

GENÉTICA, MUERTE SÚBITA Y DEPORTE

GENETICS, SUDDEN DEATH AND SPORT

¿QUÉ ENTENDEMOS POR JOVEN, DEPORTISTA Y COMPETITIVO?

En 2005 se presentó un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología centrado en los reconocimientos predeportivos en prevención de la muerte súbita y se definió al deportista joven y competitivo como a cualquier persona de 35 años o menos que está enganchado de una manera regular a un entrenamiento deportivo y participa en competiciones oficiales. La competición se entiende como un evento deportivo individual o en equipo que pone gran énfasis en la excelencia atlética y en el éxito o logro de objetivos. Los deportistas competitivos se caracterizan por su fuerte inclinación a pedirse el máximo esfuerzo físico para llegar a los límites y mejorar su actuación¹.

Esta separación de los deportistas por edades, mayor o menor de 35 años, es importante porque cómo veremos más adelante las causas de muerte súbita en deportistas van a ser distintas dependiendo de la edad. Y por tanto las estrategias de prevención en ambos grupos han de ser también diferentes.

CAUSAS DE MUERTE SÚBITA EN DEPORTISTAS

Magnitud del problema. Cuándo hablamos de muerte súbita relacionada con el deporte,

¿sabemos realmente a cuanta gente afecta este problema? La respuesta es un no rotundo. Y es así, porque no hay registros que recopilen los datos completos cuando se produce una muerte súbita en el deporte: o no se realiza la autopsia o esta se realiza por gente no especializada en patología cardiovascular, con lo que muchas autopsias se dan como “blancas” cuando lo que realmente subyace es una cardiopatía familiar o una anomalía congénita de las arterias coronarias. Éste es un problema que no sólo afecta a la población española, sino que en todos los países existe una gran dificultad para obtener los datos que identifiquen las causas de estas muertes. Aunque la falta de datos constituye una barrera importante cuando tratamos este problema, en algunos países y con poblaciones seleccionadas se han hecho estimaciones y así en el estado de Minnesota en EEUU en atletas de la “High School” se ha estimado una incidencia de muerte súbita en el deporte de 1 cada 200.000 atletas/año². En la región de Veneto del norte de Italia, país de referencia en cuanto a estudios predeportivos, se subían estas cifras hasta 2.1:100.000/año³. Recientemente se han hecho estimaciones utilizando los datos de los últimos años y se ha visto que las tasas de mortalidad en ambos registros son muy similares (0.87 muertes/100.000 persona/año en la región de Veneto frente a 0.93 muertes/100.000 personas/año en el estado de Minnesota)^{4,5}. En nuestro país,

Roberto Barriales Villa

Martin F. Ortiz

Diego A. García

Lorenzo Monserrat Iglesias

Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)

CORRESPONDENCIA:

Roberto Barriales Villa
Instituto de Ciencias de la Salud, Edificio el Fortín
Hospital Marítimo de Oza, Xubias de Arriba, número 1, 15006 A Coruña. España
E-mail: rbarrialesv@gmail.com

Aceptado: 17.12.2010 / Revisión nº120

disponemos de datos de un registro publicado en el 2006 por el Dr Manonelles et al, pero muy acertadamente sus autores nos comentan que sus cifras no tienen valor epidemiológico puesto que desconocemos el número de personas que practican deporte en nuestra área de influencia⁶. En definitiva, es difícil plantear un estudio epidemiológico de los casos de muerte súbita en España, un problema que también tienen el resto de países desarrollados y que refleja la dificultad de la recogida de datos, e incluso del conocimiento de los casos que se producen.

Causas de muerte súbita. Para conocer las causas centraremos nuestra atención en dos países, EEUU e Italia, que tienen una larga tradición en el estudio de estas patologías y añadiremos los datos que también existen de nuestro país.

i. En mayores de 35 años. La principal causa de muerte súbita relacionada con el deporte en este grupo de edad es la enfermedad aterosclerótica coronaria. Hay similitud en los registros de los tres países^{2-4,6}.

ii. En menores de 35 años. Desglosemos los datos de los tres países previamente mencionados. En EEUU en el estado de Minneapolis está en marcha un registro de muerte súbita en deportistas desde 1980. Es un registro privado, dirigido por el Dr. Maron, y por tanto no obligatorio, existiendo evidentes problemas en la recogida de datos. La principal causa de fallecimiento es la miocardiopatía hipertrófica con el 36% de los

casos (que posiblemente deba aumentarse ya que existen un 8% de casos en que los patólogos encuentran una “hipertrofia ventricular izquierda no explicada”, que con toda probabilidad deban considerarse como miocardiopatías hipertróficas). La siguen las anomalías congénitas de las arterias coronarias con el 17%, las miocarditis con el 6%, la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (o miocardiopatía arritmogénica) con el 4%, las canalopatías (como el síndrome de QT largo, síndrome de Brugada) con otro 4% y otras patologías con menores porcentajes^{2,4} (Tabla 1).

En Italia, en la región de Veneto, elaboran un registro desde 1979 y aquí la primera causa de muerte es la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (o miocardiopatía arritmogénica) con el 22% de los casos, seguido por la enfermedad coronaria aterosclerótica con el 18%, las anomalías congénitas de las arterias coronarias con el 12%, etc... En este registro la miocardiopatía hipertrófica representa sólo el 2% de las muertes súbitas relacionadas con el deporte. Este cambio en las enfermedades que producen muerte súbita, se debe en gran parte a las estrategias de prevención adoptadas por Italia en esta región, sin olvidar que pudiera haber ciertas diferencias raciales y/o genéticas en la población a estudio³(Tabla 2).

Y en España, disponemos de un registro nacional de muerte súbita en deportistas de la Federación Española de Medicina del Deporte y del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, en

TABLA 1.
Causas de muerte súbita en deportistas ≤39 años en EEUU²

Causa cardiovascular	Porcentaje
Miocardiopatía hipertrófica	36%
Hipertrofia ventricular no explicada	8%
Anomalías coronarias	17%
Miocarditis	6%
Displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho	4%
Canalopatías	4%
Rotura aórtica	3%

el que estudiaron 180 casos de muerte súbita en el deporte. Debido a la dificultad previamente comentada a la hora de obtener datos completos de los estudios necrópsicos, la principal causa de muerte en menores de 30 años es la muerte súbita de causa inexplicada con el 27% de los casos, seguida de la miocardiopatía arritmogénica con el 14%, la miocardiopatía hipertrófica con el 12% (aunque posiblemente a este porcentaje debería sumarse un 8% de casos de “hipertrofia ventricular izquierda idiopática”), las anomalías congénitas de las arterias coronarias con el 10%, etc⁶ (Tabla 3).

Si agrupamos las principales causas de muerte súbita en deportistas en menores de 35 años en los tres países mencionados, observamos que existe una gran coincidencia entre ellas, existiendo sólo un cambio en el orden de las patologías. Así la miocardiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica de ventrículo derecho o miocardiopatía arritmogénica, las anomalías congénitas de las arterias coronarias, las miocardiitis y las canalopatías suelen constituir las principales causas de muerte súbita. Si excluimos a las miocardiitis (enfermedad adquirida fundamentalmente de origen vírico) y a las anomalías congénitas de las arterias coronarias (anomalías en el desarrollo de las arterias coronarias, en las que aún no se ha demostrado una base genética, aunque sí una agregación familiar)⁷, el resto de patologías implicadas en la muerte súbita de los deportistas puede incluirse dentro de lo que hoy en día conocemos como cardiopatías familiares.

CARDIOPATÍAS FAMILIARES

Son un grupo de enfermedades que incluyen las llamadas miocardiopatías o enfermedades del miocardio (miocardiopatía hipertrófica, displasia /miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, miocardiopatía espongiiforme o no compactada, miocardiopatía dilatada, etc.), las canalopatías o enfermedades de los “canales” (síndromes de QT largo y corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica) y otros síndromes con afectación vascular (síndrome de Marfan, síndrome de

Causa cardiovascular	Porcentaje
Displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho	22%
Enfermedad coronaria aterosclerótica	18%
Anomalías coronarias	12%
Miocardiitis	6%
Miocardiopatía hipertrófica	2%

TABLA 2.
Causas de muerte súbita en deportistas ≤35 años en Italia²

Causa cardiovascular	Porcentaje
Inexplicada	27%
Displasia/miocardiopatía arritmogénica	14%
Miocardiopatía hipertrófica	12%
Hipertrofia ventricular izquierda	8%
Anomalías coronarias	10%
Estenosis valvular aórtica	6%
Miocardiitis	4%

TABLA 3.
Causas de muerte súbita en deportistas ≤30 años en España⁶

Loeys-Dietz, etc.) que comparten una serie de características comunes⁸:

- Tienen una base genética lo que implica que puede realizarse un diagnóstico genético de las mismas
- Tienen una presentación clínica muy heterogénea y una evolución difícil de predecir: en ocasiones el diagnóstico por pruebas de imagen es evidente, pero en otros casos existen dudas ya que pueden tener presentaciones limítrofes o incluso presentar estudios normales (por ejemplo portadores asintomáticos del síndrome de QT largo que sólo se pone de manifiesto bajo el efecto de determinadas drogas, miocardiopatías/displasias arritmogénicas de ventrículo derecho en estadios iniciales con pruebas de imagen dentro de la normalidad pero de tórpida evolución, miocardiopatías hipertróficas con ligera hipertrofia, etc.)
- Constituyen la principal causa de muerte súbita en los deportistas menores de 35 años.

- Tienen una presentación familiar, por lo que una vez diagnosticado una paciente es primordial estudiar al resto de la familia ya que existe la posibilidad de que ellos también hayan heredado la enfermedad.
- Comparten los problemas de diagnóstico inherente a los estudios genéticos (mutaciones no descritas, variantes frecuentes en la población general o polimorfismos, etc.).

Como hemos visto previamente, las cardiopatías familiares más frecuentemente relacionadas con la muerte súbita del deportista son las siguientes:

- **Miocardopatía hipertrófica.** La miocardopatía hipertrófica es una enfermedad hereditaria del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de un engrosamiento anormal de las paredes del corazón sin causa aparente. Su prevalencia es de 1:500 población normal. Es la causa más frecuente de muerte súbita en adultos jóvenes y en deportistas y puede ser causa de muerte súbita en pacientes de más edad. La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad, por lo que un diagnóstico precoz y una adecuada valoración del riesgo son fundamentales. Al tratarse de una enfermedad de causa genética, es hereditaria (autosómica dominante) y por tanto, los descendientes de un afectado tienen un 50% de posibilidades de portar la mutación causal. Se han descrito gran número de mutaciones en diferentes genes. Esta gran variedad de causas genéticas se corresponde con la gran variabilidad en la presentación clínica, expresión morfológica, evolución y pronóstico que presenta la enfermedad. Hasta la fecha se han descrito más de 900 mutaciones en más de 14 genes sarcoméricos relacionados con la enfermedad. Pero también, se han descrito mutaciones en genes mitocondriales, genes relacionados con el metabolismo del glucógeno (*PRKAG2*, *LAMP2*) y en genes relacionados con enfermedades de depósito (como son la amiloidosis familiar, la enfermedad de Fabry, etc...) que pueden originar un fenotipo similar al de la miocardopatía hipertrófica.

En la actualidad conocemos que con el estudio de los 8 principales genes sarcoméricos podemos identificar una mutación causal en el 50-70% de los casos^{9,10}.

- **Miocardopatía no compactada.** También conocida como miocardopatía espongi-forme, es una enfermedad cardíaca genética, caracterizada por un significativo incremento de la porción trabecular de la pared miocárdica. En las descripciones iniciales se asociaba a dilatación ventricular y disfunción sistólica, manifestándose por insuficiencia cardíaca, arritmias, eventos tromboembólicos y muerte súbita. Hoy en día con los estudios familiares se ha observado que puede tener un curso asintomático durante un largo período de tiempo. Actualmente la miocardopatía no compactada es considerada una enfermedad congénita con una gran heterogeneidad genética, en la que participan muchos genes implicados en la morfogénesis miocárdica. Además, el fenotipo de la miocardopatía no compactada se solapa en muchos casos con los fenotipos correspondientes a otras miocardopatías, y así podemos encontrar miocardopatías hipertróficas y no compactadas en la misma familia, debidas a mutaciones en genes sarcoméricos¹¹.
- **Miocardopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho.** La displasia/miocardopatía arritmogénica de ventrículo derecho es una enfermedad del músculo cardíaco de origen genético. Está caracterizada por anomalías estructurales y funcionales del ventrículo derecho principalmente, con sustitución progresiva del miocardio por tejido graso y fibroso tras un inadecuado proceso apoptótico. Hoy en día se tiende a denominarla miocardopatía arritmogénica ya que cada vez se detecta mayor afectación del ventrículo izquierdo, incluso en ausencia de afectación del derecho. Afecta a 6 de cada 10.000 individuos. Sus manifestaciones clínicas abarcan individuos asintomáticos, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca derecha o biventricular. Además, constituye

una de las principales causas de muerte súbita en adultos jóvenes con una incidencia aún mayor entre los deportistas. La agregación familiar se demuestra hasta en el 60% de los casos, debiéndose a mutaciones en los genes de los desmosomas: desmoplakina, desmocolina, desmogleína, placoglobina y placofilina. El diagnóstico genético ha sido recientemente incluido en los criterios diagnósticos de esta miocardiopatía, considerándose un criterio mayor para su diagnóstico el descubrimiento de una mutación, relacionada o posiblemente relacionada, con la enfermedad¹².

- **Síndrome de QT largo (SQTL).** El síndrome del QT largo (SQTL) está causado por una anomalía estructural en los canales de potasio y sodio del corazón. Los síntomas incluyen arritmias ventriculares polimorfas, pudiendo desembocar en pérdidas de conciencia, convulsiones, paradas cardíacas y muerte súbita. Alrededor de 1/3 de los pacientes con SQTL pueden permanecer asintomáticos durante toda su vida (deberán evitar una serie de fármacos que pueden alargar el QT). El electrocardiograma de los pacientes se caracteriza por la prolongación del intervalo QT y además, con frecuencia, las ondas T tienen una morfología peculiar. El SQTL es una enfermedad hereditaria y tiene una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 5.000 personas, siendo una de las principales causas de muerte súbita en jóvenes. Hace años se diferenciaban sólo dos formas: una asociada a sordera y con herencia autosómica recesiva (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen) y otra sin sordera y con herencia autosómica dominante (síndrome de Romano-Ward). En la actualidad con el desarrollo de los estudios genéticos, se han descrito hasta 10 genes implicados en el SQTL, dando lugar a más de 10 tipos distintos: SQTL tipo 1, SQTL tipo 2, SQTL tipo 3, etc.)¹³.
 - **Síndrome de Brugada.** El síndrome de Brugada es una enfermedad genética caracterizada por una anomalía electrocardio-
- gráfica, que consiste en una elevación del segmento ST en las derivaciones V1 -V3, asociado con bloqueo incompleto o completo de rama derecha y onda T negativa. Los síntomas de esta enfermedad hereditaria incluyen síncope, arritmias ventriculares, mareos, sensación de dificultad para respirar y muerte súbita. La prevalencia de este síndrome se sitúa en torno a 1 de cada 2000 individuos (aunque posiblemente se subestime la prevalencia real, ya que muchos pacientes pueden presentar formas silentes de la enfermedad) y sus síntomas suelen aparecer en la edad adulta, generalmente a partir de los 40 años. El Síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante. Alrededor del 30% de los casos están asociados con una mutación en el gen que codifica los canales de sodio en las membranas de los miocitos (gen *SCN5A*)¹⁴.
- **Síndrome de Marfan.** El síndrome de Marfan es una enfermedad que afecta las fibras elásticas del tejido conectivo. Todos los órganos pueden estar afectados, pero el sistema cardiovascular, el sistema esquelético y el ocular son los más frecuentemente afectados. Se calcula que afecta a 1 de cada 3.000 a 5.000 personas, pudiendo afectar tanto a hombres como a mujeres. Las características clínicas más importantes son: talla superior a la media, malformaciones óseas como la aracnodactilia (dedos desproporcionadamente largos y delgados), pectus carinatum (hacia afuera) o pectus excavatum (esternón desplazado hacia dentro), hiperextensibilidad de las articulaciones, genu recurvatum (curvatura hacia atrás de las piernas y rodillas), paladar ojival, pies planos, cifoescoliosis y grasa subcutánea escasa. Pueden presentar alteraciones oculares: subluxación o luxación del cristalino, miopía intensa, desprendimiento de retina espontáneo e iridodonesis (temblores del iris). Las alteraciones cardiovasculares constituyen las manifestaciones más graves y potencialmente letales de la enfermedad. Así debido a debilidad de la capa media de la aorta, la aorta ascendente se dilata progresivamente y existe el riesgo de padecer una disección

aguda o rotura que puede suceder entre los 10 y los 50 años. Es muy frecuente la presencia de “síndrome de Marfan parcial”, lo que se conoce como “hábito marfanoide” con disminución de la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo, aracnodactilia, pectum excavatum, gran envergadura de los brazos, cifoescoliosis e hiperlaxitud articular. En estos casos el diagnóstico es muy difícil y sólo con las características clínicas no es posible descartar la presencia del síndrome. El Síndrome de Marfan es un síndrome de origen genético causado por mutaciones en distintos genes. Debido a ello se distinguen dos tipos de síndrome de Marfan: el síndrome de Marfan tipo 1 debido a mutaciones en el gen que determina la estructura de la fibrilina (gen *FBNI*; se detectan mutaciones hasta en el 90% de los casos), y el síndrome de Marfan tipo 2, debido a mutaciones en los genes *TGF-BRI* y *TGFBR2* (“transforming growth factor beta receptor 1 y 2”). Ambos se heredan con carácter autosómico dominante. Es imposible diferenciar desde el punto de vista clínico, un tipo de otro. Sin embargo, diferenciarlos es de gran importancia, ya que las mutaciones en el gen *TGFBR* se acompañan de un curso clínico más agresivo con presentación más temprana de complicaciones vasculares como la disección aórtica. El diagnóstico precoz es fundamental ya que un tratamiento quirúrgico adecuado podría disminuir las complicaciones¹⁵. En 2005 se ha descrito un nuevo síndrome con presentación muy similar a la del Marfan pudiendo presentar la triada de aneurismas y tortuosidad arterial, úvula bifida o paladar hendido e hipertelorismo. Los pacientes afectados tienen alto riesgo de disección o rotura aórtica a edades muy tempranas, con diámetros aórticos incluso no muy dilatados. Se denomina síndrome de Loey-Dietz y se produce por mutaciones en los genes *TGFBR1* y *TGFBR2*¹⁶.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

En vista a que conocemos cuales son las causas que provocan la muerte súbita en los deportistas

mayores de 35 años (cardiopatía aterosclerótica) y en menores de 35 años (cardiopatías familiares, anomalías coronarias, miocarditis, etc.), si pretendemos prevenir la muerte súbita, evidentemente deberemos tratar de diagnosticar estas enfermedades en los deportistas y si así lo requieren retirarlos de la práctica competitiva. Sin embargo no todo es tan fácil como parece, porque no hay un acuerdo global en qué medidas deben adoptarse para realizar reconocimientos predeportivos. Los principales puntos de desacuerdo atañen fundamentalmente a la economía (muchos practican deporte y el reconocimiento exhaustivo supondría, según algunos autores, un gasto excesivo) y a la libertad individual (algunos atletas, especialmente en EEUU están amparados por el derecho a hacer lo que les plazca y asumir sus propios riesgos).

Así, se han propuesto dos modelos de “screening” predeportivo: uno en EEUU y otro en Europa (basándose en la amplia experiencia italiana):

- El modelo americano, propone un cuestionario de 12 preguntas centradas en la anamnesis, la historia familiar y la exploración física. Si existe alguna alteración en alguno de estos puntos se recomienda una valoración especializada¹⁷.
- El modelo europeo incluye una anamnesis, historia familiar, exploración física y además la realización de un electrocardiograma de 12 derivaciones. Si existe alguna alteración propone la realización de otras pruebas diagnósticas (ecocardiograma, cardioresonancia, etc...) de acuerdo con la gravedad de la alteración detectada¹⁸.

Como vemos, ambos coinciden en la importancia de la anamnesis, historia familiar y exploración física, pero difieren en un aspecto fundamental: el electrocardiograma. Las razones aportadas por los americanos para la no realización del mismo son fundamentalmente de índole económica. Aunque es un tema que aún está en discusión, algunos autores apuntan que la baja prevalencia de muerte súbita por miocardiopatía

hipertrofia en los deportistas italianos (causa muy poco frecuente), comparada con los estadounidenses (primera causa de muerte súbita), se debe a la realización obligatoria del electrocardiograma en todos los deportistas italianos, más que a diferencias étnicas y /o genéticas. Sin embargo, recientemente el grupo americano ha aportado datos, basándose en los registros de muerte súbita publicados por los dos países, en los que si se analiza la incidencia de muerte súbita en los últimos años, ésta sería muy similar en EEUU y en Italia, a pesar de utilizar en este último el electrocardiograma como técnica de screening obligatorio (0.87 muertes/100.000 personas-año en la región del Veneto, frente a 0.93 muertes/100.000 personas-año en el estado de Minnesota, en el que sólo se utiliza la anamnesis y la exploración física)⁵. La polémica continúa.

INDICACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DEPORTE

Con frecuencia hemos asistido a la publicación en la prensa (no sólo deportiva, sino también generalista) que tal o cual jugador o equipo se han hecho un estudio genético para descartar la posibilidad de padecer una muerte súbita. Pero, ¿qué estudio genético?, ¿qué enfermedad han estudiado? ¿han estudiado todos los genes implicados en la muerte súbita? ¿debe ser éste el paso inicial en la evaluación del deportista? Como hemos visto en el apartado anterior, en la actualidad aún se discute si se debe realizar un electrocardiograma o no a los deportistas, por lo que no parece en principio lógico realizar estudios genéticos de manera “indiscriminada”.

Basándonos en los conocimientos actuales, en todo deportista que requiera una evaluación predeportiva, debemos de tratar de descartar aquellas causas de muerte súbita que hoy en día sabemos que son las que están relacionadas con al muerte súbita en el deporte. Así, si mantenemos la estructura previamente descrita de acuerdo con la edad:

- En menores de 35 años, la principal causa de muerte súbita son las cardiopatías familia-

res, las anomalías coronarias y las miocardiitis. Las dos últimas no tienen causa genética demostrada en la actualidad por lo que nos centraremos en las cardiopatías familiares. ¿Debemos hacer un estudio genético de las principales cardiopatías familiares a todos los deportistas menores de 35 años? La respuesta en la actualidad, es un no rotundo. El estudio de todos los genes implicados en las cardiopatías familiares supondría un coste excesivo hoy en día para cualquier economía, además de añadir muchas dudas diagnósticas dadas las limitaciones que en la actualidad tienen los estudios genéticos y que serán tratadas más adelante. De acuerdo con el modelo europeo propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología, el primer paso debe ser una completa anamnesis, historia familiar, exploración física y ECG de 12 derivaciones. Si existe alguna alteración o existieran dudas de que el paciente pudiera estar afecto de una cardiopatía familiar (grosor aumentado del ventrículo izquierdo, alteraciones en la repolarización del ventrículo derecho, prolongación del intervalo QT, etc....) se deben de realizar las pruebas diagnósticas indicadas: ecocardiograma, cardioresonancia magnética, ergometría, etc.... Una vez realizadas estas pruebas, si persistiera la duda diagnóstica (o por el contrario no existiera ninguna duda y el deportista estuviera claramente afecto), debería realizarse un estudio genético.

¿Y que estudio genético debe realizarse? Pues el que las pruebas diagnósticas previas nos indiquen: si el corazón está hipertrófico estudiaremos los genes sarcoméricos relacionados con la miocardiopatía hipertrófica (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPMI*, *ACTC*, *MYL2*, *MYL3* y *TNNC*), si hay sospechas de displasia o miocardiopatía arritmogénica estudiaremos los genes desmosomales (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2* y *JUP*), si hay sospecha de síndrome de Marfan el gen de la fibrilina y los genes *TGFBR1* y *2*, etc. (Tablas 4 y 5).

- En mayores de 35 años, la principal causa de muerte súbita es la enfermedad ateroscleró-

TABLA 4.
Genes más frecuentemente descritos en las principales miocardiopatías

CARDIOPATÍA FAMILIAR		
(Miocardiopatías)	GEN (acrónimo)	GEN (nombre)
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	<i>MYH7</i>	Cadena pesada de la β miosina
	<i>MYBPC3</i>	Proteína C fijadora de la miosina
	<i>TNNT2</i>	Troponina T cardíaca
	<i>TNNI3</i>	Troponina I cardíaca
	<i>TPM1</i>	Alfa tropomiosina
	<i>ACTC</i>	Actina cardíaca
	<i>MYL2</i>	Cadena reguladora de la β miosina
	<i>MYL3</i>	Cadena ligera esencial de la β miosina
	<i>TNNC</i>	Troponina C
	<i>LAMP2</i>	Proteína de membrana asociada a lisosomas 2
	<i>GLA</i>	α galactosidasa A
	<i>PRKAG2</i>	Subunidad 2 gamma de la proteinquinasa dependiente de AMPc
	Displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (D/MAVD)	<i>PKP2</i>
<i>DSC2</i>		Desmocolina 2
<i>DSG2</i>		Desmogleína 2
<i>DSP</i>		Desmoplaquina
<i>JUP</i>		Plakoglobina
Miocardiopatía dilatada	<i>LMNA</i>	Lamina A/C cardíaca
	<i>Genes de MCH</i>	-
	<i>Genes de D/MAVD</i>	-
Miocardiopatía no compactada	<i>DES</i>	Desmina
	<i>Genes de MCH</i>	Ver
	<i>G 4.5</i>	Tafazzina
	<i>LDB3</i>	Cypher/ZASP

tica. En la actualidad, aunque hay estudios en desarrollo se considera que la enfermedad aterosclerótica es una enfermedad poligénica con muchos genes implicados, por lo que no es aún rentable su estudio. No quiere esto decir, evidentemente que no haya que hacer un reconocimiento predeportivo similar al del menor de 35 años, pero siempre hemos de tener en cuenta que la principal causa no son las cardiopatías familiares. De esta manera se recomienda la misma actuación, dejando sólo los estudios genéticos en aquellos casos en los que pueda existir una duda diagnóstica o se haya identificado un fenotipo claro.

Un aspecto que no debemos olvidar y que lamentablemente con frecuencia es portada de periódicos o de informativos es cuando se produce la muerte súbita de un deportista y se espera impacientemente al resultado de la autopsia. En este campo el estudio genético está totalmente indicado ya que no sólo nos puede diagnosticar al deportista que ha fallecido sino que también nos puede ayudar a descartar que sus familiares puedan haber heredado la enfermedad¹⁹. Así nos podemos encontrar con varias situaciones:

- La autopsia o las pruebas médicas realizadas premortem detectan una causa evidente de fallecimiento y ésta es una cardiopatía

CARDIOPATÍA FAMILIAR (Canalopatías)	GEN (acrónimo)	GEN (nombre)
Síndrome de QT largo (SQTL)	<i>KCNQ1</i>	Subunidad alfa del canal Kv7.1-SQTL tipo 1
	<i>KCNH2</i>	Subunidad alfa del canal HERG-Kv11.1-SQTL tipo 2
	<i>KCNE1</i>	Proteína MinK- SQTL tipo 5
	<i>KCNE2</i>	Proteína MiRP1- SQTL tipo 6
	<i>SCN5A</i>	Subunidad alfa del canal de sodio cardiaco Nav1.5 SLQT tipo 3
	<i>CAV3</i>	Caveolina 3- SQTL tipo 9
	<i>SCN4B</i>	Subunidad beta 4 del canal de Na cardiaco- SQTL tipo 10
Síndrome de QT corto	<i>KCNH2</i>	Subunidad alfa del canal HERG-Kv11.1
	<i>KCNQ1</i>	Subunidad alfa del canal Kv7.1
	<i>KCNJ2</i>	Proteína del canal Kir2.1
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	<i>RYR2</i>	Receptor de rianodina cardíaca
Síndrome de Brugada	<i>SCN5A</i>	Subunidad alfa del canal de sodio cardiaco Nav1.5

TABLA 5.
Genes más frecuentemente descritos en las principales canalopatías

familiar. El estudio genético de la miocardiopatía o canalopatía o síndrome vascular está claramente indicado porque nos confirmará el diagnóstico y además la detección de una mutación en el fallecido nos permitirá estudiar al resto de sus familiares por si ellos han heredado la enfermedad

- La autopsia o las pruebas médicas realizadas no detectan la causa de la muerte (autopsia blanca). Si el deportista fallecido tiene menos de 35 años, hemos de descartar las causas de muerte súbita que más frecuentemente se detectan en este grupo de edad, es decir las cardiopatías familiares. Las cardiopatías familiares, como habíamos reseñado previamente, tienen una presentación muy heterogénea y en ocasiones son de difícil diagnóstico. Así por ejemplo puede haber una miocardiopatía hipertrófica sin grososres demasiado evidentes o una miocardiopatía arritmogénica en estadios iniciales con pruebas de imagen dentro de la normalidad o pacientes con síndrome de QT largo con

un ECG totalmente normal, etc. De acuerdo con esto estaría indicado el estudio de los genes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho y las principales canalopatías (síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica) como causas más importantes de muerte súbita en deportistas.

Evidentemente esto no puede realizarse de forma aislada y es imprescindible la realización de un completo estudio a sus familiares (al menos de primer grado) que trate de descartar una cardiopatía familiar.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO GENÉTICO

Sería ideal que cada miocardiopatía o canalopatía tuviera su mutación responsable y que conociendo esa mutación supiéramos cuál va ser su

fenotipo, su evolución, su pronóstico y el tratamiento que precisa el individuo afecto. Quizá en un futuro podamos asistir a algo parecido, pero en la actualidad los estudios genéticos tienen algunas limitaciones que son necesarias conocer¹⁰:

- Mutaciones en varios genes provocan la misma enfermedad. Varios genes pueden generar proteínas que estén implicadas en la misma función. Por ejemplo la miocardiopatía hipertrófica puede ser originada por mutaciones en varios de los genes que codifican el sarcómero, y en ocasiones el fenotipo (en este caso el grosor miocardio y la localización de la hipertrofia) es indistinguible entre uno y otro. Incluso, en ocasiones puede haber en el mismo paciente mutaciones en varios genes (dobles y triples mutaciones). En el caso de la miocardiopatía hipertrófica, suelen encontrarse en el 6% de los pacientes y suelen asociarse con fenotipos más severos²⁰. En la displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho llegan a encontrarse hasta en el 15%. Esto obliga a secuenciar todos los genes implicados en la enfermedad, sobre todo en presencia de las formas más severas de la enfermedad²¹.
- Un mismo gen provoca varias enfermedades. Mutaciones en el gen de la cadena pesada de la beta miosina (*MYH7*) pueden producir miocardiopatía hipertrófica en un paciente y en otro miocardiopatía no compactada o incluso miocardiopatías dilatadas. Evidentemente otros factores ambientales (alcohol, hipertensión, etc...) o mutaciones en otros genes pueden influir en la distinta expresión de las mutaciones en un mismo gen.
- Patogenicidad de las mutaciones. No todas las mutaciones que nos encontramos son patógenas. ¿Cuándo consideramos patógena a una mutación en una familia? Debe cumplir los siguientes apartados:
 - Para ser mutación tiene que ser una variante genética no presente en la población normal, es decir debe haber controles sanos (de la misma etnia y a ser posible

entorno) que no tengan la mutación. Si es una variante que aparece frecuentemente en la población general, se la denomina polimorfismo. En algunos casos los polimorfismos, en presencia de mutación o incluso en su ausencia, pueden tener efectos clínicamente relevantes.

- Debe haber cosegregación en la familia, es decir, que los individuos enfermos tengan la mutación y los sanos no.
- Debe afectar a residuos altamente conservados en la evolución.
- Y por último, deberían existir modelos animales (como ya existen para algunas mutaciones) en los que se reproduzcan las características de la enfermedad o incluso programas bioinformáticos que apoyen la patogenicidad de la mutación.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN ESTUDIO GENÉTICO

¿Qué hacer si el estudio genético es positivo?

La presencia de una mutación en un individuo no significa que este vaya a padecer indefectiblemente la enfermedad. Cuando la presencia de una mutación no provoca la enfermedad en todos los portadores, se dice que esa mutación tiene una penetrancia incompleta. En algunos casos, las mutaciones pueden provocar efecto deletéreo dependiendo del ambiente (deporte, hipertensión, etc.) o de otras características genéticas presentes en la familia del individuo. Podemos encontrarnos con varias situaciones:

- El deportista tiene claramente (de acuerdo con las pruebas diagnósticas habituales) una cardiopatía familiar (miocardiopatía, canalopatía o síndrome vascular tipo Marfan). La positividad del estudio genético nos permitirá confirmar el diagnóstico y nos ayudará en el estudio del resto de sus familiares.

- Existen dudas, de acuerdo con las pruebas diagnósticas previas, de que el deportista tenga una cardiopatía familiar. La positividad del estudio genético puede ayudarnos a realizar el diagnóstico definitivo. Así:
 - Si la mutación encontrada ya está descrita previamente y es claramente patogénica, podremos confirmar que el paciente padece una cardiopatía familiar y de acuerdo con la información conocida sobre esa mutación podremos conocer distintos aspectos de su evolución y pronóstico.
 - Si la mutación es nueva, no conocida previamente, pero se considera probablemente patogénica de acuerdo con los criterios anteriormente expuestos (ausencia de la misma en controles sanos, afecta a un residuo conservado en la evolución, cosegregación familiar, etc...), el diagnóstico de cardiopatía familiar también puede ser establecido.
 - Si hay dudas sobre la patogenicidad de la mutación, no nos podemos apoyar en el estudio genético para establecer el diagnóstico de una cardiopatía familiar. En estos casos está recomendado un seguimiento estrecho del deportista junto con un estudio familiar completo.

¿Qué hacer si el estudio genético es negativo?

Tenemos que tener en cuenta nuevamente los aspectos previamente reseñados.

- El deportista tiene claramente (de acuerdo con las pruebas diagnósticas habituales) una cardiopatía familiar. En algunos casos, a pesar de estar diagnosticada perfectamente la enfermedad por criterios clínicos (imágenes de una miocardiopatía hipertrófica severa con ecocardiografía y resonancia que lo confirman, o un SQT, sin dudas en la longitud del QT en el ECG), no aparece ninguna mutación en el estudio genético. ¿Quiere esto decir que estos individuos descritos no padecen la enfermedad? Evidentemente no. Lo que ocurre es que probablemente haya otros

genes implicados que aún no hayan sido descritos. Hay que recordar que las cardiopatías familiares se diagnostican en base a criterios clínicos y la genética ayuda a confirmar o adelantar el diagnóstico. El porcentaje de positividad de los estudios genéticos en la actualidad en presencia de enfermedad, varía en las distintas patologías: hasta un 70% en la miocardiopatía hipertrófica, hasta un 90% en el Marfan, 75% en el SQT, 60% en la miocardiopatía arritmogénica, etc.²²⁻²⁴. Evidentemente con el tiempo todos estos porcentajes irán aumentando a medida que se descubran más genes responsables.

- Existen dudas, de acuerdo con las pruebas diagnósticas previas, de que el deportista tenga una cardiopatía familiar. La negatividad del estudio genético apoya en este caso la ausencia de enfermedad en el deportista, aunque es recomendable realizar seguimientos, al menos anuales, si existía alguna alteración límite en las pruebas diagnósticas clínicas previas.

LA ULTRASECUENCIACIÓN: FUTURO MUY PRÓXIMO

La aplicación de las nuevas tecnologías en el campo de la genética está haciendo que día a día cambien nuestras estrategias de estudio de las distintas enfermedades con base genética. Si en la actualidad para estudiar un número determinado de genes que se consideran responsables de una enfermedad, la técnica estándar es la secuenciación según el método de Sanger que precisa varias semanas de estudio con unos costes no desdeñables, en breve asistiremos a un cambio total en estas técnicas de estudio. Con el desarrollo de las "New Generation Sequencing", es decir, tecnologías de secuenciación de nueva generación o de ultrasecuenciación, se permite acelerar este proceso y reducir los costes. El cambio será radical, ya que dispondremos de la información de todos los genes relacionados con las cardiopatías familiares en una sola prueba diagnóstica. El reto que se avecina, es el de la información, es decir, se detectaran cientos o

miles de variantes genéticas en cada individuo cuyo significado desconoceremos, por lo que ante esta ingente cantidad de información genética, se generará la necesidad de disponer de una tecnología de la información adecuada (bases de datos) que permita extraer conocimientos útiles de los estudios. Con la llegada de estas técnicas que acercarán todavía más los estudios genéticos a la práctica clínica, posiblemente la realización de los estudios genéticos no se sitúe en un escalón tan avanzado de la estrategia diagnóstica.

EXCLUSIÓN DE LA PRÁCTICA DEPORTIVA

¿La presencia de un estudio genético positivo en un deportista de competición acarrea la retirada de la práctica deportiva? Existe en la actualidad una gran discusión en este sentido con los dos modelos, el americano y el europeo, nuevamente enfrentados:

- Para el “modelo americano”, aquellos deportistas que presenten un estudio genético positivo (es decir que sean portadores de una mutación), pero no presenten el fenotipo (no tengan las características morfológicas típicas) de una cardiopatía familiar (miocardiopatía o canalopatía) pueden mantener su actividad deportiva habitual participando en deportes competitivos. Alegan que, hasta la fecha, hay poca o nula evidencia de efectos adversos en estos individuos y una vez más apelan a que no hay motivos para apartar a estos deportistas de los beneficios del deporte, incluidos los económicos^{17,25}.
- Para el “modelo europeo”, aquellos deportistas que presenten un estudio genético positivo (es decir que sean portadores de una mutación), pero sin fenotipo, deben ser excluidos de la práctica de deporte de competición, permitiéndoles únicamente la práctica de deporte recreacional. Esta recomendación se basa en la hipótesis de que el entrenamiento regular del deporte competitivo puede jugar un papel en el desencadenamiento de mecanismos celulares que lleven

al desarrollo del fenotipo o a la presencia de complicaciones (por ejemplo arrítmicas) en estos portadores. Como se puede observar, el “modelo europeo” es más restrictivo, que el americano y aunque no hay datos concluyentes para adoptar uno u otro modelo, las recomendaciones se basan en lo que parece más razonable al panel de expertos americano o europeo^{18,25}.

CONCLUSIONES

En el año 2003 se cumplieron 50 años de la publicación con la que Watson y Crick describían la estructura del ADN y sólo hace 10 años que se publicó el mapa y los datos de secuenciación del genoma humano. Los estudios genéticos ya forman parte de nuestro día a día. Sin embargo, como toda nueva prueba diagnóstica es necesario conocer bien sus indicaciones y sus limitaciones. El cribaje o estudio genético de grandes poblaciones no tiene hoy en día sentido dado el elevado coste de los estudios, la gran heterogeneidad de las mutaciones y la posibilidad de falsos positivos. Sin embargo el estudio genético en aquellos pacientes diagnosticados de una cardiopatía familiar o en los que persiste la duda diagnóstica de que puedan padecerla, está claramente indicado. Teniendo en cuenta éstas limitaciones debemos considerar los estudios genéticos en la evaluación del deportista, como una prueba más que se añada a nuestro arsenal diagnóstico en la prevención de la muerte súbita. Realizar en la actualidad una prueba diagnóstica genética aislada, sin una buena historia personal y familiar y con las pruebas diagnósticas adecuadas no tiene sentido. Los estudios genéticos tienen su lugar y sus indicaciones y así deben ser utilizados.

Con el tiempo, el mayor conocimiento de las mutaciones y de los genes implicados, junto con los estudios familiares (que hará que en más casos podamos establecer correlaciones genotipo-fenotipo), el abaratamiento de los costes y la gestión de la información, conseguirá que las limitaciones anteriormente expuestas sean cada vez menores y la muerte súbita en los deportistas de competición pueda ser fácilmente evitada.

RESUMEN

La muerte súbita de un deportista supone un acontecimiento impactante para una sociedad como la nuestra preocupada por el bienestar físico y en la que los deportistas de alto nivel representan el escalón más alto dentro de los hábitos saludables. El fallecimiento de un joven y deportista siempre ha representado un evento trágico para la sociedad desde las más antiguas civilizaciones, como es el caso del conocido soldado Filípides (420 AC) que corrió la distancia entre Marathon y Atenas para dar la noticia de que los griegos habían vencido a los persas o ya en nuestros días los fallecimientos de futbolistas muy conocidos en nuestro país.

La muerte súbita de un deportista puede ser entendida por algunos sectores de la sociedad como una tragedia imposible de evitar fruto de las fatalidades del destino o al contrario, como un fallo por parte de los servicios médicos del club y/o servicios sanitarios de la comunidad que debieran haber detectado a tiempo la enfermedad del deportista. Sin embargo la realidad dista de parecerse a uno u otro extremo: la muerte súbita del deportista es un hecho muy infrecuente que con los métodos diagnósticos de los que disponemos en la actualidad puede evitarse en la mayor parte de los casos.

En los últimos años se nos ha “bombardeado” con los estudios genéticos. Se han presentado como la panacea que habrá de evitar la muerte súbita ya no sólo en el deportista sino en todo paciente que pueda estar afecto de una cardiopatía familiar (miocardiopatía, canalopatía, etc.). Desde ciertos sectores se ha observado cierta banalización en el uso de estos estudios, que no deben ser nunca la primera opción ni su aplicación debe ser indiscriminada. Los estudios genéticos, en la actualidad, tienen unas limitaciones que deben ser conocidas y un uso que debe ser restringido a determinadas situaciones.

En esta revisión, profundizaremos en las causas de muerte súbita, en las estrategias de prevención y en cómo los estudios genéticos pueden ser utilizados de una manera racional y económica en el estudio del deportista.

Palabras clave: Muerte súbita cardíaca. Deporte. Genética. Miocardiopatías. Canalopatías.

SUMMARY

The sudden death of an athlete is a shocking event for a society like ours, concerned about the physical welfare and in which top athletes represent the highest stage in healthy habits. The death of a young athlete has always been a tragic event for society from the most ancient civilizations, such as the famous soldier Pheidippides (420 BC) who ran the distance between Marathon and Athens to give the news that the Greeks had defeated the Persians or even today with the deaths of well known football players in our country.

These sudden deaths can be understood by some sectors of society as an unavoidable tragedy result of fate or as a failure by the club's medical services and / or community health services, that should have detected the disease in the pre-participation screening. However, the reality is far from looking like one or the other extreme: the sudden death of athletes is very uncommon and with the diagnostic methods available today can be avoided in most of the cases.

In recent years we have been “bombarded” with genetic studies. They have been presented as a “panacea” that will prevent sudden death not only in sports but in all patients who may be affected by a inherited cardiac disease (cardiomyopathy, channelopathy, etc.). From some sector of society it has been observed some trivialization in the use of these studies, which should never be the first choice or their application should be indiscriminate. Genetic studies, at present, have limitations that should be known and its use should be restricted to certain situations.

In this article, we will review the causes of sudden death in young athletes, the most used prevention strategies and we will discuss how genetic studies can be used in a rational and economic way in the study of the athlete.

Key words: Cardiac sudden death. Sport. Genetics. Cardiomyopathies. Channelopathies.

B I B L I O G R A F Í A

1. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(5):516-24.
2. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1881-4.
3. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(11):1959-63
4. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119(8):1085-92.
5. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for pre-participation screening strategies. *Am J Cardiol* 2009;104(2):276-80.
6. Manonelles Marqueta P, Aguilera Tapia B, Boraita Pérez A, Pons de Beristain C, Suárez Mier MP. Estudio de la muerte súbita en deportistas españoles. *Investigación cardiovascular* 2006;9(1):55-73
7. Brothers JA, Stephens P, Gaynor JW, Lorber R, Vricella LA, Paridon SM. Anomalous aortic origin of a coronary artery with an interarterial course: should family screening be routine?. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2062-4.
8. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16.
9. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003;24:1965-91.
10. Ho CY. Genetics and Clinical Destiny: Improving Care in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122(23):2430-40.
11. Monserrat Iglesias L. Left ventricular noncompaction: a disease in search of a definition. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(2):112-5.
12. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121(13):1533-41.
13. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(24):2291-30.
14. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(11):1297-315.
15. Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Schmidtke J. The importance of genetic testing in the clinical management of patients with Marfan syndrome and related disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(27):483-91.
16. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37(3):275-81
17. Maron BJ, Douglas PS, Graham TP, Nishimura RA, Thompson PD. Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1322-6
18. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports

- Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(14):1422-45
19. **Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA.** Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112(2):207-13
20. **Bauce B, Nava A, Boffagna G, Basso C, Lorenzon A, Smaniotta G et al.** Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2010;7(1):22-9.
21. **Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al.** Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1444-53.
22. **Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Biłinska Z, Elliott P et al.** Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-26.
23. **Biggin A, Holman K, Brett M, Bennetts B, Adès L.** Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 2004;23(1):99.
24. **Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ.** Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(7):739-52.
25. **Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ.** Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(24):1990-6.