

del cateterismo, en relación con el empleo de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa³ o HNF⁴ y fundamentalmente como complicación de fibrinólisis urgente^{4,5}. Son pocos los casos descritos en el tratamiento crónico con AAS o clopidogrel⁶, y hasta donde sabemos, este es el primero con AAS y ticagrelor que se comunica. En nuestro caso el HEE no es atribuible al cateterismo por la ausencia de relación temporal.

La prueba de referencia para su diagnóstico es la resonancia magnética¹ y el tratamiento de elección, la laminectomía y extracción del hematoma. En casos paucisintomáticos, el tratamiento conservador tiene buenos resultados². La mortalidad ronda el 1,3%, pero su morbilidad es elevada: el 30% presenta secuelas neurológicas, con peor pronóstico para los que comienzan con clínica neurológica más marcada o tienen factores que predisponen a la hemorragia².

Tras el procedimiento el paciente recuperó la movilidad de las extremidades. Tras 7 días de monitorización y rehabilitación, se reintrodujo exclusivamente el AAS debido al carácter espontáneo de la hemorragia. Tres días después fue dado de alta sin déficits motores, con mínima hiporreflexia general, y no ha sufrido complicaciones isquémicas ni neurológicas tras 6 meses de seguimiento.

Aunque esta complicación es infrecuente, un dolor cervical lancinante asociado con déficits neurológicos en un paciente antiagregado debe despertar la sospecha de un HEE y diagnosticarlo y tratarlo precozmente. No obstante, dada su excepcionalidad, no se considera que se requiera modificar la actual estrategia antiagregante plaquetaria del SCACEST.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido financiación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

P. Vela Martín y C. Parra Esteban concibieron la idea del artículo, revisaron la bibliografía y elaboraron el primer borrador del manuscrito y la versión final. M. Carretero Rodrigo e I. Lipperheide Vallhonrat contribuyeron en la argumentación del caso, revisaron el borrador y la versión final. J. Ortega Marcos y L. Silva Melchor participaron en la redacción del borrador y revisaron el borrador y la versión final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

Paula Vela Martín^{a,*}, Carolina Parra Esteban^a, Javier Ortega Marcos^a, Mario Carretero Rodrigo^b, Inés Lipperheide Vallhonrat^b y Lorenzo Silva Melchor^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: paulavelamartin@gmail.com (P. Vela Martín).

BIBLIOGRAFÍA

- Holtas S, Heiling M, Lonntoft M. Spontaneous spinal epidural hematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology*. 1996;199:409-413.
- Rettenmaier LA, Holland MT, Abel TJ. Acute, nontraumatic spontaneous spinal subdural hematoma: a case report and systematic review of the literature. *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:2431041.
- Wong GR, Scherer DJ, Nelson AJ, Worthley MI. Non-traumatic spinal intradural haematoma: a rare case of paralysis following abciximab for ST elevation acute coronary syndrome. *BMJ Case Rep*. 2016. 2016:bcr2016215616.
- Mustafa MH, Gallino R. Spontaneous spinal epidural hematoma causing cord compression after streptokinase and heparin therapy for acute coronary artery occlusion. *South Med J*. 1988;81:1202-1203.
- Zafra Sanchez J, de Mora Martin M, Fernandez Madero G. Epidural spinal hematoma following thrombolytic therapy for an acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:448-450.
- Moon HJ, Kim JH, Kwon TH, Chung HS, Park YK. Spontaneous spinal epidural hematoma: an urgent complication of adding clopidogrel to aspirin therapy. *J Neurol Sci*. 2009;285:254-256.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2021.02.010>

0300-8932/ Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

El papel de la genética en la hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas



The role of genetics in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

Sr. Editor:

El desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada con cardiopatías congénitas (CC) es un proceso multifactorial aún en investigación¹. El remodelado vascular que inducen las sobrecargas de presión y volumen en determinadas CC ofrece una explicación satisfactoria de muchos casos, especialmente en el Eisenmenger postricuspidé. Sin embargo, en un elevado porcentaje de pacientes incluidos en los otros 3 grupos de HAP-CC sospechamos una predisposición individual todavía desconocida, en la que la CC actuaría como mecanismo necesario para el desarrollo de HAP. Los pacientes con cortocircuitos de pequeño tamaño o incidentales representan el mejor ejemplo de esto, ya que

la alteración hemodinámica que asocian no es suficiente para inducir por sí sola cambios estructurales en el árbol vascular pulmonar. Estos defectos tienen además el potencial de actuar como válvula de escape para el ventrículo derecho ante una HAP grave, lo que retrasa la aparición de síntomas como el síncope o los relacionados con la insuficiencia cardiaca. En los pacientes con HAP asociada con cortocircuito sistémico-pulmonar, la principal cuestión es identificar en qué pacientes la corrección de este revertirá el proceso y en quiénes el cierre conducirá a la aparición de HAP o la reclasificación del paciente tras la reparación, con peor pronóstico². La probabilidad de HAP tras la reparación es mayor cuanto más tardía sea la corrección y mayor la lesión vascular preestablecida. No obstante, este subgrupo también se identifica en casos corregidos precozmente, que probablemente tienen una susceptibilidad individual consecuencia de distintos factores, en los que la genética podría ser fundamental.

A continuación, se presenta una familia con 2 casos de HAP-CC portadores de una misma variante no descrita previamente y que determina un fenotipo peculiar: defectos septales diferentes,

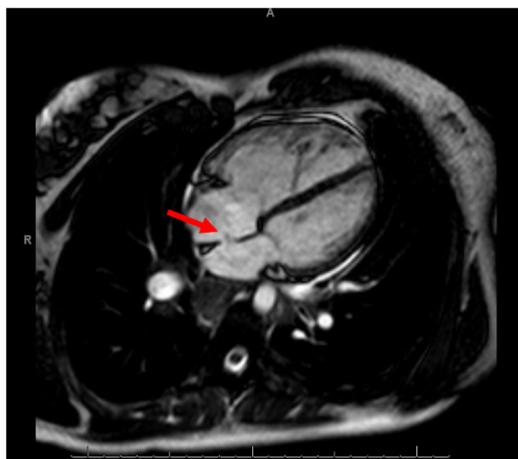


Figura 1. Imagen de 4 cámaras en secuencia cine de resonancia magnética cardíaca. Se puede observar un pequeño defecto a nivel del septo interauricular, además de paso de flujo en relación con un cortocircuito sistémico-pulmonar (flecha). Destaca la dilatación de la aurícula y el ventrículo derechos.

hemoptisis e inicio precoz. El probando es un varón diagnosticado a los 19 años de HAP junto con una comunicación interventricular (CIV) muscular de 6 mm, clasificada como incidental y con cortocircuito predominante derecha-izquierda, descubierto tras un episodio de hemoptisis masiva. Durante este comienzo, se observaron múltiples colaterales bronquiales desarrolladas y el estudio hemodinámico confirmó presiones pulmonares suprasistémicas. Pese a la introducción de triple tratamiento vasodilatador con prostaciclina sistémica a altas dosis, el paciente se mantuvo en situación de alto riesgo y finalmente, 4 años tras el diagnóstico, precisó un trasplante bipulmonar en el que se decidió mantener la CIV abierta. A los 10 años del trasplante mantenía buena situación clínica. El segundo caso es la hermana del caso índice, diagnosticada con 26 años de HAP grave junto con comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de 12 mm y cortocircuito predominante izquierda-derecha (figura 1). El diagnóstico también se realizó tras un episodio de hemoptisis, en este caso, menor. La paciente inició un tratamiento oral combinado y 4 años después del diagnóstico permanecía en situación de bajo riesgo.

Para un mejor estudio etiológico, se ofreció la realización de un panel genes asociados con la HAP. Ambos pacientes, y posteriormente sus familiares, otorgaron su consentimiento por escrito para el estudio, así como su posterior difusión científica. El análisis detectó una variante patogénica en el gen que codifica el receptor de la proteína morfogenética del hueso tipo 2 (*BMPR2*): NM_001204.6: c.2674delG: p.(Glu892Asnfs*4). No se identificó ninguna otra variante candidata entre el resto de genes incluidos en el panel diseñado por nuestro grupo³. El ulterior estudio de los familiares mostró como esta variante procede de la madre, quien permanecía asintomática, sin datos de hipertensión pulmonar ni defectos septales. Esta mutación no se identificó en el rastreo a los hermanos de la madre y no se pudo explorar en los abuelos, ya fallecidos al momento del estudio por causas diferentes, por lo que se consideró una variante aparentemente *de novo* (figura 2). Aunque esta variante tampoco figura en las bases de datos de población consultadas (gnomAD genomas, gnomAD exomas, 1000G, ESP, Kaviar, Beacon, Braco), la mayoría de los predictores de patogenicidad *in silico* aplicados indican un efecto deletéreo de esta, pues genera un codón de parada prematuro.

Nuestra serie describe 2 casos de HAP hereditaria en los que un defecto incidental del tabique podría haber acelerado el desarrollo de vasculopatía pulmonar como factor facilitador. En el área de la susceptibilidad genética para el desarrollo de HAP en pacientes con CC, se ha descrito una prevalencia de variantes patogénicas del gen *BMPR2* de hasta el 7,5% en pacientes con HAP relacionada con CC simples (comunicación interauricular, CIV y *ductus* arterioso persistente) frente al 1,2% de los pacientes con CC sin HAP⁴. Estudios experimentales han relacionado alteraciones en la vía *BMPR2*-factor de crecimiento transformador beta (*TGFβ*) con la aparición de defectos septales simples e incluso anomalías septales complejas⁵. Esta vía metabólica está involucrada en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis de las células mesenquimales y epiteliales, y se relaciona tanto con la aparición de remodelado vascular adverso como con alteraciones del desarrollo cardíaco. Por otro lado, las mutaciones en *BMPR2* son las más frecuentes en la HAP hereditaria, con un patrón de herencia autosómica dominante, penetrancia variable y mayor expresividad en mujeres. Además, estos pacientes suelen presentar una mayor gravedad hemodinámica al diagnóstico y mayor hipertrofia de arterias bronquiales, factores ambos relacionados con la aparición de hemoptisis⁶. Es interesante

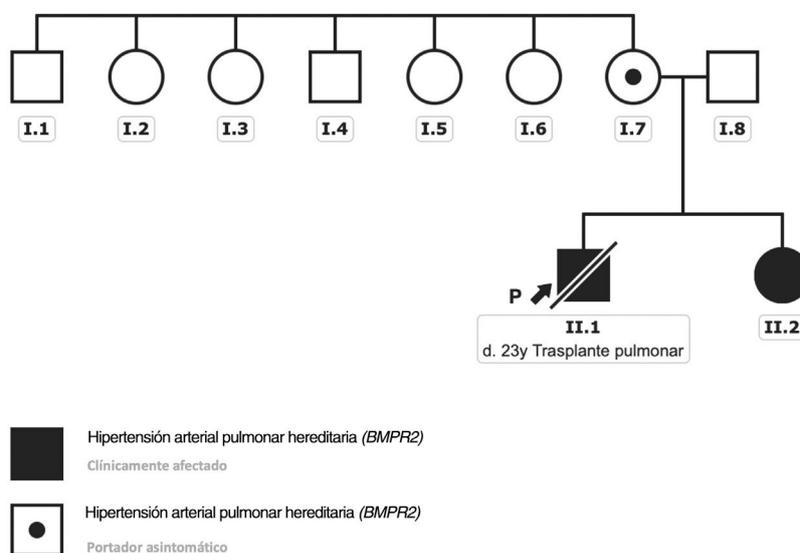


Figura 2. Árbol genealógico de la familia afectada. La flecha negra señala el caso índice. En negro aparecen los pacientes clínicamente afectados y que portan la variante descrita en el gen *BMPR2*. El punto negro indica a la paciente portadora y clínicamente asintomática. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

constatar que otros genes como *TBX4* y *SOX17* también se han asociado con el desarrollo de HAP relacionada con CC¹.

En definitiva, esta familia pone de manifiesto la relevancia del estudio genético en pacientes con HAP y defectos septales simples, lo cual podía extrapolarse a las distintas formas de HAP-CC. En cuanto a los pacientes con HAP y cortocircuitos incidentales y los pacientes con HAP tras la reparación, el conocimiento genético permite una mejor aproximación al curso de la enfermedad y mejorar su tratamiento y la valoración de familiares. En pacientes con HAP asociada con cortocircuito sistémico-pulmonar amplio, los hallazgos genéticos pueden dirigir la decisión de intervenir el defecto. Los 2 casos presentados son defectos incidentales para los que la decisión de no intervenir quedaba establecida independientemente de la genética. No obstante, conocerlos sí permite predecir la evolución de la enfermedad y diseñar un tratamiento farmacológico particularmente intenso y una correcta valoración familiar.

FINANCIACIÓN

Este artículo se financió gracias al proyecto PI 18/01233 «Bases Genético-Moleculares de la Medicina de Precisión en la Hipertensión Arterial Pulmonar», Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España (Instituto de Salud Carlos III). A. Cruz Utrilla recibe financiación a través de un contrato Río Hortega (CM20/00164), Ministerio de Ciencia e Innovación de España (Instituto de Salud Carlos III).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Cruz Utrilla se ha encargado del diseño, escritura y análisis crítico del manuscrito, así como de la inclusión de los pacientes en el estudio. N. Gallego ha colaborado en la realización de estudios genéticos y en la escritura. T. Segura de la Cal ha colaborado en la escritura y análisis crítico. J. Tenorio-Castaño ha colaborado en la realización de estudios genéticos y en el análisis crítico. F. Arribas-Ynsaurriaga ha colaborado en el análisis crítico. P. Escribano Subías ha colaborado en el diseño, escritura y análisis crítico del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses de los autores en relación con este trabajo.

Alejandro Cruz-Utrilla^{a,b,*}, Natalia Gallego^{c,d,e},
Teresa Segura de la Cal^a, Jair Tenorio-Castaño^{c,d,e},
Fernando Arribas-Ynsaurriaga^f y Pilar Escribano Subías^{a,b}

^aUnidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cInstituto de Medicina y Genética Médica (INGEMM)-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz-UAM, Madrid, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), España

^eEuropean Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability (ITHACA), Bruselas, Bélgica

^fServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: Alejandro.cruz@salud.madrid.org
(A. Cruz-Utrilla).

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart*. 2019;105:276–282.
2. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:717–723.
3. Castaño JAT, Hernández-Gonzalez I, Gallego N, et al. Customized massive parallel sequencing panel for diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Genes (Basel)*. 2020;11:1158.
4. Liu D, Liu Q-Q, Guan L-H, et al. *BMPR2* mutation is a potential predisposing genetic risk factor for congenital heart disease associated pulmonary vascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;211:132–136.
5. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK, et al. *BMPR2* mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004;24:371–374.
6. Tio D, Leter E, Boerrigter B, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A, Bogaard HJ. Risk factors for hemoptysis in idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2013;8:e78132.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2021.02.016>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en presencia de trombo: experiencia de un centro



Percutaneous left atrial appendage closure in the presence of thrombus: a single-center experience

Sr. Editor:

El cierre percutáneo de la orejuela (CPO) para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular está teniendo un marcado crecimiento en España, y se ha duplicado el número de intervenciones en los últimos 3 años¹. Entre los pacientes candidatos a este tratamiento, es cada vez más frecuente detectar un trombo en el interior de la orejuela en los estudios de imagen realizados para la intervención. En los ensayos clínicos publicados, la presencia de trombo en la orejuela contraindicó el CPO, pero en la «vida real» ciertos pacientes tienen historia de embolia recurrente

aun con un tratamiento anticoagulante correcto («orejuela maligna») o de hemorragias que contraindican la anticoagulación en presencia de trombo, lo que obliga en estos casos a realizar el CPO asumiendo un incremento del riesgo embólico.

En este trabajo se describe la prevalencia de trombo en pacientes remitidos a CPO en un centro de alto volumen, así como la técnica y los resultados de la intervención en estos pacientes. Se recabaron los consentimientos informados de todos los pacientes incluidos en este estudio.

Del total de 76 pacientes evaluados para CPO, 8 (10,5%) presentaban un trombo en la orejuela que se observó en el ecocardiograma transesofágico (ETE) previo a la intervención. Se desestimó a 3 de ellos, 2 por estar aun poco experimentados con la técnica de CPO en las primeras intervenciones y 1 por trombosis masiva de toda la orejuela. A los 5 restantes (todos en fibrilación auricular permanente) se les practicó el CPO con su consentimiento expreso tras informarles con detalle del balance riesgo/beneficio