miocardiopatía. MCNC: Miocardiopatía no compactada. MCD: miocardiopatía dilatada. EASV: estenosis aórtica supra valvular. MCA: miocardiopatía arritmogénica. DIAo: disección aórtica.

suplantar la tecnología anterior, salvo en escenarios muy concretos (quizás síndrome de Brugada y fenotipo de laminopatía). En caso de identificar mutación/es se completa el estudio en familiares verificando su presencia/ausencia en ellos.

La financiación requerida para llevar a cabo este ambicioso proyecto es mixta aunque con gran peso de los recursos de investigación, lo cual hace peligrar en ocasiones la continuidad de algunos aspectos del estudio integral de estas

familias (como es el estudio genético). Con este tipo de trabajo en equipo y, siempre bajo una óptica multidisciplinar, es posible tener estadísticas más reales de MS en general, y MSC en particular, realizar investigación en MSC al conseguir reunir un suficiente tamaño muestral y, lo más importante, revertir a la sociedad el beneficio de dicha investigación al diagnosticar y tratar, no sólo a sujetos afectados por la misma enfermedad, sino también a portadores genéticos en riesgo de desarrollarla.

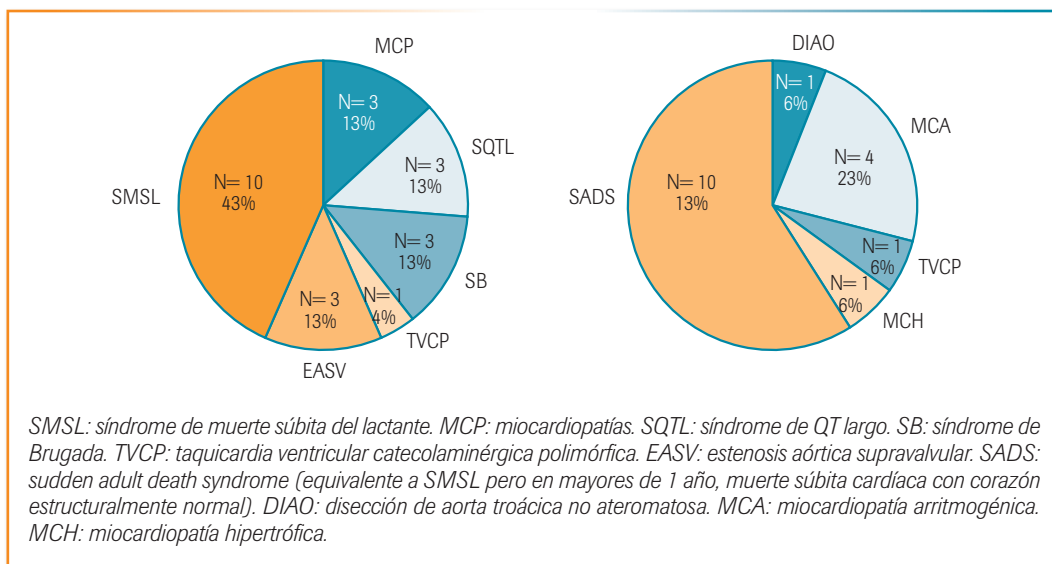


Figura 3. Casuística de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar en muerte súbita infantil, tras aplicar nuestro protocolo. A la derecha, casos índice menores de un año de edad (desde etapa fetal tardía a 1 año). A la izquierda, casos índice mayores de un año de edad (desde 1 hasta 18 años).

5. RESUMEN DE LOS PUNTOS CLAVE

- Los conocimientos actuales avalan la necesidad de crear unidades multidisciplinares con fines asistenciales, docentes e investigadores.
- Actualmente no existe un marco legal que permita el flujo de información entre profesionales dependientes de la Administración de Justicia y dependientes de la Administración de Sanidad, por lo que se requieren importantes esfuerzos de acercamiento por ambos lados tanto para crear dicho marco como para establecer las pautas de funcionamiento.

6. AGRADECIMIENTOS

La Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar agradece la financiación recibida para investigar en MSC en los últimos 5 años destacando las becas de la ANR (*Agence Nationale de la Recherche*, ANR-09-GENO-034), el Instituto de Salud Carlos III (PI070831, CP0700326, RD12/0042/0029, PI11/00019, CP 0900065) y la

Sociedad Española de Cardiología (Pedro Zarco SEC 2011).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005; 112(2): 207-13.
2. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008; 29(13): 1670-80.
3. Cardiogenetic screening of first-degree relatives after sudden cardiac death in the young: a population-based approach. Anneke Hendrix 1,2* et al. *Europace* 2011. doi: 10.1093/europace/eur024
4. Sudden Cardiac Death in the Young: A Strategy for Prevention by Targeted Evaluation Srijita Sen-Chowdhry, William J. McKenna 2006.
5. Tester DJ, Ackerman MJ. The Molecular Autopsy: Should the evaluation continue after the funeral?. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33(3): 461-70.

6. Elger B, Michaud K, Mangin P. When information can save lives. The duty to warn relatives about sudden cardiac death and environmental risks. *Hastings Center Report*. 2010; 40(3): 39-45.
7. National Service Frame Work for Coronary Heart Disease. Chapter eight: arrhythmias and sudden cardiac death. 2005. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/10/60/40/04106040.pdf>
8. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.
9. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011; 13(8): 1077-109.