



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PRUEBAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN
DEPORTISTAS

MOROCHO MOROCHO ANDREA DEL CISNE
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PRUEBAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA
EN DEPORTISTAS

MOROCHO MOROCHO ANDREA DEL CISNE
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PRUEBAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN
DEPORTISTAS

MOROCHO MOROCHO ANDREA DEL CISNE
MÉDICA

ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO

MACHALA, 20 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
20 de octubre de 2023

PRUEBAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN DEPORTISTAS

por ANDREA DEL CISNE MOROCHO MOROCHO

Fecha de entrega: 11-oct-2023 03:33p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2192801457

Nombre del archivo: S_GEN_TICAS_PARA_PREVENCI_N_DE_MUERTE_S_BITA_EN_DEPORTISTAS.docx
(359.06K)

Total de palabras: 4043

Total de caracteres: 22986

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MOROCHO MOROCHO ANDREA DEL CISNE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado PRUEBAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN DEPORTISTAS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 20 de octubre de 2023



MOROCHO MOROCHO ANDREA DEL CISNE
0706536752

Dedicatoria

Dedico esta investigación a mi familia, quienes han tenido un rol importante en mi vida estudiantil. A mi hijo, por ser la fuente de mi esfuerzo y todas las energías requeridas para cumplir esta meta. A mi hermano, por su indescriptible amor y continua compañía. A mi madre, quien me ha demostrado que no puedo rendirme ante nada. A mi padre, por ser ejemplo de amor y entrega con su familia, sin ustedes este camino no hubiese resultado igual.

Agradecimiento

Agradezco a Dios por permitirme vivir este proceso, a la Universidad Técnica de Machala y a sus docentes por brindarme las herramientas necesarias para cada escalón en este sueño que recién empieza.

Resumen

En la actualidad la muerte súbita cardíaca causa un gran impacto a toda la población, especialmente en casos donde están involucrados deportistas con un desenlace fatal; por lo que es necesaria la búsqueda de métodos que permitan un diagnóstico oportuno y la prevención de este trágico evento mediante el uso de pruebas genéticas cardíacas.

Objetivo: Identificar las pruebas genéticas cardíacas, mediante la revisión sistemática de artículos científicos publicados en revistas indexadas para la prevención de muerte súbita en deportistas.

Metodología: Estudio de tipo descriptivo, documental, mediante revisión bibliográfica en bases de datos científicas, PubMed, Scielo, Google Académico; en relación a pruebas genéticas para prevención de muerte súbita en deportistas.

Conclusión: La muerte súbita cardíaca en el deportista provoca alarma no solo a los que pertenecen a este grupo, sino a la sociedad; la prueba genética utilizada es la Secuenciación de Nueva Generación que utiliza fragmentos de ácido desoxirribonucleico, permitiendo analizar rápidamente grandes secciones de ADN de gran utilidad para la práctica clínica en diagnósticos mediante métodos como el exoma y el genoma completo, comparando con los 49 genes de relevancia para muerte súbita cardíaca; otorgando resultados sólidos y en menor tiempo posible.

Palabras claves: Muerte súbita, deporte, gen, cardiopatía, secuenciación de genes.

Abstract

Currently, sudden cardiac death causes a great impact on the entire population, especially in cases where athletes are involved with a fatal outcome; Therefore, it is necessary to search for methods that allow timely diagnosis and prevention of this tragic event through the use of cardiac genetic tests.

Objective: Identify cardiac genetic tests, through the systematic review of scientific articles published in indexed journals for the prevention of sudden death in athletes.

Methodology: Descriptive, documentary study, through bibliographic review in scientific databases, PubMed, Scielo, Google Scholar; in relation to genetic tests for prevention of sudden death in athletes.

Conclusion: Sudden cardiac death in athletes causes alarm not only to those who belong to this group, but to society; The genetic test used is Next Generation Sequencing that uses fragments of deoxyribonucleic acid, allowing the rapid analysis of large sections of DNA that are very useful for clinical practice in diagnoses using methods such as the exome and the complete genome, comparing with the 49 relevant genes. for sudden cardiac death; providing solid results and in the shortest possible time.

Keywords: Sudden death, sport, gene, cardiomyopathy, gene sequencing.

Índice de contenido

Dedicatoria.....	III
Agradecimiento.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Índice de contenido.....	VII
Índice de tablas.....	VIII
Introducción.....	9
Desarrollo.....	10
2.1 Definición de muerte súbita.....	10
2.2 Epidemiología.....	10
2.3 Proceso de muerte súbita en el deportista.....	11
2.3.1 <i>Corazón de atleta</i>	11
2.4 Genética de la muerte súbita.....	12
2.4.1 <i>Prácticas deportivas en competencia de manera segura</i>	16
2.4.2 <i>Análisis de los resultados a partir de pruebas genéticas</i>	16
2.5 Causas comunes de muerte súbita cardíaca en deportistas.....	17
2.5.1 <i>Miocardiopatía hipertrófica (MCH)</i>	17
2.5.2 <i>Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD)</i>	18
2.5.3 <i>Síndrome de Brugada</i>	19
2.5.4 <i>Síndrome de QT largo</i>	19
2.5.5 <i>Cardiopatía isquémica</i>	20
2.6 Rol de la atención primaria en población vulnerable de MSC.....	20
2.7 Relevancia en indicaciones de pruebas genéticas.....	21
Conclusiones.....	23
Referencias.....	24

Indice de tablas

Tabla 1	13
Tabla 2	14

Introducción

La muerte súbita es un evento inesperado que sucede en un corazón estructuralmente normal, sin antecedentes relacionados conocidos(1,2) dentro del campo del deporte, es conocida como la muerte que se produce por un paro cardíaco mientras se ejecuta una actividad física e inclusive dentro de siguiente hora tras el inicio de la sintomatología (1,3,4).

Las causas más frecuentes de muerte súbita cardíaca (MSC) en deportistas dentro de competencia < 35 años de edad, son la miocardiopatía hipertrófica y displasia arritmogénica del ventrículo derecho; el síndrome de Brugada y síndrome de QT largo se encuentran dentro de las afecciones más usuales de MSC en ausencia de cambios estructurales (3,5,6).

La epidemiología de la MSC en el deportista es variada y presenta dificultad para establecerse por la falta de registros dentro del ámbito deportivo, estudios que engloben las distintas circunstancias(3,7), sin embargo, la Federación Internacional de Fútbol Asociación (FIFA), realizó un estudio reportando 617 casos de MSC de 67 países en él se establece que, en América del Sur la causa principal fue la miocardiopatía, representando un 42 % (5 casos) del total de los casos de este continente (1).

El desafío por la diferenciación del “corazón de atleta” y las afecciones cardíacas que, en la actualidad demandan la implementación de distintas herramientas diagnósticas, las secuenciaciones de nueva generación permitirán precisión en casos de MSC indeterminada, sumándose a esto la participación en actividades deportivas de manera segura (6,7).

Es así que el objetivo del presente trabajo es identificar las pruebas genéticas, mediante la revisión de artículos científicos publicados en revistas indexadas en relación a la prevención de muerte súbita en deportistas.

Desarrollo

2.1 Definición de muerte súbita

Definida como una muerte inesperada que sucede en un corazón estructuralmente normal, sin antecedentes relacionados conocidos, dentro del ámbito deportivo causa un impacto a la comunidad y familias ante la relación que se tiene de la práctica deportiva y la salud (1,2).

La muerte súbita cardíaca (MSC), dentro del campo del deporte, es conocida como la muerte que se produce por un paro cardíaco mientras se ejecuta una actividad física e inclusive dentro de siguiente hora tras el inicio de la sintomatología(1,3,4). Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) abarca hasta 24 horas luego de presentar sintomatología (8).

De importancia no solo médica, social, sino desde el punto de vista del deportista y su familia, implicando incluso estar obligados abandonar la práctica deportiva en aquellos que presenten factores de riesgo relacionados a afecciones cardíacas causantes de MSC, además de los efectos psicológicos que se suelen reportar luego de obtener los resultados (9).

2.2 Epidemiología

La epidemiología de la muerte súbita cardíaca en el deportista es variada y tiene dificultad para establecerse por la falta de registros de los casos dentro del ámbito deportivo y estudios que engloben además los casos de paro cardíaco súbito que revertieron por la aplicación de desfibrilador externo automático (DEA) e incluso las evaluaciones post mortem representa un papel significativo en la incidencia (3,7).

Según el estudio realizado por Peterson, D en el año 2020(10) nos recalca las grandes variaciones en cuanto a incidencia de la muerte súbita en deportistas donde estiman un rango de 1-50.000 a 1-80.000 deportistas por año en Estados Unidos de América (EE.UU.), con prevalencia alta en el sexo masculino, afroamericanos y que practiquen baloncesto seguido de fútbol y natación.

Basados en la práctica deportiva más popular en nuestro país, el fútbol, nos orientaremos en un estudio observacional prospectivo sobre la muerte súbita en el fútbol

mundial realizado por la FIFA durante los años 2014 – 2018, donde se reportaron 617 casos de MSC de 67 países en él se establece que, en América del Sur la causa principal en jugadores de fútbol menores a los 35 años de edad fue la miocardiopatía, representando un 42 % (5 casos) del total de los casos de este continente (1).

2.3 Proceso de muerte súbita en el deportista

El deporte o actividad deportiva que se realiza predispone en el cuerpo del deportista aceleraciones en las distintas afecciones no diagnosticadas, sumado a esto el estrés al que está sometido el organismo durante este tipo de competencias o retos en los que el anhelo por obtener una victoria o recompensa es la principal fuente de impulso (11).

Durante los últimos años, se han implementado numerosos métodos para poder prevenir la MSC y determinar el riesgo cardiovascular en aquellos deportistas que realizan actividades de competencia, dentro de las cuales se destaca el uso de reconocimiento cardiológico previo con la finalidad de identificar aquellos signos o síntomas que puedan desencadenar una arritmia fatal (4).

Esta valoración cardiológica previo a desarrollar actividad deportiva determinado por la American Heart Association (AHA) indica la elaboración de historia clínica más la exploración física en comparación a la European Society of Cardiology (ESC) quien recomienda sumar un electrocardiograma en reposo; esta discrepancia principalmente basada en el costo, tiempo y disponibilidad (7).

Sumado a las valoraciones previas a competencias, está seguida las valoraciones médicas periódicas que sirven como complemento para poder establecer y documentar las diferencias y detectar los cambios propios en el corazón de los deportistas (corazón de atleta), de aquellas posibles patológicas cardíacas (4).

2.3.1 Corazón de atleta

Hay modificaciones que se consideran dentro de los rangos normales cuando se trata de deportistas que realizan actividad física repetitiva o en competencias, siempre sujeto a la intensidad y duración de la misma; dichas adaptaciones deben ser evaluadas de forma meticulosa por profesionales médicos especializados en el área cardíaca y el deporte, a fin de obtener la orientación adecuada en cuanto a la implementación de

exploraciones más profundas para determinar debidamente el riesgo cardiovascular (4,12).

Existen modificaciones agudas del organismo en respuesta inmediata a la práctica o al finalizarla, consiguiendo el beneficio de adaptación con el fin de evitar daño por estrés al que se ha encontrado sometido (13).

La denominación de “corazón de atleta” se basa en adaptaciones, modificaciones o cambios cardíacos crónicos resultado del continuo entrenamiento, provocando alteraciones morfológicas y electrocardiográficas que fácilmente detonan una alerta al ser identificados por profesionales de la salud con poca experiencia, incitando a proporcionar un falso positivo e inclusive el uso innecesario y costoso de pruebas complementarias (7).

La diferenciación para determinar una patología en un deportista según Lanza(13), es la funcionalidad de las válvulas cardíacas y la funcionalidad correcta del corazón, sin provocar alguna incapacidad o daño para la salud.

En el presente trabajo, destacaremos las principales causas conocidas de muerte súbita en el deportista así como las pruebas genéticas que se pueden implementar para otorgar prevención; originalmente las enfermedades cardiovasculares previas sin diagnosticar son la causa, divididas por edades de menores y mayores de 35 años de edad, en el primer grupo la causa principal es la miocardiopatía hipertrófica y displasia arritmogénica del ventrículo derecho; el síndrome de Brugada y síndrome de QT largo se encuentran dentro de las afecciones más usuales de MSC en ausencia de cambios estructurales, mientras que en el grupo restante la causa principal es la cardiopatía isquémica (3,5,6).

2.4 Genética de la muerte súbita

Durante las últimas dos décadas la tecnología ha evolucionado y no ha sido excepción en el campo de la medicina, la secuenciación genética ha permitido analizar 49 genes con variantes que predisponen a 4 causas frecuentes de MSC (tabla 1) y otorga resultados que hacen posible su uso como prevención junto a la participación de expertos (14,15).

Tabla 1*Genes con variantes asociadas a enfermedades causantes de muerte súbita*

Enfermedades	Genes de relevancia
Miocardiopatías	ACTC1 (NM_005159.4), DES (NM_001927.3), GLA (NM_000169.2), LMNA (NM_170707.2), MYBPC3 (NM_000256.3), MYH7 (NM_000257.2), MYL2 (NM_000432.3), MYL3 (NM_000258.2), PLN (NM_002667.3), PRKAG2 (NM_016203.3), TNNI3 (NM_000363.4), TNNT2 (NM_001001430.1), TPM1 (NM_000366.5), TTN (NM_133378.4, except variant p.Glu4215ArgfsTer7 en la transcripción NM_133432.3)
Enfermedades de las arterias coronarias	APOB (NM_000384.2), LDLR (NM_000527.4), PCSK9 (NM_174936.3)
Arritmias	CACNA1C (NM_199460.2), CACNB2 (NM_201596.2), CAV3 (NM_033337.2), DSC2* (NM_024422.3), DSG2* (NM_001943.3), DSP* (NM_004415.2), GPD1L (NM_015141.3), HCN4 (NM_005477.2), JUP (NM_021991.2), KCNE1 (NM_000219.3), KCNE2 (NM_172201.1), KCNE3 (NM_005472.4), KCNH2 (NM_000238.3), KCNJ2 (NM_000891.2), KCNQ1 (NM_000218.2), PKP2* (NM_004572.3), RYR2 (NM_001035.2), SCN1B (NM_001037.4), SCN3B (NM_001040151.1), SCN4B (NM_174934.3), SCN5A (NM_198056.2), SNTA1 (NM_003098.2), TGFB3 (NM_003239.2), TMEM43* (NM_024334.2)
Enfermedades de la aorta	ACTA2 (NM_001613.2), COL3A1 (NM_000090.3), FBN1 (NM_000138.4), MYH11 (NM_053025.3), MYLK (NM_053025.3), SMAD3 (NM_005902.3), TGFBR1 (NM_004612.2), TGFBR2 (NM_003242.5)

Nota. Genes considerados variantes patógenas clínicamente procesables según Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) (15).

Los análisis genéticos están destinados a identificar variantes causantes de enfermedades, como las miocardiopatías hereditarias y los trastornos arritmogénicos primarios (causas frecuentes de MSC en deportistas) detectándolos en alrededor del 70% de los pacientes, que hayan presentado sintomatología cardíaca, antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, MSC o alteraciones en estudios que sugieran afecciones cardíacas (6,16).

Actualmente, la denominada “secuencia de nueva generación” (NGS) es la técnica en la genética que se ha utilizado por su eficacia en tiempo y recursos. El método que comúnmente emplean en centros que realizan pruebas genéticas, es la secuenciación de millones de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) y se compara con paneles NGS referenciales que contienen genes asociados a determinada enfermedad (6,17).

Las NGS conceden un valor diagnóstico, detectando afecciones genéticas y a su vez nuevas variantes patógenas útiles en aquellas patologías con heterogeneidad genética cuya clínica no es característica, las secuenciaciones empleadas son las del exoma y genoma completo, aunque la primera presenta menos costo (6,18).

Las secuencias del exoma completo (WES) que se basa en analizar todas las regiones codificantes del genoma donde está documentado que se encuentra cerca del 85% de variantes patogénicas y del genoma completo (WGS) que además incluye las regiones no codificantes del ADN dando el alcance a detectar variantes no relacionadas a la clínica sospechada y presenta menos sesgos; ante los resultados es importante comunicar solamente aquellas variantes de importancia para el fenotipo (6,18).

El Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)(6) por sus siglas en inglés, clasifica a las variantes en cinco grupos, detallados en la tabla 2.

Tabla 2

Clasificación de variantes genéticas

CLASE	TÉRMINO	DEFINICIÓN
CLASE 1	BENIGNA	NO CAUSA ENFERMEDAD
CLASE 2	PROBABLEMENTE BENIGNA	EVIDENCIA DE BENIGNIDAD CON DATOS DÉBILES SOBRE IMPACTO BIOLÓGICO
VUS (CLASE 3)	INCIERTO	PRUEBAS INCIERTAS O CONTRADICTORIAS
CLASE 4	PROBABLEMENTE PATÓGENA	NO HAY EVIDENCIA SUFICIENTE PARA CAUSAR ENFERMEDAD
CLASE 5	PATÓGENA	EVIDENCIA FUERTE DE ASOCIACIÓN CON ENFERMEDAD

Nota. Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (6,18).

Para la clasificación de las variantes se debe considerar distintos puntos, lo primero es su repetición en bases de datos poblacionales, además de la presencia en otros pacientes con diagnóstico de la enfermedad, de los efectos esperados en modelos computacionales y del análisis de segregación de dicha variante en familias, algunos programas que consideran lo mencionado son PolyPhen o Mutation Taster que cuentan con una predicción cercada al 65 u 80% en variantes ubicadas en regiones codificantes (6,18).

Según Semsarian C et al.(16) la utilidad de las pruebas genéticas para las patológicas más frecuentes causantes de MSC son del 38 a 60% en miocardiopatía hipertrófica, 47 a 75% en síndrome del QT largo y entre 39 a 50% en miocardiopatía arritmogénica. Reconociendo su valor clínico junto a características del fenotipo, admisible para determinar un diagnóstico oportuno.

Es así que Khera et al.(15) valoraron la prevalencia de variantes genéticas raras en 600 casos de MSC y 600 de controles emparejados mediante WES evaluando junto a los 49 genes asociados con las causas de MSC en adultos, obteniendo la presencia de 14 variantes CLASE 4 y 5 en 15 de los casos representando la prevalencia de variante patogénica de 2,5% y un 0% en cuanto a controles(15).

A continuación, a través de un estudio prospectivo de cohorte en 4.525 individuos sin enfermedad cardiovascular conocida, se obtuvo a 41 de estos que portaban variantes CLASE 4 y 5, determinando que cerca del 1% de los individuos asintomáticos presenta estas variantes, incluyendo datos sobre 4 (9,8%) muertes de este grupo indicándonos que es útil para identificar la predisposición a MSC y estableció que presentan mayor riesgo de muerte cardiovascular (15).

Es importante recalcar que gran parte de las afecciones cardíacas hereditarias causantes de MSC son heredadas de forma autosómica dominante, de interés para los familiares de primer grado ya que presentan un 50 % de probabilidad de ser afectados por dichas enfermedades, entonces, no solo su utilidad y significado es de importancia para el deportista (6,15).

2.4.1 *Prácticas deportivas en competencia de manera segura*

El fin de todas estas pruebas a un futuro no muy lejano es, permitir disminuir e impactar de manera positiva la mortalidad en la población, no solo deportiva sino en general, que tengan el riesgo de sufrir una MSC; enfocándonos en lo deportivo, es puntual la decisión de si es seguro continuar la participación en eventos competitivos (7).

Existen 2 formas de analizar la participación de los deportistas en este tipo de eventos: existe el manejo americano; donde está establecido si un deportista presenta un resultado positivo de un estudio genético, pero sin cumplir con el fenotipo, justificando que no existe alteración evidente para negar la probación medica de continuar su práctica deportiva (7).

Por otro lado, tenemos la opinión europea, la cual parte de la misma situación, sin embargo, difiere en que, por el riesgo de desarrollar el fenotipo gracias al estrés de las competencias deportivas, justifica su prohibición (7).

Según Campuzano(14) en su estudio sobre el valor del análisis genético post mortem, hace referencia a la autopsia molecular para completar los procesos destinados a determinar la causa de muerte en aquellos casos idiopáticos, sin embargo, se debe considerar valorar los motivos ya que son de alto costo monetario y aún no está esclarecida la fiabilidad por la falta de estudios en relación al presente tema.

2.4.2 *Análisis de los resultados a partir de pruebas genéticas*

Se debe otorgar una atención integral por un equipo multidisciplinario y análisis dentro de laboratorios cardiogenéticos experimentados, ya que la complicada diferenciación entre los efectos del ejercicio y las patologías cardíacas demandan el uso de distintas herramientas para un correcto diagnóstico definitivo (6,16,17).

La valoración adecuada debe contar con profesionales capacitados en cardiología deportiva, genética cardíaca, diagnóstico y tratamiento (6); estos son quienes conformen el equipo multidisciplinario, con la finalidad de realizar un adecuado análisis e interpretación de resultados, reconozcan las indicaciones, fortalezas y limitantes de las pruebas, aplicando especial énfasis en aquellos que sean de relevancia clínica para el fenotipo otorgando mayor beneficios en pronósticos y regímenes individualizados (6,14,16,18).

La difícil tarea de identificar y catalogar una variante como patógena o no, implica una larga experiencia, teniendo por delante un sin número de variantes nuevas y la periodicidad con la que se presentan, complican la labor para determinar la causalidad de cada una de ellas, sin embargo, la técnica NGS junto a los análisis del genoma completo otorgan resultados confiables gracias a su análisis puntual con genes ya asociados a enfermedades cardiovasculares (17).

2.5 Causas comunes de muerte súbita cardíaca en deportistas

Luego de revisar la bibliografía utilizada en el siguiente trabajo en base a la variedad de metodologías utilizadas se tomó las patologías que causan MSC con mayor frecuencia en los deportistas y que se han documentado estudios sobre la implementación de análisis genéticos para determinar su relación (5).

Las manifestaciones por las que suele desencadenarse una MSC en los deportistas están relacionadas con el ejercicio anaeróbico y aeróbico provocando alteraciones importantes en frecuencia cardíaca, variación del gasto cardíaco incluido la deshidratación que desencadena desequilibrio en electrolitos permitiendo la predisposición a detonar una fibrilación ventricular y potencial desenlace trágico (11).

2.5.1 *Miocardopatía hipertrófica (MCH)*

Enfermedad que se presenta por múltiples mutaciones en diferentes genes (heterogeneidad genética) afectando la musculatura cardíaca provocando un aumento en las dimensiones de sus paredes, suele ser asintomática, sin embargo, suele presentar disnea acompañada de dolor torácico y síncope (13,17).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define a la miocardopatía hipertrófica como el incremento del grosor igual o mayor de 15 mm (17), en el ámbito deportivo, Castelletti (6) explica que, se presentan modificaciones en la musculatura del corazón, en base a la actividad física realizada, recalando que dicha hipertrofia no suele sobrepasar los 15 mm y comúnmente está acompañada de dilatación del ventrículo izquierdo (VI) resultado de la sobrecarga de volumen.

Se justifica pruebas complementarias para deportistas que sobrepasen los 15 mm de grosor, en relación a datos sugestivos para cardiopatías, una vez que se han descartado hipertensión o consumo de sustancias para potenciar el rendimiento (6).

Basados en resultados del estudio realizado por Peterson DF et al.(10) donde evaluaron la incidencia de las MSC en jóvenes atletas en EE.UU. con 331 casos, se concluyó que el 20,6% se debía a esta causa y de acuerdo a los rangos de edad entre 19 – 29 años incluidos atletas profesionales se presentó en 47% de los casos, exponiendo como causa principal a la MCH.

El uso de electrocardiograma resulta útil ya que presenta alteraciones en 95% de MCH, sin embargo, el ecocardiograma es el Gold estándar, otorgando medidas de los grosores de las paredes en donde, un diagnóstico de sospecha se debe establecer con un grosor entre 13 – 15 mm y altamente probable cuando el grosor telediastólico del ventrículo izquierdo sea mayor a los 15 mm de manera inexplicable (19).

Según describe Cortés Valerio, A(20) en su estudio sobre las causas de MSC del 2019, se han identificado alrededor de 1400 mutaciones para MCH, localizadas en 11 genes, las que están indicadas para aquellos deportistas que presenten un diagnóstico sospechoso o altamente probable pero integral, tomando en consideración aquellos factores de riesgo para posibles afecciones cardíacas, representando así una utilidad del 10% en este ámbito (6).

Mediante el método de NGS y la elección de genes catalogados patógenos para MCH, resulta beneficioso limitar las pruebas genéticas al análisis de ocho genes sarcoméricos como lo son MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, TNNI3 y ACTC1 y tres metabólicos: GLA, LAMP2, PRKAG2; para así obtener resultados confiables, ya que el análisis de múltiples genes no repercute en la sensibilidad de la prueba (17).

2.5.2 *Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD)*

Llamada también displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), entidad patológica descrita como una reducción de las células musculares cardíacas (cardiomiocitos) las mismas que son sustituidas por tejido fibroadiposo dando como resultado el adelgazamiento en la pared del ventrículo derecho (VD) repercutiendo en la salud por la transmisión incorrecta de la contractibilidad (20,21).

Los genes específicos que presentan variantes patogénicas para la DAVD son: JUP, DSP, DSC2, DSG2 y PKP2 los que pueden establecerse en alrededor de un 50 % de

los deportistas que presenten DAVD, demostrando el impacto sustancial ante su identificación especialmente con variantes en el gen *PKK2* que se ha relacionado con el 40 % de los casos ya diagnosticados (21).

2.5.3 *Síndrome de Brugada*

El síndrome de Brugada (Sbr) está caracterizado por alteraciones electrocardiográficas acompañado de episodios de taquicardia ventricular y síncope, del cual se tiene identificadas alrededor de 100 variantes patogénicas del gen *SCN5A* que implican modificaciones en canales de sodio cardíaco, desencadenando el Sbr, sin dejar de lado que al indicar análisis genéticos para detectar esta patología se deben considerar la clínica específica y resultados de estudios que determinen la sospecha (8,21).

Se han relacionado cerca de 23 genes al Sbr, sin embargo, gracias a la reevaluación de los mismos en base a la revisión basada en evidencia de Hosseini et al.(22) quienes determinaron que solamente el gen *SCN5A* presenta evidencia de causalidad, justificando la indicación y la utilidad para el reconocimiento de este padecimiento mediante NGS y por consecuencia lo que implica este diagnóstico para el deportista y su familia (15,22).

2.5.4 *Síndrome de QT largo*

Castro Mujica(21) define al Síndrome de QT largo (SQTL) como una “prolongación excesiva de la repolarización ventricular en corazones con morfología normal”(21), en el campo deportivo es común observar QT más largos en comparación con población que no realizar rutinariamente actividad física, considerando lo mencionado, se vuelve difícil diferenciar si resultan de adaptaciones por la actividad física o de SQTL patológico (6).

Apoyándonos en Castelletti,(6) quien brinda información determinante para identificar QT considerandos “normales” en deportistas, especifica que el límite para el QT sería hasta 470 ms en el sexo masculino y 480 ms en el femenino, además hace referencia a la presencia de un fenotipo relacionado al QT largo provocado por el ejercicio sin embargo la característica determinada es que es reversible tras un cese de la actividad física.

En tanto, las mutaciones en los genes *KCNQ1* – *KCNQ2* y el *SCN5A*, que representan la mayoría de los casos de SQTL son indudablemente de gran aporte para el

diagnóstico, evidenciándose una utilidad mayor al 70% de los casos de SQTl congénito y es capaz de identificar casos de penetrancia incompleta con QT corregidos normal; en relación a las indicaciones, estas están sujetas a deportistas con antecedentes familiares de SQTl y con QT corregidos iguales o mayores de 500 ms o de 480 ms sin importar los antecedentes (6,21,23).

2.5.5 *Cardiopatía isquémica*

La cardiopatía isquémica es la causa común de MSC en > 35 años, usualmente está asociada a la ruptura de una placa produciendo oclusión de las arterias coronarias(20) dentro del ámbito deportivo se le acredita > 80% de los casos de MSC, tomando como consideración que esta patología en la población general de igual manera representa una de las principales causas de muerte (23,24).

En relación a genética de la cardiopatía isquémica, es indispensable reconocer la correlación del genoma y el ambiente, sumado a estos los antecedentes familiares para realizar un análisis adecuado de las posibles variantes genéticas que nos orienten a dicha patología, ya que en la mayoría de los casos no son expresadas en un solo sujeto (24).

La utilidad de la determinación genética resulta positiva en este tipo de enfermedades ya que causarían un impacto sustancial al permitir prevenir y por ende otorgar a los profesionales de la medicina deportiva bases para orientar el manejo, tratamiento, seguimientos y pronostico en deportistas (11,15).

2.6 Rol de la atención primaria en población vulnerable de MSC.

La base de un diagnóstico adecuado de una patología es la identificación correcta de los signos y síntomas iniciales, los mismos que implican una captación oportuna donde la atención primaria juega un papel indiscutible realizando el reconocimiento médico mediante el uso de herramientas diagnósticas e identificación de antecedes personales y familiares (7,11).

La elaboración de una historia clínica debe ser específica, orientada y eficaz abarcando cada campo metódicamente, incluido la búsqueda de consumo de sustancia no reportadas usualmente, que hoy en día están relacionadas a potenciar el rendimiento en la competencia (11).

Como atención primaria las pruebas complementarias son limitadas, una de la principal es el electrocardiograma que es básico realizarlo en sintomatología que orienten afección cardíaca, pero siempre recalando que la interpretación de los resultados debe ir de la mano con los antecedentes, ya que alrededor del 50% de los deportistas presentan alteraciones en este procedimiento basados en adaptaciones que se consideran “normales” en estas situaciones (11).

Como segundo método en atención primaria tenemos las pruebas de laboratorio, estas deben ser aplicadas en población general, pero en los deportistas está justificado ya que, se pueden orientar en la búsqueda de perfil lipídico asociado al uso de esteroides, sobre todo en aquellos pacientes que practiquen deportes que impliquen uso mayor de fuerza (7,11).

En la actualidad, ante el aumento de prácticas deportivas se convierte indispensable en realizar un interrogatorio sobre las mismas, así como informar de los riesgos y la necesidad vital de realizar evaluaciones periódicas con el fin de determinar la recomendación individualizada del ejercicio además de enfatizar en los posibles detonantes que puedan desencadenar un evento trágico como la muerte súbita (7,11).

2.7 Relevancia en indicaciones de pruebas genéticas

La secuenciación de nueva generación debe ser indicada en deportistas con el fenotipo definido claramente para las causas de MSC, permitiendo explotar su utilidad para concretar y determinar un diagnóstico oportuno, portando solides en contra de los ya mencionados desafíos que estos implican en el ámbito de la cardiología deportiva (6).

Las entidades que realizan estos estudios actualmente no logran garantizar un 100% de predicción deben explorar conjuntamente los resultados de procedimientos diagnósticos y comparaciones de bases de datos confiables para afirmar con mayor precisión la patogenicidad de las variaciones; una de ellas es ClinVar (18).

Reiterando el desafío por la diferenciación del “corazón de atleta” y las afecciones cardíacas que, en la actualidad demandan la implementación de distintas herramientas diagnósticas, los métodos de secuenciación WES y WGS permitirán precisión en aquellos casos de MSC indeterminada, sumándose a esto la participación en actividades deportivas de manera segura en caso de descartar eficazmente una patología. (6,7).

Por el contrario, si se obtiene un resultado que implique reevaluar la situación e implementar un manejo encaminado a determinada afección, el seguimiento adecuado, realización de pruebas específicas que tengan un objetivo preciso para determinar el estado de la patología con la seguridad de que los resultados sumarán de manera significativa y permitirán tener un panorama claro en relación a la salud, al futuro desempeño deportivo del individuo y su participación en los deportes competitivos (11).

La heterogeneidad genética presente en las causas frecuentes de muerte súbita da paso al análisis de gran cantidad de datos sin relevancia clínica; de aquí parte la idea de reducir los genes de referencia en las secuenciaciones de nueva generación, adicionando solo aquellos que presenten una etiología bien establecida (17).

Conclusiones

La muerte súbita cardíaca en el deportista provoca alarma no solo a los que pertenecen a este grupo, sino a la sociedad quien queda afectada al presenciar tales eventos; tras la revisión de artículos que manifiestan a la Secuenciación de Nueva Generación que utiliza fragmentos de ácido desoxirribonucleico, como la prueba más utilizada permitiendo analizar rápidamente grandes secciones de ADN.

La determinación correcta de las variantes genéticas mediante las directrices establecidas por el Colegio Americano de Genética Médica adicional a las secuenciaciones de nueva generación ofrecen gran relevancia para la práctica clínica en prevención y diagnósticos a través de estudios del exoma y el genoma completo, comparando con los 49 genes que presentan alta relevancia para causas de muerte súbita cardíaca; otorgando resultados sólidos y en menor tiempo posible lo que permite establecer medidas de prevención oportunas.

La autopsia molecular actualmente otorga el diagnóstico en aproximadamente 50% de los casos, dejando aún un gran número de muertes súbitas sin diagnosticar, esto con el pasar del tiempo eventualmente se irá descubriendo conforme aumenten los estudios y establezcan la relación con cada una de las causas aún sin descubrir de MSC.

Referencias

1. Egger F, Scharhag J, Kästner A, Dvořák J, Bohm P, Meyer T. FIFA Sudden Death Registry (FIFA-SDR): a prospective, observational study of sudden death in worldwide football from 2014 to 2018. *Br J Sports Med* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 30 de septiembre de 2023];56(2):80–7. Disponible en: <https://bjsm.bmj.com/content/56/2/80>
2. Moreno Pedraza S, Baroja Ruiz G, Amat Moreno R, Ruiz Ferri M, Mohamed Campos D. La muerte súbita en deportistas. *Revista Ocronos* [Internet]. 7 de agosto de 2022 [citado 5 de octubre de 2023];5(8):63. Disponible en: <https://revistamedica.com/muerte-subita-deportistas/>
3. Ghani U, Farooq O, Alam S, Khan MJ, Rahim O, Rahim S. Sudden Cardiac Death in Athletes: Consensuses and Controversies. *Cureus Journal of Medical Science* [Internet]. 2 de junio de 2023 [citado 30 de septiembre de 2023];15(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37404395/>
4. Erazo O, Álvarez J. Muerte súbita en el deporte, propuesta de intervención temprana. *riccafd: Revista Iberoamericana de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*, ISSN-e 2255-0461, Vol 7, No 1, 2018, págs 23-33 [Internet]. 018 [citado 30 de septiembre de 2023];7(1):23–33. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6405797&info=resumen&idoma=ENG>
5. Fitz M, Di Tommaso F, Barros M, Álvarez W, Spagnuolo D, Sastre P. Nuevas áreas de vida - Revisión muerte súbita 2018. *Rev Asoc Med Argent* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 1 de octubre de 2023];131(3):4–13. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1009216>
6. Castelletti S, Gray B, Basso C, Behr ER, Crotti L, Elliott PM, et al. Indications and utility of cardiac genetic testing in athletes. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 7 de septiembre de 2022 [citado 1 de octubre de 2023];29(12):1582–91. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac080>
7. Gómez F, Fernández D, Gómez J, Dias A, García J, Ruiz C. Prevención de la muerte súbita cardiaca en el deportista joven desde la perspectiva enfermera. *RqR Enfermería Comunitaria* [Internet]. 2020 [citado 4 de octubre de 2023];8(1):36–45. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7397029&info=resumen&idoma=ENG>
8. Aranda M, Manzur C, Arias M. Muerte súbita cardiovascular. *Revista Científica Estudiantil UNIMED* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 2 de octubre de 2023];2(1):143–56. Disponible en: <https://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/view/24>

9. Hill B, Grubic N, Williamson M, Phelan DM, Baggish AL, Dorian P, et al. Does cardiovascular preparticipation screening cause psychological distress in athletes? A systematic review. *Br J Sports Med* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 1 de octubre de 2023];57(3):172–8. Disponible en: <https://bjsm.bmj.com/content/57/3/172>
10. Peterson DF, Kucera K, Thomas LC, Maleszewski J, Siebert D, Lopez-Anderson M, et al. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: a 4-year prospective study. *Br J Sports Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 30 de septiembre de 2023];55(21):1196–203. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33184114>
11. Veloz AE, Tufiño AA. Arritmias ventriculares y su relación con la muerte súbita cardiaca en deportistas. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 3 de noviembre de 2022 [citado 5 de octubre de 2023];6(5):3192–212. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3313
12. Quiroz A, Álvarez R, Montoya M. Prevención de muerte súbita en deportistas de alto rendimiento, un problema de todos. Trabajo de grado, Fundación Universitaria del Área Andina [Internet]. Pereira; 2023 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://digitk.areandina.edu.co/handle/areandina/4999>
13. Lanza M. La muerte súbita en jóvenes deportistas. Trabajo de grado, Universidad de Cantabria [Internet]. 30 de mayo de 2019 [citado 5 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/16461>
14. Campuzano O, Sanchez O, Fernandez A, Iglesias A, Brugada R. Muerte súbita cardiaca de origen arrítmico: valor del análisis genético post mortem. *Revista Española de Medicina Legal* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 5 de octubre de 2023];44(1):32–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2017.08.002>
15. Khera A V., Mason H, Brockman D, Wang M, VanDenburgh MJ, Senol O, et al. Rare Genetic Variants Associated With Sudden Cardiac Death in Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 26 de noviembre de 2019 [citado 5 de octubre de 2023];74(21):2623–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727422/>
16. Semsarian C, Orchard J, Gray B, Orchard J. When do athletes benefit from cardiac genetic testing? *Br J Sports Med* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];54(15):939–40. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/54/15/939>
17. Gómez Arraiz I, Barrio Ollero E, Gómez Peligros A. Pruebas genéticas en la miocardiopatía hipertrófica: beneficios, limitaciones y aplicaciones en la práctica clínica. *Medicina de Familia SEMERGEN* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado

- 9 de octubre de 2023];44(7):485–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2018.03.002>
18. Rubio S, Pacheco R, Gómez A, Perdomo S, García R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Medica* [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 10 de octubre de 2023];61(2):49–63. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392020000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 19. Masía MD, Pérez AB. Adaptación al deporte versus miocardiopatía: ¿Cómo distinguirlas? *Revista de Ecocardiografía Práctica y Otras Técnicas de Imagen Cardíaca* [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 2 de octubre de 2023];5(2):5–16. Disponible en: <https://imagenretic.org/RevEcocarPract/article/view/498>
 20. Cortés A, Cortés F, Cortés E, Duarte D, Quesada J. Malformaciones cardíacas causantes de muerte súbita en adulto Cardiac malformations causing sudden death in adults. *Medicina Legal de Costa Rica* [Internet]. marzo de 2019 [citado 2 de octubre de 2023];36(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100127
 21. Castro M del C, Gómez JC, La Serna J, Arenas D. Estudios genéticos para determinar el riesgo de muerte súbita no isquémica: artículo de revisión. *Rev Fac Med Hum* [Internet]. 12 de octubre de 2022 [citado 2 de octubre de 2023];22(4):841–56. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312022000400841&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 22. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation* [Internet]. 9 de septiembre de 2018 [citado 2 de octubre de 2023];138(12):1195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959160/>
 23. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. Guía ESC 2020 sobre cardiología del deporte y el ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 3 de octubre de 2023];74(6):545.e1-545.e73. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2020-sobre-cardiologia-articulo-S0300893221000750>
 24. Pérez J, Arias W. Agregación familiar para cardiopatía isquémica Familiar Aggregation for Ischemic Heart Disease. *Revista Finlay* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 3 de octubre de 2023];12(3):314–21. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1165/2153>