

Muerte súbita y secuenciación de siguiente generación. Revisión bibliográfica.

Sudden death and next generation sequencing. A review



Lucio Alfonso Chirillano¹ <https://orcid.org/0000-0003-3411-4746>

Pablo Elías De la Sota¹ <https://orcid.org/0000-0003-1610-371X>

Cristian Ariel De Candia^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8438-0420>



¹ Ministerio de Seguridad de la Provincia de Buenos Aires, Superintendencia de Policía Científica, Dirección Química Legal, Departamento de Genética Forense, Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia a Cristian Ariel De Candia: cristianariel.decandia@mseg.gba.gov.ar

PALABRAS CLAVE

Muerte Súbita, Autopsia Molecular, Patología molecular, Técnicas de diagnóstico molecular, NGS.

KEYWORDS

Sudden death, Molecular autopsy, Molecular Pathology, Molecular diagnostic technique, NGS.

CITAR COMO

Chirillano LA, De la Sota PE, De Candia CA. Muerte súbita y secuenciación de siguiente generación. Revisión bibliográfica. Rev. cienc. forenses Honduras. 2023;9(2):31-55. doi:10.5377/rcfh.v9i2.16916

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recepción: Julio 2023

Aprobación: Agosto 2023

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguna

RELACIONES Y ACTIVIDADES FINANCIERAS O COMERCIALES

Ninguna

RESUMEN

Introducción: la muerte súbita se trata de un evento fatal e imprevisible. Realizada la autopsia y estudios complementarios, en ausencia de otros hallazgos que expliquen la causa de muerte, se clasifica como muerte súbita inexplicada. Siendo recomendable en estos casos realizar análisis genéticos, especialmente con metodologías de secuenciación de siguiente generación, las que permiten explicar un porcentaje importante de estos casos. **Objetivo:** analizar las publicaciones más relevantes sobre secuenciación de siguiente generación, aplicada a la autopsia molecular, para determinar aquellas muertes súbitas inexplicables relacionadas a cardiomiopatías y canalopatías. **Metodología:** se realizó la búsqueda en PubMed del Instituto Nacional de Salud usando palabras clave en inglés y español: NGS, muerte súbita, autopsia molecular y sus combinaciones. Además, se realizaron búsquedas en OMIN y ClinVar relacionada a las diferentes afecciones cardíacas relacionadas a muerte súbita. Los criterios de inclusión: artículos completos en español e inglés de libre acceso, con antigüedad máxima de diez años, realizados en cualquier área geográfica y que trataran sobre la temática. **Resultados:** para secuenciación de siguiente generación, muerte súbita se encontraron más de 22000 y 65000 publicaciones, respectivamente. En cambio, al combinar las palabras clave se recuperaron 74 trabajos, según los criterios de inclusión y objetivo del trabajo se revisaron 67 artículos. La aplicación de las plataformas de

secuenciación en la investigación de casos de muerte súbita tomo auge en el 2014 y en poco tiempo, demostraron su versatilidad para el análisis de una gran cantidad de genes simultáneamente, de forma rápida y a bajo costo. **Conclusiones:** las patologías asociadas a muerte súbita son múltiples, complejas y pueden generar fenotipos variables que dificultan el análisis genético de las mismas. Las plataformas de secuenciación de siguiente generación son sumamente útiles en los casos de muerte súbita inexplicada, además permiten la identificación de variantes genéticas en familiares para la implementación de medidas preventivas.

ABSTRACT

Introduction: Sudden death is a fatal and unpredictable event. After autopsy and complementary studies, in the absence of other findings that explain the cause of death, it is classified as sudden unexplained death. It is advisable in these cases to perform genetic analysis, especially with next generation sequencing methodologies, which can explain a significant percentage of these cases. **Objective:** to analyze the most relevant publications regarding NGS applied to molecular autopsy to determine sudden unexplained deaths related to cardiomyopathies and channelopathies. **Methodology:** A search was performed in PubMed of the National Institute of Health using keywords in English and Spanish: NGS, sudden death, molecular autopsy, and combinations. In addition, OMIN and ClinVar were searched for the different cardiac conditions related to sudden death. Inclusion criteria: complete articles in Spanish and English, open access, not older than 10 years, published in any geographic area and dealing with the subject. **Results:** For next-generation sequencing and sudden death, more than 22,000 and 65,000 publications were found, respectively. In contrast, combined were 74 papers, where the application of sequencing platforms in the investigation of sudden death cases started in 2014. In a short time, they demonstrated their versatility for the analysis of many genes simultaneously, quickly and at low cost. According to the inclusion criteria and objective of the work, 67 articles were reviewed. **Conclusions:** The pathologies associated with sudden death are multiple, complex and can generate variable phenotypes that make their genetic analysis difficult. Next-generation sequencing platforms are extremely useful in cases of unexplained sudden death, and allow the identification of genetic variants in family members for the implementation of preventive measures.

INTRODUCCIÓN

Existen diferentes definiciones en relación con la muerte súbita (MS) o Sudden Death (SD, por sus siglas en inglés)¹⁻⁴, no obstante, la más empleada la define como la muerte repentina e inesperada de un individuo aparentemente saludable dentro de una hora del inicio de los síntomas, si hay testigos; o dentro de las 24 horas de haber sido vista con vida y saludable la víctima². Los casos de MS ocurridos a niños menores a un año, se denominan síndrome de muerte súbita infantil (SIDS, Sudden Infant Death Syndrome) o lactante, ocurren generalmente durante el sueño⁵⁻⁶. La MS puede ser cardíaca, no cardíaca o inexplicada. En la **Figura 1**, se muestra una clasificación de la MS basada solamente en aquellas de interés genético.

Diversas condiciones, que pueden conducir a MS tienen un importante componente genético y, muchas veces, no presentan indicios detectables que permitan un diagnóstico certero mediante el análisis forense completo. Ante la ausencia de información contundente en la autopsia, se pueden llevar a cabo estudios genéticos complementarios, que han demostrado resolver hasta el 44% de los casos sin explicación⁷.

Los estudios genéticos llevados a cabo para determinar la causa genética subyacente a un caso de MS muchas veces reciben la denominación de “autopsia molecular”⁸, aunque la denominación más correcta sería “análisis genético post mortem”, como lo indica el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics)⁹.

Metodologías de análisis

La secuenciación data de 1977, cuando Sanger y colaboradores¹⁰, describieron una metodología

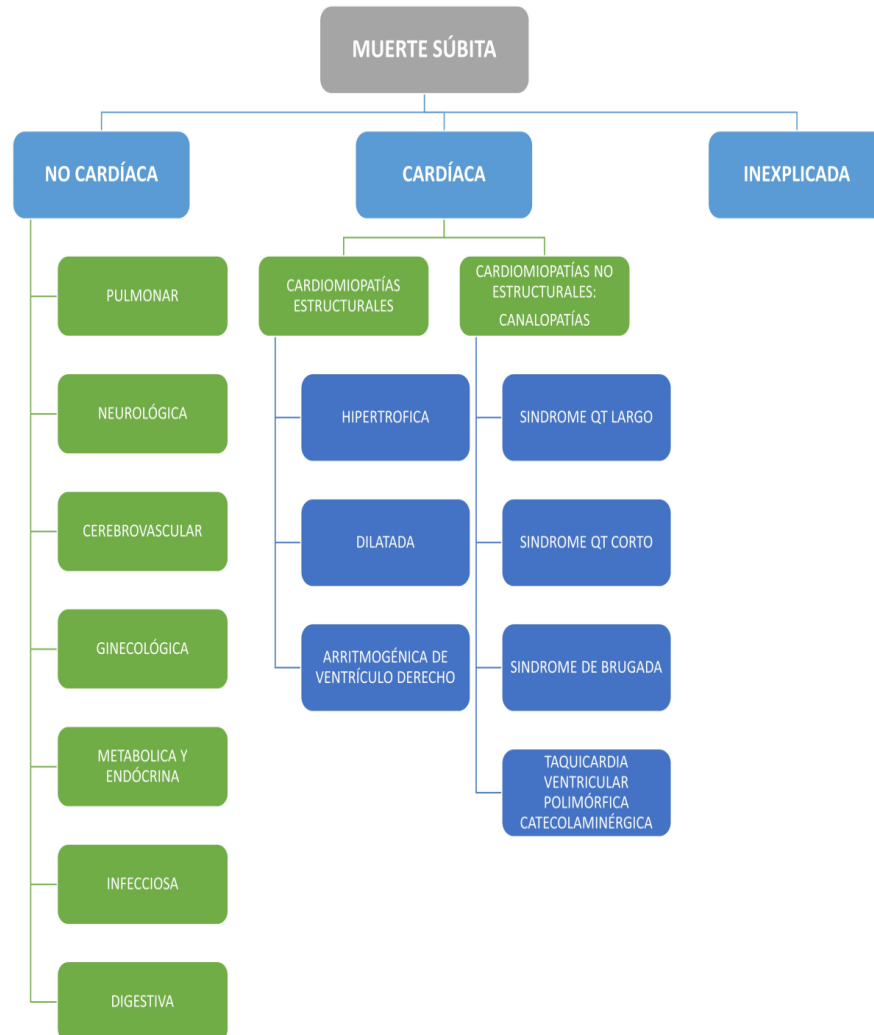


Figura 1. Tipos de Muerte Súbita y su patología subyacente de interés genético.

de secuenciación del ADN que, con el paso del tiempo, fue sufriendo modificaciones que permitieron realizar la separación y detección de los fragmentos obtenidos mediante electroforesis capilar, aumentando la sensibilidad, especificidad y rendimiento. A principios de 1990, con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano, apareció un nuevo método de secuenciación de ADN, como alternativa al método de Sanger, denominado pirosecuenciación¹¹. En 2004, aparecieron los primeros equipos comerciales de metodologías de Secuenciación de Siguiete Generación o NGS (Next Generation Sequencing) que utilizaban como metodología la pirosecuenciación.

En la actualidad, para secuenciar se emplean métodos químicos, que no están basados en el método de Sanger, y que permiten obtener secuencias con mayor velocidad, fiabilidad, cobertura, y resultados con una tasa baja de error y mayor rendimiento.

Estas técnicas, que se conocen como Secuenciación Masiva en Paralelo (MPS, Massive Parallel Sequencing), emplean dos principios diferentes: secuenciación por ligación (SBL, Sequencing-By-Ligation, por sus siglas en inglés) y secuenciación por síntesis (SBS, Sequencing-By-Synthesis, por sus siglas en inglés). Aunque se consideran tecnologías de diferentes generaciones, muchas veces los términos NGS y MPS se utilizan como sinónimos. En el presente trabajo, utilizaremos como denominación común el término NGS.

Asimismo, para determinar las variantes genéticas que pueden ser de interés para futuros análisis genéticos se pueden realizar dos aproximaciones distintas¹². Por un lado, se puede llevar a cabo un ensayo del tipo Secuenciación del Genoma Completo (WGS, Whole Genome Sequencing), que permite estudiar las variaciones genéticas tanto de las regiones codificantes como no codificantes. La otra aproximación es mediante la Secuenciación de Exoma Completo (WES, Whole Exome Sequencing) que permite estudiar las variaciones genéticas solo de las regiones codificantes, siendo esta especialmente prometedora para el estudio de patologías hereditarias raras. Aunque el costo por base es el mismo, la cantidad de bases a secuenciar es mucho menor en la WES que en la WGS, por lo que su costo total es menor.

Dada la importancia de los análisis genéticos, actualmente, tienen en el abordaje de la MS, ya que pueden proporcionar una explicación para porcentaje importante de los casos sin explicación después de una autopsia completa, permitiendo además la identificación de variaciones genéticas importante para la implementación de medidas preventivas en familiares.

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica tipo narrativa respecto de las plataformas NGS aplicadas a los estudios genéticos post mortem para determinar las causas subyacentes de las MS.

METODOLOGÍA DE BUSQUEDA

La metodología utilizada fue de carácter descriptivo/

Las plataformas de secuenciación de siguiente generación son sumamente útiles en los casos de muerte súbita inexplicada, permiten la identificación de variantes genéticas en familiares para la implementación de medidas preventivas.

descriptivo/exploratorio. La base de datos consultada fue PubMed del Instituto Nacional de Salud (NIH). Las palabras clave en inglés y español para la búsqueda fueron: NGS, muerte súbita, autopsia molecular. Para NGS se encontraron más de 22000 publicaciones de las cuales aproximadamente 3000 son revisiones. Para muerte súbita, se encontraron más 65000 publicaciones, de los cuales más de 12000 son revisiones. En cambio, para NGS relacionada a muerte súbita únicamente se encontraron 74 publicaciones que iniciaron en el 2014 hasta la fecha, de las cuales cinco son revisiones.

Además, se consultaron las bases de OMIM y ClinVar para los genes asociados. Se usaron los siguientes criterios de inclusión: artículos completos en español e inglés de libre acceso, con antigüedad máxima de diez años, realizados en cualquier área

geográfica y que trataran sobre la temática. Dada la temática sobre afecciones cardiacas relacionadas a MS, NGS y autopsia molecular, se analizaron en total 67 artículos.

Etiología de la muerte súbita

Muerte súbita cardíaca (SCD)

La Muerte Súbita Cardíaca (MSC) (Sudden Cardiac Death), es toda aquella MS que no puede ser atribuida a causas extracardíacas¹⁴⁻¹⁵. Se estima que anualmente mueren unos cinco millones de personas en el mundo debido a MSC¹⁵. Sin embargo, su incidencia está subestimada, ya que en muchos casos la identificación de algún indicio macro o microscópico en la autopsia es ambigua e independientemente de su relevancia funcional, es considerada suficiente para certificar la causa de muerte².

Aproximadamente, entre el 70%-85%²⁻³, de los casos de MS en la población general, se deben a una causa cardíaca, mientras que en la población joven (menor a 35 años) ese porcentaje disminuye al 57%². En la población joven, la MSC está causada principalmente por cardiopatía isquémica prematura, cardiomiopatías o canalopatías^{5,14}. En el caso de individuos mayores a 40 años, la principal causa de MSC es la arteriopatía coronaria¹⁶.

Aproximadamente, dos tercios de las autopsias de víctimas jóvenes de MSC presentan anomalías estructurales del corazón y la mitad de esos casos son de origen hereditario¹⁴. El tercio restante, donde la autopsia no detecta causas de muerte (30% de autopsias describen corazones estructuralmente normales¹⁷), se clasifican como Muerte Súbita Inexplicada (MSI), también conocida como síndrome de muerte súbita por arritmia (Sudden Arrhythmia Death Syndrome, SADS por sus siglas en inglés)¹⁸, siendo las canalopatías su principal causa².

Cardiomiopatías estructurales

Las cardiomiopatías estructurales son potencialmente la principal causa de MSC con una frecuencia reportada del 46%¹⁹, siendo principalmente la cardiomiopatía hipertrófica (CMH), la cardiomiopatía dilatada (CMD) y la cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (CAVD), las más frecuentemente relacionadas a la MSC.

Cardiomiopatía Hipertrófica (CMH)

Está caracterizada por hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producir la magnitud observada de aumento del grosor de la pared ventricular²⁰⁻²². En la autopsia presenta hipertrofia, desorden de la miofibras e incremento de la fibrosis intersticial¹⁸.

Las causas genéticas son heterogéneas e incluyen más de 450 variantes patogénicas en más de 30 genes, principalmente genes codificantes de proteínas sarcoméricas (comúnmente involucradas) del metabolismo del calcio y mitocondriales^{18, 23, 24}. Entre el 30 y el 40% de las mutaciones descritas se encuentran en cinco genes (ACTN2, CSRP3, TCAP, LDB3, VCL) asociados a los miofilamentos²³. Presenta, principalmente, herencia autosómica dominante¹⁸.

La CMH ocurre generalmente por una única mutación, aunque con penetración y expresión variable, debido en parte a otros factores genéticos y no genéticos. Aproximadamente un 5% de los individuos presentan dos o más variantes patogénicas (en uno o varios genes). Las variantes genéticas producen un gradiente de efectos fenotípicos, desde causales hasta clínicamente despreciables²⁵.

Cardiomiopatía Dilatada (CMD)

Se considera el tipo más común de cardiomiopatía, a menudo asociada con otras condiciones (por ejemplo, abuso de alcohol, exposición a toxinas, como el plomo, el mercurio y el cobalto; ciertas medicaciones oncológicas), comúnmente representa la principal causa de insuficiencia cardíaca^{19, 26}.

Es una condición altamente compleja con amplia heterogeneidad fenotípica que se caracteriza por dilatación y alteración de la contracción de uno o ambos ventrículos, con la consecuente función sistólica alterada^{19, 27, 28}. Los pacientes afectados por lo general desarrollan insuficiencia cardíaca manifiesta y pueden presentar riesgo de arritmias (la CMD incluye formas tanto arritmogénicas como no arritmogénicas). Las manifestaciones pueden incluir arritmias auriculares y/o ventriculares y puede ocurrir la muerte por arritmias o insuficiencia cardíaca progresiva²⁸.

La CMD idiopática, frecuentemente tiene una etiología genética y se considera familiar cuando más de un pariente de primer grado ha sido diagnosticado con CMD o ha experimentado una MSC. Aproximadamente 20-40%²⁸⁻²⁹ de las CMD idiopáticas son consideradas familiares, con la mayoría de los casos heredados en forma autosómica dominante. Puede surgir de mutaciones en aproximadamente 40 genes. Las pruebas genéticas actuales identifican variantes en alrededor del 40-50% de los casos, lo que sugiere que quedan por descubrir genes adicionales de cardiomiopatía. Las variantes patogénicas se encuentran en genes que codifican proteínas del citoesqueleto, sarcoméricas, desmosómicas, de membrana nuclear y de unión al ARN, lo que indica la complejidad y heterogeneidad genética de la CMD y que diferentes mecanismos subyacentes

son capaces de generar el fenotipo de esta patología^{19, 28}.

Cardiomiopatía Arritmogénica de Ventrículo Derecho (CAVD)

Se caracteriza por un adelgazamiento de la pared del ventrículo derecho, atrofia e infiltración fibroadiposa del miocardio¹⁸. El reemplazo fibroadiposo de los miocitos produce un retraso en la conducción intraventricular e inestabilidades eléctricas²⁴. Es representativa de muertes súbitas en atletas y adultos jóvenes³⁰.

Las variantes asociadas con esta patología se encuentran principalmente localizadas en genes que codifican proteínas de adhesión celular (DES, DSC2, DSG2, DSP12, JUP, LDB3, PKP2, RPSA, RYR2, TGFB3, TMEM43 y TTN)¹⁸. En la gran mayoría de los casos presenta herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta en la mitad de ellos^{18, 23}, que afecta a los hombres con mayor frecuencia³¹.

Cardiomiopatías no estructurales: canalopatías

Del tercio de las MS clasificadas inicialmente como MSI (donde la víctima presentó examen toxicológico y anatómico normal), la mayoría se encuentran asociadas a canalopatías cardíacas¹⁸. Los individuos que poseen una canalopatía suelen tener un corazón estructuralmente normal, pero estar predispuestos a presentar síncope/crisis arrítmicas y muerte súbita cardíaca³². Las canalopatías cardíacas están asociadas a variantes patogénicas en genes que codifican canales iónicos, receptores y/o proteínas reguladoras en los cardiomiocitos, modificando potenciales de acción y/o metabolismo del calcio, produciendo alteraciones del ritmo cardíaco, electrocardiograma (ECG) anormal y riesgo incrementado de MS. Las

manifestaciones más comunes son disnea, palpitaciones, mareo, síncope y, una gran proporción de los pacientes puede llegar asintomáticos a la MSI¹⁸. Los desórdenes de canales iónicos más comunes asociados a MSI son el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de QT corto (SQTC), el síndrome de Brugada (SB) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)^{5, 18, 33}.

Síndrome de QT largo (SQTL)

Se caracteriza por la prolongación del intervalo QT y anomalías de la onda T en el ECG. Se puede producir por factores genéticos como por factores adquiridos causado por variantes en los genes asociados a las proteínas de los canales iónicos transmembrana de sodio³⁴.

En el SQTL se han descrito más de 500 mutaciones en 13 genes, pero el 75% de las mismas ocurren solo en cinco genes (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2 y SCN5A) que codifican canales iónicos responsables del potencial de acción cardíaco²³. Un 5% de los casos descritos se debe a dos mutaciones y, alrededor de una cuarta parte no tiene un *locus* genético reconocido³⁵.

Síndrome de QT corto (SQTC)

Actualmente el SQTC está asociado a mutaciones en cinco genes diferentes que codifican canales de potasio (KCNH2, KCNQ1 y KCNJ2) y calcio (CACNA1C y CACNB2B)²³.

Síndrome de Brugada

Se caracteriza por anomalías del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3) en el ECG³⁶. Aunque suele manifestarse en la edad adulta, esta patología permite explicar algunos casos de SIDS⁶. Han sido descritos cientos de variantes genéticas en más de 25 genes, aunque

aún se desconoce el genotipo de aproximadamente el 70% de los casos²³.

Hay evidencia que indica que se trata de una enfermedad oligogénica³⁵.

Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC)

Aproximadamente el 70% de los casos de TVPC presenta variantes patogénicas en 1 de 3 genes (RyR2, KCNJ2 y CASQ2) distintos, habiéndose descrito más de 60 variantes²³.

Muerte súbita no cardíaca (MSNC)

La muerte súbita no cardíaca (MSNC) (Sudden Non-Cardiac Death), representa aproximadamente el 20% de las MS, y se debe a causas muy variables, como patologías pulmonares, neurológicas, cerebrovasculares, infecciones o síndrome aórtico^{3,37}. Las bases genéticas de las MSNC son menos claras³. Las patologías pulmonares pueden ser una combinación de factores genéticos y adquiridos. Entre ellas podemos encontrar el asma, el Síndrome de Hipoventilación Central Congénita (Congenital Central Hypoventilation Syndrome) e Hipertensión Arterial Pulmonar (Pulmonary Arterial Hypertension), esta última con origen hereditario en el 25-30% de los casos³⁷. Las enfermedades neurológicas, como la epilepsia, también pueden originar MSNC.

Los genes asociados a la MSI en epilepsia (Sudden Unexplained Death in Epilepsy) están relacionados principalmente a las vías de los canales dependientes de voltaje de sodio y potasio. En estos casos muchas veces se observan patrones genéticos poligénicos. Algunos de los genes involucrados también se encuentran relacionados a cardiomiopatías.

Las malformaciones arteriovenosas son otra causa

Aproximadamente, dos tercios de las autopsias de víctimas jóvenes de MSC presentan anomalías estructurales del corazón y la mitad de esos casos son de origen hereditario. El tercio restante, donde la autopsia no detecta causas de muerte ya que el 30% de autopsias describen corazones estructuralmente normales, se clasifican como Muerte Súbita Inexplicada.

MSNC³. Patologías metabólicas y endócrinas pueden causar también MSNC, como defectos en la oxidación de ácidos grasos, malformaciones mitocondriales o la vía de secreción de la insulina³.

Metodologías de secuenciación y estudios genéticos post mortem

Inicialmente, los análisis genéticos post mortem se realizaron mediante la metodología de secuenciación Sanger, centrándose en el estudio de unos pocos genes asociados a las canalopatías³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, debido a la heterogeneidad y complejidad genética de estas patologías, implicaba el análisis de un gran número de genes diferentes, lo que producía enormes costos y demoras utilizando la secuenciación Sanger. La metodología más satisfactoria para llevar a cabo estos estudios fue la aplicación de las plataformas de NGS⁴¹.

En 2014, se llevó a cabo por primera vez un análisis WES en 28 casos de MS juvenil, logrando identificar tres variantes raras en los principales genes asociados al SQTL. Además, mediante el uso de paneles amplificaron otros genes asociados a cardiomiopatías y canalopatías que permitieron identificar seis variantes raras⁴².

Posteriormente, el mismo equipo de investigadores realizó un estudio retrospectivo de 51 casos de MS en niños y adultos jóvenes de 1 a 35 años en Australia y Nueva Zelanda, entre los años 2010 y 2012, donde estudiaron paneles de genes y hallaron una mutación genética cardíaca clínicamente relevante en 31 casos. Cabe resaltar que, además, realizaron un diagnóstico clínico en el 13% de las familias en las que ocurrió una MS producto de una enfermedad cardiovascular hereditaria⁴³.

El **cuadro 1** muestra los estudios genéticos más destacados realizados en MS.

DISCUSIÓN

Diferentes estudios han demostrado la aplicabilidad de

distintas plataformas de NGS para el diagnóstico de enfermedades complejas y multifactoriales, como el análisis de genes relacionados a patologías cardíacas⁵³, permitiendo realizar los diagnósticos genéticos de forma más rápida y accesible⁵⁴.

Las metodologías NGS permiten realizar estudios, tanto para la investigación de nuevas variantes genéticas de interés, como para el análisis de paneles genéticos específicos.

La aplicación de las plataformas NGS permite detectar continuamente genes y nuevas variantes génicas relacionadas a las cardiopatías²⁹, lo que hace imprescindible la selección de los genes más informativos para la generación y/o actualización de los paneles de uso en el análisis de las MSC.

Para llevar adelante correctamente los estudios genéticos post mortem se debe asignar de la forma más certera posible un nivel de efecto patológico a una variante genética. La frecuencia de las mutaciones identificadas en cada una de las patologías y la asociación mutación-patología depende de la precisión en la determinación del fenotipo exacto de las mismas. Esto no siempre es fácil, ya que las patologías cardíacas hereditarias asociadas con la MSC muestran penetrancia incompleta y expresividad variable^{2, 18, 55}, resultado de combinaciones complejas de factores genéticos (conocidos y desconocidos), ambientales y de estilo de vida⁵⁵. Todas las patologías tratadas tienen como característica común una base genética sumamente heterogénea y compleja, que puede conducir a fenotipos superpuestos y/o a asociaciones genotipo-fenotipo débilmente establecidas^{29, 13, 56}, teniendo en cuenta que algunos de los genes son comunes a más de una de las patologías^{29,49}. Adicionalmente, existen genes modificadores, que favorecen esta complejidad fenotípica^{35, 55}.

Para comprender la complejidad en relación a la

cantidad de genes involucrados, en octubre del año 2016 la Base de Datos de Mutaciones Genéticas Humanas (HGMD, Human Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk) contaba con más de 12.000 variantes de secuencias en más de 150 genes relacionadas a patologías cardíacas¹⁶.

En el **cuadro 2, mostrado en el Anexo 1**, se presenta información de interés de genes relacionados a la MS, preparada a partir de datos obtenidos de publicaciones seleccionadas^{3, 5, 23, 28, 33, 35, 57, 58}, complementados utilizando los registros correspondientes de la base de datos de enfermedades raras ORPHANET⁵⁹. Existen cada vez más evidencias que sugieren que las variantes genéticas inicialmente descritas como relacionadas a una determinada patología se encuentran en realidad interrelacionadas con las demás⁵⁶. Todo esto hace que la cantidad de información genética a tener en cuenta en el estudio sea muy amplia y compleja. Además, el médico puede solicitar una gran diversidad de estudios (imágenes, fisiológicos, farmacológicos, bioquímicos, etc.) al paciente vivo para poder realizar la determinación precisa del fenotipo. En estos casos, el screening genético de los pacientes se efectúa en base a la sospecha de una patología hereditaria según los análisis previos, la historia clínica del paciente y antecedentes familiares¹⁸. Sin embargo, en el ámbito forense no se dispone de muchos de estos parámetros que permitan determinar con precisión el fenotipo de la víctima y poder asociarlo a las mutaciones que se pudieran hallar en su análisis genético.

Asimismo, se debe tener en cuenta que la cantidad de estudios publicados (y cantidad de

Cuadro 1. Estudios representativos de MS aplicando NGS

Año	Autores	No. de casos	Genes estudiados	Tipo de casos	Hallazgos	Tipo de asociaciones	Observaciones
2015	Buscemi y col ⁴⁴	3	68 genes presentes en el Ion AmpliSeq Inherited Disease Panel (IDP) asociados a canalopatías hereditarias	MSI en menores de 35 años	Variante sin sentido en el gen KCNH2 (L955V)	Variante asociada a SQT	
					Variante sin sentido en el gen MYH7 (K1587X)	Variante asociada a MSC	
					Variante en el gen ABC9 (V1137I)	Síndrome de repolarización precoz	
2015	Farrugia y col ⁴⁵	16	23 genes asociados a canalopatías	MSI en menores de 35 años	Variantes "probablemente patogénicas" en el gen KCNH2 c.3457C > T (p.His1153Tyr)	SQT	Hallaron dos variantes "probablemente patogénicas" en los genes ANK2 (c.5509G > A) y SCN5A (c.6007G > A) en un caso de una persona que falleció durante una hospitalización psiquiátrica tras la administración de un fármaco que prolonga el intervalo QT
					Variantes "probablemente patogénicas" en el gen, ANK2 c.5509G > A (p.Glu1837Lys)	SQT	
					Variantes "probablemente patogénicas" en el gen SCN5A c.6007G > A (p.Asp2003Asn)	SQT / SB	
					Variantes "probablemente patogénicas" en el gen RyR2 c.4742A > C (p.Gln1581Pro)	TVPC	
2016	Anderson y col ⁴⁶	32	Los genes KCNQ1, KCNH2, SCN5A y RyR2 asociados a canalopatías y 100 genes asociados a MSC	MSI en menores de 19 años relacionados con el esfuerzo	3 variantes "patogénicas" en los genes: CALM2-F90L, CALM2-N98S y PKP2-N634fs	SQT / TVPC	En los genes KCNQ1, KCNH2, SCN5A y RyR2 hallaron una posible mutación patogénica en 11 casos. Posteriormente, elevaron a 100 genes para estudiar los restantes 21 casos de MSI
					11 variantes consideradas VUS	-	
2016	Hata y col ⁴⁷	25	70 genes asociados a cardiomiopatías y canalopatías	MSI en rango etario 19-50 años	Variantes patogénicas KCNQ1_G626_P631del, y KCNH2_M579fs+75X	SQT	Encontraron variantes raras heterocigotas combinadas en 3 de los 25 casos y 2 sujetos eran portadores de 3 o más variantes
					Variantes patogénicas MYH7_A26V y MYBPC3_T1046M	CMH / CMD	
					Variante patogénica DSG2_R824C	CAVD	
					Variantes probablemente patogénicas en los genes RYR2, CACNA1C y ANK2	Canalopatías	
					Variantes probablemente patogénicas en los genes MYH7, LDB3 y PRKAG2	CMH / CMD	
Variantes probablemente patogénicas en los genes PKP2, JUP, DSG2, DSP y TMEM43	CAVD						
2017	Hellenthal y col ⁴⁸	10	174 genes asociados a cardiomiopatías y canalopatías	MSC rango etario 19-40 años	Variantes patogénicas en los genes KCNH2 y CACNA1C	SQT	
					Variante patogénica en el gen TNNT2	-----	
2018	Neubauer y col ⁴⁸	34	192 genes asociados a enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas	MSI en menores de 40 años	Variantes probablemente patogénicas en los genes RYR2, ACAD9, AKAP9, KCNE5, SEMA3A	Canalopatías	
2018	Campuzano y col ⁴⁹	44	108 genes asociados a MSC	MSC en menores de 1 año	121 variantes consideradas VUS	-----	
2021	Ripoll-Vera y col ⁵⁰	62	194 a 380 genes asociados a cardiopatías	MS menores de 50 años	Variantes patogénicas en los genes MYH7 y MYBPC3	MCH	Realizaron además un estudio familiar que permitió detectar a 21 de portadores de cardiopatías, de los cuales 5 estaban en riesgo, por lo que se indicó implante de desfibrilador.
					Variante patogénica en el gen PPA2	MCD	
					Variante probablemente patogénica en el gen LMNA	MCD	
					Variante probablemente patogénica en el gen TTN	MHC	
2022	Fadoni y col ⁵¹	16	40 genes asociados a MCH	MSC en personas de 16 a 50 años	Variantes patogénicas en los genes MYBPC3 and MYH7	MCH	
					Variantes patogénicas en los genes MYBPC3, TNNT2 y TCAP	MCH	
2022	Girolami y col ⁵²	22	174 genes asociados a cardiomiopatías y canalopatías	MSC en menores de 50 años	VUS en los genes TTN, TNNT2, MYH6, DSP, ACTN2, CALR3, and MYH7	MCH / MCD	
					Variante patogénica en el gen SCN5A	SB	

SQT: Síndrome de QT Largo; **MSI:** Muerte Súbita Inexplicada; **MSC:** Muerte Súbita Cardíaca; **SB:** Síndrome de Brugada; **TVPC:** Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica; **CMH:** Cardiomiopatía Hipertrófica; **CMD:** Cardiomiopatía Dilatada; **CAVD:** Cardiomiopatía Arritmogénica de Ventrículo Derecho; **VUS:** variante de significado incierto

casos en cada uno de ellos) respecto de la relación mutación-fenotipo de patologías relacionadas a la MSC es mucho mayor en el ámbito clínico que en el forense¹⁸.

En el ámbito forense no se toman y almacenan rutinariamente muestras para análisis de ADN en casos de MSC¹⁶, lo que dificulta el acceso a muestras para poder llevar a cabo estudios moleculares. Debido a todo ello, las precisiones en las relaciones genotipo-fenotipo son diferentes en la clínica y en el campo forense, siendo mucho menores en este último¹⁸.

La principal limitación de las autopsias moleculares es esta carencia de asociaciones genotipo-fenotipo precisas, que permiten establecer la patogenicidad genética⁸.

Por tal motivo, es necesario impulsar y ampliar los estudios genéticos de las patologías

asociadas a la MSC, aprovechando las ventajas de las plataformas de NGS, a fin de establecer con mayor precisión las relaciones fenotipo-genotipo y seleccionar los genes que resultan más informativos como marcadores moleculares. Estas plataformas, al permitir el análisis del genoma y/o exoma completo de un individuo, posibilitan analizar una gran cantidad de genes de forma no selectiva (no acotada a una patología específica) simultáneamente, pudiendo identificar fácilmente variantes de

secuencia relacionadas a la MSC. Aunque el análisis por NGS de múltiples genes mejora la sensibilidad diagnóstica respecto a la secuenciación Sanger, la falta de una relación precisa de las variantes genéticas con los distintos fenotipos patológicos complica enormemente el análisis y la interpretación correcta de los datos, la cual es esencial para obtener resultados específicos y útiles^{49, 60}.

El análisis de los datos crudos que arrojan las plataformas NGS incluyen el procesamiento optimizado de la señal analítica, asignación de bases, alineamiento de secuencia, determinación de variantes genéticas⁴¹, la depuración y categorización de las mismas^{7,44} en relación con su patogenicidad.

Para facilitar la interpretación y minimizar los errores se requieren herramientas bioinformáticas que ayudan a discriminar errores metodológicos (por ejemplo, errores de secuenciación o de alineación, frecuencia alélica menor para variantes raras) que permiten determinar si realmente son variantes o “ruido de fondo”.

Por último, se debe establecer la importancia funcional en las variantes halladas. Para ello, deben ser comparadas con la información previa que se tiene (de existir) sobre la posible patogenicidad de estas.

Existen bases de datos, como ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) HGMD, Base de Datos Consenso (CDS, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/CcidsBrowser.cgi>), Exome Aggregation Consortium (ExAC, <http://exac.broadinstitute.org>), Genome Aggregation Database (gnomAD - <http://gnomad.broadinstitute.org>), entre otras, que recogen información funcional y/o patológica sobre variantes previamente evaluadas a nivel mundial. La importancia de estas bases de datos radica en que se encuentran en constante cambio y actualización a medida que se acrecienta el conocimiento de variantes, por lo tanto, se reclasifican y esto facilita poder obtener un mejor diagnóstico.

- El crecimiento de las bases de datos públicas con datos de las variantes genéticas es fundamental para el avance de las metodologías de análisis genéticos post mortem.
- Existen diversas herramientas in silico como PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster (<https://www.mutationtaster.org/>), FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>), Mutation Assessor (<http://mutationassessor.org/r3/>), Human Splicing Finder (<http://umd.be/Redirect.html>), entre otras, que permiten predecir el efecto de una mutación genética en la proteína. El ACMG recomienda el uso de una terminología estándar para clasificar las variantes: "patogénica", "probablemente patogénica", "probablemente benigna", "benigna" y "variante de significado incierto" (VUS, Variants of uncertain significance)^{61,62}.
- Un factor muy importante para tener en cuenta son las VUS, ya que no existe aún suficiente evidencia que asocie dicha variante de secuencia a un rol fenotípico². Estas variantes son halladas comúnmente en las autopsias moleculares y, actualmente, no existen lineamientos en el campo forense respecto del manejo e interpretación de las mismas^{2,4}. Aunque el ACMG y la Association for Molecular Pathology (AMP) han publicado una guía para la interpretación de variantes de secuencia en el ámbito clínico, la cual no está validada para su uso forense⁶³. Sin embargo, recientemente el ACMG ha recomendado seguir dicha guía en los análisis genéticos post mortem⁹. Debido a la alta complejidad de estos estudios genéticos, es recomendable la interpretación de los resultados por parte de un equipo interdisciplinario de expertos^{2, 8, 16, 63}, teniendo en

mente que estos análisis genéticos son estudios probabilísticos y no determinísticos⁶³. Para ejemplificar la complejidad de estos estudios, utilizaremos el estudio realizado recientemente por Ariza y colaboradores⁶⁴ del exoma de un individuo víctima de MS. En él analizaron simultáneamente 4834 genes clínicamente relevantes para estos cuadros. Se determinaron inicialmente 8851 variantes de secuencia, las cuales fueron filtradas mediante los criterios de la guía de la ACMG y AMP y, posteriormente, comparadas con las secuencias contenidas en diferentes bases de datos. Concluyeron que el individuo presentaba cinco variantes de relevancia clínica para el diagnóstico de MS.

El rendimiento diagnóstico por WES se estima que varía entre 15 y 50%. El reanálisis de las secuencias obtenidas, utilizando herramientas bioinformáticas actualizadas, bases de datos ampliadas, protocolos de análisis e interpretación mejorados y aplicando conocimientos genómicos actualizados de las patologías permite aumentar dicho diagnóstico. La reevaluación en estas condiciones de datos WES obtenidos entre 1 y 7 años previos permitió una mejora del 10% en el rendimiento diagnóstico de casos de MS y enfermedades idiopáticas⁶⁵.

En contraste, la aplicación de la autopsia molecular de forma rutinaria en la investigación forense debe basarse en recomendaciones incluyendo muestra a utilizar, pruebas genéticas a realizar y genes a investigar, en relación con los hallazgos micro y macroscópicos de la autopsia, análisis y seguimiento de los familiares, etc. Esto permitiría centrar los esfuerzos en los genes más informativos, para lo cual, como se dijo anteriormente, los estudios de asociación genotipo-fenotipo son fundamentales. Al analizar la rentabilidad diagnóstica de la implementación de las metodologías de NGS en

casos de MSC⁶⁶, se determinó que el análisis genético dirigido por fenotipo mediante NGS permitió detectar mutaciones diagnósticas en 5 de 9 casos que previamente habían arrojado resultado negativo mediante secuenciación Sanger. Sin embargo, se pueden aplicar de forma complementaria, utilizando secuenciación Sanger para corroborar las secuencias obtenidas por NGS con baja cobertura o cobertura incompleta, regiones de baja exactitud de secuencia o validar variantes patogénicas o poco comunes halladas (frecuencia menor al 1% en la población)^{2,7,29,41,44,46}.

Como una gran proporción de MSC se debe a factores hereditarios, el análisis genético de una víctima no solo debe depender de las observaciones de la autopsia, sino que la información obtenida del análisis de la familia podría ayudar a establecer la causa de muerte. De esta forma, la autopsia molecular como parte de la investigación forense tiene el potencial de mejorar la tasa de diagnóstico de casos de MSC y, al mismo tiempo, brindar información a la familia sobreviviente de la víctima que le podría ser de suma utilidad clínica¹⁸. En casos de MSC de etiología estructural que pudiera ser potencialmente de origen genético se recomienda el análisis genético dirigido en base a las asociaciones genotipo-fenotipo conocidas para dichas patologías, mientras que en caso de MSI se recomienda analizar mutaciones conocidas relacionadas a la generación de arritmias¹⁵.

CONCLUSIONES

Los orígenes de las patologías que dan lugar a los casos de MS son múltiples, complejos y pueden generar fenotipos variables y superpuestos que dificultan los análisis genéticos de las mismas y, especialmente, la interpretación de los resultados obtenidos. Las plataformas de NGS son sumamente útiles en la investigación de los casos de muerte

súbita, permitiendo el análisis de una gran cantidad de genes simultáneamente, de forma rápida y a bajo costo. Sin embargo, su aplicación de forma rutinaria está supeditada a:

1. Disponibilidad de infraestructura, equipamiento e insumos.
2. Incremento en los estudios de asociación genotipo-fenotipo, especialmente en muestras forenses.
3. Formación de equipos multidisciplinarios para la interpretación correcta de las variantes de secuencia obtenidas.
4. Establecimientos de guías de toma, acondicionamiento y procesamiento de muestras para autopsia molecular, como así también de criterios de interpretación de resultados.
5. Capacidad para analizar y realizar el asesoramiento genético de los familiares en primer grado de las víctimas.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que la utilización de las NGS y la secuenciación Sanger no son mutuamente excluyentes sino, por el contrario, complementarias, ya que se debe utilizar esta última para corroborar ciertos resultados específicos de las primeras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (ed). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 4th ed. New York: WB Saunders, 1992: pp756-89.
2. Grassi S, Campuzano O, Coll M, Brión M, Arena V, Iglesias A, et al. Genetic variants of uncertain significance: How to match scientific rigour and standard of proof in sudden cardiac

- death? *Legal Medicine* [Internet]. 2020. [citado 14 junio 2023]; 45, 101712. doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101712. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1344622320300468>
3. Fan L, Yin P, Xu Z. The genetic basis of sudden death in young people—Cardiac and non-cardiac. *Gene* [Internet]. 2022. [citado 14 junio 2023]; 810, 146067. doi.org/10.1016/j.gene.2021.146067. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111921006624>
4. Kelly KL, Lin PT, Basso C, Bois M, Buja LM, Cohle SD, et al. Sudden cardiac death in the young: A consensus statement on recommended practices for cardiac examination by pathologists from the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular pathology* [Internet]. 2023. [citado 14 junio 2023]; 63, 107497. doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107497. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054880722000904>
5. Magi S, Lariccia V, Maiolino M, Amoroso S, Gratteri S. Sudden cardiac death: focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies. *J Biomed Sci*. [Internet]. 2017. [citado 14 junio 2023]; 15;24(1):56. doi.org/10.1186/s12929-017-0364-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810874/>
6. Munkel Ramírez L; Durón González R, Bolaños Morera P. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023]; vol.35, pp.65-74. Disponible: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100065
7. Heathfield LJ, Martin LJ, Ramesar R. A Systematic Review of Molecular Autopsy Studies in Sudden Infant Death Cases. *J Pediatr Genet*. [Internet]. 2018. [citado 14 junio 2023]; 7(4):143-149. doi.org/10.1055/s-0038-1668079. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430032/>
8. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *Journal of arrhythmia* [Internet]. 2016. [citado 14 junio 2023]; 32(5), 359-365. doi.org/10.1016/j.joa.2015.09.010. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1880427615001362>
9. Deignan JL, De Castro M, Horner VL, Johnston T, Macaya D, Maleszewski JJ, et al. Points to consider in the practice of postmortem genetic testing: A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* [Internet]. 2023. [citado 14 junio 2023]; 25(12):2303-2311. doi.org/10.1038/s41436-023-02303-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/>
10. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Internet] 1977 [citado 14 junio 2023]; 74(12):5463-5467. doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/271968/>
11. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlén M, Nyren P. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem*. [Internet] 1996 [citado 14 junio 2023]; 242(1):84-89. doi.org/10.1006/abio.1996.0432. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8923969/>
12. Morini E, Sangiuolo F, Caporossi D, Novelli G, Amati F. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Frontiers in genetics* [Internet]. 2015. [citado 14 junio 2023]; 6, 55.

- doi.org/10.3389/fgene.2015.00055. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2015.00055/full>
13. Scheiper-Welling S, Körber S, Geisen C, Verhoff MA, Kaufenstein S. Genetic analysis of sudden unexpected death cases: evaluation of library preparation methods to handle heterogeneous sample material. *Forensic Science International* [Internet]. 2021. [citado 14 junio 2023]; 322, 110768. doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110768. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073821000888>
14. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, Dahl M, Weeke PE, LuCamp. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *International journal of legal medicine* [Internet]. 2016. [citado 14 junio 2023]; 130, 91-102. doi.org/10.1007/s00414-015-1261-8. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00414-015-1261-8>
15. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Internal medicine journal* [Internet]. 2019. [citado 14 junio 2023]; 49(7), 826-833. doi.org/10.1111/imj.14359. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.14359>
16. Hellenthal N, Gaertner-Rommel A, Klauke B, Paluszkiwicz L, Stuhr M, Kerner T. Molecular autopsy of sudden unexplained deaths reveals genetic predispositions for cardiac diseases among young forensic cases. *EP Europace* [Internet]. 2017. [citado 14 junio 2023]; 19(11), 1881-1890. doi.org/10.1093/europace/euw247. Disponible en:
<https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1881/2290864>
17. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. [Internet]. 2005, [citado 14 junio 2023]; 2:1277-82. doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.09.008. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360077/>
18. Hertz CL, Ferrero-Miliani L, Frank-Hansen R, Morling N, Bundgaard H. A comparison of genetic findings in sudden cardiac death victims and cardiac patients: the importance of phenotypic classification. *EP Europace* [Internet]. 2015. [citado 14 junio 2023]; 17(3), 350-357. doi.org/10.1093/europace/euu210. Disponible en:
<https://academic.oup.com/europace/article/17/3/350/584796>
19. Fu Y, Eisen HJ. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Current Cardiology Reports* [Internet]. 2018. [citado 14 junio 2023]; 20, 1-7. doi.org/10.1007/s11886-018-1061-0. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-1061-0>
20. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. [Internet]. 2019. [citado 14 junio 2023]; 9 (Suppl 2):S388-S415. doi.org/10.21037/cdt.2019.02.01. Disponible:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837941/>
21. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 14 de junio 2023];141(10):828-842. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983222/>
doi: org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339.

22. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res* [Internet]. 2021 [citado 14 junio 2023];128(10):1533-1553. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983830/> doi: org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
23. Refaat MM, Hotait M, London B. Genetics of sudden cardiac death. *Curr cardiol rep* [Internet]. 2015 [citado 14 junio 2023];17:1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-015-0606-8> doi: org/10.1007/s11886-015-0606-8.
24. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023];138(14):1387-1398. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297972/> doi: org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
25. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ res* [Internet]. 2017 [citado 14 junio 2023]; 121(7):749-770. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059> doi: org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
26. Morales A, Kinnamon DD, Jordan E, Platt J, Vatta M, Dorschner MO, et al. Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy: Refinement of the American College of Medical Genetics and Genomics/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study. *Circ Genom Precis Med* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2023];13(2): e002480. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160020/> doi: org/10.1161/CIRCGEN.119.002480.
27. Hershberger RE, Jordan E. Dilated Cardiomyopathy Overview. En: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2007. [citado 14 de junio 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301486/>
28. Chen SN, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. [Internet]. 2021 [citado 14 de junio 2023];36(3):288-294. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8272929/> doi: org/10.1097/HCO.0000000000000845.
29. Paldino A, De Angelis G, Merlo M, Gigli M, Dal Ferro M, Severini GM, et al. Genetics of dilated cardiomyopathy: clinical implications. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023]; 20(83): 1-13. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-1030-7> doi:org/10.1007/s11886-018-1030-7
30. Sayed A, Pal S, Poplawska M, Aronow WS, Frishman WH, Fuisz A, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Diagnosis. *Cardiol Rev* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2023];28(6):319-324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032135/> doi: org/10.1097/CRD.0000000000000292.
31. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol*. [Internet]. 2008 [citado 14 junio 2023]; 102(9):1252-1257. Disponible en: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(08\)01164-8/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(08)01164-8/fulltext)

- doi: [org/10.1016/j.amjcard.2008.06.054](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.054).
32. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. [Internet]. 2015 [citado 14 de junio 2023];36(21):1290-1296. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765769/> doi: [org/10.1093/eurheartj/ehv063](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv063).
33. García-Elias A, Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023];19(3):692. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/692> doi: [org/10.3390/ijms19030692](https://doi.org/10.3390/ijms19030692)
34. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. [Internet]. 2005 [citado 14 de junio 2023];2(5):507-517. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840476/> doi: [org/10.1016/j.hrthm.2005.01.020](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.01.020).
35. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2019 [citado 14 junio 2023];28(1):22-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1443950618319152> doi: [org/10.1016/j.hlc.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007). Disponible en:
36. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 [citado 14 de junio 2023];20(6):1391-1396. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979290253J?via%3Dihub>
37. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2019 [citado 14 de junio 2023];28(1):6-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482683/> doi: [org/10.1016/j.hlc.2018.08.026](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026).
38. Chugh SS, Senashova O, Watts A, Tran PT, Zhou Z, Gong Q, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 [citado 14 julio 2023];43(9):1625-1629. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120823/> doi: [org/10.1016/j.jacc.2003.11.052](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.052)
39. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD. Molecular diagnosis of the inherited long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med*. [Internet]. 1999 [citado 14 junio 2023];341(15):1121-1125. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10511610/> doi: [org/10.1056/NEJM199910073411504](https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411504).
40. DiPaolo M, Luchini D, Bloise R, Priori SG. Postmortem Molecular Analysis in Victims of Sudden Unexplained Death. *Am J Forensic Med Pathol*. [Internet]. 2004. [citado 14 junio 2023]; 25(2):182-184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166777/> doi: [org/10.1097/01.paf.0000127406.20447.8a](https://doi.org/10.1097/01.paf.0000127406.20447.8a).
41. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2023];17(6): 333-351. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrg.2016.49> doi: [org/10.1038/nrg.2016.49](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49).

42. Bagnall RD, Das K J, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm* [Internet]. 2014 [citado 14 junio 2023];11(4):655-662. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440382/> doi: org/10.1016/j.hrthm.2014.01.017
43. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2023];374:2441–2452. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27332903/> doi: org/10.1056/NEJMoa1510687
44. Buscemi L, Alessandrini F, Perna G, Tagliabracci A. Next-Generation Sequencing of 68 Genes in Sudden Unexplained Death of Young Individuals in Forensics. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser* [Internet]. 2015 [citado 14 junio 2023];5: e138–e140. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187517681530086X> doi: org/10.1016/j.fsigss.2015.09.056
45. Farrugia A, Keyser C, Hollard C, Raul JS, Muller J, Ludes B. Targeted next generation sequencing application in cardiac channelopathies: Analysis of a cohort of autopsy-negative sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2015 [citado 14 junio 2023];254:5-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164358/> doi: org/10.1016/j.forsciint.2015.06.023.
46. Anderson JH, Tester DJ, Will ML, Ackerman MJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertion-Related Sudden Unexplained Death in the Young. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2016 [citado 14 de junio 2023];9(3):259-265. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114410/> doi: org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001370.
47. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, et al. Postmortem Genetic Analysis of Sudden Unexplained Death Syndrome under 50 Years of Age: A next-Generation Sequencing Study. *Heart Rhythm* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2023];13(7):1544–1551. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005929/> doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.038
48. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, et al. Exome analysis in 34 sudden unexplained death (SUD) victims mainly identified variants in channelopathy-associated genes. *Int J Legal Med* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023];132(4):1057-1065. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350269/> doi.org/10.1007/s00414-018-1775-y.
49. Campuzano O, Beltramo P, Fernández A, Iglesias A, García L, Allegue C, et al. Molecular Autopsy in a Cohort of Infants Died Suddenly at Rest. *Forensic Sci Int Genet* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023];37:54–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086531/> doi.org/10.1016/j.fsigen.2018.07.023.
50. Ripoll-Vera T, Pérez Luengo C, Borondo Alcázar JC, García Ruiz AB, Sánchez Del Valle N, Barceló Martín B et al. Sudden cardiac death in persons aged 50 years or younger: diagnostic yield of a regional molecular autopsy program using massive sequencing. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 14 de junio 2023];74(5):402-413. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917565/> doi: org/10.1016/j.rec.2020.03.030.
51. Fadoni J, Santos A, Cainé L. Post-mortem genetic investigation in sudden cardiac death victims: complete exon sequencing of forty genes using next-generation sequencing. *Int J Legal Med*. [Internet] 2022 [citado 14 junio 2023];136(2):483-491.

- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34984526/> doi: org/10.1007/s00414-021-02765-y.
52. Girolami F, Spinelli V, Maurizi N, Focardi M, Nesi G, Maio V, et al. Genetic characterization of juvenile sudden cardiac arrest and death in Tuscany: The ToRSADE registry. *Front Cardiovasc Med.* [Internet]. 2022 [citado 14 de junio 2023]; 9:1080608. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588553/> doi:org/10.3389/fcvm.2022.1080608.
53. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules.* [Internet]. 2019 [citado 14 junio 2023];9(12):878. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888115/> doi: org/10.3390/biom9120878.
54. Schwartz PJ, Crotti L, George AL Jr. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J.* [Internet]. 2018 [citado 14 junio 2023];39(44):3925-3931. Disponible: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/44/3925/5094987> doi: org/10.1093/eurheartj/ehy502.
56. Vatta M, Spoonamore KG. Use of genetic testing to identify sudden cardiac death syndromes. *Trends in cardiovascular medicine* [Internet]. 2015 [citado 14 junio 2023]; 25(8):738-748. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173815000808> doi: org/10.1016/j.tcm.2015.03.007.
57. Campuzano O, Allegue C, Brugada R. Genética de la muerte súbita inexplicada. *Med Clin (Barc).* [Internet]. 2014 [citado 14 junio 2023];142(6):265-269. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775313004910> doi: org/10.1016/j.medcli.2013.06.015.
58. Barretta F, Mirra B, Monda E, Caiazza M, Lombardo B, Tinto N et al. The Hidden Fragility in the Heart of the Athletes: A Review of Genetic Biomarkers. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2023];21(18):6682. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6682> doi: org/10.3390/ijms21186682.
59. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Ayme S. Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat* [Internet]. 2012 [citado 14 de junio 2023];33(5):803-808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422702/> doi: org/10.1002/humu.22078.
60. Boschi B, Giotti I, Pelo E, Ricci U. Study by next generation sequencing of sudden cardiac death (SCD). *Forensic Science International: Genet Suppl Ser.* [Internet]. 2019. [citado 14 junio 2023];7(1):158-160. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875176819301180> doi: org/10.1016/j.fsigs.2019.09.062
61. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster, J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* [Internet]. 2015 [citado 14 junio 2023];17(5):405-424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/> doi: 10.1038/gim.2015.30.
62. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of

constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2023];22(2):245-257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690835/> doi: org/10.1038/s41436-019-0686-8.

63. Scheiper-Welling S, Tabunscik M, Gross TE, Jenewein T, Beckmann BM, Niess C, et al. Variant interpretation in molecular autopsy: a useful dilemma. *Intl leg Med* [Internet]. 2022. [citado 14 junio 2023]; 136(2):475-482. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00414-021-02764-z> doi: org/10.1007/s00414-021-02764-z.

64. Ariza JA, Rocha AHM, Pérez RC, Bermúdez-Santana CI. Next-generation sequencing of postmortem molecular markers to support for medicolegal autopsy. *Forensic Sci Int Rep* [Internet]. 2022 [citado 14 junio 2023];6:100300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665910722000469> doi: org/10.1016/j.fsir.2022.100300.

65. Salfati EL, Spencer EG, Topol SE, Muse ED, Rueda M, Lucas JR, et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome med* [Internet]. 2019 [citado 14 junio 2023];11(1):1-8. Disponible en: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-019-0702-2> doi: org/10.1186/s13073-019-0702-2.

66. Jiménez-Jáimez J, Martínez VA, Fernández MJ, Jiménez FB, Perin F, Ramírez JMO, et al. Diagnóstico clínico y genético de la muerte súbita cardiaca de origen no isquémico. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 14 junio 2023];70(10):808-816. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893217300817> Doi: org/10.1016/j.recesp.2017.01.010

ANEXO 1. Cuadro 2. Genes de interés en la investigación de MS

Gen	Locus	OMIM ID	Proteína	MS	Fenotipo	Herencia	Referencia. sobre MS
?	14q23-q24 (locusmD14S42)		?	Cardíaca	CAVD		Ref. 5
?	10p12-p14		?	Cardíaca	CAVD		Ref. 5
?	7p22-p14		?	Cardíaca	TVPC		Ref. 5
ABCC8	11p15.1	600509	ATP Binding Cassette, Subfamilia C, Miembro 8 / SUR 1	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
ABCC9	12p12	601439	ATP Binding Cassette, Subfamilia C, Miembro 9 / SUR 2	Cardíaca	SB CMD	AD	Ref. 21, 33, 59 Ref. 28, 59
ABLIM1	10q25.3	602330	Limatin (proteína LIM de unión a actina)	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
ACTC1	15q14	102540	α -actina cardíaca	Cardíaca	CMD CMH, CR CMH CAVD	AD	Ref. 28, 59 Ref. 3 Ref. 59 Ref. 59
ACTN2	1q43	102573	α -actinina 2	Cardíaca	CMH CMD SQTC	AD AD AD	Ref. 3, 59 Ref. 28, 59 Ref. 58
AKAP9	7q21-q22	604001	Proteína 9 de anclaje de PKA	Cardíaca	SQTL		Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 59
ALK1	12q13.13	601284	Quinasa 1 de activina similar-receptor	No Cardíaca	Telangiectasia hemorrágica hereditaria		Ref. 3
ALMS1	2p13.1	606844	ALMS1 (proteína asociada al centrosoma y cuerpo basal)	Cardíaca	CMD	AR	Ref. 59
ANGPTL4	19p13.2	605910	Proteína 4 del tipo angiopoyetina	Cardíaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
ANK2	4q25-q26	106410	Anquirina-2 / Anquirina-B	Cardíaca	SQTL SQTC TVPC	AD AD AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 59 Ref. 58 Ref. 23, 59
ANK3	10q21.2	600465	Anquirina-3	Cardíaca	SB CMH	AD AD	Ref. 59 Ref. 3
ANKRD1	10q23.31	609599	Proteína 1 que contiene el dominio de repetición de anquirina	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
ANO5	11p14.3	608662	Anoctamina 5	Cardíaca	CMD	AR	Ref. 59
ANXA11	10q22.3	602572	Anexina A11	Cardíaca	CR		Ref. 3
APOA1	11q23.3	107680	Apolipoproteína A-I	Cardíaca	CR	AD principalmente	Ref. 3
APOA5	11q23.3	606368	Apolipoproteína A-V	Cardíaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
APOC3	11q23.3	107720	Apolipoproteína C-III	Cardíaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
AQP1	7p14.3	107776	Acuaporina-1	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
ASGR1	17p13.1	108360	Receptor de asialoglicoproteína 1	Cardíaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
ATP13A3	3q29	610232	ATPasa 13A3	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
BAG3	10q26.11	603883	Cochaperona BAG3	Cardíaca	CMD CMH	AD AD	Ref. 59 Ref. 59
BMPR2	2q33.1-q33.2	600799	Receptor 2 de proteínas morfogénicas de hueso	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
BTNL2	6p21.32	606000	Proteína 2 similar a la butirofilina	Cardíaca	CR SB		Ref. 3 Ref. 23, 33, 59
CACNA1C	12p13.33	114205 / 611875	Subunidad alfa 1C del canal de calcio, dependiente de voltaje, tipo L	Cardíaca	SQTC, SB SQTC SQTL	AD	Ref. 3, 58 Ref. 5, 23, 33, 58 Ref. 5, 23, 33, 59 Ref. 23, 33, 58, 59
CACNA2D1	7q21.11	114204	subunidad alfa-2/delta-1 del canal de calcio dependiente de voltaje, tipo L	Cardíaca	SB SQTC	AD	Ref. 23, 33, 59 Ref. 5, 33, 58
CACNB2 / CACNB2B	10p12.33	611876	Subunidad β 2 del canal de calcio dependiente de voltaje, tipo L	Cardíaca	SQTC SQTC, SB SB	AD	Ref. 5, 23, 33 Ref. 3, 58 Ref. 23, 33, 59
CALM1	14q32.11	114180	Calmodulina 1	Cardíaca	SQTL TVPC	AD AD	Ref. 3, 5, 33, 35, 59 Ref. 5, 23, 33, 58, 59
CALM2	2p21.1-p21.3	114182	Calmodulina 2	Cardíaca	SQTL TVPC	AD AD	Ref. 3, 5, 33, 35, 59 Ref. 33, 59
CALM3	19q13.2-q13.3	114183	Calmodulina 3	Cardíaca	SQTL TVPC	AD AD	Ref. 5, 33, 35, 59 Ref. 33, 59
CALR3		611414	Calreticulina 3	Cardíaca	CMD CMH	AD AD	Ref. 59 Ref. 59
CASQ2	1p13.3-p11	114251	Calsecuestrina 2	Cardíaca	TVPC CMD CMH	AR AD AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 58, 59 Ref. 59 Ref. 3
CAV3	3p25	601253	Caveolina 3	Cardíaca	SQTL SQTC CMD CMH	AD AD AD AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 59 Ref. 58 Ref. 59 Ref. 3, 59
CDH2	18q12.1	114020	Cadherina-2 / Cadherina-N	Cardíaca	CAVD		Ref. 59
CLASP2	3p22.3	605853	Proteína 2 asociada al enlazador citoplasmático	Cardíaca	SB		Ref. 23
CRYAB	11q23.1	123590	Cadena β de la α -cristalina	Cardíaca	CMH CMD CMH	AD AD AD	Ref. 59 Ref. 27, 59 Ref. 3, 59
CSRP3	11p15.1	600824	Proteína 3 rica en cisteína y glicina / Proteína LIM cardíaca (CLP) / Proteína LIM muscular (MLP)	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
CTF1	16p11.2	600435	Cardiotropina 1	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
CTNNA3	10q21.3	607667	α -T-catenina / Catenina α 3	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
DAG1	3p21.31	128239	Distroglicano alfa / Distroglicano 1	Cardíaca	CMD	AR	Ref. 59
DEPTOR	8q24.12	612974	Proteína 6 que contiene dominio DEP / Proteína que interactúa con mTOR que contiene dominio DEP	No Cardíaca	MSI EN EPILEPSIA		Ref. 3

ANEXO 1. Cuadro 2. Genes de interés en la investigación de MS..... Continuación

DES	2q35	125660	Desmina	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CMH	AD	Ref. 59
					CR	AD	Ref. 59
DMD	Xp21.2-p21.1	300377	Distrofina	Cardíaca	CMD	XLR	Ref. 28, 59
DMPK	19q13.32	605377	Protein-quinasa DM1	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
DOLK	9q34.11	610746	Dolicoi quinasa	Cardíaca	CMD	AR	Ref. 59
DPPX	7q36.2	126141	Proteína 6 simil dipeptidil-peptidasa	Cardíaca	SB		Ref. 23
DSC2	18q12.1	125645	Desmogleína 2	Cardíaca	CAVD	AD principalmente / AR	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 59
DSG2	18q12.1	125671	Desmogleína-2	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
DSP / DSP1	6q24	125647	Desmoplaquina	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 3, 28, 59
DTNA	18q12.1	601239	α -distrobrevina	Cardíaca	CMD	AD/AR	Ref. 59
					CAVD	AD/AR	Ref. 59
EMD	Xq28	300384	Emerina	Cardíaca	CMD	XLR	Ref. 28, 59
ENG	9q34.11	131195	Endoglina	No Cardíaca	Telangiectasia hemorrágica hereditaria		Ref. 3
EYA4	6q23	603550	Homologo 4 de ojos ausentes / Coactivador transcripcional y fosfatasa 4 de ELLA	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
FGF12	3q28-q29	601513	Factor de crecimiento de fibroblastos 12	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 59
FHL1	Xq26.3	300163	Proteína 1 de cuatro y medio dominios LIM	Cardíaca	CMD	XLD/XLR	Ref. 59
					CMH	XLD/XLR	Ref. 3, 59
FHL2	2q12.2	602633	Proteína 2 de cuatro y medio dominios LIM	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
					CAVD	AD	Ref. 59
FLNC	7p32.1	102565	Filamina C	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
					CMH	AD	Ref. 59
					CR	AD	Ref. 59
GATAD1	7q21.2	614518	Proteína 1 con dominio de dedo de zinc GATA	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
GCK	7p13	138079	Glucocinasa	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
GDF2	10q11.22	605120	Factor de diferenciación de crecimiento 2	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
GLA	Xq22.1	300644	α -Galactosidase	Cardíaca	CMD	XLR	Ref. 59
					CMH		Ref. 59
GLUD1	10q23.2	138130	Glutamate Deshidrogenasa 1	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
GPD1L / GPD1-L	3p22.3	611777	Proteína 1 simil Glicerol-3-Fosfato Deshidrogenasa	Cardíaca	SB	AD	Ref. 3, 23, 33, 58, 59
HADH	4q25	601609	Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
HCN4	15q24.1	613123	Canal dependiente de nucleótidos cíclicos activado por hiperpolarización 4	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 58, 59
HEY2	6q22.31	604674	Proteína 2 con motivo YRPW asociada a HES	Cardíaca	SB	AD	Ref. 33, 59
HFE	6p22.2	613609	Regulador Homeostático de Hierro	Cardíaca	CR		Ref. 3
HNF4A	20q13.12	600281	Factor nuclear 4 alfa de hepatocito	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
ILK	11p15.4	602366	Quinasa asociada a integrina	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH		Ref. 59
IRX5	16q12.2	606195	Proteína 5 de homeodominio de clase Iroquois / Proteína homeobox 5 de Iroquois	Cardíaca	SB		Ref. 23
JPH2	20q13.12	605267	Juntofilina 2	Cardíaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
JUP	17q21	173325	Placoglobina de unión	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
KCNA1	12p13.32	176260	Canales de potasio dependientes de voltaje, Subfamilia A, miembro 1	No Cardíaca	MSI EN EPILEPSIA		Ref. 3
KCNAB2	1p36.31	601142	Subunidad β 2 del canal de potasio dependiente de voltaje	Cardíaca	SB		Ref. 33
KCND2	7q31.31	605410	Subunidad α del canal de potasio dependiente de voltaje	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 59
KCND3	1p13.2	616399	Canal de potasio dependiente de voltaje, Subfamilia D, miembro 3	Cardíaca	SB	AD	Ref. 3, 23, 33, 58, 59
KCNE1	21p22.1-p22.2	176261	Canal de potasio dependiente de voltaje, Subfamilia E, miembro 1	Cardíaca	SQTL	AD/AR	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 58, 59
KCNE2	21p22.1-p22.2	603796	MiRP1 / Subunidad β 2 del canal de potasio dependiente de voltaje, Subfamilia E	Cardíaca	SQTL	AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 58, 59
KCNE3	11q13-q14	613119	MiRP2 / Subunidad β del canal de potasio dependiente de voltaje, Subfamilia E	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23 Ref. 59 Ref. 3 Ref. 59 Ref. 33
KCNE5	Xq22.3	300328	MiRP4 / Peptido 4 relacionado a minK (Subunidad β del canal de potasio dependiente de voltaje, Subfamilia E)	Cardíaca	SB	XLD	Ref. 23, 33, 58, 59
KCNH2 / HERG	7q35-36	152427	hERG Kv11.1 / Subunidad α de canal de potasio, Subfamilia H, miembro 2	Cardíaca	SQTL	AD	Ref. 5, 23, 33, 35, 58, 59
					SB	AD	Ref. 23, 33, 59

ANEXO 1. Cuadro 2. Genes de interés en la investigación de MS..... Continuación

KCNH2 / HERG	7q35-36	152427	hERG Kv11.1 / Subunidad α de canal de potasio, Subfamilia H, miembro 2	Cardiaca	SQTL	AD	Ref. 5, 23, 33, 35, 58, 59
					SB	AD	Ref. 23, 33, 59
					SQTC	AD	Ref. 5, 33, 59
				Cardiaca / No Cardiaca	SQTL, SQTC, MSI EN EPILEPSIA	AD	Ref. 3
KCNJ11	11p15.1	600937	Canal de rectificación interna de potasio Subfamilia J Miembro 11	No Cardiaca	Hipoglucemia hiperinsulinemica		Ref. 3
KCNJ2	17q23.1-q24.2	600681	Canal de rectificación interna de potasio Subfamilia J Miembro 2	Cardiaca	SQTL	AD/AR	Ref. 5, 23, 33, 35, 59
					SQTC		Ref. 3, 5, 23, 33
					TVPC	AD / AR	Ref. 23, 59
KCNJ5	11q24.3	600734	Canal de rectificación interna de potasio Subfamilia J Miembro 5	Cardiaca	SQTL	AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 58, 59
KCNJ8	12p12.1	600935	Canal de rectificación interna de potasio Subfamilia J Miembro 8	Cardiaca	SB	AD	Ref. 3, 23, 33, 58, 59
KCNQ1 / KVLQT1	11p15.5	607542	Subunidad α del canal de potasio dependiente de voltaje Subfamilia Q, miembro 1	Cardiaca	SQTL	AD/AR	Ref. 5, 23, 33, 35, 58, 59
				Cardiaca / No Cardiaca	SQTL, SQTC, MSI EN EPILEPSIA	AD principalmente	Ref. 5, 23, 33
KCNQ2	20q13.33	602235	Subunidad α del canal de potasio dependiente de voltaje Subfamilia Q, miembro 2	Cardiaca	SQTL	AD	Ref. 59
LAMA2	6q22.33	156225	Laminina α 2	Cardiaca	CMD	AR	Ref. 59
LAMA4	6q21	600133	Laminina α 4	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
LAMP2	Xq24	309060	Proteína de membrana 2 asociada a lisosoma	Cardiaca	CMD	XLR	Ref. 59
					CMH	XLR	Ref. 59
					CR	XLR	Ref. 59
LBD3	10q22	605906	Cypher / ZASP / Proteína 3 de unión a dominio LIM	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
					CMH	AD	Ref. 3, 59
					CAVD	AD	Ref. 59
LDLR	19p13.2	606945	Receptor LDL	Cardiaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
LMNA	1p1-1q1	150330	Lamin A/C	Cardiaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CR	AD	Ref. 67
LPA	6q25.3-q26	152200	Lipoproteína (A)	Cardiaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
LPL	8p21.3	609708	Lipoprotein lipasa	Cardiaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3
LRRC10	12q15	610846	Proteína 10 conteniendo repetición rica en leucina	Cardiaca	SB	AD	Ref. 59
MYBPC3	11p11	600958	Proteína C de unión a miosina	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CR	AD	Ref. 59
					CAVD	AD	Ref. 59
MYH6	14q12	160710	Cadena pesada α de la miosina	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
MYH7	14q12	160760	Cadena pesada β de la miosina	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 3, 28, 59
					CMH	AD	Ref. 59
					CAVD	AD	Ref. 59
					CR	AD	Ref. 59
					CMH, CMD, CR	AD principalmente	Ref. 3
MYL2	12q24.11	160781	Cadena ligera 2 de la miosina	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 59
MYL3	3p21.31	160790	Badena ligera 3 de la miosina	Cardiaca	CMH	AD/AR	Ref. 3, 59
					CMD	AD/AR	Ref. 59
MYLK2	20q11.21	606566	Quinasa 2 de cadena ligera de miosina	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
MYOZ1	10q22.2	605603	Miozenina 1	Cardiaca	CMD	AD/AR	Ref. 59
					CMH	AD/AR	Ref. 59
MYOZ2	4q26	605602	Miozenina 2	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 59
MYPN	10q21.3	608517	Miopadadina	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 3, 59
					CMH	AD	Ref. 59
NEBL	10p12.31	605491	Nebulette	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
NEXN	1p31.1	613121	Nexilina	Cardiaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
NKX2-5	5q34	600584	NK2 homeobox 5	Cardiaca	CMD	AD	Ref. 59
NOS1AP	1q23.3	605551	Proteína adaptadora de Oxido Nitrico Sintasa	Cardiaca	SQTL		Ref. 3
PCSK9	1p32.3	607786	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	Cardiaca	Enfermedad isquémica cardíaca		Ref. 3

ANEXO 1. Cuadro 2. Genes de interés en la investigación de MS..... Continuación

PDLIM1	10q23.33	605900	Proteína 1 de dominio PDZ y LIM	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
PDLIM3	4q35.1	605889	Proteína 3 de dominio PDZ y LIM	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
PDLIM4	5q31.1	603422	Proteína 4 de dominio PDZ y LIM	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
PHOX2B	4p13	603851	Homeobox 2b de tipo emparejado	No Cardíaca	SHCG		Ref. 3
PKP2	12p11	602861	Placofilina 2	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5
					SB	AD	Ref. 23, 33, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CAVD	AD	Ref. 59
PLN	6q22	172405	Fosfolambano / PLB	Cardíaca	CAVD		Ref. 5
					CMH, CAVD	AD principalmente	Ref. 3
					CMH	AD	Ref. 59
					CMD	AR	Ref. 28, 59
					CAVD	AR	Ref. 59
PRDM16	1p36.32	605557	Proteína 16 conteniendo dominio PR	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
PRKAG2	7q36.1	602743	Proteína Quinasa, AMP-activada, Subunidad γ 2 no catalítica	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
PSEN1	14q24.2	104311	Presenilina 1	Cardíaca	CMH	AD	Ref. 59
PSEN2	1q42.13	600759	Presenilina 2	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
PTPN11	12q24.13	176876	Proteína-tirosina fosfatasa 1D	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
PXDNL	8q11.22-q11.23	615904	Proteína simil peroxidasa	Cardíaca	SB		Ref. 23
RAB23	6p12.1-p11.2	606144	RAB23, miembro de la familia RAS de oncogenes	Cardíaca	CR		Ref. 3
RANGRF	17p13.1	607954	Factor liberador de nucleótido de guanina RAN / MOG1	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 58, 59
RBM20	10q25-26	613171	Proteína 20 de unión a ARN	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 3, 28, 59
RIT1	1q22	609591	Proteína 1 simil Ras sin motivo CAAX	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
RZR2	1q42.1-q43	180902	Receptor de Rianodina 2	Cardíaca	CAVD		Ref. 5
					CAVD, TVPC	AD principalmente	Ref. 3
					TVPC	AD	Ref. 5, 23, 33, 59
					CMD	AD	Ref. 59
					SQTL	AD	Ref. 33, 59
SCN10A	3p22.2	604427	Subunidad α del canal de sodio dependiente de sodio Na _v 1.8	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 59
SCN1A	2q24.3	182389	Subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 1	No Cardíaca	MSI EN EPILEPSIA		Ref. 3
SCN1B	19q13.1	600235 / 612838	Subunidad β del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 1	Cardíaca	SB	AD	Ref. 3, 23, 33, 59
					SQTL	AD	Ref. 33, 59
SCN2A	2q24.3	182390	Subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 2	No Cardíaca	MSI EN EPILEPSIA		Ref. 3
SCN2B	11q23.3	601327	Subunidad β del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 2	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 58, 59
SCN3B	11q24.1	613120	Subunidad β del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 3	Cardíaca	SB	AD	Ref. 3, 23, 33, 58, 59
SCN4B	11q23.3	608256	Subunidad β del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 4	Cardíaca	SQTL	AD	Ref. 3, 5, 23, 33, 35, 58, 59
SCN5A	3p21-p24	600163 / 601144	Subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje tipo 5	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 59
					CAVD	AD	Ref. 5, 59
					SQTL	AD	Ref. 5, 23, 33, 35, 59
					CMD	AD	Ref. 23, 59
Cardíaca / No Cardíaca			CMD, MSI EN EPILEPSIA			Ref. 3	
SEMA3A	7q21.11	603961	Semaforina 3A	Cardíaca	SB	AD	Ref. 33, 59
SGCA	17q12	600119	α -Sarcoglicano	Cardíaca	CMD		Ref. 28
SGCB	4q12		β -Sarcoglicano	Cardíaca	CMD		Ref. 27
SGCD	5q33	601411	δ -Sarcoglycan	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 28, 59
SGCG	13q12	600900	γ -Sarcoglycan	Cardíaca	CMD		Ref. 28

ANEXO 1. Cuadro 2. Genes de interés en la investigación de MS..... Continuación

SLC16A1	1p13.2	600682	Transportador de solutos Familia 16 Miembro 1	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
SLC22A5	5q31.1	603377	Transportador de solutos Familia 22 Miembro 5	Cardíaca	CMD	AR	Ref. 59
SLMAP	3p14.3	602701	Proteína asociada a sarcolema	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 58, 59
SMAD1	17p11.2	615886	Miembro 1 de la Familia SMAD	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
SMAD4	18q21.2	600993	Miembro 4 de la Familia SMAD	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
SMAD9	13q13.3	603295	Miembro 9 de la Familia SMAD	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
SNT1 (FRS2)	12q15	607743	Sustrato 2 del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos	Cardíaca	SQTL		Ref. 3
SNTA1	20q11.2	601017	α 1-Sintrofina	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					SQTL	AD	Ref. 5, 23, 33, 35, 59
SOS1	2p22.1	182530	SOS / Factor 1 de intercambio de nucleótido de guanina de Ras	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
SOX17	8q11.23	610928	SRX-box 17	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
SUN1	7p22.3	607723	Proteína 1 conteniendo dominios SAD1 y UNC84	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
SUN2	5p15.31	613569	Proteína 2 conteniendo dominios SAD1 y UNC84	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
SYNE1	6q25.2	608441	Nesprina 1 / Proteína 1 de la envoltura nuclear sináptica	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
SYNE2	14q23.2	608442	Nesprina 2 / Proteína 2 de la envoltura nuclear sináptica	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
TAZ	Xq28	300394	Tafazzina	Cardíaca	CMD	XLR	Ref. 28, 59
TBX4	17q23.2	601719	T-box 4	No Cardíaca	HAP		Ref. 3
TBX5	12q24.21	601620	T-box 5	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD/AR	Ref. 3, 59
TCAP	17q12	604488	Teletonina / Tapa de titina	Cardíaca	CR	AD/AR	Ref. 59
					CMD	AD/AR	Ref. 28, 59
TCF21	6q23.2	603306	Epicardina / Factor de transcripción 21	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
TECRL	4q13.1	617242	Proteína simil trans-2,3-enoil-CoA reductasa	Cardíaca	TVPC		Ref. 33
TGFB3 / TGF β 3 / TGF- β 3	14q24.3	190230	TGF β 3	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3
					CAVD	AD	Ref. 59
					CMD	AD	Ref. 59
					CAVD		Ref. 5
TGF β 1	19q13.2	190180	TGF β 1	No Cardíaca	Telangiectasia hemorrágica hereditaria		Ref. 3
TMEM43	3p25.1	612048	Proteína transmembrana 43	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3, 5, 59
					CMD	AD	Ref. 59
TMEM70	8q21.11	612418	Proteína transmembrana 70	Cardíaca	CMH	AR	Ref. 67
TMPO	12q23.1	188380	Timopoyetina	Cardíaca	CMD	AD	Ref. 59
TNNC1	3p21	191040	Troponina C cardíaca	Cardíaca	CMH	AD	Ref. 3, 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CR	AD	Ref. 67
TNNI3	19q13	191044	Troponina I cardíaca	Cardíaca	CMH, CR	AD principalmente	Ref. 3
					CMH	AD	Ref. 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CMH	AD	Ref. 59
TNNT2	1q32	191045	Troponina T cardíaca	Cardíaca	CMH, CR, CMD	AD principalmente	Ref. 3
					CR	AD	Ref. 59
					CAVD	AD	Ref. 67
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CR	AD	Ref. 59
TPM1	15q22	191010	α -tropomiosina	Cardíaca	CMH, CMD, CR		Ref. 3
					CMH	AD	Ref. 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59
TRDN	6q22.31	603283	Triadina	Cardíaca	TVPC	AR	Ref. 5, 23, 33, 59
					SQTL	AR	Ref. 5, 33, 35, 59
TRIM63	1p36.11	606131	Ubiquitina-proteína ligasa E3 / MuRF1	Cardíaca	CMH		Ref. 3
TRMP4	19q13.33	606936	Receptor potencial transiente M4	Cardíaca	SB	AD	Ref. 23, 33, 58, 59
					SQTL		Ref. 33
TTN	2q24	188840	Titina	Cardíaca	CAVD		Ref. 5, 59
					CMH, CAVD, CMD	AD principalmente	Ref. 3
					CMD	AD	Ref. 28, 59
					CMH	AD	Ref. 59
TTR	18q12.1	176300	Transtirretina	Cardíaca	CR	AD principalmente	Ref. 3
					CMD	AD	Ref. 59
					CMH	AD	Ref. 59
UCP2	11q13.4	601693	Proteína desacoplante 2	No Cardíaca	Hipoglucemia hiperinsulinémica		Ref. 3
VCL	10q23	193065	Vinculina	Cardíaca	CAVD	AD principalmente	Ref. 3
					CMH	AD	Ref. 59
					CMD	AD	Ref. 28, 59

FENOTIPOS: CAVD, cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho; SB, Síndrome de Brugada; SHCG, Síndrome de Hipoventilación Central Congénita; TVPC, Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica; CR, Cardiomiopatía Restrictiva; CMD, Cardiomiopatía Dilatada; CMH, Cardiomiopatía Hipertrofica; SQTL, Síndrome QT largo; HAP, Hipertensión Arterial Pulmonar; SQT, Síndrome QT corto.

HERENCIA: AD, Autosómico Dominante; AR, Autosómico Recesivo; XLD, Ligado a Cromosoma X Dominante; XLR, Ligado a Cromosoma X Recesivo.