

Cartas científicas

**Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica de una mujer que desea ser madre**

**Usefulness of Genetic Diagnosis in a Woman With Hypertrophic Cardiomyopathy and the Desire for Motherhood**

Sra. Editora:

Las cardiopatías familiares se caracterizan por tener origen genético y la posibilidad de afectar a varios miembros de una misma familia. La cardiopatía familiar más frecuente es la miocardiopatía hipertrófica, con una prevalencia de 1:500<sup>1</sup>. En las últimas décadas se ha incrementado el conocimiento de la base molecular de estas enfermedades, y el análisis genético ha dado el salto a la práctica clínica<sup>2,3</sup>.

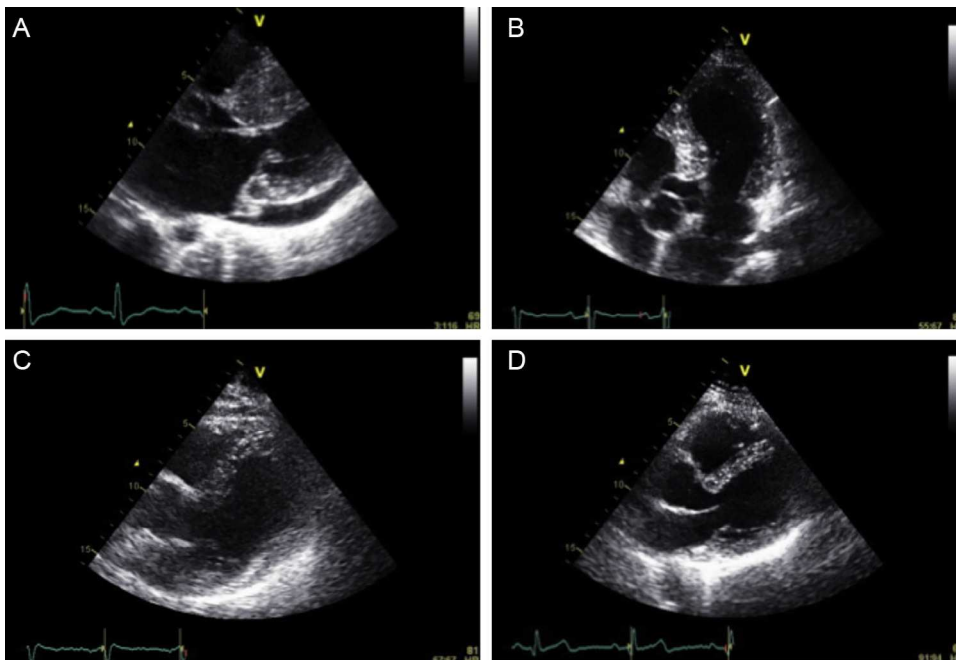
Presentamos el caso de una familia con miocardiopatía hipertrófica. El caso índice es una mujer de 31 años, diagnosticada en 1995 y tratada con propranolol 300 mg/día. Ingresó en nuestro servicio por primera vez en 2010 por síncope de repetición. En el electrocardiograma había signos de hipertrofia ventricular izquierda. El ecocardiograma mostraba un septo interventricular de 27 mm, un gradiente máximo de 70 mmHg, movimiento sistólico anterior de la válvula mitral e insuficiencia mitral grado II. Tenía antecedentes de muerte súbita de familiares: dos tíos-abuelos maternos y un primo segundo, a los 20 años de edad mientras hacía deporte. Se decidió implantar un desfibrilador automático implantable, según las recomendaciones de las guías clínicas<sup>4</sup>.

La paciente acudió a la consulta de cardiopatías familiares solicitando consejo preconcepcional: tenía preembriones congelados en Estados Unidos, porque había intentado sin éxito la

gestación de preembriones en una tercera persona. Estaba asintomática, y nunca había tenido descargas del desfibrilador automático implantable. Sus padres nunca habían sido valorados por un cardiólogo y su hermano no se había realizado un ecocardiograma desde 1995.

Tras explicar el tipo de herencia en esta enfermedad, autosómica dominante, se solicitó un ecocardiograma y una ergoespirometría, para estratificar el riesgo que conlleva el embarazo, y un test genético para dar el adecuado consejo genético. Presentó septo interventricular de 32 mm, gradiente de 60 mmHg, insuficiencia mitral grado II y derrame pericárdico ligero. En la ergoespirometría alcanzó un consumo máximo de oxígeno de 26,1 ml/kg/min (el 73% del valor predicho), que no contraindica el embarazo. No obstante, se informó a la paciente del alto riesgo de complicaciones cardíacas. El test genético se realizó tras la obtención del consentimiento informado para los genes sarcoméricos más frecuentes (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*), y fue positivo para dos mutaciones en el gen *MYBPC3* (NM\_000257.2). La primera era de tipo *missense*, con un cambio de nucleótido c.13G>C;G5R, descrito previamente en la literatura<sup>5</sup>; la segunda variante era de tipo inserción: c.3066dupC;N1023fs+28X, que no se había descrito previamente, pero dado que ocasiona un cambio del marco de lectura, que origina un truncamiento de la proteína, se considera probablemente patogénica de la cardiopatía.

El hermano tenía 37 años, un electrocardiograma con ondas T picudas en precordiales izquierdas y un fenotipo característico de miocardiopatía hipertrófica: un septo interventricular de 19 mm, con presencia de fibrosis en la resonancia. El test genético fue positivo para una única mutación, c.3066dupC;N1023fs+28X. El padre tenía 63 años, hipertensión arterial, un electrocardiograma con repolarización precoz y un fenotipo dudoso de miocardiopatía



**Figura 1.** Ecocardiogramas de los miembros de la familia. A: caso índice. B: hermano del caso índice. C: padre del caso índice. D: madre del caso índice.

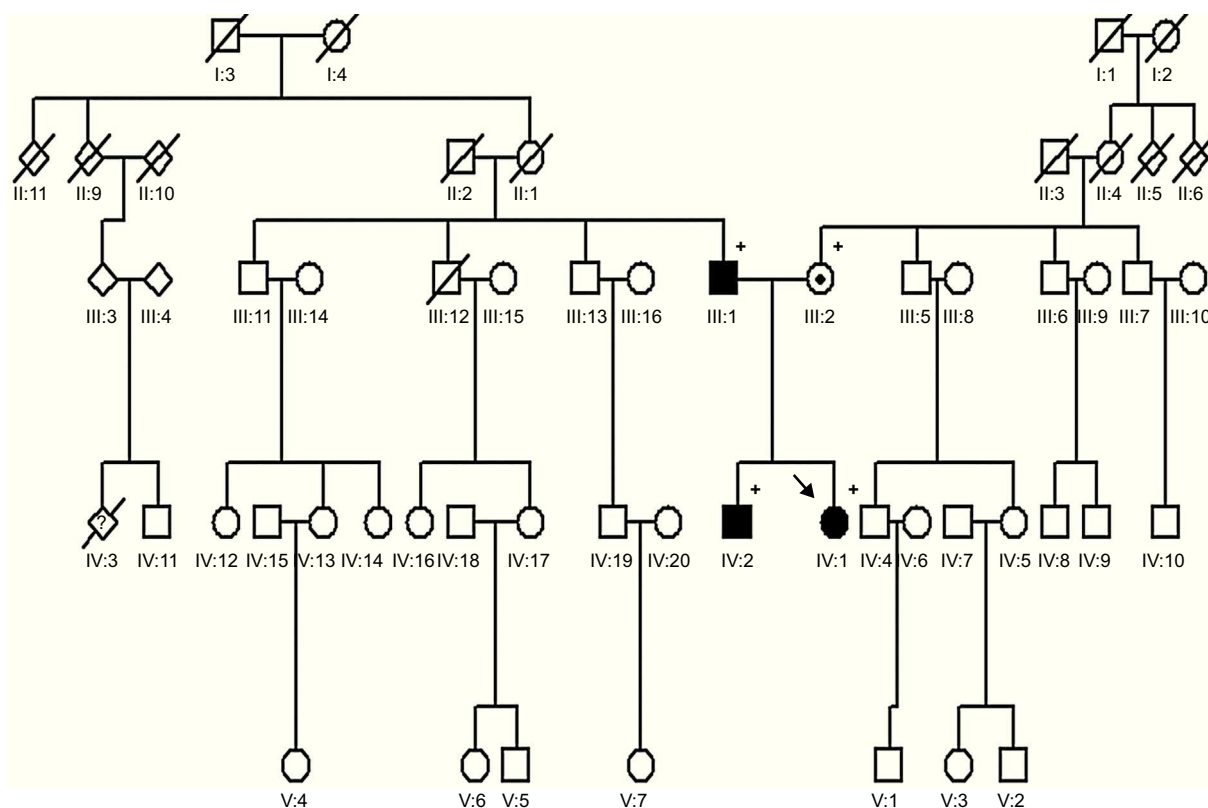


Figura 2. Árbol genealógico familiar.

hipertrófica por este antecedente: el septo interventricular era de 16 mm y la pared posterior, de 10 mm. El test genético fue positivo para la primera mutación (c.13G>C;G5R). La madre tenía 60 años, electrocardiograma y ecocardiograma normales (septo interventricular, 7 mm) (fig. 1). El test genético resultó positivo para la segunda mutación (c.3066dupC;N1023fs+28X) (fig. 2).

En resumen, el caso índice tenía dos mutaciones en *MYBPC3* en alelos diferentes, porque cada una se había transmitido de un progenitor. Por lo tanto, la probabilidad de transmitir una de las mutaciones es del 100%, y todos los preembriones tendrían posibilidad de contraer la enfermedad. Por este motivo no se puede hacer diagnóstico preimplantacional, y desaconsejamos a la paciente realizar diagnóstico prenatal. El consejo reproductivo que se puede dar para evitar que sus descendientes sufran la enfermedad son la adopción y la gestación mediante fecundación *in vitro* con donación de ovocitos.

Se había planteado la posibilidad de realizar diagnóstico preimplantacional una vez conocida la mutación causante. Los requisitos son los siguientes:

- Identificar la mutación que causa la enfermedad.
- Ausencia de contraindicaciones para la gestación y el tratamiento hormonal de la fecundación *in vitro*.
- Posibilidad de realizar un test genético rápido en los preembriones.
- Cumplir las exigencias legales.

Nuestra legislación permite realizar el diagnóstico preimplantacional para «la detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados»<sup>6</sup>. La realización del diagnóstico

preimplantacional deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará con periodicidad al menos semestral a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Sin embargo, en la ley no existe una lista de enfermedades hereditarias consideradas «graves», lo que origina una gran ambigüedad sobre las enfermedades en que se puede realizar el diagnóstico preimplantacional. Como cada vez será mayor el número de solicitudes de consejo reproductivo, sería recomendable crear una lista de enfermedades hereditarias bien definida dentro del grupo de trabajo de las miocardiopatías de la Sociedad Española de Cardiología, en colaboración con otras sociedades científicas.

## FINANCIACIÓN

El presente trabajo se ha financiado parcialmente por la Red de Centros Cardiovasculares (RECAVA) apoyada por el Instituto de Salud Carlos III.

Eduardo Villacorta<sup>a,\*</sup>, Eduardo Zatarain-Nicolás<sup>a</sup>, Lucía Fernández-Pena<sup>a</sup>, Federico Pérez-Milán<sup>b</sup>, Pedro L. Sánchez<sup>a</sup> y Francisco Fernández-Avilés<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Ginecología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [evillacorta@secardiologia.es](mailto:evillacorta@secardiologia.es) (E. Villacorta).

On-line el 1 de noviembre de 2013

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med.* 2004;116:63-5.
2. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:278-86.
3. Ackerman MJ, Marcou CA, Tester DJ. Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:298-307.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn KJ, Seidman CE, et al. 2003 ACC/ESC Expert consensus document on Hypertrophic Cardio myopathy: A Report of the ACC Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents and the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24:1965-91.
5. VanDriest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. MYBPC mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1903-10.
6. Ley 14/2006, de 26 de Mayo, sobre técnicas de Reproducción Asistida. BOE núm. 126 de 27 de Mayo de 2006 [citado 9 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.07.007>

## Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria

### Use of Antithrombotic Therapy According to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Patients With Atrial Fibrillation in Primary Care

Sra. Editora:

Tradicionalmente se ha empleado la escala CHADS<sub>2</sub> para la estratificación del riesgo tromboembólico de pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular<sup>1</sup>. Sin embargo, con el uso del CHADS<sub>2</sub> había un amplio porcentaje de pacientes con un riesgo tromboembólico intermedio en el que la decisión sobre el tratamiento antitrombótico no quedaba muy bien definida, ya que tanto la antiagregación como la anticoagulación se consideraban opciones igualmente válidas<sup>1</sup>. Sin embargo, es evidente que las implicaciones de uno y otro tratamiento son diferentes y que, dentro del grupo de pacientes con un riesgo intermedio, no todos tienen el mismo riesgo. En este contexto, la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que es más completa pues incluye otros factores que modulan el riesgo tromboembólico, permite identificar a los pacientes con FA que más se van a beneficiar del tratamiento anticoagulante<sup>2</sup> mejor que con la escala CHADS<sub>2</sub>. De hecho, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan su uso en la práctica clínica<sup>2</sup>. Varios estudios han demostrado que el empleo de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc permite reclasificar mejor a estos pacientes<sup>3</sup>. Sin embargo, son menos conocidas las pautas de anticoagulación según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en la práctica clínica habitual.

El objetivo de este estudio es analizar si hay diferencias en cuanto al empleo del tratamiento antitrombótico según las escalas de riesgo CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Para ello se analizaron los datos del estudio VAL-FAAP, clasificando a los pacientes según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. El VAL-FAAP fue un estudio multicéntrico, de diseño transversal, realizado en el ámbito de atención primaria, en el que cada investigador debía incluir de manera consecutiva un total de 4 pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad  $\geq$  18 años, pacientes de ambos sexos, con diagnóstico electrocardiográfico de FA previo<sup>4</sup>.

En el estudio VAL-FAAP se incluyó a un total de 3.287 sujetos con FA (media de edad, 71,9  $\pm$  10,1 años; el 52,3% varones; el 92,6% con historia de hipertensión arterial; el 21,3% con insuficiencia cardiaca y el 20,9% con cardiopatía isquémica). Del total de pacientes, el 4,5% tenía CHADS<sub>2</sub> = 0; el 28,1%, CHADS<sub>2</sub> = 1; y el 67,4%, CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2. Cuando se empleó la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, fueron el 1,9, el 12,4 y el 85,7% respectivamente. En la tabla se indica el porcentaje de pacientes según el tratamiento antitrombótico que tomaran y la escala de estratificación de riesgo tromboembólico.

Los resultados principales de nuestro estudio muestran la distribución de los pacientes según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en comparación con la escala CHADS<sub>2</sub>, lo que permite identificar en principio a los pacientes que más se van a beneficiar del tratamiento anticoagulante a largo plazo para la prevención de las complicaciones tromboembólicas, de tal forma que, según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, la gran mayoría de los sujetos con FA tienen un riesgo tromboembólico elevado. Estos datos van en la misma línea que los publicados en diferentes poblaciones, en las que se ha demostrado que la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc permite estratificar el riesgo tromboembólico de una manera más adecuada que la escala CHADS<sub>2</sub>, principalmente a los pacientes con riesgo tromboembólico intermedio<sup>3</sup>.

Desafortunadamente, hay mala utilización del tratamiento antitrombótico<sup>5,6</sup>. Por ejemplo, más del 40% de los pacientes con CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 reciben tratamiento con anticoagulación oral, y más del 30% de los pacientes CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2 no lo reciben. Esto tiene varias implicaciones. Por un lado, la relativa indefinición de la escala CHADS<sub>2</sub> en el riesgo embólico de los pacientes con puntuaciones 0 y 1 no es la causa de que la indicación de anticoagulación se separe de las guías estándar, ya que la reclasificación con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, más precisa en este tramo de riesgo, sigue mostrando que la política de anticoagulación es inadecuada. Por otro, si bien es cierto que no se ha analizado el riesgo de sangrado de los pacientes con CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2, difícilmente se puede explicar ese porcentaje tan elevado de infrautilización de la anticoagulación por un riesgo excesivo de hemorragias. Aunque ya se había demostrado la infrautilización del tratamiento anticoagulante en el paciente con FA<sup>5</sup>, los datos de este estudio indican, primero, que en España el tratamiento antitrombótico para evitar el riesgo de ictus en pacientes con FA es

#### Tabla

Distribución de pacientes (%) según el tratamiento antitrombótico y la escala de estratificación de riesgo tromboembólico

	CHADS <sub>2</sub> = 0	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0	p	CHADS <sub>2</sub> = 1	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	p	CHADS <sub>2</sub> $\geq$ 2	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq$ 2	p
Nada	19,2	26,2	NS	16,0	18,8	NS	12,7	13,3	NS
Antiagregación	31,9	27,9	NS	23,2	25,9	NS	19,3	20,2	NS
Anticoagulación	46,8	44,3	NS	51,6	47,0	NS	57,0	56,2	NS
Ambos	2,1	1,6	NS	9,2	8,3	NS	11,0	10,3	NS

NS: no significativo.