

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Canalopatías como origen de muerte súbita del lactante en la Comunidad Valenciana.

AUTORA: Martínez Iglesias, Andrea

TUTOR: Jara Fernández, Vicente Ramón

COTUTORA: Jiménez Moreno, María Susana

Departamento: Patología y Cirugía

Área: Medicina Legal y Forense

Curso académico 2022-2023

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	8
2. RESUM.....	10
3. ABSTRACT.....	12
4. INTRODUCCIÓN.....	14
5. OBJETIVOS.....	15
Objetivo principal.....	15
Objetivos específicos.....	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
7. MARCO TEÓRICO.....	16
7.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	16
7.2 PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO.....	26
7.3 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA POR MUTACIONES CARDÍACAS.....	28
7.4 CANALOPATÍAS Y MSL.....	30
7.4.1 Síndrome de QT largo (SQTL).....	31
7.4.2 Síndrome de QT corto (SQTC).....	32
7.4.3 Síndrome de Brugada (SB).....	33
7.4.4 Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP).....	34
8. DISCUSIÓN.....	39
9. CONCLUSIONES.....	41
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
11. ANEXOS Y TABLAS.....	46
ANEXO 1 – DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA; METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	46
ANEXO 2 – TABLA DE CALIDAD DE LAS REVISTAS DONDE SE PUBLICARON LOS ARTÍCULOS ESCOGIDOS.....	47
ANEXO 3 – CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE.....	48

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, gracias a mis tutores por su disponibilidad, tiempo y ayuda incesable. Especialmente Vicente, agradezco tu conocimiento y bondad. Ojalá podamos seguir trabajando en equipo, ha sido un auténtico placer.

En segundo lugar, gracias a mi familia y, sobre todo, a quienes ya no están. Sé que estáis orgullosos del largo camino. Vuestras manos de apoyo forman parte de él.

En tercer lugar, gracias a mis amigas y Emma, sólo vosotras sabéis hacerme sentir en casa.

Por último, gracias a Begoña y Amaya, dos grandes profesionales y fuentes de inspiración en el arte de la medicina. Este TFG ha comenzado con vosotras, y espero haber estado a la altura.



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DAI	Desfibrilador automático implantable
ECG	Electrocardiograma
FRDI	Factores de riesgo de dormir inseguro
MD	Miocardiopatía dilatada
MH	Miocardiopatía hipertrófica
MS	Muerte súbita
MSC	Muerte súbita cardíaca
MSI	Muerte súbita infantil
MSL	Muerte súbita del lactante
MSLE	Muerte súbita del lactante de causa explicada
MSLI	Muerte súbita del lactante de causa inexplicada
SB	Síndrome de Brugada
SMSL	Síndrome de muerte súbita del lactante
SQTC	Síndrome de QT corto
SQTL	Síndrome de QT largo
TVCP	Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita del lactante (MSL) se define como muerte súbita (MS) inesperada, ocurrida en un recién nacido sano o en ausencia de patología grave conocida, a partir de la primera semana y hasta los doce meses de vida, normalmente acontecida durante el sueño. A su vez, el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es considerado como MSL de causa no explicada ya que, tras la investigación del caso, no se encuentra aparente justificación. Debido a la mortalidad y sufrimiento que genera el SMSL en muchas familias, en los últimos años se han creado campañas de concienciación centradas en la mejora de las condiciones de sueño, así como en la importancia del estudio genético en el contexto de las enfermedades cardíacas hereditarias.

OBJETIVOS

Realizar una búsqueda bibliográfica de los artículos publicados para investigar y exponer los casos de muerte súbita que ocurren en menores de un año de edad en las tres provincias de la Comunidad Valenciana, clasificando cada caso según la Clasificación de San Diego, analizando la predisposición genética a SMSL por mutaciones cardíacas, y definiendo las canalopatías arritmogénicas asociadas más mortales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases científicas PubMed, Scopus, Google Scholar y The Cochrane Library utilizando las palabras clave. Tras el empleo de criterios específicos de búsqueda, junto a la elección de los estudios más relevantes para el trabajo, se obtuvo un total de 22 artículos. Finalmente, se añadió un último artículo del año 2011 dada su gran relevancia en la literatura. Añadido a ello, se correlacionaron los artículos con la información recogida en los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de las provincias de Castellón, Valencia y Alicante para la obtención de datos epidemiológicos del 2006 al 2018.

RESULTADOS

Tras el cribado, 22 artículos fueron seleccionados para su inclusión y análisis en la revisión bibliográfica. De estos, 8 artículos fueron estudiados para contextualizar el SMSL en su globalidad, analizar los factores de riesgo, así como los métodos de prevención investigados hasta el momento. A partir de los datos recogidos desde los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de las tres provincias de la Comunidad Valenciana, unido a 3 artículos más, con especial relevancia en aquellos correspondientes a las tesis doctorales, se observó que durante el período comprendido entre 2006 y 2018 se certificaron 138 fallecimientos por MSL en toda la Comunidad Valenciana, siendo 71 casos clasificados como SMSL (5 de Categoría IB y 66 de Categoría II, de los cuales 49 presentaron un factor de riesgo de dormir inseguro (FRDI), según la Clasificación de San Diego). De los 71 casos de SMSL, se diagnosticaron 4 casos de canalopatías: 2 casos de síndrome de Brugada (SB) y 2 casos de síndrome QT largo (SQTL). Se evidenció que la incidencia de SMSL es mayor en las estaciones de invierno y otoño. Además, la provincia con mayor número de casos de MSL fue Valencia. Del mismo modo, 4 de los artículos permitieron definir las mutaciones genéticas asociadas a SMSL, y los 7 artículos restantes fueron empleados para describir las cuatro canalopatías vinculadas a SMSL que se reflejan en el estudio.

CONCLUSIONES

La incidencia de SMSL ha aumentado gradualmente, siendo la edad media de 3 meses, predominando en el sexo masculino y sucediendo en las estaciones de invierno y otoño. Los FRDI más relevantes en el SMSL son el colecho y la posición de decúbito prono. Además, la mutación en el gen del canal de sodio cardíaco (SCN5A) es la más relacionada con el SMSL por canalopatías hereditarias (SQTL3 y SB1).

PALABRAS CLAVE: síndrome de muerte súbita del lactante, SMSL, factores de riesgo, mutación genética, enfermedad cardíaca hereditaria.

2. RESUM

INTRODUCCIÓ

La mort sobtada del lactant (MSL) es defineix com a mort sobtada (MS) inesperada, ocorreguda en un nounat sa o en absència de patologia greu coneguda, a partir de la primera setmana i fins als dotze mesos de vida, normalment esdevinguda durant el son. Alhora, la síndrome de mort sobtada del lactant (SMSL) és considerada com MSL de causa no explicada ja que, després de la investigació del cas, no es troba cap justificació aparent. A causa de la mortalitat i el patiment que genera la SMSL en moltes famílies, en els últims anys s'han creat campanyes de conscienciació centrades en la millora de les condicions del son, així com en la importància de l'estudi genètic en el context de les malalties cardíques hereditàries.

OBJECTIUS

Realitzar una cerca bibliogràfica dels articles publicats per investigar i exposar els casos de mort sobtada que esdevenen en menors d'un any d'edat en les tres províncies de la Comunitat Valenciana, classificant cada cas segons la Classificació de San Diego, analitzant la predisposició genètica a la SMSL per mutacions cardíques, i definint les canalopaties arritmogèniques associades més mortals.

MATERIAL I MÈTODES

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica en les bases de dades PubMed, Scopus, Google Scholar o The Cochrane Library utilitzant les paraules claus. Després de l'ús de criteris específics de cerca, juntament amb l'elecció dels estudis més rellevants pel treball, es va obtenir un total de 22 articles. Finalment, es va afegir un últim article de l'any 2011 donada la seva gran rellevància en la literatura. A més, es van correlacionar els articles amb la informació recollida en els Instituts de Medicina Legal i Ciències Forenses de les províncies de Castelló, València i Alacant per a l'obtenció de dades epidemiològiques del 2006 al 2018.

RESULTATS

A partir del cribratge, 22 articles van ser seleccionats per a la seva inclusió i anàlisi en la revisió bibliogràfica. D'aquests, 7 van ser estudiats per a contextualitzar la SMSL en la seva globalitat, analitzar els factors de risc, així com els mètodes de prevenció investigats fins al moment. A partir de les dades recollides des dels Instituts de Medicina Legal i Ciències Forenses de les tres províncies de la Comunitat Valenciana, juntament amb 3 articles més, amb especial rellevància en aquells corresponents a tesis doctorals, es va observar que durant el període comprès entre el 2006 i el 2018 es van certificar 138 defuncions per MSL en tota la Comunitat Valenciana, sent 71 casos classificats com SMSL (5 de categoria IB i 66 de categoria II, dels quals 49 van presentar un factor de risc de dormir insegur (FRDI), segons la Classificació de San Diego). Dels 71 casos de SMSL, es van diagnosticar 4 casos de canalopaties: 2 casos de síndrome de Brugada (SB) i 2 casos de síndrome de QT llarg (SQTL). Es va evidenciar que la incidència de la SMSL és major en les estacions d'hivern i tardor. A més, la província amb major nombre de casos de MSL va ser València. De la mateixa manera, 5 dels articles van permetre definir les mutacions genètiques associades a la SMSL, i els 7 articles restants van ser utilitzats per a descriure les quatre canalopaties vinculades a la SMSL que es reflecteixen en l'estudi.

CONCLUSIONS

La incidència de la SMSL ha augmentat gradualment, sent l'edat mitjana de 3 mesos, predominant en el sexe masculí i succeint en les estacions d'hivern i tardor. Els FRDI més rellevants en la SMSL són el collit i la posició de decúbit prono. A més, la mutació en el gen del canal de sodi cardíac (SCN5A) és la més relacionada amb la SMSL per canalopaties hereditàries (SQTL3 i SB1).

PARAULES CLAU: síndrome de mort sobtada en el lactant, SMSL, factors de risc, mutació genètica, malaltia cardíaca hereditària.

3. ABSTRACT

BACKGROUND

Sudden infant death (SIDS) is defined as unexpected sudden death (SD), occurring in a healthy newborn or in the absence of known serious pathology, from the first week to twelve months of life, usually occurring during sleep. In turn, sudden infant death syndrome (SIDS) is considered as unexplained SIDS because, after investigation of the case, no apparent justification can be found. Due to the mortality and suffering caused by SIDS in many families, awareness campaigns have been created in recent years focusing on improving sleep conditions, as well as the importance of genetic testing in the context of inherited heart disease.

OBJECTIVES

To carry out a bibliographic search of the articles published to investigate and expose the cases of sudden death occurring in children under one year of age in the three provinces of the Valencian Community, classifying each case according to the San Diego Classification, analysing the genetic predisposition to SIDS due to cardiac mutations, and defining the most fatal associated arrhythmogenic channelopathies.

MATERIAL AND METHODS

A bibliographic search was carried out in the scientific databases PubMed, Scopus, Google Scholar and The Cochrane Library using the keywords. After the use of specific search criteria, together with the selection of the most relevant studies for the study, a total of 22 articles were obtained. Finally, a final article from 2011 was added due to its high relevance in the literature. In addition, the articles were correlated with the information collected in the Institutes of Legal Medicine and Forensic Sciences of the provinces of Castellón, Valencia and Alicante to obtain epidemiological data from 2006 to 2018.

RESULTS

After screening, 22 articles were selected for inclusion and analysis in the literature review. Of these, 8 articles were studied to contextualise SIDS as a whole, analyse the risk factors, as well as the prevention methods investigated to date. From the data collected from the Institutes of Legal Medicine and Forensic Sciences of the three provinces of the Valencian Community, together with 3 more articles, with special relevance in those corresponding to doctoral theses, it was observed that during the period between 2006 and 2018, 138 deaths due to SIDS were certified throughout the Valencian Community, with 71 cases classified as SIDS (5 Category IB and 66 Category II, of which 49 presented an unsafe sleeping risk factor (USRF), according to the San Diego Classification). Of the 71 SIDS cases, 4 cases of channelopathies were diagnosed: 2 cases of Brugada syndrome (BS) and 2 cases of long QT syndrome (LQTS). It was found that the incidence of SIDS is higher in the winter and autumn seasons. In addition, the province with the highest number of SIDS cases was Valencia. Similarly, 4 of the articles were used to define the genetic mutations associated with SIDS, and the remaining 7 articles were used to describe the four SIDS-linked channelopathies reflected in the study.

CONCLUSIONS

The incidence of SIDS has gradually increased, with a mean age of 3 months, predominantly in males and occurring in the winter and autumn seasons. The most relevant USRF in SIDS are co-sleeping and prone position. In addition, the mutation in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) is the most closely related to SIDS due to hereditary channelopathies (LQTS3 and BS1).

KEYWORDS: sudden infant death syndrome, SIDS, risk factors, gene mutation, hereditary heart disease.

4. INTRODUCCIÓN

La muerte súbita e inesperada del lactante (MSL) es una tragedia desoladora para cientos de madres, padres y familiares. A su vez, genera un gran impacto en la ciudadanía y en el colectivo sanitario, ya que es la principal causa de mortalidad postneonatal en los países desarrollados, lo que significa ser un indicador clave de la salud de la población. [1]

A su vez, el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte súbita (MS) de un lactante de edad inferior a un año, supuestamente sano, ocurrida aparentemente durante el sueño, y que permanece sin explicación tras la realización de una investigación exhaustiva del suceso, que incluye la sistematización de una autopsia completa, inspección de la escena de la muerte y la supervisión de la historia clínica. [2]

Ciertamente, la patogénesis del SMSL está asociada a un modelo multifactorial, que comprende diferentes factores de riesgo procedentes de susceptibilidades individuales, genéticas, ambientales y socioculturales. Sin embargo, actualmente, resulta imposible predecir qué composición de los mismos dará lugar a una muerte por SMSL. No obstante, se ha identificado el acto de dormir en un entorno inseguro como uno de los factores de riesgo primordiales para producir una MS de este calibre. [3, 4]

Por esta razón, la creación de campañas nacionales e internacionales de concienciación como *Back to Sleep* en 1994 o *Safe to Sleep* en 2012, ha impactado significativamente en la disminución de la incidencia de SMSL por debajo del 50% desde los inicios del siglo XXI. [4]

Por consiguiente, es incuestionable determinar aquellos lactantes considerados en riesgo futuro de sufrir una MSL y evaluar las estrategias óptimas para hallar la causa, prevenir e intervenir de manera precoz.

Con la intención de poner en foco la importancia vital del estudio genético postmortem en el contexto de las patologías cardíacas hereditarias, este trabajo hará especial hincapié en su estudio y contenido, teniendo en cuenta los datos obtenidos por los Institutos de Medicina Legal

y Ciencias Forenses de la Comunidad Valenciana, durante el período comprendido entre 2006 y 2018.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal

Realizar una búsqueda bibliográfica de los artículos y estudios publicados para investigar y exponer los casos de muerte súbita que ocurren en menores de un año de edad en las tres provincias de la Comunidad Valenciana, categorizando cada caso según la clasificación de San Diego.

Objetivos específicos

- Analizar la epidemiología de los lactantes fallecidos por MS en la Comunidad Valenciana de origen cardíaco en el período comprendido entre 2006 y 2018.
- Identificar los principales factores de riesgo de los casos diagnosticados como SMSL, a través de la teoría fisiopatogénica del triple riesgo.
- Clasificar los casos de SMSL atendiendo a la Clasificación de San Diego.
- Expresar la relevancia de la predisposición genética a SMSL por mutaciones cardíacas, destacando el papel del estudio genético familiar como método preventivo y/o diagnóstico en familiares vivos.
- Definir las canalopatías genéticas más letales asociadas a SMSL en nuestro entorno, junto a las mutaciones genéticas características.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En esta investigación, se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicos: PubMed, Scopus, Google Scholar y The Cochrane Library. Únicamente han sido aceptados artículos y documentos publicados en los últimos 10 años, obteniendo finalmente para la revisión un total de 22 artículos. Las búsquedas se limitaron a

estudios en humanos. Se filtraron los artículos con los comandos “free full text”, “publication date 10 years” y “article type review”. No hubo restricciones de idioma. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: sudden infant death syndrome, SIDS, risk factors, gene mutation, hereditary heart disease. Las palabras clave fueron inicialmente aplicadas de forma individual y posteriormente combinadas con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Finalmente, se añadió un último artículo del año 2011 dada su gran relevancia en la literatura. En el diagrama de flujo prisma (ANEXO 1) se muestra la estrategia de la búsqueda realizada.

La calidad metodológica de los artículos incluidos se evaluó mediante el índice de impacto Scimago Journal and Country Rank (SJR) y CiteScore, una herramienta de medición de la calidad y reputación de la revista en la que se encuentra la cita (ANEXO 2).

Añadido a ello, se empleó la información recabada en los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de las provincias de Castellón, Valencia y Alicante para la obtención de datos epidemiológicos del 2006 al 2018.

7. MARCO TEÓRICO

7.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la MS se define como aquella que ocurre durante las 24h desde la aparición de los síntomas, en personas que aparentemente gozan de un buen estado de salud. [5]

Excluyendo la muerte violenta, y de manera más concreta, se define como una forma de muerte natural, acontecida de manera inesperada, en una persona sana o en ausencia de antecedentes de patología grave ya conocida, en un corto espacio de tiempo desde el inicio de la sintomatología. Generalmente, se admite el período de 1 hora entre el inicio de los síntomas y la muerte, pero se han propuesto intervalos de 2, 6 y 24 horas para situaciones específicas, como es el caso de la muerte súbita sin presencia de testigos.

Desde el punto de vista de la Medicina Legal, pese a ser una muerte de causa natural, su etiología se encuentra inicialmente desconocida, de manera que puede ser sospechosa de acarrear una causa violenta. Por ello, está establecida la obligatoriedad de realizar una autopsia judicial para examinar el suceso y hallar el origen del mismo, según el art. 343 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Si la investigación postmortem determina que es una muerte natural, se archivará la causa, al no tener relevancia en aspectos judiciales. Sin embargo, en caso de resultar consecuencia de una enfermedad hereditaria, se informará a la familia, debido a la posibilidad de existir otros miembros en riesgo de MS y dada la importancia del estudio genético.

En lo que respecta a la estadística, se calcula que del total de muertes naturales que se producen a nivel mundial un 12,5% son por MS y, de este porcentaje, el 88% son de causa cardíaca. Por tanto, se puede afirmar que la MS de origen cardiovascular es la primera causa de MS en el mundo, a excepción del período lactante.

Del mismo modo, la MS que ocurre en menores de 14 años durante dos períodos concretos, el primer año de vida y, entre el primer año hasta los 14 años, excluyendo la muerte perinatal, se denomina muerte súbita infantil (MSI). Entre sus causas más prevalentes destacan las infecciones, las malformaciones congénitas cardíacas y las malformaciones congénitas cerebrales.

Siguiendo esa misma línea, podemos definir la MSL como MS inesperada, ocurrida en un recién nacido sano o en ausencia de patología grave conocida, a partir de la primera semana y hasta los doce meses de vida, normalmente acontecida durante el sueño. Asimismo, se puede clasificar en MSL de causa explicada (MSLE), si tras la autopsia se justifica la causa de muerte, o MSL de causa inexplicada (MSLI), como ocurre en el caso del SMSL.

Por un lado, la MSLE está definida como MSL cuya causa se demuestra tras el estudio postmortem, que incluye la autopsia, la historia clínica y el levantamiento del cadáver. Estas pueden tener un origen de naturaleza natural (patología congénita o adquirida) o de naturaleza

violenta, las cuales deben diferenciarse entre accidentales u homicidas (sofocación, intoxicación, malos tratos, etc.). A continuación, la Tabla 1 detalla la distinta etiología de las MSLE de causa natural.

Tabla 1. Etiología de la MSLE de causa natural.

<i>Sistema cardiovascular</i>	<i>Sistema respiratorio</i>	<i>Sistema nervioso central</i>	<i>Sistema digestivo</i>	<i>Sistema genito-urinario</i>	<i>Sistema musculoesquelético</i>
-Miocardiopatías -Canalopatías -Cardiopatías congénitas	-Bronquiolitis -Bronco-neumonía -Malformaciones congénitas	-Meningitis -Encefalitis	-Atresia intestinal -Fístulas esófago-traqueales	-Agenesia o displasia renal bilateral -Ectopia renal -Poliquistosis renal -Disgenesia gonadal -Hiperplasia adrenal congénita	-Acondroplasia -Disostosis

Por otro lado, la MSLI se define por el fallecimiento sin un diagnóstico alternativo de causa de muerte natural o violenta tras la autopsia, y es responsable de un gran porcentaje de MS.

Dentro de la MSLI, la inmensa mayoría corresponde a SMSL. Según la definición acordada en el 3er Congreso Internacional sobre la Muerte Súbita del Lactante y del Niño, el SMSL se describe como la muerte súbita e inesperada de un lactante menor de un año, aparentemente sano, que ocurre supuestamente durante el sueño, y que sigue sin explicación tras una investigación exhaustiva del caso, la cual incluye la realización de una autopsia completa con pruebas complementarias, el examen del lugar de la muerte y una revisión patológica y de la historia clínica en profundidad. [6]

Sintetizando la patogénesis del SMSL, que será desarrollada en el siguiente capítulo, está sustentada sobre la “teoría de triple riesgo”, basada en la vulnerabilidad del lactante, el período de desarrollo crítico y factores de estrés externos. [7]

Con motivo de actualizar la definición de SMSL, surge en 2004 la Clasificación de San Diego, tratando de incluir el máximo número de muertes infantiles y recopilar toda la información posible sobre el entorno del lactante. Esto permitiría la mejora en la certificación y estudios epidemiológicos posteriores sobre SMSL.

Los principios para la identificación de las diversas categorías descritas se han resumido en la Tabla 2.



Tabla 2. Clasificación de San Diego.

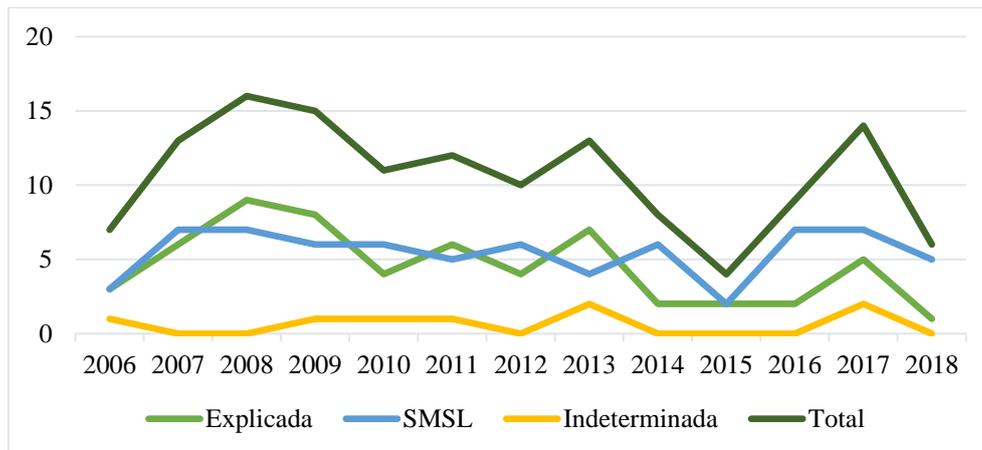
Categoría	Criterios clínicos	Circunstancias de la muerte	Autopsia
IA	21 días-9 meses. Historia clínica normal. Desarrollo y crecimiento normal. Ausencia de muertes similares.	Investigación del lugar y circunstancias. Ambiente seguro.	No hallazgos letales. No trauma. No estrés tóxico. Estudios complementarios negativos.
IB	Ídem a la categoría IA.	No investigación del lugar y circunstancias.	Falta algún estudio complementario (de los asignados en la categoría IA).
II	1-21 días y 9-12 meses. Pretérmino. Patología neonatal resuelta. Muertes similares.	Asfixia mecánica o sofocación (no demostrada).	Desarrollo y crecimiento anormal. Cambios o anomalías inflamatorias marcadas, pero insuficientes para ser causa de muerte.
Indeterminada	Se incluyen las muertes que no cumplen los requisitos para formar parte de las categorías anteriores, pero en las que no existe un diagnóstico alternativo de causa de muerte natural o violenta.		
Casos post-resucitación	Se incluyen los casos de muerte tras un período de reanimación, conocidas como “SMSL temporalmente interrumpidas”. Pueden incluirse en cualquiera de las categorías anteriores si cumplen los criterios específicos correspondientes.		

Adaptado de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

Uno de los objetivos del trabajo ha sido ilustrar los casos de MSL en la Comunidad Valenciana durante los años 2006 y 2018, para lo que se ha accedido a los datos epidemiológicos obtenidos por los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de las provincias de Castellón, Valencia y Alicante.

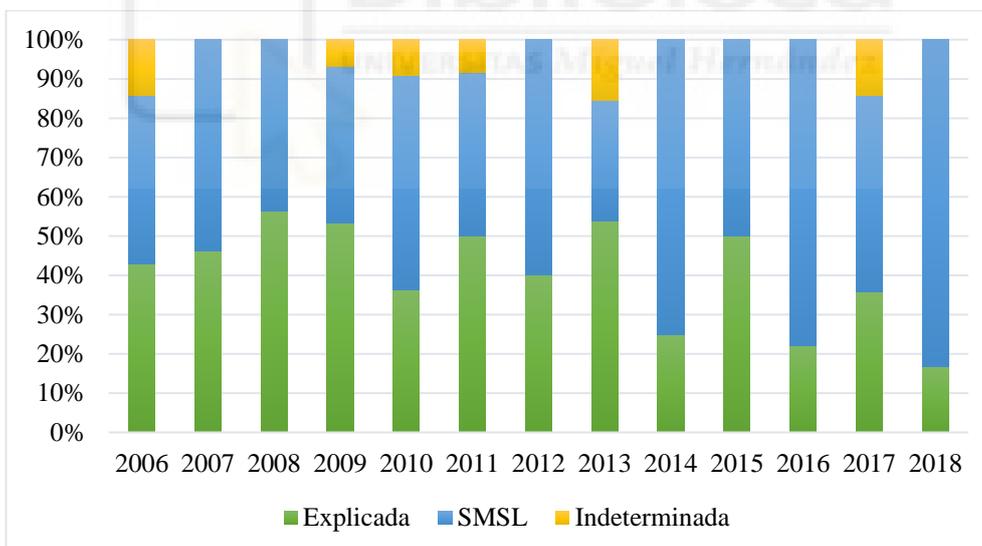
En cuanto a la media de casos de MSL/año, se obtiene un total de 11 casos/año, siendo decreciente el valor de las tasas en estos últimos. Además, pese al reducido número de eventos anuales, se constata que el SMSL es cada vez más protagonista en el total de MSL (Figura 1 y 2). [8, 9, 10]

Figura 1. Distribución cronológica de la MSL según grupos.



Adaptado de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

Figura 2. Distribución cronológica de la MSL según grupos (% horizontales).



Extraído de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

A partir de los datos, se certifican 138 fallecimientos por MSL en la región de la Comunidad Valenciana durante el período de 13 años.

De entre ellos, como se observa en la Tabla 3, 78 lactantes son de sexo masculino y 60 de sexo femenino, y se ha calculado que la media de edad al fallecimiento se sitúa en torno a los 3 meses. [8, 9, 10] Esto concuerda con el aumento del entorno de sueño inseguro que surge a partir de los dos meses de vida, fundamentalmente por el colecho, y la posición de decúbito prono, en el tercer mes.

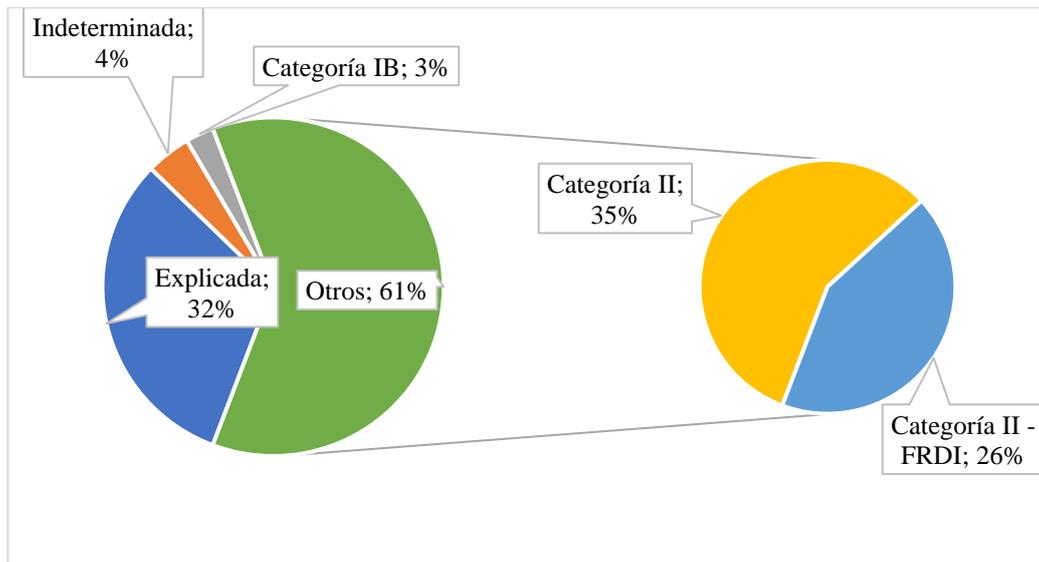
Tabla 3. Distribución de los fallecidos según el sexo.

Categoría (N.º de casos)	Sexo			
	Femenino		Masculino	
	N.º	%	N.º	%
Total de casos (138)	60	43,5%	78	56,5%
Muerte de causa explicada (59)	23	39,0%	36	61,0%
SMSL (71)	33	46,5%	38	53,5%
Muerte de causa indeterminada (8)	4	50,0%	4	50,0%

Extraído de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

Con estos datos, empleando la Clasificación de San Diego, se clasifican 71 casos como SMSL, 59 casos como MSLE y 8 casos como MS indeterminada (Figura 3). [8, 9, 10]

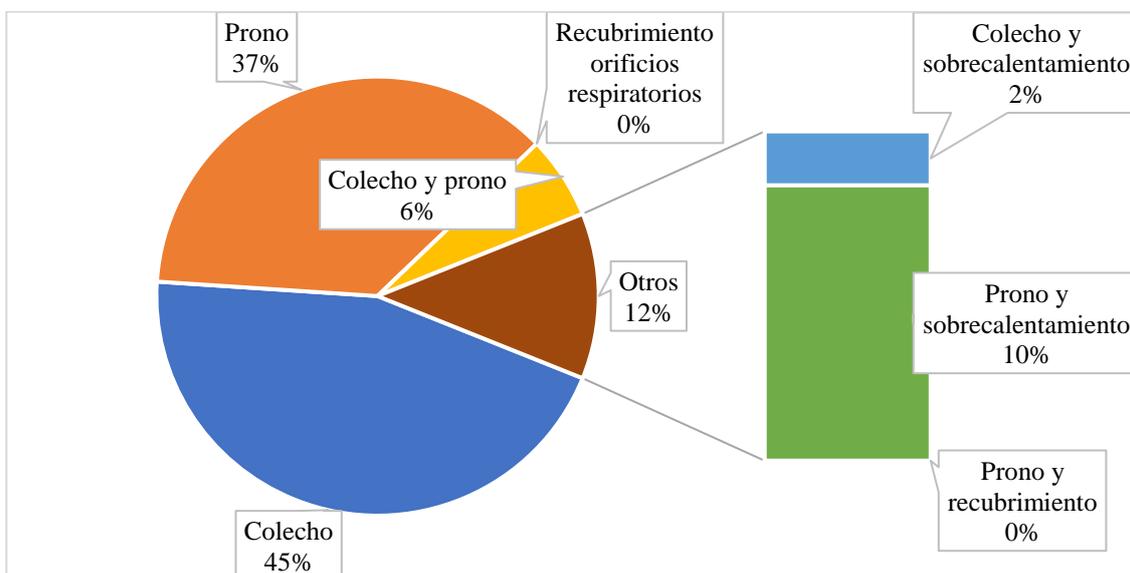
Figura 3. Subgrupos de MSL.



Extraído de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

Analizando los 71 casos descritos como SMSL, se puede observar que no existen casos clasificados como Categoría IA, siendo 5 casos pertenecientes a la Categoría IB y 66 a la Categoría II. De esta última categoría, 49 de los casos presentaron un FRDI (Figura 4). [8]

Figura 4. FRDI presentes en los 49 casos clasificados como Categoría II por la Clasificación de San Diego.

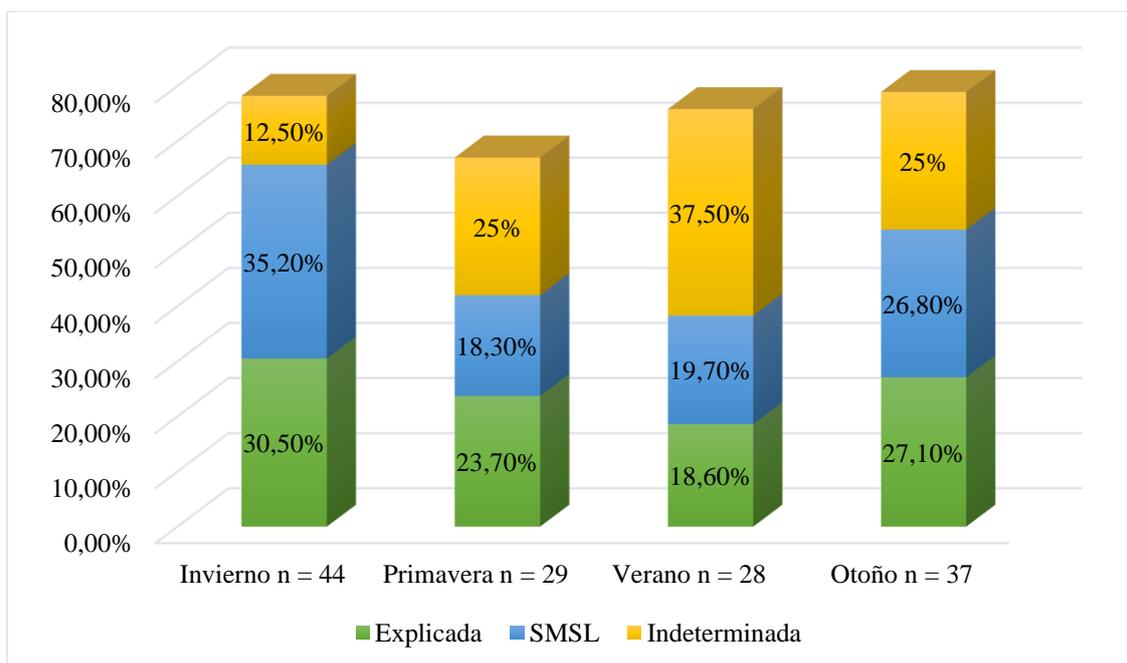


Adaptado de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

Respecto a la distribución por sexos en ambos grupos (MSLE y SMSL), de la muestra de 138 casos, 60 son de sexo femenino y 78 de sexo masculino, siendo el sexo masculino algo más prevalente en el SMSL (61%). [8, 9, 10]

Valorando la distribución de los casos a lo largo del año, se ha evidenciado que la incidencia de casos de MSL es mayor en las estaciones de invierno y otoño (Figura 5). [8, 9, 10]

Figura 5. Distribución estacional de las MSL.



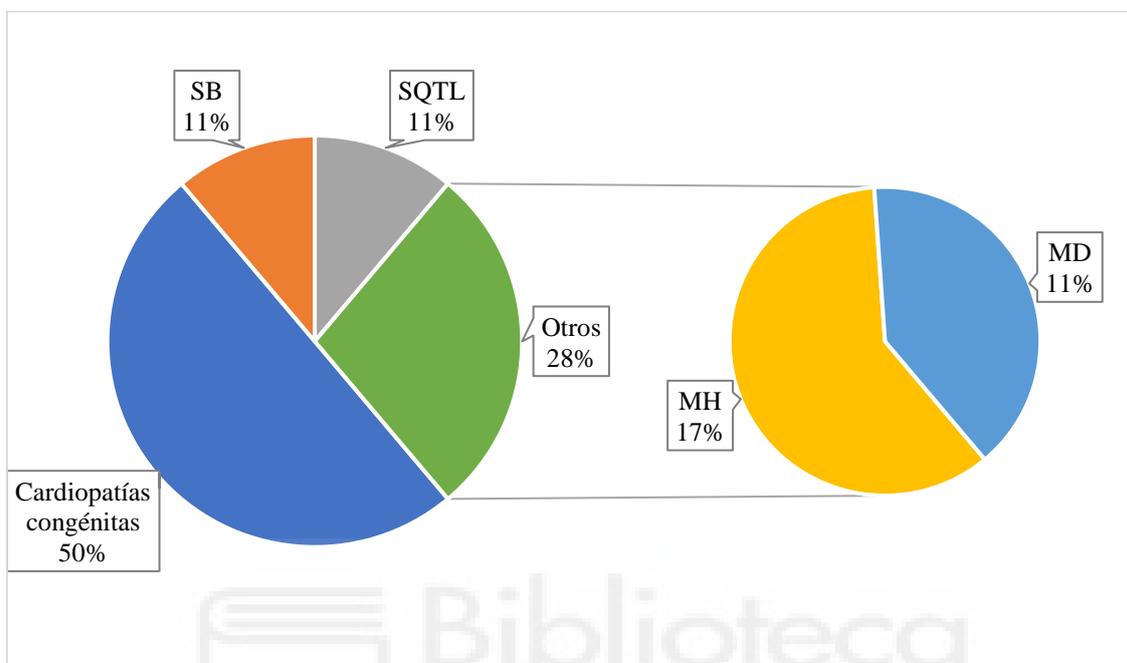
Adaptado de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

En lo que corresponde a la distribución de MSL por provincias, Valencia, la provincia con mayor población, estimada de 2.500.000 habitantes, registró el mayor número de casos (60,9%), con una tasa de incidencia de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Fue seguida de la provincia de Alicante (27,5%), con una tasa de incidencia de 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, a pesar de tener una población de 1.800.000 habitantes. Por último, Castellón fue la provincia que menos casos registró (11,6%) con una población de 576.000 habitantes, y una tasa de incidencia de 3 casos nuevos por 100.000 habitantes. [8, 9, 10]

Por último, centrándonos en las MSLE, 18 casos (30,5%) acontecieron por causa cardíaca: 9 cardiopatías congénitas, 4 canalopatías y 5 miocardiopatías, de las cuales 3 fueron por

miocardiopatía hipertrófica (MH) y 2 por miocardiopatía dilatada (MD), como se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Distribución de los casos de MSLE por enfermedad cardíaca.



Adaptado de: Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.

7.2 PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La patogenia del SMSL ha sido investigada en múltiples ocasiones, pero continúa sin ninguna hipótesis que exprese de manera definitiva su mecanismo de acción.

No obstante, el modelo etiológico del SMSL aceptado en la actualidad es la “teoría del triple riesgo”, que postula que el SMSL se produce en un lactante biológicamente vulnerable, durante un período crítico del desarrollo, desencadenado por un factor estresante externo. [7, 8]

En síntesis, las circunstancias que deben interaccionar se reflejan en la Figura 7.

Figura 7. Esquema de la teoría patogénica del triple riesgo en el SMSL.



Extraído de: Izquierdo I, Codoñer P, Molina P, et al. Estudio multidisciplinar de la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante en la Comunidad Valenciana. 2006-2017. Estrategia de análisis y prevención. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/77807>.

Profundizando en los factores que incrementan el riesgo de SMSL, destaca su clasificación en dos grupos, expresada en la Tabla 4. [4, 8, 10, 11]

Tabla 4. Factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos relacionados con SMSL.

Factores intrínsecos: afectan a la vulnerabilidad del lactante y son inalterables.	Factores extrínsecos: actúan como desencadenante y son modificables.
Polimorfismos genéticos: disfunción del sistema nervioso autónomo, canalopatías cardíacas, errores innatos del metabolismo, etc.	Posición decúbito prono o lateral para dormir
Sexo masculino	Sobrecalentamiento o ropa excesiva
Prematuridad	Cabeza cubierta
Bajo peso al nacer	Colecho
Alteraciones encefálicas	Colchón o superficie blanda
Exposición materna prenatal a tóxicos como tabaco y/o alcohol	Dormir en parque infantil, cochecito o sofá, o con peluches u objetos
Etnia afroamericana	Infecciones respiratorias

En consecuencia, las recomendaciones y medidas de prevención se centran en mantener un entorno seguro para el sueño, incluyendo el decúbito supino para dormir, uso de una superficie o colchón estable, evitar la ropa excesiva, ventilación y temperatura adecuada del ambiente, compartir la habitación, pero no la cama, favorecer la lactancia materna, uso del chupete, cumplir con el calendario de vacunación, así como evitar la exposición al tabaco y otros tóxicos. [3, 8, 10, 11]

7.3 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA POR MUTACIONES CARDÍACAS

Comprender los factores genéticos que predisponen a algunos lactantes a sufrir el SMSL es una tarea sustancialmente complicada. Pese a la dificultad, las pruebas y estudios genéticos han ayudado a esclarecer los mecanismos de muerte en el SMSL.

En este trabajo de revisión nos hemos centrado en la muerte súbita de origen cardíaco (MSC), cuya mayoría de casos tiene implicada una base genética familiar. En la MSI, las canalopatías aparecen con frecuencia, destacando la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica

(TVCP), el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de QT corto (SQTC) y el síndrome de Brugada (SB) como las más letales. Entre las miocardiopatías, propias de un corazón estructuralmente anómalo, destaca la MH, MD, arritmogénica, restrictiva y no compactada. La cardiopatía congénita en nacidos vivos se encuentra en torno al 1%. [8, 12]

La evidencia actual demuestra una relación entre el SMSL y las canalopatías (Tabla 5), cuyo origen se encuentra en las mutaciones de los genes que codifican los canales iónicos de sodio, potasio y calcio. Estas mutaciones favorecen el desarrollo de arritmias cardíacas mortales. Por ello, se calcula que un 13,5% de los SMSL son debidos a canalopatías. [10]

Tabla 5. Evidencias que apoyan la implicación de canalopatías en el SMSL.

Gen	Canal	Síndrome	% implicado en SMSL
KCNQ1	Iks	SQTL1 SQTC2	2,2
KCNH2	IKr	SQTL2 SQTC1	2
KCNE1	Iks	SQTL5	0,3
KCNE3	IKr	SQTL6	0,5
KCNJ2	IK1	SQTL7	0
SCN5A	INa	SQTL3 SB1	5,2
SNTA1	Alfa 1-syntrophin modifica INa	SQTL12	2,7
CAV3	Caveolin modifica INa	SQTL9	1,8 6 (etnia negra)
SCN1B	INa	SB5	0
SCN2B	INa	-	0
SCN3B	INa	SB7	0,7
SCN4B	INa	SQTL10	0,3
GPD1L	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase-llike modifica INa	SB2	0,9
RyR2	Calcio	TVCP	1,5

Extraído de: Alcalde C, Domingo D, Marcos L, Zorio E. Patología cardíaca. In: Libro Blanco de La Muerte Súbita Del Lactante. 3a. Editorial Ergon; 2013:119-141.

Se conoce que el gen más vinculado con el SMSL es el SCN5A, siendo el sueño el desencadenante más importante. Este puede promover un fenotipo de SQT3, por hiperfunción del canal de sodio, o un SB1, por hipofunción del mismo. Paralelamente, se han hallado hasta 14 genes más implicados en el SMSL, destacando el gen del canal del potasio (KCNH2 y KCNQ1) o del canal del calcio (RyR2). [10, 12]

Del mismo modo, la presencia de ciertos polimorfismos genéticos podría considerarse como factor de riesgo pro-arrítmico, como ocurre con el polimorfismo S1103Y del gen SCN5A y el polimorfismo V195L del gen SCN5A. Recientemente se ha publicado la asociación entre el SB y alteraciones en el gen PKP2, principal responsable de la miocardiopatía arritmogénica. [10, 13, 14]. También se ha observado la asociación entre SQT10 y el polimorfismo S206L. [15]

Por tanto, para definir el papel patogénico de una variante genética en un canal iónico, deben ofrecerse tanto pruebas predictivas como estudios de evaluación clínica en la familia, principalmente en los familiares de primer grado, con el objetivo final de prevenir la MSL e identificar a portadores asintomáticos en riesgo de MS.

7.4 CANALOPATÍAS Y MSL

Las canalopatías son cardiopatías hereditarias producidas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos del corazón, proteínas clave en el equilibrio eléctrico del corazón. [16] Su gran letalidad se fundamenta en que aparecen en corazones estructuralmente inalterados, lo que las hace susceptibles a ser responsables de numerosos casos de SMSL, ya que únicamente adquieren un diagnóstico de certeza tras observarse las variaciones características en el electrocardiograma (ECG) o identificando postmortem la mutación causal.

Dentro de las MSC en lactantes, las siguientes canalopatías encabezan la lista de patologías potencialmente mortales.

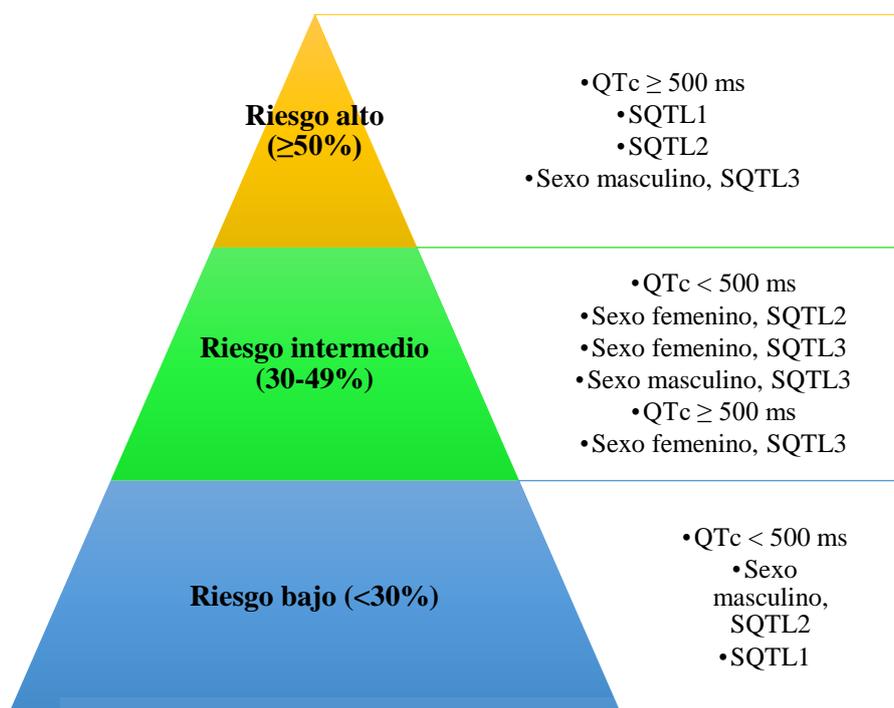
7.4.1 Síndrome de QT largo (SQTL)

Cuenta con una prevalencia de 1:2.500-5.000 habitantes, con una herencia predominantemente autosómica dominante, siendo graves las recesivas. Se clasifica en función del gen mutado, siendo 13 los genotipos conocidos, que afectan a canales de potasio, sodio, calcio o proteínas relacionadas, y que predispone a la MS por taquicardia ventricular. [16, 17] Cabe destacar que recientemente se ha descubierto que el SQTL es responsable de casi el 12% de los casos de SMSL.

Entre los pacientes genotipados, el 75% pertenece a los tipos SQTL1 (gen KCNQ1), SQTL2 (gen KCNH2) y SQTL3 (gen SCN5A). Los distintos subgrupos se diferencian en el estímulo desencadenante de la sintomatología: en SQTL1 son debidos al ejercicio y estrés emocional, en SQTL2 por emociones, estímulos auditivos, ejercicio y sueño, y en el SQTL3 a causa del sueño y reposo. [16, 18]

Debido a la diferencia de manifestaciones y respuesta al tratamiento, el genotipo ha pasado a formar parte del esquema de estratificación del riesgo de los pacientes con SQTL (Figura 8).

Figura 8. Esquema de estratificación del riesgo de los pacientes con SQTL.



Extraído de: Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):278–286. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.008.

Su diagnóstico se basa en las alteraciones del ECG con un QTc alargado >440 ms en hombres y >460 ms en mujeres, siendo los betabloqueantes y/o la adición de flecainida, mexiletina, lidocaína o ranolazina las opciones de tratamiento con mejor resultado. [19, 20]

7.4.2 Síndrome de QT corto (SOTC)

Canalopatía arritmogénica identificada recientemente, en el año 2000, determinada por un QTc acortado <350 ms, que cursa con arritmias ventriculares, auriculares y SMSL durante el sueño. Su prevalencia estimada es de 1:10.000 habitantes. [20, 21]

Actualmente se han identificado como causa de SQTC mutaciones en los genes KCNH2 (el más frecuente), KCNQ1, KCNJ2, CACNA1c y CACNB2, con herencia predominantemente autosómica dominante. [16, 18]

Su tratamiento consiste en la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) y, en ocasiones, la hidroquinidina resulta eficiente para prolongar el QT y disminuir así las arritmias. [18, 19]

7.4.3 Síndrome de Brugada (SB)

Canalopatía endémica del Sudeste Asiático, con una prevalencia de global de 1:1.000 habitantes. [16] Su herencia es autosómica dominante, y se manifiesta clínicamente con síncope o MS por taquiarritmias ventriculares durante el sueño u otros (Tabla 6). [20, 21, 22]

Tabla 6. Agentes desencadenantes de SB que deben evitarse.

Agentes desencadenantes de SB que deben evitarse		
Fiebre elevada	Agentes vagotónicos (sueño)	Agonistas alfa-adrenérgicos
Antagonistas beta-adrenérgicos	Antidepresivos tricíclicos	Antihistamínicos de 1ª generación (dimenhidrinato)
Cocaína	Antiarrítmicos de clase 1C (flecainida, propafenona)	Antiarrítmicos de clase 1A (procainamida, disopiramida)

Las alteraciones electrocardiográficas características del SB consisten en una elevación del segmento ST en las derivaciones V1-V3 (morfología convexa de al menos 2 mm). En ocasiones, se emplea la administración intravenosa de flecainida o ajmalina para mostrar un patrón oculto de SB. [18, 19, 20]

Además, se han identificado hasta 10 mutaciones en genes relacionadas con SB, siendo el gen SCN5A el más prevalente. Concretamente, la mutación E1784K en SCN5A relaciona al SB con casos de SMSL. [18, 22]

Por tanto, en el SB se encuentra como tratamiento principal la implantación de un DAI, empleándose la quinidina en casos de arritmias recurrentes y descargas frecuentes del DAI. [19, 20]

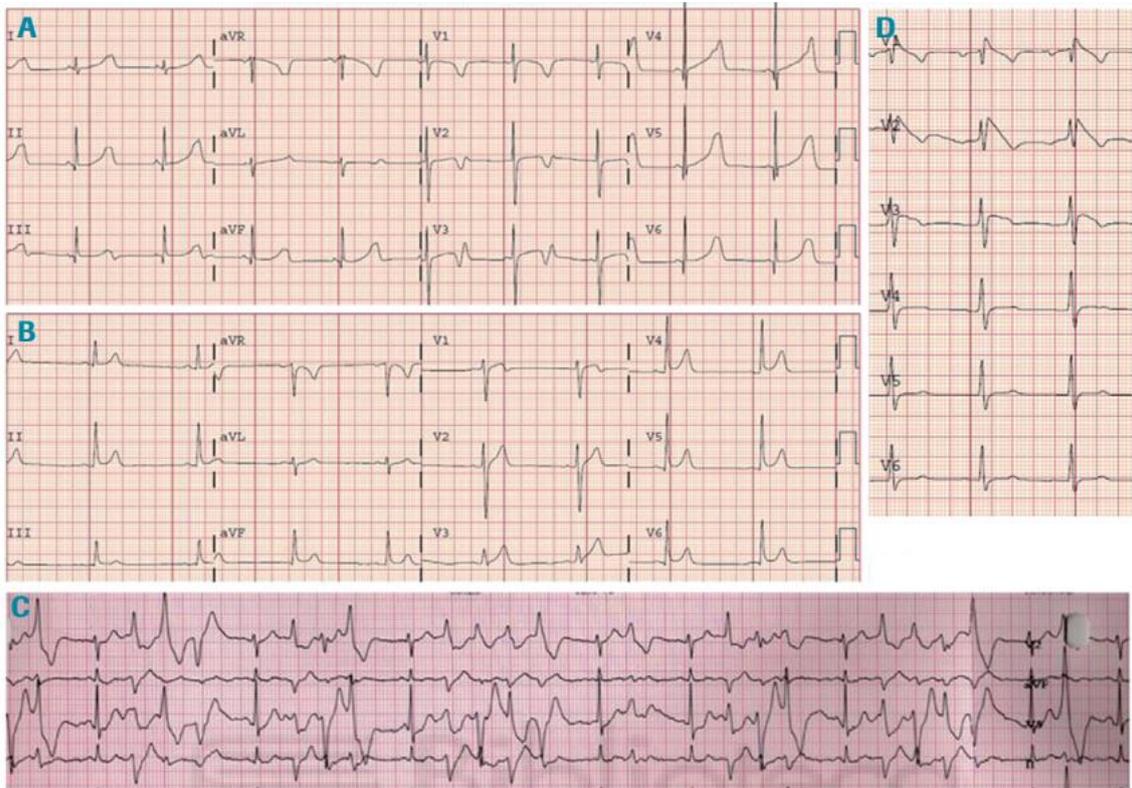
7.4.4 Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP)

Considerada una de las canalopatías más raras y letales, debido a los síncope o MS causados por arritmias supraventriculares, con una prevalencia de 1:10.000 habitantes. Su desencadenante puede ser el ejercicio y/o el estrés catecolaminérgico. [18, 20, 21]

Las mutaciones halladas causantes de TVCP se encuentran en los genes RyR2 (en el 70% de los genotipados) y CASQ2 (en el 7% de los casos), que liberan de manera exagerada calcio del retículo sarcoplásmico y fomentan las arritmias cardíacas. [16, 21] Estas mutaciones están asociadas a una herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, respectivamente. Unido a ello, se ha descrito un fenotipo de TVCP vinculado a mutaciones del gen KCNJ2, ligado a SQT7.

Su diagnóstico viene dado a través de una prueba de esfuerzo o un registro Holter, y el tratamiento principal se basa en el uso de betabloqueantes, aunque recientemente se está estudiando que la flecainida o propafenona, sumadas al tratamiento habitual, frenan la aparición de arritmias. [19]

Figura 9. El electrocardiograma en las canalopatías.



A) Síndrome de QT largo tipo 2. B) Síndrome de QT corto. C) 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. D) Patrón de Brugada tipo 1 en paciente con MSC resucitada. Extraído de: Alcalde C, Domingo D, Marcos L, Zorio E. Patología cardíaca. In: Libro Blanco de La Muerte Súbita Del Lactante. 3a. Editorial Ergon; 2013:119-141.

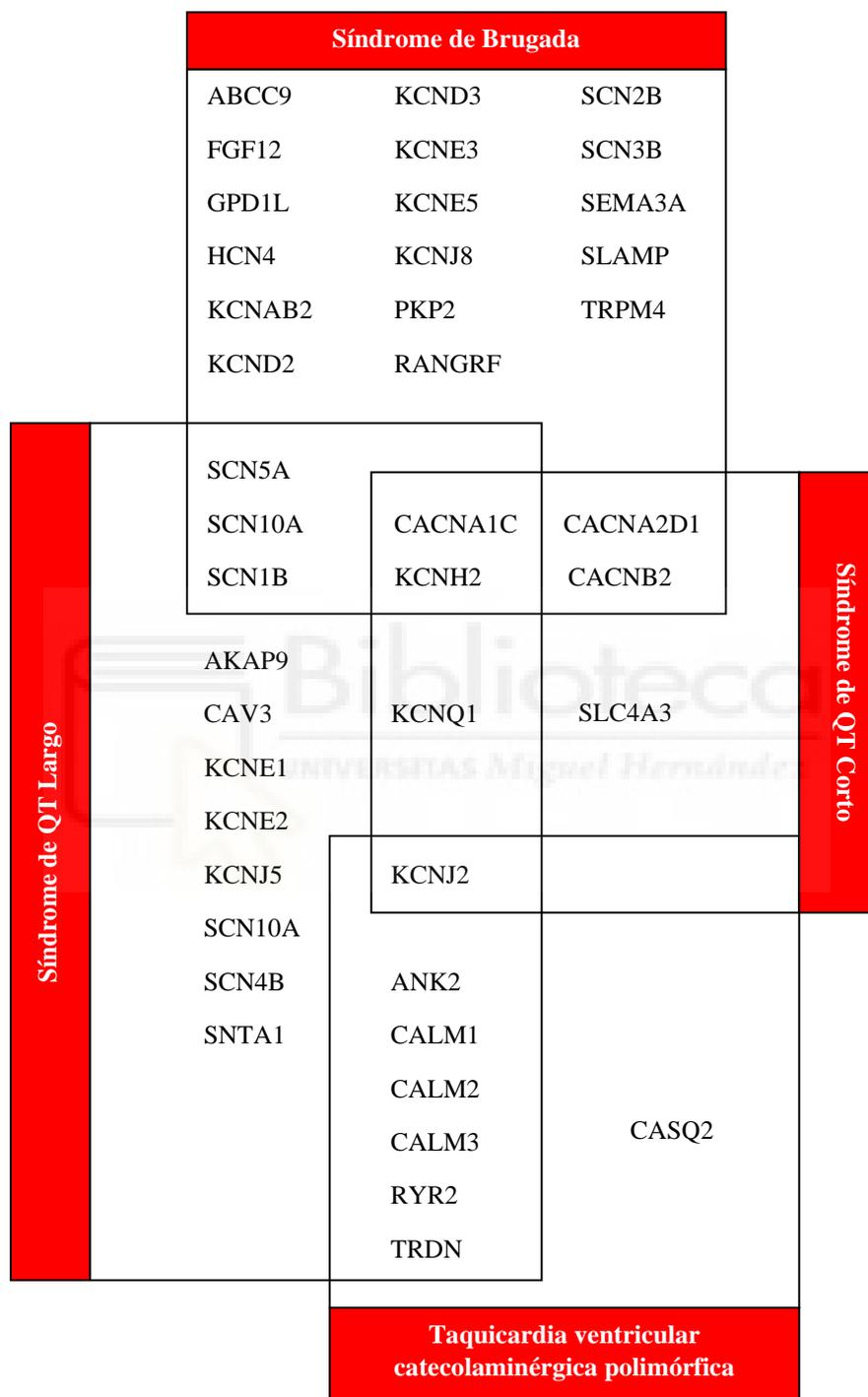
Tabla 7. Genes asociados a enfermedades arritmogénicas hereditarias.

Fenotipo	Variante	Gen	Proteína	Defecto funcional
Síndrome de QT largo	SQTL1	KCNQ1	KvLQT1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	SQTL2	KCNH2	HERG (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	SQTL3	SCN5A	Nav1.5 (subunidad alfa del canal de sodio)	Ganancia de función
	SQTL4	ANK2	Ankirina B, proteína de anclaje	Pérdida de función
	SQTL5	KCNE1	MinK (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	SQTL6	KCNE2	MiRP (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	SQTL7	KCNJ2	Kir2.1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	SQTL8	CACNA1c	Cav1.2 (subunidad alfa del canal de calcio tipo L)	Ganancia de función
	SQTL9	CAV3	Gen de caveolina cardíaca	Ganancia de función
	SQTL10	SCN4B	Subunidad β 4 del canal de sodio	Ganancia de función
	SQTL11	AKAP9	Proteína de anclaje de cinasa A	Reducción de la corriente I _{ks}
	SQTL12	SNTA1	Sintrofina	Aumento de corriente de sodio
	SQTL13	KCNJ5	Subunidad Kir 3.4 de canal IK _{ACh}	Pérdida de función
Síndrome de Brugada	SB1	SCN5A	Subunidad alfa del canal de sodio cardíaco (Nav1.5)	Pérdida de función
	SB2	GPD1-L	Glicerol-6-fosfato-deshidrogenasa	Pérdida de función
	SB3	CACNA1c	Subunidad alfa del canal de calcio tipo L (Cav1.2)	Pérdida de función
	SB4	CACNB2	Subunidad β 2 del canal de calcio tipo L	Pérdida de función
	SB5	SCN1B	Subunidad β 1 del canal de sodio cardíaco	Pérdida de función
	SB6	KCNE3	Subunidad beta de corriente de salida transitoria	Ganancia de función
	SB7	SCN3B	Subunidad β 3 del canal de sodio cardíaco	Pérdida de función

	SB8	MOG1	Transporte nucleocitoplásmico y microtubular	Pérdida de función
	SB9	KCNE5	Subunidad beta de corriente de salida transitoria	Ganancia de función
	SB10	KCND3	Canal de potasio ITo (Kv4.3)	Ganancia de función
Síndrome de QT corto	SQTC1	KCNH2	Subunidad alfa del canal de potasio IKr (HERG)	Ganancia de función
	SQTC2	KCNQ1	Subunidad alfa del canal de potasio IKs (KvLQT1)	Ganancia de función
	SQTC3	KCNJ2	Canal de potasio IK1 (Kir2.1)	Ganancia de función
	SQTC4	CACNA1c	Subunidad alfa del canal de calcio tipo L (Cav1.2)	Pérdida de función
	SQTC5	CACNB2	Subunidad β2 del canal de calcio tipo L	Pérdida de función
	SQTC6	CACNA2D1	Subunidad δ1 de canal de calcio tipo L	Pérdida de función
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	TVCP1	RyR2	Receptor de rianodina cardiaca (RyR2)	Liberación diastólica del calcio
	TVCP2	CASQ2	Calsequestrina cardiaca (CASQ2)	Liberación diastólica del calcio

Extraído de: Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. *Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. Rev Esp Cardiol. 2012;65(3):278–286. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.008.*

Figura 10. Diagrama de solapamiento de genes entre las diferentes enfermedades arritmogénicas hereditarias.



Extraído de: Coll M, Puigmulé M, Pérez-Serra A, et al. Bases genéticas de patologías arrítmicas asociadas a muerte súbita cardíaca. *Genética médica y Genómica* [Internet]. 2019 Abr 25 [citada 2023 Ene 10];3(03). Disponible en: https://genotipia.com/revista_gm/gmg-rev12-coll/.

8. DISCUSIÓN

Esta revisión ha sido realizada con el fin de conocer los casos de MSL acontecidos en la Comunidad Valenciana durante 13 años, el papel de las mutaciones genéticas cardíacas y las canalopatías arritmogénicas asociadas más mortales.

La media de casos de MSL anual estudiada fue de 11 casos/año, tomando cada vez más protagonismo el SMSL en el total de fallecimientos (42,9% en 2006 frente a 83,3% en 2018). [8, 9, 10]

A diferencia de la disminución mundial de SMSL ocurrida desde finales del siglo XX, se ha observado en el período estudiado un aumento del SMSL en detrimento de la MSLE. En desconocimiento de la causa, probablemente este resultado se deba a que la muestra no ha sido suficientemente significativa y que, de ampliar el número de años estudiados, este se vería corregido.

Del mismo modo, se manifiesta la falta de profundidad en el estudio de las circunstancias de la muerte y/o toma de la batería de pruebas. Además, se evidencia la derrota diagnóstica en una causa explicada de MSL, y apoya la teoría colaborativa entre los registros estadísticos de mortalidad entre Comunidades Autónomas y los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses, para aumentar así la precisión informativa y permitir la prevención de las muertes en las familias.

En lo que respecta a la incidencia de MSL a lo largo del año, esta aumenta en las estaciones de invierno y otoño, y especialmente durante el mes de enero (13,8% del total de MSL). [8, 9, 10] Ello demuestra la implicación de infecciones respiratorias como factor extrínseco desencadenante de la MSL.

Entre los 71 lactantes fallecidos por SMSL, la edad media fue de 3,1 meses, siendo predominante en el sexo masculino (53,5% frente a 46,5%). Por otro lado, el 62% de los casos de MSL se asoció a un entorno de sueño inseguro, siendo el colecho el FRDI más asociado a

MSL (42,6%) y la posición de decúbito prono (32,8%). [8, 9, 10] Con todo ello, se confirma la necesidad de reimpulsar campañas de concienciación y prevención en las familias, ofreciéndoles información sobre los múltiples factores modificables que predisponen o causan una MSL.

Por otra parte, vinculado a lo anterior, gracias a la Clasificación de San Diego se clasificaron 5 casos de SMSL en la Categoría IB y 66 en la Categoría II. [8, 9, 10] Esta diferencia muestra un mayor número de casos con sospecha de MSL asociada a dormir en un entorno de sueño inseguro (incluidos en la Categoría II), lo cual revela que, si se eliminan los FRDI prevenibles, se evitarían muchas muertes infantiles.

Concretamente, de los 138 casos de MSL, la provincia de Valencia registró el mayor número de muertes, un total de 84 casos, con una incidencia de 3:100.000 habitantes, seguida de Alicante, con 38 casos y una incidencia de 2:100.000 habitantes, y Castellón con 16 casos y una incidencia de 3:100.000 habitantes. [8, 9, 10] Esto podría explicarse por la relación directamente proporcional entre el número de casos por habitante y la población total, encabezando Valencia la lista entre las tres provincias. Sin embargo, analizando las tasas de incidencia de las tres provincias, en la bibliografía recogida no se han encontrado estudios que demuestren y expliquen esta diferencia de manera estadísticamente significativa.

Entre los 59 casos de MSLE, se diagnosticaron 4 casos de canalopatías, correspondientes a 2 SB y 2 SQT, siendo este porcentaje del 6,8% frente al 10-20% del total hallado en la literatura. Sin embargo, coinciden siendo las dos canalopatías más frecuentes. Además, la mutación en el gen SCN5A tuvo el mayor porcentaje de implicación genética en SMSL (5,2%). [8, 9, 10]

Por último, es indiscutible la importancia del diagnóstico de canalopatías mediante la identificación de la mutación genética causal, con el fin de prevenir eventos de MS en familiares portadores de la mutación. De esta manera, según la canalopatía, la proyección sobre la familia variará, pudiendo tomar medidas preventivas en los hábitos de vida, tratamiento farmacológico o implantación de un DAI.

9. CONCLUSIONES

PRIMERA.- En el período de 13 años estudiado, la incidencia de SMSL ha aumentado y la correspondiente a MSLE ha disminuido, siendo el porcentaje de MSLE, cuyo origen se encuentra en una canalopatía, inferior al evidenciado en la literatura científica.

SEGUNDA.- La edad media de los casos de SMSL sucede a los 3 meses de vida, predominando en el sexo masculino.

TERCERA.- Las estaciones del año donde ocurren más casos de SMSL son en otoño e invierno, coincidiendo con períodos de infecciones respiratorias.

CUARTA.- En el período estudiado, tanto la provincia de Valencia como la provincia de Castellón muestran una incidencia de 3 casos por 100.000 habitantes, a diferencia de Alicante, con una incidencia de 2 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, en la bibliografía recogida, no se han encontrado estudios que justifiquen de manera estadísticamente significativa las diferencias de incidencia entre provincias.

QUINTA.- Se deben promocionar campañas en salud pública basadas en la concienciación y estrategias de prevención de FRDI, como el colecho y la posición de decúbito prono, para evitar el evento fatal.

SEXTA.- El SMSL en sí representa un diagnóstico de exclusión impreciso al no hallar causa de muerte. Para diagnosticar un mayor número de MSLE, se deben seguir de manera estricta los protocolos de actuación establecidos para la distintas fases de la investigación postmortem relacionadas con la MSL (levantamiento de cadáver y examen del lugar de los hechos, circunstancias de la muerte, práctica completa de la autopsia y estudio del historial perinatal del niño y de la madre).

SÉPTIMA.- Existe la necesidad de establecer métodos de control del cumplimiento exhaustivo de los protocolos de actuación sistematizados para cada una de las fases de la investigación de una MSL.

OCTAVA.- Las mutaciones cardíacas resultantes en canalopatías aportan cierta vulnerabilidad al lactante para desarrollar una MSL. Las más prevalentes son el SQTl, SQTC, SB y TVCP.

NOVENA.- Es imprescindible la identificación de las canalopatías en el SMSL, para poder ofrecer pruebas predictivas y estudios de evaluación clínica sobre hermanos y familiares del lactante fallecido que tienen igual mutación genética. El fin es evitar muertes semejantes en posibles portadores asintomáticos que corren riesgo de MS.

DÉCIMA.- El tratamiento preventivo en los familiares portadores de una mutación que predispone a una enfermedad hereditaria dependerá de la canalopatía subyacente diagnosticada.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

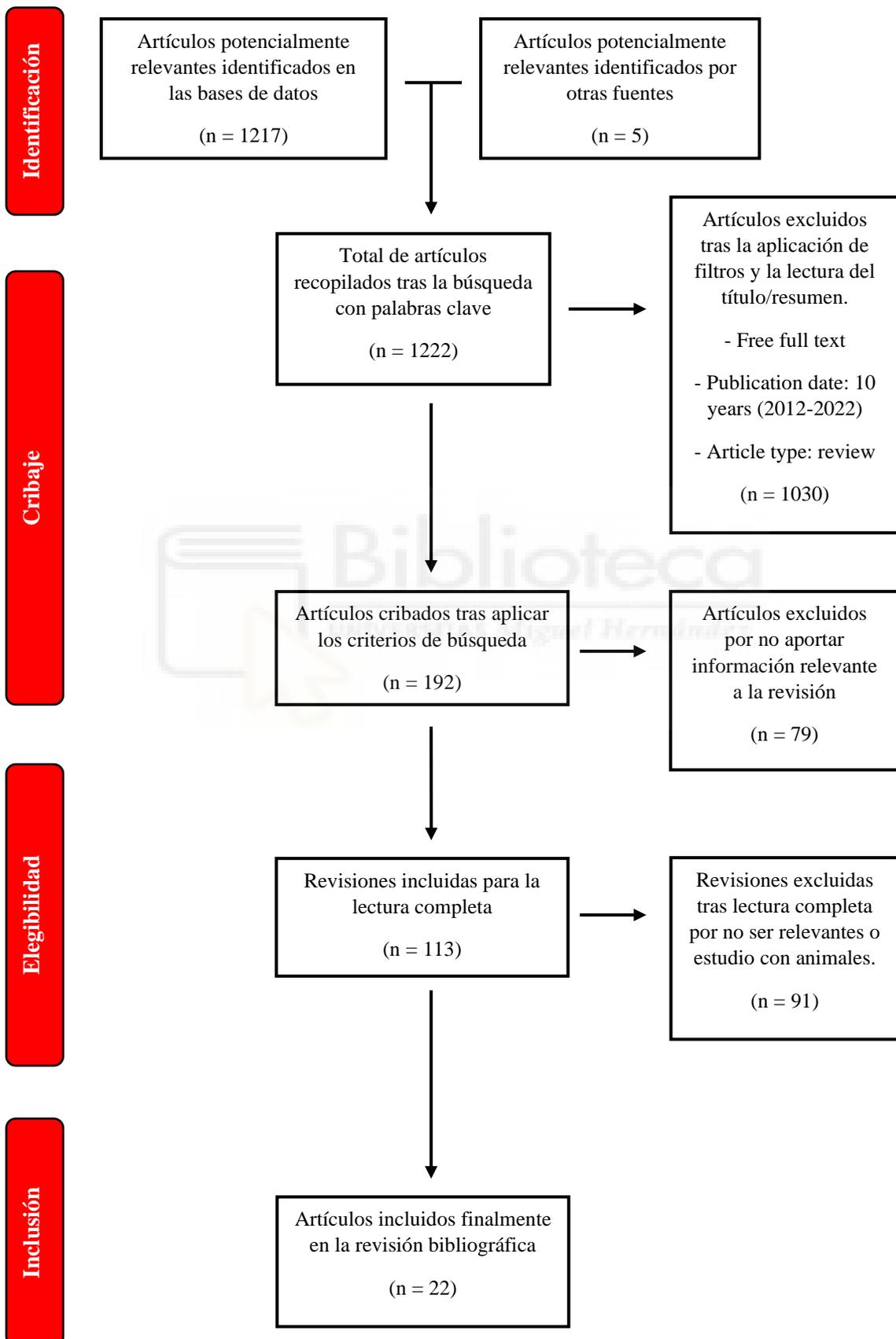
1. Gras-Le Guen C, Franco P, Plancoulaine S. Editorial: Sudden infant death syndrome: Moving forward. *Front Pediatr.* 2022 Jul 20;10:972430. doi: 10.3389/fped.2022.972430. PMID: 35935351; PMCID: PMC9346078.
2. Priyadarshi M, Balachander B, Sankar MJ. Effect of sleep position in term healthy newborns on sudden infant death syndrome and other infant outcomes: A systematic review. *J Glob Health.* 2022 Jul 16;12:12001. doi: 10.7189/jogh.12.12001. PMID: 35838069; PMCID: PMC9284601.
3. Jullien S. Sudden infant death syndrome prevention. *BMC Pediatr.* 2021 Sep 8;21(Suppl 1):320. doi: 10.1186/s12887-021-02536-z. PMID: 34496779; PMCID: PMC8424793.
4. Perrone S, Lembo C, Moretti S, Prezioso G, Buonocore G, Toscani G, et al. Sudden Infant Death Syndrome: Beyond Risk Factors. *Life (Basel).* 2021 Feb 26;11(3):184. doi: 10.3390/life11030184. PMID: 33652660; PMCID: PMC7996806.
5. Sudden cardiac death. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;726:5-25. PMID: 3936284.
6. Goldstein RD, Blair PS, Sens MA, Shapiro-Mendoza CK, Krous HF, Rognum TO, et al. 3rd International Congress on Sudden Infant and Child Death. Inconsistent classification of unexplained sudden deaths in infants and children hinders surveillance, prevention and research: recommendations from The 3rd International Congress on Sudden Infant and Child Death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2019 Dec;15(4):622-628. doi: 10.1007/s12024-019-00156-9. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502215; PMCID: PMC6872710.
7. Keywan C, Poduri AH, Goldstein RD, Holm IA. Genetic Factors Underlying Sudden Infant Death Syndrome. *Appl Clin Genet.* 2021 Feb 15;14:61-76. doi: 10.2147/TACG.S239478. PMID: 33623412; PMCID: PMC7894824.

8. Monzó A, Molina P, De La Presentación C, et al. Aplicación de la clasificación de San Diego en el estudio médico-legal de la Muerte Súbita del Lactante. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76925>.
9. Monzó A, Izquierdo I, Cardona B, et al. Estudio y prevención de la muerte súbita infantil: Experiencia en la comunidad valenciana. *CorSalud*. 2017 Jul-Sep;9(3):137-142.
10. Izquierdo I, Codoñer P, Molina P, et al. Estudio multidisciplinar de la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante en la Comunidad Valenciana. 2006-2017. Estrategia de análisis y prevención. 2020. Tesis doctoral, Universitat de València. Repositorio institucional de la Universitat de València (RODERIC). Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/77807>.
11. Munkel L, Durón R, Bolaños P. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Medicina Legal de Costa Rica* [Internet]. 2018 Mar [citada 2023 Ene 9];35(1). Disponible en:
12. Duncan JR, Byard RW, editors. *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018 May. PMID: 30024688.
13. Cerrone M, Delmar M. Desmosomes and the sodium channel complex: implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Jul;24(5):184-90. doi: 10.1016/j.tcm.2014.02.001. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24656989; PMCID: PMC4099253.
14. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Cesar S, Iglesias A, Fernandez A, Brugada J, et al. Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias: only a matter of genes encoding ion channels? *Int J Legal Med*. 2016 Mar;130(2):415-20. doi: 10.1007/s00414-016-1330-7. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872470.
15. Ioakeimidis NS, Papamitsou T, Meditskou S, Iakovidou-Kritsi Z. Sudden infant death syndrome due to long QT syndrome: a brief review of the genetic substrate and

- prevalence. *J Biol Res (Thessalon)*. 2017 Mar 14;24:6. doi: 10.1186/s40709-017-0063-1. PMID: 28316956; PMCID: PMC5348737.
16. Alcalde C, Domingo D, Marcos L, Zorio E. Patología cardíaca. In: *Libro Blanco de La Muerte Súbita Del Lactante*. 3a. Editorial Ergon; 2013:119-141.
 17. Glengarry JM, Crawford J, Morrow PL, Stables SR, Love DR, Skinner JR. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child*. 2014 Jul;99(7):635-40. doi: 10.1136/archdischild-2013-305331. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24596401; PMCID: PMC4078670.
 18. Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grunnet M, Jespersen T. Cardiac channelopathies and sudden infant death syndrome. *Cardiology*. 2011;119(1):21-33. doi: 10.1159/000329047. Epub 2011 Jul 16. PMID: 21778721.
 19. Zeppenfeld, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
 20. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(3):278–286. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.008.
 21. Coll M, Puigmulé M, Pérez-Serra A, et al. Bases genéticas de patologías arrítmicas asociadas a muerte súbita cardíaca. *Genética médica y Genómica [Internet]*. 2019 Abr 25 [citada 2023 Ene 10];3(03). Disponible en: https://genotipia.com/revista_gm/gmg-rev12-coll/.
 22. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Brugada Syndrome. 2005 Mar 31 [Actualizado 2022 Aug 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517/>.

11. ANEXOS Y TABLAS

ANEXO 1 – DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA; METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA



ANEXO 2 – TABLA DE CALIDAD DE LAS REVISTAS DONDE SE PUBLICARON LOS ARTÍCULOS ESCOGIDOS

N.º Artículo	Año	Revista	CiteScore	SJR	Quartil
18	2011	Cardiology	3.8	0.57	Q2
20	2012	Revista Española de Cardiología	2.7	0.407	Q3
13	2014	Trends in Cardiovascular Medicine	11.9	1.785	Q1
17	2014	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition	10.0	1.837	Q1
14	2016	International Journal of Legal Medicine	4.6	0.883	Q1
15	2017	Journal of Biological Research	3.2	0.449	Q2
6	2019	Forensic Science, Medicine and Pathology	2.4	0.482	Q2
7	2021	Application of Clinical Genetics	3.4	0.508	Q3
4	2021	Life	1.9	0.588	Q2
3	2021	BMC Pediatrics	3.3	0.676	Q2
2	2022	Journal of Global Health	5.1	1.349	Q1
1	2022	Frontiers in Pediatrics	3.2	0.850	Q1
19	2022	European Heart Journal	25.9	4.118	Q1

ANEXO 3 – CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17 de octubre del 2022

Nombre del tutor/s	Vicente Ramón Jara Fernández y María Susana Jiménez Moreno
Nombre del alumno/a	Andrés Martínez Iglesias
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Muerte súbita del lactante de origen cardíaco en la Comunidad Valenciana.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	221015092007
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.VR.JFYMSJM.AML221015
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Muerte súbita del lactante de origen cardíaco en la Comunidad Valenciana, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas estén informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oiv.umh.es/tfg-tfm/>

