

Italiana de Ecocardiografía<sup>2</sup>, que reclasifica la definición de ecocardiografía, en vías de regular diversos niveles de formación, competencia y uso. Así, definen y regulan 4 niveles de uso de la ecocardiografía que exigen formación, competencias y aplicación totalmente diferentes. El primero es el nivel básico (ecografía en el primer nivel diagnóstico, extensión de la exploración). El segundo es el ecocardiograma general (ecografías transtorácica, transefágica, de estrés y tridimensional). El tercer nivel sería la aplicación del ecocardiograma en situaciones específicas (intraoperatorio, en sala de hemodinámica, en unidad coronaria, en unidad de críticos). Por último, el nivel de aplicación en situación de urgencias, ecografía realizada a la entrada al paciente en urgencias o fuera de hospital en situación emergente. Obviamente, cada nivel regula una formación homogénea para obtener las competencias adecuadas en cada caso.

Desearía, por el bien del uso racional de la ecocardiografía —es decir, de nuestros pacientes—, que la Sociedad Española de Cardiología recogiera el guante y estableciera los criterios de formación de acuerdo con las necesidades en cada área específica de uso y, muy fundamentalmente, fuera del área cardiológica.

Miguel Angel Garcia Fernandez\*

Unidad de Imagen Cardíaca, Instituto Cardiovascular Clínico, Hospital San Carlos, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [garciafernandez@ecocardio.com](mailto:garciafernandez@ecocardio.com)

On-line el 4 de marzo de 2014

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia Fernandez MA. ¿Es posible entrenar a no cardiólogos para realizar ecocardiografía? Rev Esp Cardiol. 2014;67:168-70.
2. Gullace G, Demicheli G, Monte I, Colonna P, Carej S, Caso P, et al. Reclassification of echocardiography according to the appropriateness of use, function-and competence-based profiles and application. J Cardiovasc Echo. 2012;22:91-8.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.011>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.012>

## Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica de una mujer que desea ser madre: la información es clave



### Usefulness of Genetic Diagnosis in a Woman With Hypertrophic Cardiomyopathy and the Desire for Motherhood: Information Is Key

Sra. Editora:

Nos gustaría felicitar a Villacorta et al<sup>1</sup> por la carta publicada, pero creemos necesario realizar unas consideraciones.

Se presenta el caso de una paciente con miocardiopatía hipertrófica (MCH) que quiere ser madre. Para evitar transmitir la enfermedad a su descendencia, desea realizar un diagnóstico preimplantacional. El estudio genético detecta dos «mutaciones» en *MYBPC3*: un truncamiento no descrito (Asn1023Lysfs\*28) y una *missense* (Gly5Arg) previamente publicada. De la gran familia mostrada en el árbol genealógico, solo se dan datos de sus padres y un hermano: cada progenitor es portador de una de las mutaciones transmitidas; su hermano, del truncamiento. Dado que la paciente presenta las dos mutaciones, cada una heredada de un progenitor, la posibilidad de transmitir una de las mutaciones es del 100%. Los autores, al considerar que ambas «mutaciones» son patogénicas, recomiendan no realizar el diagnóstico preimplantacional<sup>1</sup>.

Estamos de acuerdo en que se puede considerar patogénica la mutación Asn1023Lysfs\*28. Se han descrito varias mutaciones en la misma región funcional del gen *MYBPC3* con un mecanismo similar, y todas ellas se han relacionado con MCH. Nosotros hemos identificado esta mutación en una paciente con MCH.

Sin embargo, dudamos en considerar patogénica la Gly5Arg. Se ha publicado en al menos siete artículos que han descrito a 7 portadores, pertenecientes a cinco familias distintas. Los índices son 3 pacientes con MCH, uno con miocardiopatía dilatada y un paciente con no compactada. Sin embargo, en estos artículos no se hace una descripción detallada de los casos y las familias. Así, por ejemplo, uno de los casos con MCH era portador de otra mutación en *MYBPC3* (Arg502Trp, mutación de patogénica conocida)<sup>2</sup>, no se genotipificó a los familiares del paciente con miocardiopatía dilatada (con lo que no se puede conocer si la mutación cosegregaba en la familia)<sup>3</sup>, otro paciente con MCH tenía hipertrofia ventricular derecha (muy infrecuente en las MCH sarcoméricas) y no se dan datos del estudio familiar<sup>4</sup>, y en todos

los casos los estudios genéticos no han sido completos (se han estudiado pocos genes, por lo que podrían tener mutaciones en otros genes)<sup>2-5</sup>. Nosotros hemos detectado la Gly5Arg en heterocigosis en un recién nacido con hipertrofia severa, fallecido al mes de vida. Además, tenía una mutación en el gen *GAA*, que causa la enfermedad de Pompe. Al estudiar a la familia, encontramos que la Gly5Arg no cosegregaba con la enfermedad.

Si buscamos información sobre la variante Gly5Arg en bases de datos públicas como *Exome Sequencing Project*<sup>6</sup>, donde se ofrece información de estudios genéticos de población sana (sin miocardiopatías), resulta que se ha identificado en 7 de 4.159 caucásicos estadounidenses (0,16%). Si la prevalencia de la MCH en población general es de 1:500 (0,2%), Gly5Arg por sí sola tendría una prevalencia muy cercana a la descrita para toda la enfermedad. Por lo tanto, consideramos que la Gly5Arg es un polimorfismo poco frecuente en la población general y su patogenicidad debe ser puesta en duda. Quizá pueda tener un efecto modificador en presencia de otra mutación, pero es muy poco probable que por sí sola sea patogénica.

Este caso debe hacer reflexionar sobre la interpretación de los estudios genéticos. Su utilidad está claramente demostrada y ratificada por las guías clínicas actuales. Pero debemos ser críticos con sus resultados. No debemos considerar una variante genética como mutación patogénica simplemente porque se haya publicado previamente. Se debe valorar estas publicaciones, el número de genes estudiados, el número de portadores (afectados y sanos), la presencia de estudios familiares completos y si es posible disponer de información clínica adicional, estudios funcionales, etc. De gran utilidad son las bases de datos públicas (*Single Nucleotide Polymorphism Database*, *Exome Sequencing Project*, etc.) que nos informan sobre la presencia de estas variantes en miles de controles.

Por último, coincidimos con los autores en la necesidad de colaborar entre distintas sociedades científicas para consensuar en qué tipo de enfermedades puede realizarse este diagnóstico preimplantacional.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha financiado parcialmente por la Red de Investigación Cardiovascular (RIC).

## CONFLICTO DE INTERESES

Los Dres. Roberto Barriales-Villa, Diego García-Giustiniani y Martín Ortiz-Genga pertenecen al Comité Científico de Healthincode. El Dr. Lorenzo Monserrat es director de Healthincode.

Roberto Barriales-Villa<sup>a,b,\*</sup>, Diego A. García-Giustiniani<sup>b</sup>,  
Martín Ortiz-Genga<sup>b</sup> y Lorenzo Monserrat<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Fundación Profesor Novoa Santos, Complejo Hospitalario  
Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo  
Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [rbarrialesv@gmail.com](mailto:rbarrialesv@gmail.com) (R. Barriales-Villa).

On-line el 7 de marzo de 2014

## Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica de una mujer que desea ser madre: la información es clave. Respuesta



### Usefulness of Genetic Diagnosis in a Woman With Hypertrophic Cardiomyopathy and the Desire for Motherhood: Information Is Key. Response

#### Sra. Editora:

Agradecemos los comentarios de Barriales-Villa et al. sobre nuestra «Carta científica»<sup>1</sup>. Coincidimos en que la interpretación de los estudios genéticos frecuentemente es compleja y que debe realizarse en centros que, como el nuestro, son referencia nacional para el estudio de las cardiopatías familiares. Nos gustaría aclarar que el estudio de causalidad de una variante genética se basa en los siguientes puntos<sup>2</sup>: frecuencia de la variante en la población, conservación de los aminoácidos en las especies, análisis predictivos informáticos, información de la variante dentro de la familia y determinación del análisis funcional.

Consultando bases de datos públicas con mayor número de sujetos (*Exome Variant Server*), se observa que la frecuencia de la variante G5R es de solo 7 de 8.311 (0,08%) individuos. Además, afecta a un aminoácido altamente conservado a lo largo de las especies y, en concreto, al dominio C0, que es uno de los sitios de interacción con la cadena ligera reguladora de la miosina. Se ha demostrado que puede producir alteraciones químicas ligeras<sup>3</sup>. Además, el padre, portador de la variante G5R, tiene un fenotipo de miocardiopatía hipertrófica, y el caso índice, con 2 variantes, presenta un fenotipo muy marcado. No ha sido posible ampliar dentro de la familia paterna el estudio de cosegregación, por la mala relación entre los familiares. A pesar de ello, consideramos que todos los datos aportados respaldan que la variante G5R no pueda interpretarse como un simple polimorfismo.

Finalmente, es muy importante subrayar que en un consejo reproductivo hay que ser muy restrictivo<sup>4</sup>. En caso de duda, en este contexto clínico particular una variante se debe considerar patogénica, ya que someteremos a la paciente a un procedimiento

## BIBLIOGRAFÍA

- Villacorta E, Zatarain-Nicolás E, Fernández-Pena L, Pérez-Milán F, Sánchez PL, Fernández-Avilés F. Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica de una mujer que desea ser madre. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:148-50.
- Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1903-10.
- Hershberger RE, Norton N, Morales A, Li D, Siegfried JD, Gonzalez-Quintana J. Coding Sequence Rare Variants Identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1 and TNNI3 from 312 Patients with Familial or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:155-6.
- Keeling AN, Carr JC, Choudhury L. Right ventricular hypertrophy and scarring in mutation positive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:381.
- Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boyé P, Knirsch W, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:367-74.
- Exome Variant Server. Seattle: NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP); 2013 [Citado Nov 2013]. Disponible en: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>.

VÉASE CONTENIDOS RELACIONADOS:

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.010>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.014>

de fecundación *in vitro* con selección de embriones. No sería ético exponer a la paciente a un riesgo si hay alguna posibilidad de que se desarrolle miocardiopatía hipertrófica en el feto.

## FINANCIACIÓN

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

Eduardo Villacorta\*, Eduardo Zatarain-Nicolás, Pedro L. Sánchez y Francisco Fernández-Avilés

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

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

On-line el 26 de febrero de 2014

## BIBLIOGRAFÍA

- Villacorta E, Zatarain-Nicolás E, Fernández-Pena L, Pérez-Milán F, Sánchez PL, Fernández-Avilés F. Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica de una mujer que desea ser madre. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:148-50.
- Hofman N, Tan HL, Alders M, Kolder I, de Haij S, Mannens MM, et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: Report of 15 years' experience. *Circulation*. 2013;128:1513-21.
- Ratti J. Structure and interactions of myosin-binding protein C domain C0: cardiac-specific regulation of myosin at its neck? *J Biol Chem*. 2011;286:12650-8.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:705-15.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.014>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.010>