4.1 Patología cardíaca

Carlos Alcalde Martín, Diana Domingo Valero, Laura Marcos Fuentes, Esther Zorio Grima

SÍNTESIS CONCEPTUAL

La primera causa de muerte súbita (MS) en niños y jóvenes es cardiovascular[1]. Aunque relativamente infrecuente, se ha estimado una incidencia variable de muerte súbita cardíaca (MSC) del 0,5 al 13 por 100.000 pacientes-año en lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes[1]. Aunque habitualmente es consecuencia de una taquiarritmia ventricular, la MSC también puede deberse a causas no arrítmicas. Hay que destacar que, con frecuencia, la MSC es la primera manifestación de una enfermedad hasta ese momento, desconocida. Cuando la causa subyacente es una cardiopatía familiar, el correcto diagnóstico en la víctima permite una adecuada evaluación en los familiares que puede ayudar a salvar vidas. En este capítulo se repasan brevemente las causas de MSC (Tabla 1). El tratamiento depende de la cardiopatía de base. En los pacientes con un riesgo elevado de MSC por taquiarritmias ventriculares puede considerarse la implantación de un desfibrilador automático (DAI). Sin embargo, la comorbilidad derivada de la implantación del dispositivo debe ser considerada en cada caso de forma individual, no sólo por la necesidad de recambios repetidos en niños en crecimiento y el riesgo inherente de endocarditis, sino también por las complicaciones propias de la implantación, las elevadas tasas de descargas inapropiadas o la precipitación de tormentas eléctricas en algunos contextos clínicos (especialmente miocardiopatía hipertrófica, síndrome de QT corto y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica).

1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (CC)

La MSC se ha descrito en pacientes con diversas formas de CC, no diagnosticadas, previas a su intervención, post-operadas o incluso tras tratamiento percutáneo. La incidencia, aproximadamente 25-100 veces superior que en niños sin CC[2,3], es especialmente alta en CC cianosantes o con obstrucción del corazón izquierdo[3]. Los mecanismos de MSC se pueden dividir principalmente en dos grupos: arrítmicos (probados o presuntos) o no arrítmicos (cardíacos, por insuficiencia cardíaca, o vasculares, por émbolos, aneurismas o disecciones)[4]. A continuación repasaremos las causas más frecuentes de MSC asociada a CC (Tabla 2), si bien la enfermedad de Ebstein, el prolapso valvular mitral, la dextro-transposición de las grandes arterias (D-TGA) y el síndrome de Eisenmenger también pueden cursar con MSC.

1.1. Anomalías de las arterias coronarias

Son las más frecuentes dentro del grupo de las CC y la segunda causa de MSC en niños según alguna serie[3]. La anomalía más comúnmente asociada es el origen de la arteria coronaria izquierda del seno de Valsalva derecho con trayecto de la misma entre la arteria pulmonar y la aorta (1,3% del total de las anomalías coronarias)[5]. Esta anomalía es capaz de producir isquemia del ventrículo izquierdo (VI) y arritmias ventriculares durante el ejercicio físico cuando los grandes vasos aumentan de tamaño, comprimiendo la arteria coronaria anómala[6]. Aunque la anomalía del origen de la arteria

TABLA 1. Causas de muerte súbita cardíaca en niños.

1. Cardiopatías congénitas
– Anomalías de las arterias coronarias – Patología aórtica – Postoperados de CC: tetralogía de Fallot, cirugía univentricular, transposición de los grandes vasos (D-TGV), Mustard, Senning, lesiones obstructivas del corazón izquierdo, etc. – Enfermedad de Ebstein – Prolapso de la válvula mitral – Transposición corregida de los grandes vasos – Síndrome de Eisenmenger
2. Tumores cardíacos
3. Conectivopatías
– Síndrome de Marfan – Síndrome de Loeys-Dietz
4. Corazón estructuralmente normal
– Canalopatías: síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica – Síndrome de Wolff-Parkinson-White – Bloqueo auriculoventricular completo congénito
5. Miocarditis
6. Miocardiopatías
– Miocardiopatía hipertrófica – Miocardiopatía arritmogénica – Miocardiopatía dilatada – Miocardiopatía compactada
7. Síndrome de Kawasaki
8. Conmotio cordis
9. Muerte súbita cardíaca en el atleta joven
10. Síndrome de muerte súbita del lactante de causa cardíaca

coronaria derecha del seno de Valsalva izquierdo con trayecto entre la arteria pulmonar y la aorta sea más frecuente, parece estar menos asociada a MSC que la anterior[5]. Por otro lado, el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda del tronco pulmonar, o síndrome Bland-White-Garland, es otra variante rara (0,25-0,5% de CC) pero que causa MSC en un 80-85% de los niños afectos en el primer año de vida mediante un fenómeno de "robo coronario" que también causa isquemia miocárdica[7]. Las anomalías coronarias no suelen identificarse sin estudios de imagen salvo que la clínica (disnea, angina, síncope inducido por ejercicio) nos dirija hacia su evaluación. El ECG es, muy frecuentemente, normal. Además, suele ser difícil de evaluar mediante un ecocardiograma rutinario[3]. Al diagnóstico está indicada la revascularización quirúrgica en función de la presencia de síntomas, tipo de anomalía (incidencia de MSC) y trayecto de la coronaria anómala; el manejo de los asintomáticos es controvertido[2].

1.2. Patología aórtica

Se ha documentado MSC en pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica

TABLA 2. Cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente asociadas a muerte súbita cardíaca.

Cardiopatía intervenida quirúrgicamente	Incidencia	Mecanismo MSC más frecuente	Observaciones
Comunicación interventricular (4)	0,2/1.000 pac./año		
Canal auriculoventricular (4)	0,9/1.000 pac./año	Arritmia	
Dextrotransposición de los grandes vasos (3,4,17)	4,9/1.000 pac./año[1] 6,7/1.000 pac./año[2] 0-5,7/1.000 pac./año[3] 0,26%[4]	Arritmia (Qx Mustard) Coronaria (Qx Jatene)	[1]General [2]Qx Mustard [3]Qx Rastelli [4]Qx Jatene (3 MSC/1095 Jatene)
Tetralogía de Fallot (4,12)	1,5-3/1.000 pac./año 0,5-6%	Arritmia	Mayor riesgo tardíamente > 20 años
Estenosis aórtica (4)	5,4/1.000 pac./año	Arritmia	Aumenta con > 50 mmHg gradiente
Estenosis pulmonar (4)	0,3/1.000 pac./año		
Coartación de aorta (4)	1,3/1.000 pac./año		
Síndrome del corazón hipoplásico izquierdo - Qx Norwood (14)	5-15%	Trombosis	Entre estadio I y II
Fontan (16)	1,9%[5] - 2,68%	Arritmias (auriculares)	[4](6MSC/321 Fontan)-(7MSC/263 Fontan)
Conducto de ventrículo derecho a arteria pulmonar (18)	1,13%	Arritmias	Diversidad de CC
Dispositivos cardíacos (19)	1,15/1.000 pac./año 0,23%[6]	Arritmias	[6]Serie de dispositivos de cierre percutáneo de comunicaciones interventriculares
Corazón univentricular (14)		Trombosis (63%) Arritmias (4%)	Edad media MSC 4 meses
Corazón biventricular (14)		Arritmias (46%) Enfermedad vascular pulmonar (13%)	Edad media MSC 2 años
Total CC port Qx (4) 90% por tetralogía de Fallot, dextrotransposición de los grandes vasos, coartación de aorta (20)	0,9/1.000 pac./año	Arritmias	25-100 veces más que población general

Qx: cirugía. MSC: muerte súbita cardíaca.

severa[8,9]. En un estudio de los resultados a largo plazo de pacientes con CC, se objetivó un 2,8% de MS de niños con estenosis aórtica manejados con tratamiento médico[8]. Casi todos los casos esta-

ban asociados a obstrucción ventricular izquierda (VI) moderada-severa. Los pacientes presentaban síncope, disnea con el ejercicio o dolor torácico, junto con obstrucción severa del VI, hipertrofia en ecografía y ECG como factores de riesgo de MSC. El tratamiento de la obstrucción valvular por cirugía o por valvuloplastia con balón reduce, pero no elimina, el riesgo de MSC. Se piensa que la isquemia miocárdica inicial puede contribuir al posterior desarrollo de una arritmia ventricular terminal. Los pacientes que presentan hipertensión pulmonar como consecuencia de la estenosis aórtica neonatal con fallo posterior en la normalización de las resistencias vasculares pulmonares tienen más riesgo de MSC[9].

Por último, la coartación aórtica y la aorta bicúspide, aun sin repercusión hemodinámica, también se asocian a MSC por disección aórtica[1].

1.3. Post-operados de CC

El riesgo de MSC aumenta con la edad y el tiempo transcurrido desde la cirugía[3,4], siendo la arritmia el mecanismo más frecuentemente asociado[4].

- La tetralogía de Fallot: se ha asociado esta patología a arritmias ventriculares y alteraciones de la conducción auriculoventricular tras la corrección quirúrgica, con un riesgo del 0,5-6% de MSC[3], lo que supone aproximadamente un 2% de riesgo por década tras los primeros 25-30 años post-intervención[10]. Los principales factores de riesgo de MSC son la edad de reparación quirúrgica, la duración del QRS (mayor de 170 mseg en niños y 180 mseg en adultos), la dilatación ventricular derecha moderada-severa (secundaria a insuficiencia pulmonar crónica) y la disfunción ventricular izquierda[10-12], lo que hace a estos pacientes más vulnerables a las arritmias. Se aconseja la evaluación hemodinámica, electrofisiológica y anatómica de los defectos residuales para su corrección, si lo requiere, siendo en ocasiones incluso necesario la implantación de un DAI[13].
- La cirugía univentricular: la cirugía paliativa con fisiología univentricular consiste en un abordaje quirúrgico en tres estadios utilizado para el manejo de las malformaciones cardíacas complejas[10]. La trombosis de la fístula aortopulmonar en el primer estadío de la cirugía univentricular ocurre en un 70% de los pacientes que mueren súbitamente[14]. Las taquicardias auriculares con conducción ventricular rápida son el mecanismo más frecuente de MSC en pacientes operados de Fontan, principalmente con conexión auriculopulmonar[15], aunque el fallo cardíaco y los eventos tromboembólicos son mecanismos de MSC tardíos, a los 10-15 años de la intervención[16].
- La cirugía de D-TGA: el riesgo de MSC tras los procedimientos quirúrgicos de Senning y Mustard ha sido evaluado en numerosos estudios, describiendo un riesgo del 5% por década de mortalidad tardía[10]. Las taquicardias auriculares con conducción ventricular rápida o las arritmias ventriculares primarias son los mecanismos más frecuentes de MSC en pacientes operados mediante estas técnicas[10].

2. TUMORES CARDÍACOS

Son raros, con una incidencia del 0,02 al 0,04% en la población pediátrica, más de la mitad diagnosticados en el primer año de vida, incluso detectados en la ecocardiografía fetal[21]. La mayoría son benignos. Los rabdomiomas son los más frecuentes en niños (45%, a veces asociados a esclerosis tuberosa), seguido de los fibromas (25-30%); son menos frecuentes los tumores malignos (10%), mixomas (en ocasiones, dentro de un síndrome de Carney), lipomas, teratomas, hemangiomas, mesoteliomas y tumores de las células de Purkinje[21]. Los fibromas cardíacos asocian una alta tasa de MSC (10-30%). Los mecanismos por los que un tumor cardíaco puede conducir a una MSC son variados (compresión de cavidades cardíacas, compresión del tejido de conducción causando

bloqueo auriculoventricular completo, compresión de vasos coronarios, obstrucción valvular y/o de tractos de salida y taquiarritmias ventriculares malignas[21]). Los tumores de las células de Purkinje, también denominado cardiomiopatía oncocítica, aunque raros, provocan arritmias malignas refractarias. En el caso de los rabdomiomas, es posible la regresión espontánea del tumor pero la resección quirúrgica se considera indicada si el tumor produce compromiso hemodinámico o arritmias malignas[21] siendo, en ocasiones, imposible por su localización en zonas vitales (arterias coronarias y tejido de conducción); en estos casos es discutida la necesidad de implantar un desfibrilador, dado que se desconoce el riesgo de MSC en pacientes con tumores cardíacos y arritmias[21].

3. CONECTIVOPATÍAS

Aunque todas las conectivopatías se pueden asociar a MSC por disección aórtica, a continuación repasaremos dos de ellas, el síndrome de Marfan y de Loeys-Dietz.

3.1. Síndrome de Marfan

Se trata de la conectivopatía más frecuentemente asociada a MSC. Las manifestaciones cardíacas aparecen en un 30-60% de estos pacientes: dilatación aórtica y/o de la arteria pulmonar, aneurismas aórticos, insuficiencia aórtica, prolapso y/o insuficiencia de la válvula mitral, arritmias cardíacas, etc., siendo su forma neonatal la que presenta alteraciones cardíacas más severas[15,22]. Recientemente, los criterios diagnósticos han sido actualizados incluyendo la constatación de mutaciones en el gen de la fibrilina 1 como criterio mayor[23]. Los mecanismos de MSC son disección aguda de la aorta con ruptura y arritmias ventriculares, estas últimas asociadas a dilatación ventricular[22]. Es importante realizar un seguimiento ecocardiográfico detallado, incluyendo función ventricular izquierda, dimensiones de la aorta y válvulas intracardíacas, cada 6-12 meses. Se ha visto que el tratamiento con betabloqueantes disminuye la progresión de la dilatación aórtica y puede tener un efecto protector frente a las arritmias letales[22,24]. En los pacientes con dilatación severa de la aorta o rápidamente progresiva, necesitarán intervención quirúrgica.

3.2. Síndrome de Loeys-Dietz

Esta entidad se debe a mutaciones en los genes TGFBR1 y TGFBR2, está asociado a alteraciones vasculares aórticas agresivas y tiene mucho más riesgo de disección y ruptura a una edad más temprana y con diámetros de aorta más pequeños, principalmente en la aorta ascendente[25]. Es preciso reconocer precozmente este fenotipo (úvula bífida, paladar hendido, tortuosidad arterial, hipertelorismo, craneosinostosis y aneurismas y disecciones arteriales de diferente localización) para su manejo terapéutico (seguimiento estrecho por imagen, no sólo aórtica, sino también con resonancia desde territorio cerebral hasta la pelvis, y cirugía precoz con aorta >4,2 cm en ecocardiografía transesofágica)[25].

4. CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL

La MS es siempre un trágico suceso para las familias afectadas y la sociedad en general pero, si además la causa de la muerte persiste inexplicada tras una autopsia minuciosa, el impacto es aún mayor y las probabilidades de poder prevenir nuevas MS menores.

La MSC con corazón estructuralmente normal (CEN), también llamada MS con autopsia blanca, supone un 4-6% de todas las autopsias[26], porcentaje aún mayor a medida que disminuye la edad del fallecido, alcanzando el 50% de 1-22 años[27]. En nuestro entorno, supuso el 29% en el subgrupo de 1-19 años[28]. En los últimos años, distintos trabajos han destacado en este escenario la necesidad de implementar estudios familiares

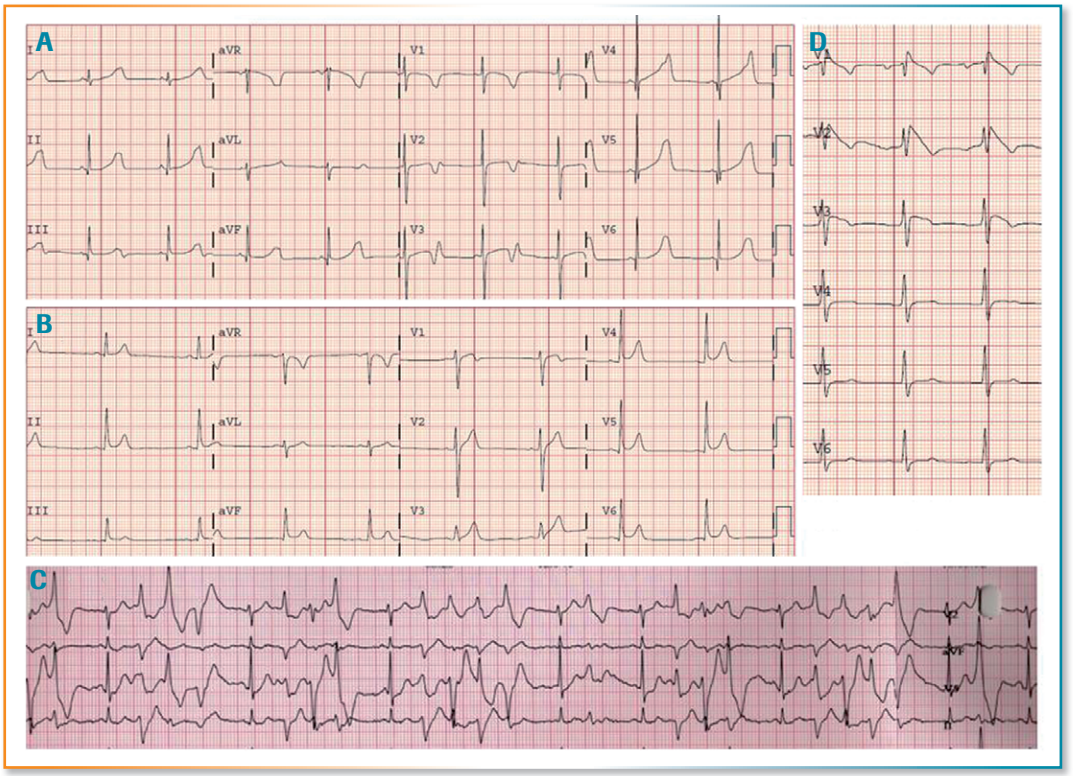

Figura 1. El electrocardiograma en las canalopatías. A) Síndrome de QT largo tipo 2. B) Probabilidad alta de síndrome de QT corto (4 puntos de los criterios de 2011). C) Patrón de Brugada tipo 1 en paciente con MSC resucitada. D) Detalle de una prueba de esfuerzo en un paciente con taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica que desarrolla taquicardia ventricular no sostenida polimórfica en el estadio 2 de Bruce.

incluyendo, a ser posible, el estudio genético en ADN del fallecido obtenido de sangre periférica debidamente almacenada tras la autopsia convencional[29,30]. De este modo, el 22-53% de los casos de MS con CEN pueden ser finalmente etiquetados de una cardiopatía potencialmente letal (especialmente, canalopatías y anecdóticamente miocardiopatías muy sutiles), facilitando el diagnóstico y tratamiento de hasta el 33% de los familiares estudiados por este motivo, todos ellos en riesgo de MS[31,32].

Las causas de MS cardíaca con CEN tienen en común la normalidad de las pruebas de imagen cardíacas y el diagnóstico clínico depende de poder identificar en vida las alteraciones características de cada una de ellas en el ECG, ya sea basal, en los desenmascaramientos (con fármacos y la prueba de esfuerzo) o, en algunos casos, en el estudio electrofisiológico (EEF). Todas estas cardiopatías pueden no dar síntomas o debutar con palpitaciones, síncopes o, incluso, MS como primera manifestación de la enfermedad.

4.1. Canalopatías

Las canalopatías (Figura 1) son cardiopatías hereditarias producidas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos del corazón, proteínas clave en el equilibrio eléctrico del corazón. La inestabilidad eléctrica que ocasionan puede reflejarse en alteraciones del ECG de forma intermitente y, por ello, ante una sospecha clínica con ECG no diagnóstico, las pruebas de desenmas-

caramiento pueden ser muy útiles para llegar a un diagnóstico preciso. Este diagnóstico permitirá adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas en cada caso y completar el estudio en familiares. No existen guías de práctica clínica específicas para la edad infantil y la estratificación de riesgo, habitualmente difícil por las limitaciones diagnósticas o la ausencia de un tratamiento farmacológico eficaz, es aún más complicada en niños de corta edad por la comorbilidad que ocasionaría la implantación de un desfibrilador automático (DAI).

4.1.1. Síndrome de QT largo (SQTL)

El SQTL tiene una prevalencia estimada de 1:2.500-5.000[33,34]. La edad media de presentación es de 12 años y cuando es más precoz suele ser más grave. La clasificación del SQTL se basa en el gen mutado y la lista ha ido engrosándose en la medida en que se han identificado mutaciones en genes nuevos. Actualmente existen 13 tipos diferentes, afectando a canales de potasio, de sodio, de calcio o a proteínas relacionadas con ellos, pero sigue sin conocerse la base genética del 25% de los pacientes con SQTL, por lo que se sospecha que otros genes puedan estar implicados[33]. Excepcionalmente, existen rasgos característicos de algún subtipo y, así, los pacientes con SQTL tipo 7 (síndrome de Andersen) pueden presentar anomalías esqueléticas y comportarse en la prueba de esfuerzo como los pacientes con la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica pero con un curso natural más benigno y el tipo 8 (síndrome de Timothy) es el único que asocia un marco sindrómico especial con malformaciones cardíacas, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, trastornos cognitivos, incluido el autismo y fusiones interdigitales[33-35]. Es importante destacar que el 75% de los pacientes genotipados pertenecen a los tipos 1 (gen KCNQ1, canal del potasio), 2 (gen KCNH2, canal del potasio) y 3 (gen SCN5A, canal del sodio). La herencia del defecto genético suele ser autosómica dominante (Romano-Ward), aunque también se han descritos formas autosómicas recesivas (Jerwel-Lange-Nielsen), habitualmente graves[33,34]. Los desencadenantes de los eventos arrítmicos varían de un tipo a otro de SQTL y, así, en el tipo 1 se describen el ejercicio y las emociones, en el tipo 2 las emociones, los estímulos auditivos, el ejercicio y el sueño y en el tipo 3 el sueño y las emociones[33-36]. La sospecha diagnóstica se basa en los criterios de Schwartz[34], habitualmente aplicados tras el hallazgo de un QTc alargado (habitualmente medido a partir de la fórmula de Bazzet para FC 60-100 lpm), >440 ms en hombres y >460 ms en mujeres[33,34]. La estratificación de riesgo de MS es compleja. Actualmente se estima que el riesgo es bajo (0,5%/5 años) en pacientes asintomáticos con QTc <500 mseg y muy alto (14%/5 años) en pacientes subsidiarios de DAI como prevención secundaria por haber presentado ya una parada cardíaca o una *torsade des pointes*[33,34]. Sin embargo, no hay consenso en las indicaciones de DAI como prevención primaria. Aunque las actuales guías se reconocen en este grupo a los pacientes con SQTL con síncopes a pesar de tratamiento betabloqueante (especialmente en el contexto de síncopes recientes, <2 años atrás), queda más confusa la inclusión de pacientes asintomáticos con QTc >500 mseg en SQTL tipos 2 y 3 (con un 3% de riesgo en 5 años[35]. Otros marcadores de alto riesgo utilizados en algunos casos es el SQTL3, el sexo masculino hasta los 15 años, el femenino a partir de esa edad, la localización de la mutación, el tipo de mutación y la función biofísica del canal mutado[33,34]. Aunque mayores QTc suelen relacionarse con una mayor tasa de eventos, el 25% de los casos de SQTL presentan QTc normales y no por eso están exentos de riesgo de MS (con una probabilidad acumulada de MS del 4% a los 40 años en pacientes con SQTL y QTc normal, frente al 15% en paciente con QTc prolongado y un 0,4% en familiares no afectados)[37]. Los pacientes con SQTL deben evitar deportes de competición (especialmente, SQTL tipo 1) así como los fármacos que pueden alargar el intervalo QT (http://www.qtdrugs.org/) y, conocido el sustrato genético, deben evitarse los desencadenantes arrítmicos correspondientes[34].

En las guías se recomienda betabloqueo a todos los pacientes (incluidos aquellos portadores de la mutación con QTc normal) aunque se sabe que no protege por igual a todos los pacientes y su uso en el SQTL3 ha sido criticado por algunos autores[35]. En los últimos años se han apuntado otras opciones para bloquear la corriente del sodio en el SQTL3, como es la adición de flecainida, mexiletina, lidocaína o ranolazina, con resultados prometedores[33,38]. Finalmente, existen algunos casos publicados en la literatura de simpatectomía torácica izquierda como tratamiento de pacientes con SQTL y arritmias recidivantes a pesar de los betabloqueantes[33-35].

4..1.2. Síndrome de QT corto (SQTC)

Se trata de la canalopatía más joven, nacida con la descripción del primer caso de SQTC por Gussak en el año 2000 y hasta 2011 no disponíamos de criterios diagnósticos[39]. Su prevalencia se cifra en 1/10.000 habitantes y se caracteriza por la presencia de un QTc acortado sin un claro punto de corte (los casos publicados han oscilado entre 248 y 381 mseg) en pacientes con alta incidencia de arritmias auriculares, ventriculares y muerte súbita, frecuentemente durante el sueño, desde lactantes hasta los 70 años[33,39,40]. Con un segmento ST prácticamente inexistente en el ECG, las ondas T suelen ser altas, picudas y con base estrecha, con distancia entre punto J y pico de onda T $<$120 mseg[33,39,40]. Existen 5 tipos de SQTC en función del gen mutado, incluyendo canales de potasio (KCNH2 es el más frecuente) y canales de calcio, con herencia predominante autosómica dominante[39,40]. La serie más extensa se publicó recientemente con 53 pacientes, 75% hombres, una edad media de 26 años y un seguimiento medio de 64 meses[40]. El SQTC se considera de una de las canalopatías más letales a tenor de los datos publicados hasta la fecha (89% historia personal/familiar de parada cardíaca, 32% MS como primera manifestación de la enfermedad y tasa de eventos del 4,9%/año sin tratamiento)[33,39,40]. Hasta la fecha, el DAI se considera la única opción terapéutica aunque el papel de la hidroquinidina es prometedor como fármaco para prolongar el QT y disminuir la tasa de eventos arrítmicos, especialmente si la mutación afecta al gen KCNH2[33,39,40].

4.1.3. Síndrome de Brugada (SB)

Esta canalopatía tiene una prevalencia global de 1/1.000 habitantes, aunque se le reconoce endémica en el Sudeste de Asia[33]. Aunque la herencia es autosómica dominante, el 90% de los casos sintomáticos son hombres, especialmente adultos jóvenes, y es excepcional en niños (sólo se han descrito 30 casos de SB en niños y adolescentes, la mayoría asintomáticos y con ECG diagnóstico realizado durante estudios familiares, sin diferencias por sexo)[33,36]. Los 10 genes actualmente relacionados con el SB (canal del sodio, canal del calcio, canales de potasio y distintas proteínas reguladoras) han dado origen a 10 tipos diferentes de SB en función del sustrato genético, aunque el más frecuente es el tipo 1 debido a mutaciones en el canal del sodio (gen SCN5A) y la rentabilidad global del estudio genético es muy baja (sólo el 20% identifica mutaciones)[33]. El SB se caracteriza por el hallazgo de un patrón tipo 1 (elevación convexa del segmento ST de al menos 2 mm en V1, V2 y V3) en el ECG basal o durante la prueba de desenmascaramiento con un fármaco bloqueante del sodio (flecainida, procainamida o ajmalina) en presencia de síncopes, taquicardia ventricular o muerte súbita precoz familiar[33]. Otros datos adicionales que pueden ser de ayuda en el ECG son la constatación de potenciales tardíos, trastornos de conducción AV o intraventriculares y, en los casos con mutaciones en el canal del calcio, puede asociarse un QTc corto[33]. Los desencadenantes más frecuentes de los eventos arrítmicos son la hipertermia y los estados de predominio vagotónico, como es el sueño[33,36]. Todos los pacientes con SB deben evitar tratar enérgicamente la fiebre y evitar los fármacos que interfieren con el canal del sodio (http://www.brugadadrugs.org/). Existe una sólida indicación de DAI como prevención secundaria pero los criterios para su implantación como

prevención primaria siguen siendo objeto de un intenso debate en el que se cuestiona duramente el valor de la inducibilidad de arritmias ventriculares durante el EEF y no se considera de utilidad el antecedente de MS familiar ni la identificación de mutaciones[33,35,41-43].

4.1.4. Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP)

Con una prevalencia de 1/10.000 habitantes y una mortalidad del 30% a los 40 años sin tratamiento, la TVCP es una de las canalopatías más raras y letales[33]. Cuando la herencia es autosómica dominante y subyacen mutaciones en el gen del receptor de la rianodina (RyR2, 70-75% de los casos genotipados) mientras que, si es autosómica recesiva, las mutaciones afectan al gen de la calsecuestrina (CASQ2, 7% de los casos)[33]. Las proteínas disfuncionantes ocasionan una sobrecarga citoplasmática de calcio que motiva la aparición de postpotenciales tardíos, extrasistolia ventricular polimórfica aislada, en dobletes, en forma de taquicardia ventricular no sostenida o de taquicardia ventricular bidireccional precipitadas por descargas catecolaminérgicas (emociones o ejercicio) que pueden pasar asintomáticas, ser causa de palpitaciones, síncope o MS a cualquier edad[33,35,36]. Hay que destacar que el ECG basal es normal, con cierta tendencia a presentar bradicardia sinusal, ondas U gigantes y taquiarritmias auriculares[33]. Por ello, el diagnóstico es complejo y se requiere una alta sospecha clínica para indicar la prueba de esfuerzo o la prueba de adrenalina intravenosa, que acabarán confirmando el diagnóstico clínico. En las guías se recomienda tratamiento betabloqueante crónico a las dosis máximas toleradas en todos los casos de TVCP y niños (y, con menor evidencia, también en adultos) sin arritmias portadores de la mutación[35]. Todos ellos deben evitar el deporte y las emociones intensas. En los últimos años se ha cuestionado la protección de los betabloqueantes, ya que un 30% de los pacientes en tratamiento presentan eventos arrítmicos[33], y se han publicado datos esperanzadores en modelos *in vitro,* animales y humanos que sugieren un efecto beneficioso de los bloqueantes del sodio (especialmente, flecainida y propanofenona) añadidos al tratamiento convencional[44,45]. De forma excepcional, la simpatectomía torácica izquierda puede ser útil en caso de arritmias malignas refractarias a betabloqueo[46]. La indicación de DAI como prevención secundaria de MS está fuera de toda duda y la indicación de prevención primaria en las guías vigentes, muy restrictiva, sólo contempla la persistencia de síncopes o taquicardia ventricular sostenida en pacientes betabloqueados, pudiendo ser considerada en caso de historia familiar importante de MS precoz[35]. Hay que destacar una mayor comorbilidad del DAI en estos pacientes, pues las terapias (apropiadas o no) favorecen las descargas catecolaminérgicas que pueden precipitar una MS por tormenta eléctrica[47]. Queda por definir si la persistencia de arritmias ventriculares en la prueba de esfuerzo de pacientes con dosis máximas de betabloqueo puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo alto de MS.

4.2. Síndrome de Wolff-Parkinson-White (SPSW)

El SWPW se caracteriza por la presencia de una vía anómala auriculoventricular que preexcita parte del miocardio ventricular y justifica la presencia de un intervalo PR corto (<120ms) con ondas delta (positivas o negativas, según derivaciones y localización de la vía) y QRS anchos con trastorno de la repolarización asociado. La incidencia de SWPW en población general es de 0,1-3% y, en ocasiones, las alteraciones electrocardiográficas en niños pueden desaparecer en la infancia y reaparecer en la adolescencia (incidencia en niños de 6-13 años del 0,07% y de 14-15 años del 0,17%)[36,48]. Aunque se ha constatado una mayor prevalencia en hombres, en la etapa infantil no parecen existir diferencias por sexo[48]. La taquicardia supraventricular por reentrada antidrómica y la fibrilación auricular son arritmias especialmente temidas por la posibilidad de degeneración en

fibrilación ventricular (FV). La incidencia de MS en estos pacientes es de 0,1-0,3% anual y la ablación por radiofrecuencia un tratamiento seguro y eficaz para evitarla, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos, con una tasa de curación del 95%[36,48].

4.3. Bloqueo auriculoventricular completo congénito (BAVCC)

El BAVCC se define por un bloqueo congénito en el nodo auriculoventricular de todos los estímulos eléctricos auriculares, siendo el paciente dependiente de la existencia de un ritmo de escape subsidiario. Esta entidad afecta a uno de cada 20.000 recién nacidos vivos[36]. El 30% de los casos de BAVCC se asocian a cardiopatía y el restante 70% se debe a trastornos embriológicos del desarrollo del sistema específico de conducción, donde la presencia de colagenosis y lupus eritematoso en la madre es muy frecuente. De hecho, se detecta BAVCC en un 1-5% de las gestaciones en mujeres con anticuerpos anti-Ro/La y en un 15-20% de los niños con lupus neonatal[36]. El pronóstico del BAVCC asociado a cardiopatía depende de la evolución de la misma y, en caso contrario, el pronóstico está muy ligado a la edad de presentación con un 30-50% de mortalidad en etapa fetal y un 80-100% de supervivencia en los que se diagnostican y se tratan en etapa neonatal o infantil, aunque la gran mayoría de pacientes requieren estimulación permanente. En las guías europeas las principales indicaciones de disfunción ventricular y un QT largo[49].

5. MIOCARDITIS

La miocarditis es una inflamación difusa del tejido cardíaco de múltiples causas: infecciosas (especialmente por Coxsackie B), secundaria a fármacos, enfermedades sistémicas autoinmunes, etc. Se le estima una incidencia de 1/100.000 aunque muchos casos pasan inadvertidos[36]. La miocarditis siempre se ha asociado a la MSC y las arritmias pueden precipitarse por la práctica deportiva[36]. En menores de 2 años supone un 10% de todas las causas de MSC y, en grupos de mayor edad (<20 años), aumenta a un 35% situándose, en ocasiones, a la cabeza, de las cuales <10% fueron víricas[50,51].

6. MIOCARDIOPATÍAS

Las miocardiopatías son enfermedades intrínsecas del músculo cardíaco. Aunque, en ocasiones, son adquiridas, habitualmente tienen un origen genético y pueden cursar con MSC.

6.1. Miocardiopatía hipertrófica (MCH)

La MCH constituye una de las enfermedades cardíacas genéticas más frecuentes, con prevalencia global del 0,2% (1:500 personas)[52]. Está caracterizada por la existencia de hipertrofia ventricular izquierda sin causa que lo justifique, disarray marcado de las fibras musculares con frecuencia acompañado de fibrosis en la histopatología (Figura 2) que, junto a un disbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno, contribuye a la aparición de arritmias ventriculares. La MCH representa la causa más frecuente de MSC en jóvenes menores de 30 años, especialmente en los jóvenes atletas americanos[53]. La distribución de eventos de MSC en la población pediátrica es heterogénea y, así, diversos estudios han mostrado una tasa de MSC muy baja por debajo de los 8 años, con incidencia máxima entre los 9-14 años (tasa MSC anual 7,2%) y un posterior descenso a partir de los 16 años (tasa MSC anual 1,7%)[54]. Desde el punto de vista clínico, la MCH tiene una penetrancia y una expresividad muy variable. Se han descrito cientos de mutaciones en al menos 24 genes que codifican proteínas sarcoméricas, siendo las más prevalentes las que afectan a la cadena pesada de β-miosina y a la proteína C de unión a la miosina, seguidas de las troponinas (TnI, TnT), la α-tropomiosina y la actina, la mayoría con patrón de herencia autosómico dominante aunque

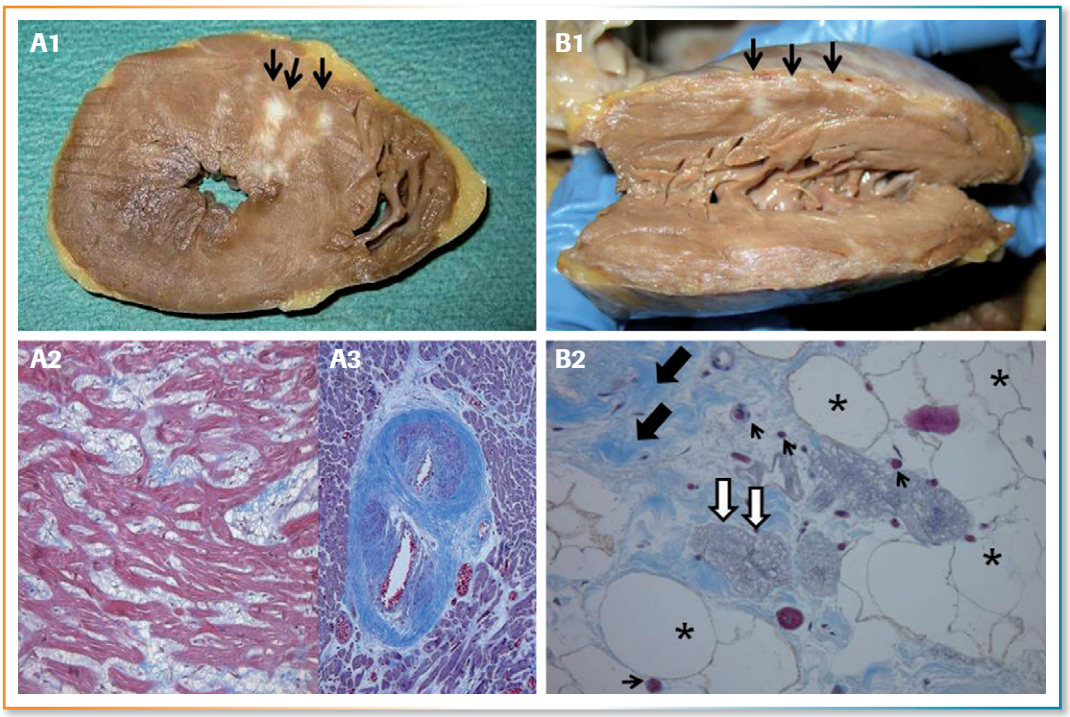

Figura 2. Miocardiopatías. A) Paciente fallecido súbitamente por miocardiopatía hipertrófica. Obsérvese la marcada hipertrofia ventricular izquierda concéntrica a este nivel, con focos de fibrosis intramiocárdica *(flechas)* en A1, la desestructuración arquitectural o disarray en A2 y la enfermedad de pequeño vaso en A3. B) Paciente fallecido súbitamente por miocardiopatía arritmogénica biventricular. Obsérvese la infiltración subepicárdica de predominio fibroso en la pared libre del ventrículo izquierdo *(flechas)* en B1 y la vacuolización miocitaria *(flechas blancas)*, la sustitución fibrosa *(flechas negras)* y adiposa *(asteriscos)* acompañada de reacción inflamatoria *(flecha corta)*.

con una débil correlación genotipo-fenotipo[55]. El rendimiento del estudio genético en el probando es elevado (40-70%)[56] y su recientemente verificada coste-efectividad avala su uso en la práctica diaria si hay familiares en riesgo[57]. En caso de no disponer de estudio genético, se aconseja iniciar el *screening* en los familiares de primer grado con ECG y ecocardiograma a los 10-12 años, repetidos cada 1-2 años hasta los 20 años y luego cada 2-5 años hasta finalizar el *screening* a los 50-60 años[56]. La expresión clínica varía desde formas asintomáticas hasta dolor torácico, disnea de esfuerzo, síncope o incluso MSC por arritmias ventriculares (sobre todo durante el esfuerzo físico) como primera manifestación de la enfermedad. En cuanto a las exploraciones complementarias, la hipertrofia ventricular izquierda y/o alteraciones del segmento ST y la onda T del ECG permiten establecer un diagnóstico de sospecha de MCH que suele confirmarse con ecocardiografía, aunque no todos los pacientes portadores de una mutación para MCH presentan hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica. En los pacientes sintomáticos (disnea y dolor torácico) con MCH y obstrucción subaórtica se debe iniciar tratamiento con betabloqueantes a dosis máximas toleradas. La adición de disopiramida al tratamiento betabloqueante es útil en pacientes sintomáticos con gradiente obstructivo dinámico persistente. Se han establecido diversos factores de riesgo de MSC[58], como la historia personal de MSC reanimada o las arritmias malignas (taquicardia ventricular sostenida-TVS o

FV), la historia familiar de MSC de portadores de la enfermedad o de menores de 50 años sin causa aparente, el síncope reciente (6 meses previos), las taquicardias ventriculares no sostenidas con frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm en registro Holter (especialmente en menores de 30 años), la existencia de hipertrofia ventricular masiva (grosor máximo del VI >35 mm o >190% del límite superior de grosor para la edad o z-*score* >3,72) y criterios del ECG (suma del voltaje de QRS en derivaciones de miembros >10 mVolts)[59]. El significado de la respuesta anormal de presión arterial al ejercicio no está claramente establecido y, de hecho, en algunos estudios dicha respuesta de presión arterial se ha asociado en estos pacientes con aumento de mortalidad cardíaca no súbita. Las últimas guías sobre MSC recomiendan implante de DAI (clase I) en población pediátrica en todos los pacientes con MCH y MSC reanimada y TVS/FV (prevención secundaria). En cuanto a la prevención primaria, se recomienda DAI (clase IIa) en los pacientes con historia familiar de MSC y/o hipertrofia masiva del VI y/o síncope reciente[60].

6.2. Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD/DAVD)

La prevalencia de la MAVD/DAVD se ha estimado en 1/2.000-10.000 personas, siendo más frecuente en varones y justificando un 5-20% de los casos de MSC en individuos menores de 35 años[61]. Se han observado diferencias regionales en la incidencia de MAVD/DAVD en atletas con MSC de modo que, en el norte de Italia y España, la MAVD/DAVD constituye la causa más frecuente de MSC en deportistas jóvenes (24%) pero en EE.UU. su incidencia es baja (tan sólo el 2,8% de las MSC)[62,63]. La MAVD/DAVD se caracteriza por la progresiva sustitución del miocardio ventricular por tejido fibroadiposo, especialmente en regiones subepicárdicas y con reacción inflamatoria asociada (Figura 2). Este sustrato arritmogénico justifica la inestabilidad eléctrica, con frecuencia provocada con el ejercicio, observada en estos pacientes[64]. Existen formas de afectación exclusiva del ventrículo derecho (VD), izquierdo y formas biventriculares. Predomina el patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia y expresividad variable, aunque también se han descrito casos de herencia autosómica recesiva en los llamados síndromes cardiocutáneos (con pelo lanoso y queratosis palmo-plantar). Además de los 5 genes desmosómicos (plakoglobina, desmoplaquina, plakofilina, desmogleína y desmocolina), hasta la fecha se han descrito mutaciones en 7 genes más involucrados en el desarrollo de MAVD/DAVD (desmina, proteína transmembrana 43, RyR2, factor de crecimiento transformante beta3, lamina, titina y estriatina)[65,66]. La presentación clínica de la enfermedad suele tener lugar en la transición de la adolescencia a la etapa adulta temprana (entre los 15 y 25 años)[61]. Incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas: a) fase subclínica sin manifestación estructural aparente en la que la MSC puede ser el debut de la enfermedad en un 22% de los pacientes; b) palpitaciones y síncope en el contexto de taquiarritmias del VD, generalmente desencadenadas con el esfuerzo; y c) disfunción sistólica del VD o biventricular que requiere trasplante cardíaco. El diagnóstico de esta cardiopatía se basa en una serie de criterios diagnósticos mayores y menores recientemente revisados, que tienen en cuenta antecedentes familiares, criterios de ECG, existencia de arritmias, características tisulares de la pared del VD y disfunción general o regional y anomalías estructurales del VD en ecocardiografía, cardiorresonancia y angiografía[67]. El ECG, en ocasiones normal, puede presentar característicamente ondas T negativas en precordiales, ondas épsilon y ensanchamiento del QRS en precordiales derechas, así como arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiss (típicamente eje superior). Las técnicas de imagen están destinadas a valorar la existencia de dilatación, disfunción o alteraciones segmentarias de la contractilidad en pared libre del VD. El rendimiento del estudio genético en el individuo probando en la MAVD/

DAVD es moderado (30-60%)[56]. En ausencia de estudio genético, las últimas guías europeas de consejo genético en miocardiopatías recomiendan iniciar el *screening* en los familiares de primer grado con ECG, ecocardiograma y Holter a los 10-12 años, con seguimiento cada 1-2 años hasta los 20 años y cada 2-5 años hasta finalizarlo a los 50-60 años[56]. La identificación de portadores genéticos sin el fenotipo clínico puede resultar crucial en la prevención de la MSC. En los pacientes con diagnóstico clínico de MAVD/DAVD está contraindicado el deporte de competición, ya que puede ser un desencadenante de arritmias ventriculares[68]. El tratamiento antiarrítmico (betabloqueantes, especialmente sotalol), la implantación de DAI en casos seleccionados y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, si aparece, son abordajes terapéuticos fundamentales en la MAVD/DAVD. En los pacientes con MAVD/DAVD, el tratamiento con DAI mejora el pronóstico y la supervivencia si se implanta en población de alto riesgo seleccionada y como prevención secundaria. En prevención primaria los factores de estratificación del riesgo de MSC en MAVD/DAVD en población pediátrica no están tan establecidos como en la MCH. Según estudios recientes, se consideraría criterio de alto riesgo de MSC (8-10%/año) que aconseja la implantación de DAI la existencia de síncope[69,70]. Como criterios de riesgo intermedio (1-2%/anual) donde debe individualizarse la indicación figuran la existencia TV sostenidas hemodinámicamente estables, TV no sostenidas en Holter/test de esfuerzo, dilatación y disfunción severa de VD, del VI o ambos y enfermedad estructural severa de inicio precoz (<35 años)[35]. El valor del EEF, aunque controvertido, ha sido propugnado por algunos autores como herramienta útil para la toma de decisiones en prevención primaria de MSC[71].

6.3. Miocardiopatía dilatada (MCD)

La incidencia estimada anual de miocardiopatía dilatada en niños es baja (0,57 casos/100.000 personas). Esta cardiopatía presenta mal pronóstico, de modo que el 40% de niños son sometidos a trasplante o fallecen en los 5 primeros años tras el diagnóstico. La incidencia anual de MSC asociada a MCD en población pediátrica se sitúa en torno al 0,5%[72]. La MCD es una enfermedad caracterizada por la dilatación y disfunción sistólica progresiva de uno o ambos ventrículos. Esta MCD puede ser adquirida (isquémica, miocarditis, tóxica) o hereditaria. En el caso de MCD hereditarias, el patrón de herencia suele ser autosómico dominante con penetrancia variable. Las mutaciones responsables de la MCD se localizan en genes que codifican proteínas del miocardiocito, incluyendo proteínas sarcoméricas, del citoesqueleto, del núcleo, del retículo sarcoplásmico y de la membrana celular. Se estima que el 20-50% de las MCD denominadas "idiopáticas" tienen una base genética. En ocasiones estas MCD presentan fenotipos asociados que orientan a mutaciones en genes concretos, lo que facilita el estudio genético (por ejemplo: las alteraciones del sistema de conducción y miopatía asociadas a la MCD orientan a la existencia de mutaciones en la lamina)[73]. Desde el punto de vista clínico, la MCD suele ser silente en la infancia, de modo que el desarrollo de signos/síntomas de insuficiencia cardíaca suele aparecer en la edad adulta. Sin embargo, la MSC puede ser la primera manifestación de esta enfermedad, aun en ausencia de clínica de insuficiencia cardíaca. El diagnóstico de la MCD se realiza en la inmensa mayoría de casos con la ecocardiografía. El rendimiento del estudio genético en el individuo probando en la MCD es bajo en pacientes con MCD común (<20%) pero elevado en pacientes con MCD asociada a fenotipos particulares (>50%)[56]. El estudio genético en el contexto de MCD nos puede ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo de MSC, como ocurre en portadores de mutaciones en lamina A/C (LMNA) que constituyen alrededor del 6-8% de todas las MCD. Si el estudio genético no está disponible, las últimas guías europeas de consejo genético en miocardiopatías recomiendan iniciar el *screening* en los familiares de primer grado con ECG, ecocardiograma y Holter (este

último sólo si el individuo probando tiene defecto de conducción) en la infancia precoz (excepto laminopatías, que será a los 10-12 años) con seguimiento cada 1-3 años antes de los 10 años, cada 1-2 años hasta los 20 años y cada 2-5 años hasta finalizarlo a los 50-60 años[56]. El tratamiento farmacológico de los pacientes con MCD suele incluir diuréticos, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes y antialdosterónicos. Si existen eventos arrítmicos se utilizan fármacos antiarrítmicos, siendo el más utilizado la amiodarona por su efectividad y relativa seguridad en niños. La estratificación del riesgo de MSC en el contexto de MCD en niños es un tema poco estudiado. El implante de DAI está validado en pacientes con MSC reanimada (prevención secundaria) pero, a diferencia de los adultos con MCD, en población pediátrica con MCD los criterios de implante de DAI para prevención primaria de MSC no están establecidos. Un estudio reciente ha establecido como criterios de alto riesgo de MSC en niños con MCD la existencia de dilatación importante del VI (z-*score* de diámetro telediastólico del VI >2,6), edad al diagnóstico menor de 14,3 años y adelgazamiento de la pared posterior del VI (ratio del VI: grosor pared posterior/diámetro diastólico <0,14)[72]. Así, los autores de este estudio propugnan que los niños con estos 3 criterios de alto riesgo deberían ser considerados para implante de DAI como prevención primaria de MSC[72].

6.4. Miocardiopatía no compactada (MCNC)

A medida que las técnicas de imagen se han perfeccionado, la prevalencia de MCNC ha aumentado hasta alcanzar un 9% de todas las miocardiopatías en la edad pediátrica[74]. Aunque puede afectar al VD, incluso de forma aislada, dada la afectación preferente del VI nos centraremos en esta entidad (MCNCVI). Series recientes describen una tasa anual de mortalidad del 6-9%, aunque sólo el 9% de estas muertes son súbitas[75,76]. Una de las teorías fisiopatológicas considera que la MCNCVI es consecuencia de una detención de la maduración miocárdica embriológica normal. Esta MCNCVI se puede presentar aislada o en asociación con CC, síndromes metabólicos y/o genéticos (por ejemplo, la enfermedad de Pompe o la trisomía 21). La forma aislada se ha vinculado con diversas mutaciones (más de 20 mutaciones en más de 7 genes) con patrón de herencia generalmente autosómico dominante[56]. La MCNCVI puede debutar clínicamente desde el periodo neonatal hasta la senectud con insuficiencia ventricular, arritmias auriculares y ventriculares y, con menor frecuencia, eventos tromboembólicos o MSC. Se han publicado criterios diagnósticos por ecocardiografía y por cardiorresonancia[77]. Con frecuencia, el ECG de estos pacientes presenta alteraciones inespecíficas, como hipertrofia ventricular izquierda, retrasos de conducción auriculoventricular e intraventricular, alteraciones de la repolarización y, hasta en un 17%, preexcitación propia del SWPW. El rendimiento del estudio genético en el individuo probando en la MCNCVI es bajo (15-25%) y de momento se desconoce si existe correlación genotipo-fenotipo[56]. Si el estudio genético no está disponible, las guías europeas de consejo genético en miocardiopatías recomiendan iniciar el *screening* en los familiares de primer grado con ECG y ecocardiograma desde la época neonatal, con seguimiento cada 1-3 años en menores de 20 años y cada 2-5 años hasta finalizarlo con 50-60 años[56]. En cuanto al manejo, se aconseja tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca incluyendo IECAs y carvedilol. La indicación de antiagregación y/o anticoagulación oral crónica sigue siendo polémica y, aunque sin una evidencia sólida, algunos autores recomiendan en presencia de una fracción de eyección del VI menor del 40%[77]. En pacientes con MSC reanimada es indiscutible el implante de DAI pero los criterios para implante de DAI en prevención primaria no están bien definidos[77]. En cuanto a los factores pronósticos de la MCNCVI, estudios recientes han demostrado que un estadio funcional avanzado (clase III o IV NYHA) al diagnóstico, la dilatación y disfunción del VI y la presentación

de la enfermedad con inestabilidad hemodinámica son factores de mal pronóstico a corto plazo[75,78].

7. SÍNDROME DE KAWASAKI

El síndrome de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y grandes vasos de etiología desconocida que afecta a niños menores de 8 años. La fase aguda puede dar miocarditis y afectación valvular y, en la fase subaguda, producir aneurismas de las arterias coronarias. En menores de 1 año, existen formas incompletas de difícil diagnóstico y de mayor afectación coronaria. El tratamiento con inmunoglobulinas disminuye el porcentaje de afectación cardíaca de un 20 a <5%. La MSC se ha relacionado con infartos agudos de miocardio en pacientes con estenosis coronarias o trombosis en los aneurismas coronarios y suelen ocurrir en los 45 días posteriores a la fase aguda[79]. La mortalidad es baja 0,01-0,04% y en series recientes no se ha identificado como causa de MSC[51].

8. COMMOTIO CORDIS

Los traumatismos son una de las mayores causas de mortalidad infantil, pero el traumatismo aislado torácico que causa una FV y MSC es raro, siendo su incidencia difícil de estimar, relacionado con actividades deportivas y hasta en casos de homicidio infantil[80]. Se han descrito casos de los 7 meses a los 20 años de edad[81]. Su fisiopatología se basa en un traumatismo torácico con una intensidad adecuada, que no causa lesiones estructurales, y que ocurre justo antes del inicio de la onda T y desencadena una FV.

9. TRASPLANTE CARDÍACO

Entre las complicaciones del trasplante cardíaco, destaca la MSC en un 1,9% de los pacientes, que alcanza el 10% de la mortalidad tardía en más de 10 años de seguimiento[82].

10. MUERTE SÚBITA CARDÍACA EN EL ATLETA JOVEN

La incidencia de MSC en el atleta joven es más alta que en los no atletas, variando de unas series a otras desde 0,97 a 1,87 casos por 100.000 personas al año[83]. La causa más frecuente en esta subpoblación en Estados Unidos es la MCH, seguida de las anomalías congénitas de las arterias coronarias, alteraciones estructurales que predisponen a estados hemodinámicos inestables y arritmias, particularmente durante el ejercicio físico. Sin embargo, en el norte de Italia y en España la causa más frecuente es la MAVD/DAVD[83,62]. Por este motivo, y avalados por la experiencia italiana, según la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, se recomienda realizar un *screening* previo a todos los atletas que incluya historia clínica, examen físico y ECG de 12 derivaciones[63].

11. SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE DE CAUSA CARDÍACA

Se han descrito mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos en un 19,5% de los SMSL (Tabla 3) pero, dado que un 6% parecen no tener trascendencia clínica, hoy en día se estima que un 13,5% de los SMSL son debidos a canalopatías[84,85], especialmente los casos más tardíos (6-12 meses)[86]. La investigación al respecto ha llevado un ritmo vertiginoso desde que Schwartz y cols. observaron una mayor incidencia de SMSL entre los lactantes con QTc prolongado en 34.442 recién nacidos italianos (un 50% de los niños con SMSL tenían un QTc >440 mseg en el 3er y 4º día de vida con una OR de 41,3)[87]. Desde el prisma de la triple hipótesis[85], las canalopatías convierten al lactante con mutaciones en un niño vulnerable a desarrollar taquiarritmias malignas en cualquier momento de su vida, especialmente en etapa lactante cuando el sistema nervioso vegetativo (modulador del QTc) es más vulnerable e inmaduro y, en particular, cuando estos niños

TABLA 3. Resumen de evidencias que apoyan la implicación de las canalopatías en el SMSL.

Gen	Canal	Síndrome	% respecto del total de SMSL
KCNQ1	Iks	SQTL1 SQTC2	2,2
KCNH2	IKr	SQTL2 SQTC1	2
KCNE1	Iks	SQTL5	0,3
KCNE2	IKr	SQTL6	0,5
KCNJ2	IK1	SQTL7	0
KCNJ8	IKATP	Onda J	0,7
SCN5A	INa	LQTS3 SB1	5,2
SNTA1	alfa1-syntrophin que modifica INa	SQTL12	2,7
CAV3	Caveolin que modifica INa	SQTL9	1,8 6 en negros
SCN1B	INa	SB5	0
SCN2B	INa	–	0
SCN3B	INa	SB7	0,7
SCN4B	INa	SQTL10	0,3
GPD1L	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like que modifica INa	SB2	0,9
RyR2	Calcio	TVCP	1,5

SQTL: síndrome de QT largo. SQTC: síndrome de QT corto. SB: síndrome de Brugada. TVCP: taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica[84-86].

quedan expuestos a triggers específicos, como es el sueño (en presencia de SB y SQTL tipo 3), el dolor y el hambre (en presencia de SQTL tipo 1, SQTL tipo 2 y TVCP) o la acidosis secundaria a obstrucciones apneas leves (en el caso de portadores del polimorfismo S1103Y y de la variante rara R680H del gen SCN5A)[84,85,88] agravadas por el aumento de los receptores muscarínicos colinérgicos observado en víctimas de SMSL, que favorecen la hiperreactividad vagal con una menor respuesta para despertar ante los estímulos externos (hipoxia, hipercapnia, hipotensión)[89].

Sólo la constatación de las características electrocardiográficas premortem o la identificación de una mutación causal postmortem permitiría establecer un diagnóstico de canalopatía, evitar la etiqueta imprecisa de SMSL e iniciar la valoración familiar pertinente.

El gen más sólidamente relacionado con el SMSL es el canal del sodio (SCN5A), donde el sueño es el factor desencadenante más importante y puede ocasionar bien un fenotipo de SB (por hipofunción del canal) o un SQTL tipo 3 (por hiperfunción del canal)[84-86]. Distintos trabajos han relacionado hasta 14 genes más en el SMSL, donde destacan, entre otros, el gen del canal del potasio (genes KCNH2 y KCNQ1) o del calcio (gen RyR2) (Tabla 3)[84-86]. No sólo las mutaciones claramente patogénicas, sino también la presencia de polimorfismos y variantes raras identificadas en población

TABLA 4. Estado de los estudios genéticos postmortem en síndrome de MSC (del adulto y del lactante).

Clase I
– Se recomienda guardar muestras del fallecido (5-10 ml de sangre total anticoagulada con EDTA, sangre embebida en papel y/o piezas de miocardio, hígado o bazo congelado) para posterior aislamiento de ADN y secuenciación en los casos de SADS y SMSL. – Se recomienda en los familiares en riesgo el estudio genético de la/s mutación/es identificada/s en las víctimas de SADS y SMSL.
Clase IIb (puede ser considerado)
– En el escenario clínico de una autopsia negativa SADS, la secuenciación de los genes codificantes de los canales iónicos del corazón (RYR2, KCNQ1, KCNH2 y SCN5A) puede ser considerada en un intento por esclarecer la causa probable de la muerte y para facilitar la identificación de familiares en riesgo y está recomendada si existen evidencias que apunten al diagnóstico clínico de un SQTL o una TVCP (como, por ejemplo, la sobrecarga emocional, un ruido súbito o un ahogamiento como desencadenante de la muerte).

SADS: sudden adult death syndrome. SMSL: síndrome de muerte súbita del lactante. SQTL: síndrome de QT largo. TVCP: Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica[29].

general podrían, en algunos casos, ser responsables de algunos casos de SMSL[84,90]. Así, el polimorfismo S1103Y del gen SCN5A (presente en el 10% de afroamericanos) asocia un OR para el SMSL de 8,7 en heterocigosis y de 24 en homocigosis y el polimorfismo V195L del gen SCN5A (presente en el 7% de los hispanos) incrementa el riesgo de SMSL[84,90].

Con el reciente desarrollo de la cardiogenética, las últimas guías europeas recomiendan la implementación de la autopsia molecular en el SMSL (estudio de genes más frecuentemente relacionados con las canalopatías, en ADN obtenido de la autopsia del fallecido) y destacan que la evaluación clínica (donde el ECG juega un papel clave) y genética de los familiares de un caso de SMSL representa una importante oportunidad para identificar a más miembros de la familia en riesgo potencialmente tratables (Tabla 4)[29].

Aunque muy lejos de las canalopatías, nuevas e interesantes investigaciones se han abierto en el SMSL analizando el papel de las mutaciones en genes codificantes de proteínas sarcoméricas o de la connexin43 (Cx43). Distintos protocolos multidisciplinares revelan que las miocardiopatías subclínicas y/o las mutaciones en los genes que las provocan son responsables de un porcentaje de casos del síndrome de muerte súbita del adulto (SADS, del inglés, *sudden adult death síndrome,* equivalente al SMSL en mayores de un año de edad), MAVD/DAVD 4%, MCH 1%)[91,92]. En esta línea, es especialmente novedosa la aportación de Brion y cols. quienes han encontrado un 3,5% de pacientes con SMSL son portadores de mutaciones en genes sarcoméricos causantes de MCH[93], aunque todavía queda por definir si el mero estado de portador permite acusar a estas mutaciones de ser la causa de estas muertes. Por último, el gen GJA1 codifica una proteína llamada Cx43, que es la pieza clave de las uniones eléctricas de corazón, las *gap junctions*. Sus mutaciones y las alteraciones en la cantidad y/o distribución de Cx43 en el contexto de diversas cardiopatías pueden facilitar el desarrollo de una MSC[94]. Recientemente se ha publicado una serie de 292 casos de SMSL donde un 0,7% de ellos (2 casos) presentaba mutaciones en GJA1 con una pérdida heterogénea en la expresión de Cx43 con potencial arritmógeno, abriendo la puerta a nuevas investigaciones que clarifiquen y cuantifiquen el papel causal de la Cx43 en el SMSL[95].

Finalmente, las enfermedades metabólicas, como los déficit de la betaoxidación suponen un 5% de las causas de SML en menores de 1 año. Series clínicas revelan que un alto porcentaje de estas MSC se deben a arritmias cardíacas (24 de 107 pacientes). Los más arritmogénicos son defectos de ácidos grasos de cadena larga y de déficit de proteína trifuncional, que producen arritmias ventriculares por la elevación de acilcarnitinas de cadena larga, que son tóxicas para el tejido cardíaco[96].

Además de las campañas ya iniciadas, desde el estudio de Schwartz y cols.[87] se ha planteado la posibilidad de realizar *screening* universal de ECG para detectar SQTLs y realizar tratamiento profiláctico con betabloqueantes en casos seleccionados. La prevalencia de SQTL congénito se estima en los últimos estudios en 1:2.534 recién nacidos[97]. Los estudios coste-efectividad han sido favorables[97-99]. Probablemente las medidas más eficaces para disminuir la incidencia de SMSL, que permanece estable en los últimos años, sean el *screening* neonatal metabólico ampliado con tandem masas para detección de defectos de la betaoxidación, disminución del consumo de tabaco durante el embarazo y el *screening* electrocardiográfico universal a los recién nacidos.

12. RESUMEN DE LOS PUNTOS CLAVE

- La primera causa de MSC en niños y jóvenes es de origen cardiovascular, entre las que destacan las miocardiopatías, la MSC con CEN (donde deben sospecharse canalopatías) y las CC (antes y después de ser intervenidas quirúrgicamente).
- Un 13% de los casos de SMSL se deben a canalopatías.
- La mayor longevidad de los pacientes con CC ha suscitado el interés por estratificar el riesgo de MSC en esta población.
- Con mucha frecuencia es necesario un alto índice de sospecha y pruebas específicas para llegar a un diagnóstico concreto que permita instaurar el tratamiento más indicado y estratificar el riesgo de MSC. La implantación de un DAI es la medida más eficaz para evitar la MSC arrítmica pero en la población infantil deben valorarse muy especialmente las comorbilidades derivadas de esta actuación.

13. 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).

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Morentin Campillo B, Suárez-Mier MP, Aguilera Tapia B. Muerte súbita cardíaca en niños y jóvenes. Rev Esp Med Legal. 2009; 35: 59-69.
2. Camarda J, Berger S. Coronary Artery Abnormalities and Sudden Cardiac Death. Pediatr Cardiol. 2012; 33: 434-8.
3. Gajewski KK, Saul JP. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). Ann Pediatr Cardiol. 2010; 3: 107-12.
4. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. J Am Coll Cardiol. 1998; 32: 245-51.
5. Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: "high-risk" abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. Am Heart J. 1997; 133: 428-35.
6. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. Circulation. 2007; 115: 1296-305.

7. Nicholson WJ, Schuler B, Lerakis S, Helmy T. Anomalous origin of the coronary arteries from the pulmonary trunk in two separate patients with a review of the clinical implications and current treatment recommendations. Am J Med Sci. 2004; 328: 112-5.
8. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. Circulation. 1993; 87(2 Suppl): I16-27.
9. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, Gauvreau K, McElhinney DB, Colan SD, et al. Sudden unexpected death after balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 1939-46.
10. Silka MJ, Bar-Cohen Y. A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease. Pediatr Cardiol. 2012; 33: 452-60.
11. Massin MM, Malekzadeh-Milani SG, Schifflers S, Dessy H, Verbeet T. Long-term electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2011; 16: 336-43
12. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. Lancet. 2000; 356: 975-81.
13. Walsh EP. Arrhythmias in patients with congenital heart disease. Card Electrophysiol Rev. 2002; 6: 422-30.
14. Sanatani S, Wilson G, Smith CR, Hamilton RM, Williams WG, Adatia I. Sudden unexpected death in children with heart disease. Congenit Heart Dis. 2006; 1: 89-97.
15. Berger S, Dhala A, Friedberg DZ. Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am. 1999; 46: 221-34.
16. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation. 2008; 117: 85-92.
17. Pelech AN, Neish SR. Sudden death in congenital heart disease. Pediatr Clin North Am. 2004; 51: 1257-71.
18. Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, Iwamoto M, Yokota M, Nagashima M, et al. Risk factors for arrhythmia and late death in patients with right ventricle to pulmonary artery conduit repair--Japanese multicenter study. Int J Cardiol. 2006; 106: 373-81.
19. Carminati M, Butera G, Chessa M, De Giovanni J, Fisher G, Gewillig M, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry. Eur Heart J. 2007; 28: 2361-8.
20. Jaquiss RD, Tweddell JS, Litwin SB. Surgical therapy for sudden cardiac death in children. Pediatr Clin North Am. 2004; 51: 1389-400.
21. Myers KA, Wong KK, Tipple M, Santani S. Benign cardiac tumours, malignant arrhythmias. Can J Cardiol 2010; 26(2): e58-61.
22. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. Arch Dis Child. 2007; 92(4): 351-6.
23. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010; 47: 476-85.
24. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death?. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 329-32.
25. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. Circulation. 2010; 121: e266-369.
26. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc Res. 2001; 50: 290-300.
27. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. J Am Coll Cardiol. 1985; 5(6 Suppl): 118B-121B.
28. Morentin B, Aguilera B, Garamendi PM, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected non-violent death between 1 and 19 years in north Spain. Arch Dis Child. 2000; 82: 456-61.
29. 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: 1077-109.
30. Tester DJ, Ackerman MJ. The Molecular Autopsy: Should the evaluation continue after the funeral? Pediatr Cardiol. 2012; 33: 461-70.

31. 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: 1670-80.
32. Van der Werf C, Hofman N, Tan HL, van Dessel PF, Alders M, van der Wal AC, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. Heart Rhythm. 2010; 7: 1383-9.
33. Monteforte, Napolitano C, Priori SG. Genetics and Arrhythmias: Diagnostic and Prognostic Applications. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 278-86.
34. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 2291-300.
35. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol. 2006; 48: e247-346.
36. Batra AS, Balaji S. Prevalence and spectrum diseases predisposing to sudden cardiac death: are they the same for both the athlete and the nonathlete? Pediatr Cardiol. 2012; 33: 379-86.
37. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT Intervals. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 51-9.
38. Carrasco JI, Izquierdo I, Medina P, Arnau MA, Salvador A, Zorio E. Flecainide, a therapeutic option in a patient with long QT syndrome type 3 caused by the heterozygous V411M mutation in the SCN5A gene. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 1058-9.
39. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 802-12.
40. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 587-95.
41. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005; 111: 659-70.
42. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome Registry. Circulation. 2010; 121: 635-43.
43. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 37-45.
44. Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, Mehra D, Turhan K, Faggioni M, et al. Inhibition of cardiac Ca2+ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011; 4: 128-35.
45. Van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 2244-54.
46. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. N Engl J Med. 2008; 358: 2024-9.
47. Palanca V, Quesada A, Trigo A, Jiménez J. Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Rev Esp Cardiol. 2006; 59: 1079-80.
48. Jung HJ, Ju HY, Hyun MC, Lee SB, Kim YH. Wolff-Parkinson-White syndrome in young people, from childhood to young adulthood: relationships between age and clinical and electrophysiological findings. Korean J Pediatr. 2011; 54: 507-11.
49. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: e1-62.

50. Dancea A, Côté A, Rohlicek C, Bernard C, Oligny LL. Cardiac pathology in sudden unexpected infant death. J Pediatr. 2002; 141: 336-42.

51. Ilina MV, Kepron CA, Taylor GP, Perrin DG, Kantor PF, Somers GR. Undiagnosed heart disease leading to sudden unexpected death in childhood: a retrospective study. Pediatrics. 2011; 128: e513-20.

52. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996; 93: 841-2.

53. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA. 1996; 276: 199-204.

54. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2008; 29: 1160-7.

55. Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? Curr Opin Cardiol. 2007; 22: 193-9.

56. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2010; 31: 2715-26.

57. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2012; 98: 625-30.

58. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5: 158-68.

59. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. Fundam Clin Pharmacol. 2010; 24: 637-52.

60. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011; 124: 2761-96.

61. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and right heart disease: from genetic basis to clinical practice. Rev Esp Cardiol. 2010; 63: 963-83.

62. Suárez-Mier MP, Aguilera B. Causes of Sudden Death During Sports Activities in Spain. Rev Esp Cardiol. 2002; 55: 347-58.

63. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26: 516-24.

64. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. Circulation. 2007; 115: 1710-20.

65. Pieperhoff S. Gene Mutations Resulting in the Development of ARVC/D Could Affect Cells of the Cardiac Conduction System. Front Physiol. 2012; 3: 22.

66. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. Circulation. 2006; 113: 1641-9.

67. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation. 2010; 121: 1533-41.

68. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26: 1422-45.

69. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. Circulation. 2010; 122: 1144-52.

70. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Heart. 2011; 97: 530-9.
71. Aditya Bhonsale, Hugh Calkins, MD. Incidence and Predictors of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Undergoing Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation for Primary Prevention. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 1485-96.
72. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 607-15.
73. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med. 2006; 354: 209-10.
74. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. Circulation. 2003; 108: 2672-8.
75. Greutmann M, Mah ML, Silversides CK, Klaassen S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Predictors of adverse outcome in adolescents and adults with isolated left ventricular noncompaction. Am J Cardiol. 2012; 109: 276-81.
76. Ergul Y, Nisli K, Demirel A, Varkal MA, Oner N, Dursun M, et al. Left ventricular non-compaction in children and adolescents: clinical features, treatment and follow-up. Cardiol J. 2011; 18: 176-84.
77. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? Eur Heart J. 2011; 32: 1446-56.
78. Zuckerman WA, Richmond ME, Singh RK, Carroll SJ, Starc TJ, Addonizio LJ. Left-ventricular noncompaction in a pediatric population: predictors of survival. Pediatr Cardiol. 2011; 32: 406-12.
79. Pucci A, Martino S, Tibaldi M, Bartoloni G. Incomplete and atypical Kawasaki disease: a clinicopathologic paradox at high risk of sudden and unexpected infant death. Pediatr Cardiol. 2012; 33: 802-5.
80. Valani R, Mikrogianakis A, Goldman RD. Cardiac concussion (commotio cordis). CJEM. 2004; 6: 428-30.
81. Madias C, Maron BJ, Alsheikh-Ali AA, Estes Iii NA, Link MS. Commotio cordis. Indian Pacing Electrophysiol J. 2007; 7: 235-45.
82. Minami K, von Knyphausen E, Niino T, Blanz U, Tenderich G, Wlost S, et al. Long-term results of pediatric heart transplantation. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 11: 386-90.
83. Maron BJ, et al. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. Am J Cardiol. 2009; 104: 276-80.
84. Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. Int J Cardiol. 2011; 152: 162-70.
85. Insolia R, Ghidoni A, Dossena C, Mastantuono E, Schwartz PJ. Sudden infant death syndrome and cardiac channelopathies: from mechanisms to prevention of avoidable tragedies. Cardiogenetics. 2011; 1(S1): e6.
86. Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. Annu Rev Med. 2009; 60: 69-84.
87. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. N Engl J Med. 1998; 338: 1709-14.
88. Fifer WP, Myers MM. Sudden fetal and infant deaths: shared characteristics and distinctive features. Semin Perinatol. 2002; 26: 89-96.
89. Livolsi A, Niederhoffer N, Dali-Youcef N, Rambaud C, Olexa C, Mokni W, et al. Cardiac muscarinic receptor overexpression in sudden infant death syndrome. PLoS One. 2010; 5: e9464.
90. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? Heart Rhythm. 2009; 6: 272-8.
91. 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: 207-13.
92. 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: 1670-80.
93. Brion M, Allegue C, Santori M, Gil R, Blanco-Verea A, Haas C, et al. Sarcomeric gene mutations in sudden infant death syndrome (SIDS). Forensic Sci Int. 2012; 219: 278-81.

94. Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. Cardiovasc Res. 2008; 80: 9-19.

95. Van Norstrand DW, Asimaki A, Rubinos C, Dolmatova E, Srinivas M, Tester DJ, et al. Connexin43 Mutation Causes Heterogeneous Gap Junction Loss and Sudden infant death. Circulation. 2012; 125: 474-81.

96. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. Circulation. 1999; 100: 2248-53.

97. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation. 2009; 120: 1761-7.

98. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. Eur Heart J. 2006; 27: 1824-32.

99. Cruz Cañete M, Rus Mansilla C, Gómez Lara A, Gavilán Expósito ML, Calleja Cabezas P, Gavilán Pérez M. Usefulness of electrocardiographic screening in a neonatal population. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 303-8.