



Beques a la investigació 2015

Genètica forense en autòpsies blanques per a prevenció de mort sobtada de familiars

Novembre 2015

Autors/es

Josep Castellà Garcia
M^a Carmen Rebollo Soria

El Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada ha editat aquesta recerca respectant el text original dels autors, que en són responsables de la correcció lingüística.

Les idees i opinions expressades en la recerca són de responsabilitat exclusiva dels autors, i no s'identifiquen necessàriament amb les del Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada.

Avís legal



Aquesta obra està subjecta a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 No adaptada de Creative Commons](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.ca) el text complet de la qual es troba disponible a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.ca>

Així doncs, es permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública del material, sempre que se citi l'autoria del material i el Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada (Departament de Justícia) i no se'n faci un ús comercial ni es transformi per generar obra derivada.

Resum

Un gran percentatge de les morts naturals tenen l'origen en alteracions de la funció cardíaca (arítmia) i són causades per una malaltia hereditària, que pot romandre sense diagnosticar, posant els membres de la família en situació de risc. Donat que es tracta de malalties que es transmeten per l'herència, coneixem que familiars del subjecte mort objecte d'estudi, poden patir o ser portadors de la malaltia i l'única manera de diagnosticar la malaltia cardíaca en el cadàver, que no l'arítmia, consisteix en practicar estudis genètics de malalties cardiovasculars, és a dir, diagnosticar les alteracions genètiques vinculades a malalties cardíques que es coneix que provoquen arítmia i mort.

És, doncs, rellevant que des del servei de Patologia Forense (SPF) de l'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya (IMLCFC) procedim a la detecció dels casos susceptibles d'estudi amb la finalitat d'establir contacte amb la família per a derivació a l'àmbit cardiològic assistencial.

D'aquesta manera l'objectiu principal és avaluar la capacitat de resposta del SPF de l'IMLCFC davant dels resultats positius als estudis genètics de malalties cardíques causants de mort sobtada.

El treball s'organitza en diverses fases: la recollida dels casos que tenen els criteris d'inclusió en l'estudi de mort sobtada d'origen cardíaca; la recepció dels resultats genètics, separant els positius dels negatius; la localització de les famílies i l'entrevista posterior i, finalment, la seva derivació al Centre de Genètica Cardiovascular.

Es van rebre 52 casos positius, dels quals, es va localitzar la família en 21 casos i es va realitzar l'entrevista en 20 casos. 17 d'aquest van ser derivats per a estudi genètic al Centre de Genètica Cardiovascular. Això vol dir que el 32,69 % del casos positius han estat derivats per a estudi familiar.

Breu resum

El servei de Patologia Forense del Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya col·labora en la detecció de les malalties cardíques d'origen genètic. Aquest estudi mostra el protocol d'actuació des que es localitza un cas de risc fins el contacte amb les famílies dels casos amb resultat positiu en l'estudi genètic.

Descriptors principals de la investigació

Arítmia.

Estudis genètics

Malatia cardíaca.

Mort sobtada

Resumen

Un gran porcentaje de las muertes naturales tienen su origen en alteraciones de la función cardíaca (arritmias) y son causadas por una alteración genética que puede permanecer sin diagnosticar, poniendo a otros miembros de la familia en situación de riesgo. Dado que se trata de enfermedades que se transmiten de forma hereditaria, sabemos que familiares del fallecido pueden sufrirla o ser portadores. La única forma de diagnosticar la alteración genética en el cadáver, que no la arritmia, consiste en realizar estudios genéticos de enfermedades cardíacas, es decir, diagnosticar las alteraciones genéticas vinculadas a enfermedades cardíacas que se sabe que producen arritmia y muerte.

Es, por lo tanto, relevante que desde el servicio de Patología Forense (SPF) del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Cataluña (IMLCFC) procedamos a la detección de los casos susceptibles de estudio con la finalidad de establecer contacto con la familia para su posterior derivación al ámbito de la cardiología asistencial.

De esta forma el principal objetivo es evaluar la capacidad de respuesta del SPF del IMLCFC ante los resultados positivos en los estudios genéticos de enfermedades cardíacas causantes de muerte súbita.

El trabajo se organiza en diversas fases: la recogida de los casos que cumplen los criterios de inclusión en el estudio de muerte súbita de origen cardíaco; la recepción de los resultados genéticos, separando los positivos de los negativos; la localización de las familias y la entrevista posterior y finalmente su derivación al Centro de Genética Cardiovascular.

Se recibieron 52 casos positivos, de los cuales se localizó a la familia en 21 casos y se realizó la entrevista en 20 casos. 17 de estos fueron derivados para estudio genético al Centro de Genética Cardiovascular. Esto quiere decir que el 32,69 % de los casos positivos han sido derivados para estudio familiar.

Resumen breve

El servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Cataluña colabora en la detección de las enfermedades cardíacas de origen genético. Este estudio muestra el protocolo seguido desde que se localiza un caso con riesgo potencial hasta el contacto con las familias de los casos positivos.

Principales descriptores de la investigación

Arritmia.

Estudios genéticos

Enfermedad cardíaca

Muerte súbita

Abstract

A large percentage of natural deaths are caused by alterations in cardiac function (arrhythmias) and are caused by a genetic alteration that may remain undiagnosed, being this fact a risk for other relatives.. Since these diseases are transmitted in a genetically way, family members of the deceased may suffer or may be carriers of the disease and the only way to diagnose genetic disease in the cadaver, not the arrhythmia, is making genetic studies of cardiovascular diseases, that is, diagnose the genetic alterations linked to heart disease which produce arrhythmia and death.

That is the reason why Forensic Pathology service (SPF) of the Institute of Legal Medicine and Forensics Sciences in Catalonia (IMLCFC) has an important role; our mission consist in detecting cases to study, via contact the family and address them to Cardiology Unit. The main objective is evaluating the capacity of the SPF of the IMLCFC in order to control the positive results in genetic studies of cardiac diseases which produce sudden death.

The research has different phases: collection of cases that meet the inclusion criteria in the study of cardiac sudden death syndrome; the reception of the genetic findings, assess the samples, location and interview with the families and finally address to the center of genetic Cardiovascular. We received 52 positive cases, 21 of which the family was located and in 20 cases the interview was conducted. 17 of these were addressed for genetic study of genetic Cardiovascular Center. This means that 32, 69% of positive cases have been derived for family study.

Short abstract

Forensic Pathology service (SPF) of the Institute of Legal Medicine and Forensics Sciences in Catalonia (IMLCFC) helps to detect genetics heart diseases trough the cadaver's blood studies. This research shows the protocol followed since the potential risk is observed to the contacts with the families when we find a positive case.

Research main descriptors

Arrhythmias.

Genetic studies

Cardiac diseases

Sudden death

Índex

Resum.....	i
Breu resum.....	ii
Descriptors principals de la investigació.....	ii
Resumen.....	iii
Resumen breve	iv
Descriptores principales de la investigación.....	iv
Abstract.....	v
Short abstract.....	vi
Resarch main decriptors	vi
Índex	vii
Índex de figures i taules	viii
1. Introducció.....	1
2. Objectius	3
3. Marc teòric i conceptual.....	4
4. Hipòtesi	5
5. Disseny de la recerca.....	6
5.1. Pla de treball temporalitzat	7
5.2. Mitjans dels quals es disposa per realitzar-lo	8
5.3. Equip de recerca i distribució de les tasques.....	8
5.4. Pressupost.....	9
6. Resultats	10
6.1. Detecció de casos subjectes a estudi	10
6.2. Recollida de resultats positius	14
6.3. Entrevistes amb les famílies	15
6.4. Anàlisi dels casos positius	24
7. Conclusions.....	27
8. Propostes	28
9. Referències Bibliogràfiques.....	29

Índex de figures i taules

Figura 1. Mètodes de localització de la família.....	19
Figura 2. Contactes amb les famílies	20
Figura 3. Contactes i entrevistes amb les famílies	21
Taula 1. Dates d'enviament de les mostres i nombre de mostres remeses	13
Taula 2. Data de recepció de resultats i nombre de casos en funció del any.....	14
Taula 3. Resultats rebuts	16
Taula 4. Com aconseguim el telèfon de familiars en els casos positius	18
Taula 5. Contacte amb les famílies	20
Taula 6. Contactes i entrevistes amb les famílies	21
Taula 7. Casos derivats al Centre de Genètica Cardiovascular	23
Taula 8. Edat i sexe del casos positius	24

Introducció

L'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya (IMLCFC) i concretament el servei de Patologia Forense (SPF) que en forma part va néixer per a donar servei a l'Administració de Justícia.

Però passa que a vegades, la pròpia estructura funcional i dinàmica de treball facilita que, a més de l'esmentada tasca principal, s'obri la possibilitat de participar activament en tasques assistencials d'àmplia repercussió mèdica, personal i familiar.

És el que succeeix en les morts inexplicades. Són morts naturals de causa fins ara desconeguda, tot i que presumim que la majoria tenen l'origen en alteracions de la funció cardíaca (arítmia). Fins ara, una autòpsia completa amb estudis toxicològics i histològics no ens permetia detectar l'alteració que provocava la mort. Per això qualifiquem aquestes autòpsies com "autòpsies blanques", és a dir, sense troballes.

Un gran percentatge d'aquestes morts són causades per una malaltia hereditària, que pot romandre sense diagnosticar, posant els membres de la família en situació de risc. L'única manera de diagnosticar la malaltia cardíaca en el cadàver, que no l'arítmia, consisteix en practicar estudis genètics de malalties cardiovasculars, és a dir, diagnosticar les alteracions genètiques vinculades a malalties cardíques que es coneix que provoquen arítmia i mort.

En determinats casos, els familiars del subjecte al que hem practicat l'autòpsia es poden beneficiar d'un diagnòstic precoç, fonamentat en estudis clínics i genètics. És, doncs, rellevant que des del servei de Patologia Forense de l'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya (IMLCFC) procedim a la detecció dels casos susceptibles d'estudi amb la finalitat d'establir contacte amb la família per a derivació a l'àmbit cardiològic assistencial.

D'aquesta manera el SPF de l'IMLCFC fa una aportació decisiva, en detectar els subjectes (cadàvers) susceptibles d'estudi, que són aquells en que l'autòpsia macroscòpica, els estudis histològics i els toxicològics han resultat negatius i, per tant, no hem pogut establir la causa de mort tot considerant l'autòpsia com una "autòpsia blanca".

La detecció dels casos permet iniciar la gestió de mostres per a la pràctica de l'estudi genètic, que se centra en la determinació dels gens relacionats amb malalties cardíques causants d'arítmia.

Donat que es tracta de malalties que es transmeten per l'herència, coneixem que familiars del subjecte mort objecte d'estudi, poden patir o ser portadors de la malaltia.

És per això que, en els casos en que el resultat és positiu, des del SPF de l'IMLCFC contactem amb la família, normalment amb la col·laboració del Jutjat d'Instrucció que coneix del cas, amb la finalitat de derivar aquests familiars a l'àmbit de la cardiologia assistencial per a valoració.

Fins el moment el percentatge de positius està al voltant del 30 %, la qual cosa ha permès actuar preventivament sobre molts familiars de subjectes que han mort sobtadament a Catalunya els darrers dos anys i mig.

D'aquesta manera el SPF de l'IMLCFC va més enllà de la seva activitat pura al servei de l'Administració de Justícia, i sempre amb coneixement de l'Autoritat Judicial, col·labora directament amb la prevenció de la mort sobtada a Catalunya.

Finalment, el benefici és doble: d'una banda s'intenta aconseguir una disminució de la freqüència de mort sobtada a Catalunya actuant amb caràcter preventiu sobre les famílies de persones afectades i, d'altra banda, s'aconsegueix una reducció del casos d'"autòpsia blanca", és a dir, millorem la qualitat diagnòstica del nostre servei.

2. Objectius

Avaluar la capacitat de resposta del SPF de l'IMLCFC davant dels resultats positius als estudis genètics de malalties cardíques causants de mort sobtada.

Objectius secundaris:

- Determinar la correcció de la valoració medicoforensa inicial del cas.
- Determinar l'adequació de l'entrevista familiar.
- Valorar la correcció i obtenció del consentiment informat.
- Determinar els casos de derivació a l'àmbit de la cardiologia assistencial.

3. Marc teòric i conceptual

Amb la premissa de que les malalties cardíques d'origen genètic poden produir més morts, la nostra tasca fonamental es detectar-les i en la mesura de lo possible, evitar-les.

En aquest sentit el SPF de l'IMLCFC amb l'ajuda de l'Administració de Justícia, intenta revertir a la societat el seu coneixement.

4. Hipòtesi

Els estudis genètics permetran detectar subjectes amb malalties què generen risc de mort sobtada.

El subjecte què ha mort sobtadament és element determinant per a establir el cas índex, a partir del qual s'ha de practicar l'estudi a familiars.

Una adequada selecció dels casos a l'IMLCFC permet centrar els estudis clínics i genètics en les persones de més risc.

5. Disseny de la recerca

L'estudi es va dividir en 4 fases:

FASE 0: RECOLLIDA DE MOSTRES

A tot cadàver autopsiat al SPF, que ingressa com una mort sobtada i té 50 anys o menys, amb cor macroscòpicament normal, recollim una mostra de 10 cc. de sang amb EDTA (anticoagulant) durant la autòpsia judicial. Aquesta sang la congelem a -20°C i l'enviem al laboratori Centre de Genètica Cardiovascular de Girona, mantenint la cadena de fred. Una vegada allà s'estudien els gens relacionats amb malalties cardíques causants de mort sobtada en subjectes amb cor estructuralment normal: QT Curt, QT Llarg, Síndrome de Brugada i Taquicàrdia Ventricular Catecolaminèrgica.

Els resultats, positius o negatius, arriben al SPF mesos després de la realització de l'autòpsia, per la qual cosa en el nostre estudi aquesta tasca ja està realitzada i forma la Fase 0.

En atenció a la repercussió social de l'estudi seguirem enviant mostres per a detecció d'alteracions genètiques tot i que els resultats els obtindrem un cop tancat el període per a fer l'informe definitiu.

FASE 1: CASOS POSITIUS

La Fase 1 consistirà en avaluar aquells casos rebuts amb un resultat positiu, és a dir, que existeix una alteració genètica relacionada amb malaltia cardíaca causant de mort sobtada, de la qual poden ser portadors altres familiars. Valorarem els casos positius rebuts entre l'1 de gener de 2015 i el 15 d'octubre de 2015 en el SPF del IMLCFC. Es realitzarà una avaluació dels casos separant els resultats positius dels negatius.

FASE 2: ENTREVISTA AMB LA FAMÍLIA

Aquells casos positius passaran a una Fase 2, que consistirà en:

- Localització de la família, bé a través del telèfon de contacte familiar recollit durant l'aixecament de cadàver o bé a través dels diferents jutjats d'Instrucció.
- Entrevista del/de la Metge/Metgessa Forense encarregat/da de l'autòpsia amb la família, qui informará que el cadàver estudiat era portador de gens relacionats amb malalties cardíaques causants de mort sobtada, així com de la possibilitat que aquests gens estiguin presents en d'altres familiars.
- Derivació dels familiars que ho desitgin a l'àmbit de la cardiologia assistencial per a la adopció de mesures diagnòstiques i preventives (consell genètic).

D'aquesta entrevista quedarà un document signat a l'expedient del SPF.

FASE 3: RESULTATS DE LES FAMÍLIES

Finalment establirem una Fase 3, en la qual avaluarem els resultats dels familiars derivats.

FASE 4: ANÀLISI DE RESULTATS

Després de l'estudi de camp procedirem a elaborar el document amb els resultats obtinguts.

5.1. Pla de treball temporalitzat

La Fase 0 ja estarà finalitzada en el moment de l'inici del període de recerca. Les Fases 1, 2 i 3 podran coincidir al mateix moment cronològic, és a dir, quan rebem un cas positiu (fase 1) ja podem estar a la fase 3 de resultats de les famílies d'un altre cas.

D'aquesta manera, el pla de treball cronològic va ser:

Fase 1: Casos positius:

Recollida de dades des de l'1 de gener al 15 d'octubre de 2015.

Fase 2: Entrevista amb la família:

Entrevistes realitzades entre el 2 de gener i 15 d'octubre de 2015.

Fase 3: Resultats de les famílies:

Resultats obtinguts entre el 3 de gener i el 15 d'octubre de 2015.

Fase 4: Anàlisi de resultats:

Estudi de les dades i elaboració del document entre el 15 d'octubre i el 15 de novembre de 2015.

5.2. Mitjans dels quals es disposa per realitzar-lo

- 1.- Instal·lacions adequades a l'IMLCFC, tant per a la pràctica d'autòpsies i recollida de mostres com per a l'entrevista amb els familiars.
- 2.- Material d'autòpsia estèril, donat que treballarem amb sang i teixits per a estudi genètic.
- 3.- Contenidors de sang i teixits.
- 4.- Congelador a -20 graus centígrads.

5.3. Equip de recerca i distribució de les tasques

L'equip de recerca és format pel Dr. Josep Castellà Garcia i la Dra. M^a Carmen Rebollo Soria. Ambdós sol·licitants ens hem distribuït les esmentades tasques i responsabilitats en un 50%.

1. Detecció de casos a incloure.
2. Pràctica d'autòpsies, quan correspongui.
3. Obtenció i remissió de mostres.

4. Obtenció dels resultats de totes les exploracions complementàries: histologia, toxicologia, genètica.
5. Avaluació dels resultats.
6. Redacció del informe final.

5.4. Pressupost

- 1.- Material d'autòpsia estèril: 750 euros
- 2.- Contenidors de sang i teixits: 550 euros
- 3.- Congelador a -80 graus centígrads: 3.300 euros
- 4.- Maleta de transport de mostres capaç de garantir la cadena de fred: 650 euros

6. Resultats

6.1. Detecció de casos subjectes a estudi

La fase 0 d'aquest treball consisteix en revisar la correcta detecció dels casos subjectes a estudi per part del metge forense de guàrdia al servei de Patologia Forense (SPF), així com la seva adequada derivació al Centre de Genètica Cardiovascular de Girona.

El desenvolupament de la fase 0 ha requerit la comprovació de diferents aspectes:

a. El protocol d'inclusió de casos, document emès l'any 2012 i vigent a la actualitat, és:

MORT SOBTADA CARDÍACA

Com coneixem, a tots els serveis de Patologia Forense (SPF) hi ha un percentatge de morts inexplicades, algunes d'elles suposadament de causa aritmogènica. Un gran percentatge d'aquestes morts són causades per una malaltia hereditària rara, que pot romandre sense diagnosticar, posant els membres de la família en situació de risc.

En determinats casos, aquests familiars es poden beneficiar d'un diagnòstic precoç, fonamentat en estudis clínics i genètics. És, doncs, rellevant que des del SPF de l'Institut de Medicina Legal de Catalunya (IMLC) procedim a la detecció dels casos susceptibles d'estudi amb la finalitat d'establir contacte amb la família per a derivació a l'àmbit cardiològic assistencial.

Criteris d'actuació:

1.- Casos inclosos:

Subjectes de menys de 50 anys que hagin patit mort sobtada cardíaca per:

- Miocardiopatia hipertròfica
- Displàsia arritmogènica de ventricle dret
- Cor estructural estructuralment normal i, per tant, sospita de defecte genètic responsable de canalopatia i mort de causa arítmica.

2.- Actuació:

2.1.- S'agafarà un tub de 5 cc de sang amb EDTA en tots els cadàvers que compleixin els criteris d'inclusió.

2.2.- Un cop decidit que la mostra s'ha d'analitzar, el patòleg/a forense responsable omplirà la petició corresponent dirigida al Centre de Genètica Cardiovascular UDG-IDIBGI (Universitat de Girona) i la petició per a gestió interna de la mostra. El tècnic responsable de l'autòpsia portarà la sang a la nevera de mostres (al lloc reservat a l'efecte) i les peticions a l'àrea de registre (a la safata reservada). Després, els/les TPF de la secció d'Anatomia Forense encarregats/des de les mostres les portaran al congelador de la zona intermitja, els donaran número, ompliran el llibre de registre específic i faran arribar còpia de la sol·licitud del patòleg forense de gestió interna de la mostra a l'àrea administrativa pel seu arxiu a l'expedient. La sol·licitud per a la pràctica dels anàlisi s'enviarà al Centre de Genètica Cardiovascular de Girona junt amb la mostra.

2.3.- A l'informe preliminar d'autòpsia quedarà palès que s'ha extret aquesta mostra de sang i que s'envia al Centre de Genètica Cardiovascular UDG-IDIBGI per a estudi exclusivament de malalties cardíaques amb base genètica, amb la finalitat d'esbrinar la causa de mort i, si s'escau, d'adoptar actituds preventives a familiars.

2.4.- Un cop rebut l'informe des del Centre de Genètica Cardiovascular UDG-IDIBGI es practicarà l'habitual ampliació de l'informe preliminar d'autòpsia. També s'inclouran, com és norma, els resultats dels estudis histopatològics i toxicològics que s'hauran practicat.

2.5.- Si el resultat és negatiu el cas es donarà per tancat. Si és positiu a alguna de les malalties que poden ocasionar mort sobtada d'origen cardíac procedirem a contactar amb la família el més aviat possible.

Si no disposem de mitjà de contacte el patòleg/a forense haurà de telefonar al Magistrat/a-Jutge/a responsable del cas, explicar-li la situació i demanar-li que ens faciliti les dades de contacte de la família.

2.6.- A l'entrevista familiar se'ls explicarà la situació. Tanmateix, si ho desitgen, se'ls facilitarà contacte amb cardiòleg especialitzat en malalties cardíaques de base genètica causants de mort sobtada cardíaca. En tot cas, haurem d'obtenir document signat pel familiar on quedi constància de que han estat informats. Aquest document quedarà arxivat a l'expedient del cas.

Barcelona, 1 de gener de 2012

Dr. Josep Castellà
Cap del servei de Patologia
Forense

Dra. Teresa Marrón
Cap de secció
d'Anatomia Forense

b. Comprovació de l'adequada detecció diària de casos per part del metge forense de guàrdia de Patologia, en funció de les dades que arriben a Registre del SPF.

c. Comprovació dels casos que definitivament han estat inclosos per compliment de criteris en funció de les troballes necròpsiques. Aquest moment és decisiu, perquè malgrat que el cas hagi estat inicialment detectat com possible candidat a inclusió, és un cop practicada l'autòpsia que el metge forense decideix si efectivament compleix o no tots els criteris d'inclusió, especialment el fet que es tracti d'una mort sobtada inexplicada amb cor estructuralment normal.

d. Comprovació de recollida de mostres, compliment de cadena de custòdia i de fred i enviament al Centre de Genètica Cradiovascular de Girona.

Des de l'1 de gener al 15 d'octubre de 2015 s'han derivat 91 casos, amb la distribució que consta a la Taula 1.

Taula 1. Dates d'enviament de les mostres i nombre de mostres remeses.

Data de remissió de les mostres	Nombre de mostres remeses
29/01	9
31/03	25
14/05	19
29/06	15
07/09	23
Total	91

6.2. Recollida de resultats positius

La fase 1 consisteix en la discriminació dels casos positius i negatius dels resultats. La recopilació de tots els resultats d'estudis genètics que ens han arribat al servei de Patologia Forense de l'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya (IMLCFC) procedents del Centre de Genètica Cardiovascular de Girona, des de l'1 de gener de 2015 fins al 15 d'octubre, fet que s'ha produït en sis remeses.

En el seguiment de la fase 1, els resultats d'estudis genètics que ens han arribat en sis remeses al servei de Patologia Forense de l'IMLCFC procedents del Centre de Genètica Cardiovascular de Girona, des de l'1 de gener de 2015, ho han fet els dies 29 de gener, 1 d'abril, 15 d'abril, 15 de maig, 29 de juny i 7 de setembre de 2015.

A la Taula 2 s'observa la distribució dels casos rebuts per data:

Taula 2. Data de recepció dels resultats i nombre de casos en funció de l'any..

DATA DE RECEPCIÓ DE RESULTATS	CASOS DE 2012	CASOS DE 2013	CASOS DE 2014	CASOS DE 2015	TOTAL
29/01/2015	3	11	3	0	17
01/04/2015	3	8	11	1	23
15/04/2015	0	3	2	0	5
15/05/2015	0	5	23	0	28
29/06/2015	1	6	10	1	18
07/09/2015	0	1	0	11	12
TOTAL	7	34	49	13	103

6.3. Entrevistes amb les famílies

El seguiment de la fase 2 consisteix en la localització de la família, entrevista amb el metge forense i derivació al Centre de Genètica Cardiovascular.

- a. Separació dels casos en els que hem pogut contactar amb la família i aquells casos en que no ha estat possible.
- b. Distinció dels casos en que el contacte amb un familiar s'ha pogut fer per documentació interna, és a dir, amb dades obtingudes per documentació procedent de l'aixecament de cadàver, d'hospital o del propi servei de Patologia Forense, d'aquells casos en que el contacte ha requerit col·laboració dels jutjats d'Instrucció.
- c. Avaluació dels casos positius en els que hem pogut fer entrevista familiar.
- d. Avaluació dels casos en que la família ha accedit a derivació a serveis de Cardiologia assistencial per a la prevenció de malalties cardíaques amb base genètica causants de mort sobtada.

Per complir amb la fase 2, immediatament procedim a la discriminació de casos positius i negatius, obtenint 67 casos positius, 26 negatius i 10 casos en els quals no es va fer l'estudi. En total, són 103 casos.

Els resultats es mostren a la Taula 3.

Els casos amb resultat negatiu són comunicats al jutjat i queden arxivats. Els casos positius tenen alta rellevància medicolegal i assistencial.

Taula 3. Resultats rebuts.

DATA DE RECEPCIÓ DE RESULTATS	CASOS DE 2012			CASOS DE 2013			CASOS DE 2014			CASOS DE 2015			TOTAL
	+	-	No	+	-	No	+	-	No	+	-	No	
29/01/2015	2	1	0	7	4	0	3	0	0	0	0	0	17
01/04/2015	2	1	0	4	4	0	9	2	0	1	0	0	23
15/04/2015	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	5
15/05/2015	0	0	0	2	0	3	13	4	6	0	0	0	28
29/06/2015	0	1	0	4	2	0	7	3	0	0	0	1	18
07/09/2015	0	0	0	0	1	0	0	0	0	10	1	0	12
TOTAL	4	3	0	18	13	3	34	9	6	11	1	1	103

Des del punt de vista medicolegal, és important perquè ajuden a establir la verdadera causa de mort. Les morts inexplicades són morts naturals de causa fins ara desconeguda, tot i que presumim que la majoria tenen l'origen en alteracions de la funció cardíaca (arítmia). Fins ara, una autòpsia completa amb estudis toxicològics i histològics no ens permetia detectar l'alteració que provocava la mort. Per això qualifiquem aquestes autòpsies com "autòpsies blanques", és a dir, sense troballes. La majoria de serveis de Patologia Forense desenvolupats tenen un percentatge d'autòpsies blanques entre l'1 i 3 % de totes les autòpsies practicades. En conseqüència, els estudis genètics que permetran diagnosticar la malaltia que ha donat lloc a la mort en alguns casos, ajudaran a reduir el percentatge d'autòpsies blanques del SPF.

D'altra banda, és important des del punt de vista assistencial, perquè un gran percentatge d'aquestes morts són causades per una malaltia hereditària, que

pot romandre sense diagnosticar, posant els membres de la família en situació de risc. El diagnòstic de la malaltia en el cadàver facilitarà que els familiars es puguin beneficiar d'un diagnòstic precoç, fonamentat en estudis clínics i genètics. Es tracta, en definitiva, de fer prevenció sobre persones amb risc de mort sobtada de causa cardíaca.

És per això que quan arriba un resultat positiu procedim a buscar i contactar amb la família de manera immediata.

Les famílies habitualment no venen al SPF de l'IMLCFC. Sí que van al Jutjat d'Instrucció en algun moment del procediment, però rara vegada venen a les nostres dependències. Són pocs els familiars que venen a l'IMLCFC amb la finalitat de veure el cos del seu familiar finat. En aquests casos apliquem el protocol del SPF i procedim a ensenyar-los el cos del seu familiar a la sala d'identificació, de manera que poden veure el cos sense tenir accés directe a ell. En casos criminals els derivem al jutjat d'Instrucció i només els ensenyem el cadàver si ho autoritza el jutge/essa instructor/a. Per últim, a vegades els familiars són derivats des del propi jutjat d'Instrucció perquè procedeixin a la identificació del cadàver. Malgrat tot, el contacte amb la família no sempre és possible.

En qualsevol cas, són pocs els casos en que tenim accés directe amb la família. La majoria dels cops contactem amb ells per telèfon que hem obtingut perquè ha estat recollit pel metge forense a l'informe d'aixecament de cadàver o perquè consta als informes enviats des dels hospitals on ha estat el subjecte abans de morir. Quan no és així, informem al jutjat i demanem que facin les gestions per a facilitar-nos el contacte amb la família.

La Taula 4 y la Figura 1 mostren com aconseguim els telèfons dels familiars.

Taula 4. Com aconseguim el telèfon de familiars en els casos positius.

Any	Mètode	Nombre de casos
2012	Documentació interna	2
	Jutjat	1
	Altres mètodes	1
2013	Documentació interna	7
	Jutjat	6
	Altres mètodes	5
2014	Documentació interna	6
	Jutjat	8
	Altres mètodes	9
2015	Documentació interna	5
	Jutjat	2
	Altres mètodes	0
Total		52

Dels 67 casos positius, només es van localitzar a 52 famílies perquè en 10 casos la genètica era no determinant i en altres 5 casos estàvem pendents de l'estudi histològic.

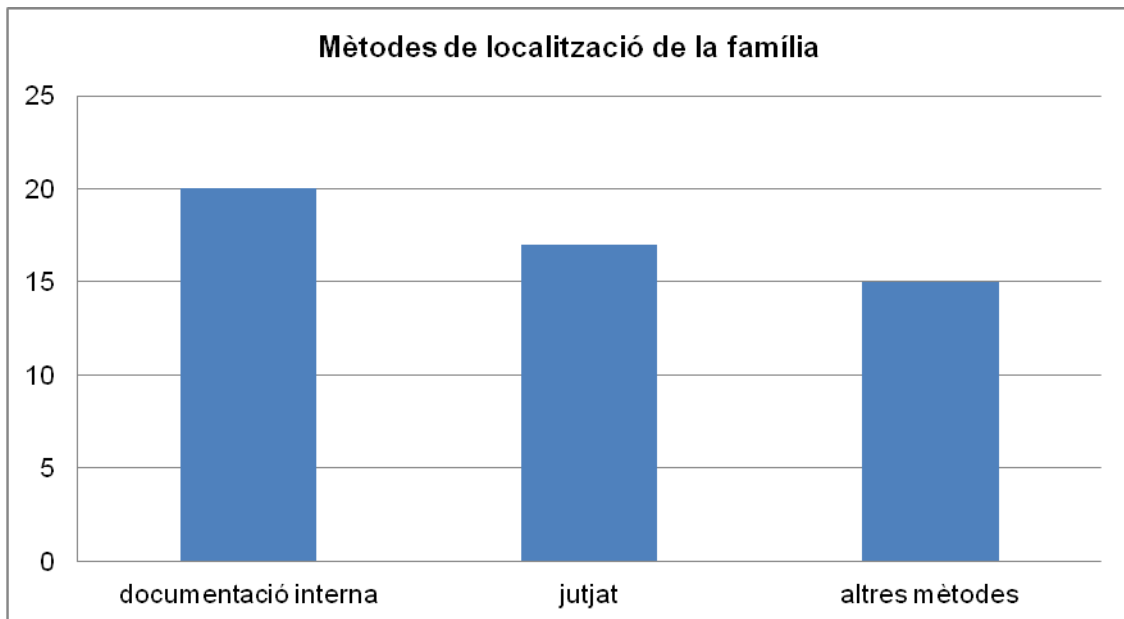


Figura 1. Mètodes de localització de la família.

Un cop fet el contacte amb la família els convidem a venir a l'IMLCFC per a fer una entrevista en la que els informem de les troballes d'autòpsia, de la positivitat de l'informe de genètica i els aconsellem que contactin amb servei de Cardiologia per a la valoració de familiars que puguin estar en situació de risc de mort sobtada. La majoria de les famílies agraeixen la informació i confirmen el seu interès en practicar els estudis necessaris. Malgrat tot, hi ha persones que, tot i entenent la informació, prefereixen no adoptar cap actitud preventiva.

En relació al contacte amb les famílies, en molts casos no és possible, com mostra la Taula 5 i la Figura 2.

Taula 5. Contacte amb les famílies.

Any	Contacte amb família	Nombre de casos
2012	Sí	1
	No	3
2013	Sí	9
	No	9
2014	Sí	8
	No	15
2015	Sí	3
	No	4

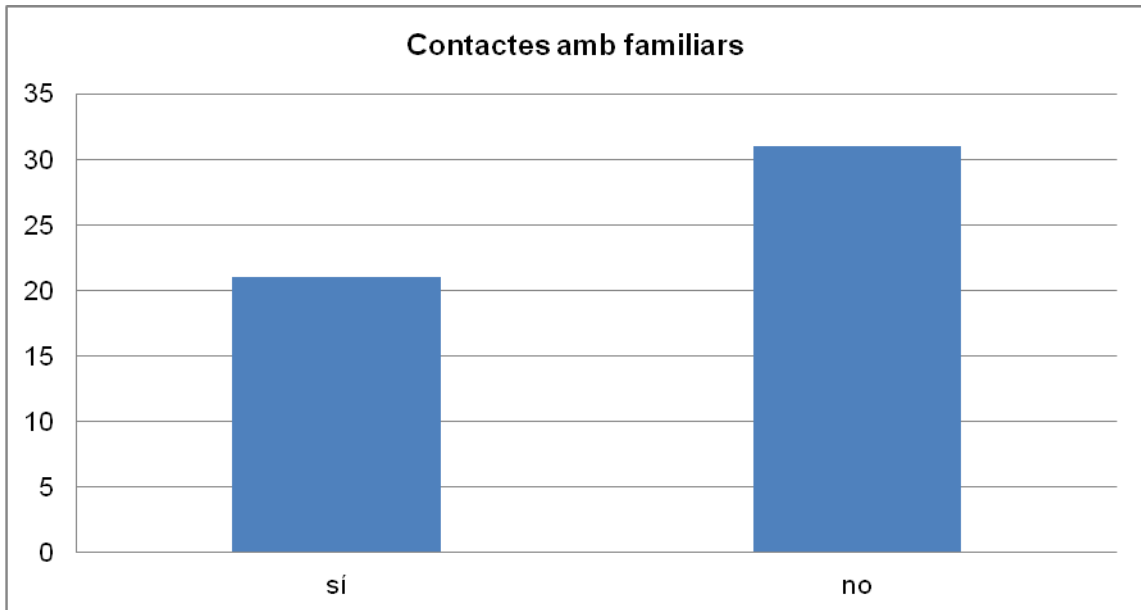


Figura 2. Contactes amb les famílies.

En la majoria dels casos en què contactem amb la família podem realitzar entrevista, com es veu a la Taula 6 i Figura 3.

Taula 6. Contactes i entrevistes amb les famílies.

	Contactes	Entrevista
2012	1	0
2013	9	9
2014	8	8
2015	3	3
Total	21	20

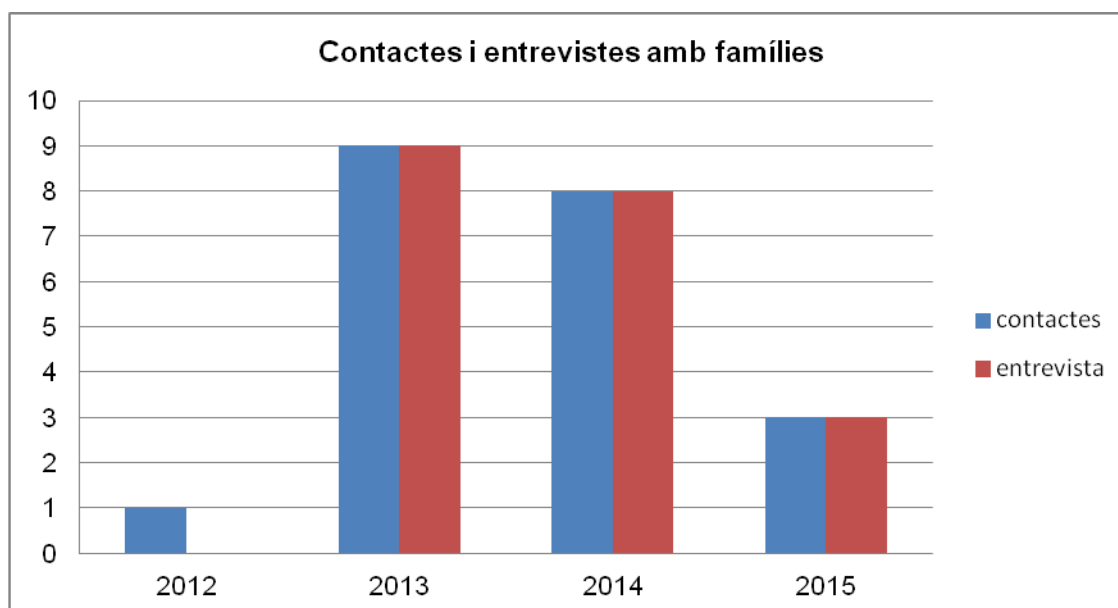


Figura 3. Contactes i entrevistes amb les famílies.

Una vegada que la entrevista amb les famílies s'ha realitzat han de signar aquest document. D'aquesta manera queda constància d'una banda que han vingut, i de l'altre, que han rebut la informació de manera comprensible.

INFORMACIÓ A FAMÍLIA

Amb data _____ es va practicar l'autòpsia al
cadàver _____ de
_____ a
les dependències del servei de Patologia
Forense de l'Institut de Medicina Legal de
Catalunya.

Es tracta d'una mort sobtada d'origen cardíac.
Els resultats suggereixen/confirmen que es tracta
d'una malaltia cardíaca amb base genètica i, per
tant, no podem descartar que hi hagi familiar/s
que puguin beneficiar-se d'una actitud
cardiològica preventiva.

Per això li recomanem que contacti amb
l'especialista en cardiologia i en malalties
cardíacques amb base genètica a l'àmbit
assistencial, qui valorarà l'actitud a seguir als
familiars consanguinis, ja que ells també poden
estar en situació de risc.

L'informe d'autòpsia ha estat o serà remès al
jutjat d'Instrucció número _____ de
_____ Diligències
Prèvies

Emissor de la informació Dr/a
Metge Forense del Servei de Patologia Forense
IMLC

Signatura

Receptors/es de la informació: he/m entès la
informació que he/m rebut i han estat
contestades satisfactòriament els dubtes
plantejats

Sr/a

Sr/a

Signatura
Signatura

Parentesc amb el finat/a

Barcelona, a de de 201

Durant l'entrevista s'ofereix la derivació al Centre de Genètica Cardiovascular de Girona, tot i que també poden anar al seu metge d'Atenció Primària o Cardióleg de preferència. A la Taula 7 s'observen els casos derivats des del servei de Patologia Forense.

Taula 7. Casos derivats al Centre de Genètica Cardiovascular.

Any	Casos derivats
2012	0
2013	8
2014	6
2015	3
Total	17

6.4. Anàlisi dels casos positius

Els 52 casos positius es corresponen amb 43 homes i 9 dones distribuïts de la següent forma:

Taula 8. Edat i sexe del casos positius.

Any	Homes [n]	Edat [anys]	Dones [n]	Edat [anys]
2012	4	27	0	-
		39		-
		1		-
		22		-
2013	14	20	4	45
		31		47
		38		37
		13		34
		45		-
		35		-
		17		-
		26		-
		38		-
		46		-
		46		-
		0 (41 dies)		-
		41		-
		49		-

Taula 8. Edat i sexe del casos positius (continuació).

2014	20	45	3	45
		40		23
		44		32
		48		-
		48		-
		46		-
		31		-
		45		-
		47		-
		31		-
		43		-
		43		-
		40		-
		44		-
		34		-
		39		-
		17		-
		31		-
		19		-
		34		-
2015	5	2	2	33
		0 (30 dies)		24
		29		-
		25		-
		16		-

La mitja d'edat es de $31,98 \pm 14,04$ anys pels homes i de $35,75 \pm 8,73$ per les dones. La mitjana d'edat és de 35 anys pels homes i de 34 per les dones. Això ens permet observar que la gent amb aquestes patologies són gen molt jove i que qualsevol programa de prevenció és molt útil per a la societat.

Dels 67 casos positius només es van escollir 52 casos perquè en 10 casos la genètica era no determinant i en altres 5 casos estàvem pendents de l'estudi histològic. D'aquest 52 casos, es va aconseguir contactar amb la família en 21 casos i es va realitzar l'entrevista en 20 casos; i 17 d'aquest van ser derivats per a estudi genètic al Centre de Genètica Cardiovascular. Això vol dir que el 32,69 % del casos positius han estat derivats per a estudi familiar.

Poc a poc la societat en general i les famílies en particular es van adonant de la importància d'aquet tipus de proves i, sobre tot, de que la Patologia Forense té un paper molt important en matèria de prevenció d'aquestes malalties.

7. Conclusions

El subjecte què ha mort sobtadament és element determinant per a establir el cas índex, a partir del qual s'ha de practicar l'estudi a familiars.

A l'IMLCFC es fa una adequada selecció dels casos què permet centrar els estudis clínics i genètics en les persones de més risc.

Davant d'un resultat positiu als estudis genètics de malalties cardíaques causants de mort sobtada, el SPF de l'IMLCFC respon adequadament. Disposa de mitjans per aconseguir contacte familiar en molts casos i així facilitar la derivació a l'àmbit assistencial pertinent.

L'entrevista familiar, informació i obtenció del consentiment, així com derivació per a estudi i tractament, si s'escau, s'intenten en tots els casos positius.

Els casos positius estan al voltant del 25 %. Les mesures terapèutiques varien en funció de cada cas i fonamentalment són: prohibició d'esport amb intensitat, tractament farmacològic (betabloquejants) o implantació de desfibril·lador.

8. Propostes

Sabem que cada cop es descobreixen més variacions genètiques que poden estar relacionades amb mort sobtada de causa cardíaca. Però també hem observat que a partir dels 35 anys la majoria de morts de causa cardíaca està relacionada amb l'ateromatosis coronària (cardiopatia isquèmica). Donat que els mitjans són limitats, la nostra proposta seria centrar els esforços en els subjectes de menys de 35 anys.

Proposem no fer els estudis genètics fins disposar dels resultats toxicològics i histològics, de manera que les morts que quedin explicades mitjançant aquestes exploracions no siguin susceptibles d'estudi genètic.

De la mateixa manera que els estudis toxicològics i histològics s'entenen com una part més de l'autòpsia, pensem que, en els casos indicats, l'estudi genètic de malalties cardíques causants de mort sobtada hauria de ser també un estudi inherent a l'autòpsia judicial.

9. Referències Bibliogràfiques

Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001;22:105–11.

Arzamendi D, Benito B, Tizon-Marcos H, Flores J, Tanguay JF, Ly H, et al. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults. *Am Heart J.* 2011;161:574–80.

Berkowitz CD. Sudden infant death syndrome, sudden unexpected infant death, and apparent life-threatening events. *Adv Pediatr.* 2012;59:183–208.

Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J.* 2012;76:1563–71. 26. Riuro H, Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Selga E, Campuzano O, Verge s M, et al. A missense mutation in the sodium channel b2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Hum Mutat.* 2013;34:961–6.

Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391–6.

Campuzano O, Sanchez-Molero O, Allegue C, Coll M, Mademont-Soler I, Selga E, Ferrer-Costa C, Mates J, Iglesias A, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Brugada J, Castellà J, Medallo J, Brugada R. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci. Inter.* 2014. Acceptat

González-Armengol JJ, Bustamante J, González-del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Reconocimientos médicos cardiológicos en el deporte. *Med Clin (Barc).* 2011;136:601.

Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94: 99–102.

Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7:33–46.

Koudstaal J, van den Berg C, Cremers H, Koehler P. Unexpected sudden death in young adults. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138:801–4.

Montagnana M, Lippi G, Franchini M, Banfi G, Guidi GC. Sudden cardiac death in young athletes. *Intern Med*. 2008;47:1373–8.

Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125:1043–52.

Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:227–33.

Oliva A, Flores J, Merigioli S, LeDuc L, Benito B, Partemi S, et al. Autopsy investigation and Bayesian approach to coronary artery disease in victims of motor-vehicle accidents. *Atherosclerosis*. 2011;218:28–32.

Pollanen MS, Kodikara S. Sudden unexpected death in epilepsy: A retrospective analysis of 24 adult cases. *Forensic Sci Med Pathol*. 2012;8:13–8.

Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:169–76.

Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: From genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:868–77. 30. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 2291–300.

Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden death from genetic and acquired cardiomyopathies. *Circulation*. 2012;125:1563–76.

Takatsu A. Sudden unexpected natural death from a viewpoint of forensic pathology. *Nihon Hoigaku Zasshi*. 1995;49:432–46.

Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: Insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *May Clin Proc*. 2012;87:524–39.

Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grønnet M, Jespersen T. Cardiac channelopathies and sudden infant death syndrome. *Cardiology*. 2011;119:21–33.

Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002;11:337–45.

Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome: Two decades of progress. *Circ J*. 2012;76:2713–22.

Winkel BG, Larsen MK, Berge KE, Leren TP, Nissen PH, Olesen MS, et al. The prevalence of mutations in *kcnq1*, *kcnh2*, and *scn5a* in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1092–8.

Winkel BG. Sudden cardiac death in young Danes. *Dan Med J*. 2012;59:B4403.