



Preguntas y respuestas

Los estudios genéticos en la prevención de la muerte súbita: ¿realidad o ficción?

Genetic studies in the prevention of sudden death: fact or fiction?

Roberto Barriales-Villa^{a,*}, Andrea Mazzanti^a y Lorenzo Monserrat^b

^a Servicio de Cardiología-Fundación del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Galicia, España

^b Servicio de Cardiología-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Galicia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2012

Aceptado el 21 de febrero de 2012

On-line el 6 de abril de 2012

En los años cincuenta, el Dr. Paré, neumólogo canadiense, estudió una familia en la que se habían descrito varias muertes súbitas jugando al hockey. Todos procedían de una pequeña localidad canadiense fronteriza con Estados Unidos, Coaticook. En este pueblo pasaba sus veranos y tenía su origen familiar el futuro cardiólogo y pionero en los estudios familiares de las miocardiopatías, William J. McKenna. En su infancia, McKenna había oído hablar de esta desgraciada familia y de cómo los habitantes de este pueblo temían a la denominada «maldición de Coaticook». Años más tarde, el Dr. Paré y el Dr. McKenna estudiaron conjuntamente esta familia, y en 1989 describieron el primer gen y la mutación responsable de la miocardiopatía hipertrófica (MCH). Era la primera vez que se identificaba un gen como responsable de una enfermedad cardíaca¹.

Este sería el punto de partida de una ambiciosa carrera por el conocimiento de la causa última de muchas enfermedades cardiológicas, que cambiaría la concepción de la enfermedad como hecho aislado e individual, ampliando el campo de estudio a la familia.

¿Cuáles son las causas principales de muerte súbita en el individuo joven?

Cuando hablamos de muerte súbita (MS) en el joven, las cardiopatías familiares (CF) son la principal causa. Las CF son un grupo de enfermedades que incluyen las llamadas miocardiopatías, las canalopatías y otros síndromes con afectación vascular. Comparten una serie de características comunes:

1. Tienen una base genética y una presentación familiar. Por tanto, se puede establecer un diagnóstico genético de las mismas. Y hemos de tener en cuenta que si un miembro de la familia está afectado, existe la posibilidad de que el resto de los familiares puedan también estarlo.
2. Pueden ser de difícil diagnóstico. En gran parte de los casos (sobre todo en los casos índice, que suelen presentar el fenotipo más severo) el diagnóstico de una CF es

* Autor para correspondencia.

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

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2012.02.002

sencillo. Sin embargo, en ocasiones encontramos una gran similitud entre algunas CF con respuestas adaptativas del organismo que dificultan en gran medida el diagnóstico. Por ejemplo la hipertensión, la obesidad o el deporte pueden originar hipertrofias ventriculares que en ocasiones son difíciles de distinguir de la MCH. O en el caso de las canalopatías, como el síndrome de QT largo (SQT), podemos encontrarlos con individuos portadores de una mutación y que presentan intervalos QT normales, salvo cuando toman determinados fármacos o cuando practican deporte.

3. Tienen una presentación clínica muy heterogénea y una evolución difícil de predecir. Se han descrito cientos de mutaciones diferentes asociadas con estas enfermedades, y en realidad, cada una de las mutaciones podría considerarse como una enfermedad diferente, de ahí el interés de realizar un diagnóstico genético que nos permite individualizar mejor no solo el diagnóstico, sino también el pronóstico y el tratamiento de estas enfermedades.
4. Todas ellas presentan riesgo de MS, que incluso puede ser la primera manifestación de estas enfermedades. La identificación precoz de individuos afectados permite una evaluación adecuada del riesgo de MS y la toma de medidas eficaces de prevención.

¿Ayudan los estudios genéticos en el conocimiento del origen y de la evolución de las cardiopatías familiares?

Los estudios genéticos han sido vitales en las CF, no solo porque han supuesto un paso de gigante en el progreso del conocimiento sobre el origen de estas enfermedades, sino también porque han sido un pilar básico para el manejo clínico de las mismas. Como ejemplo, baste mencionar que hoy en día el *gold standard* para la reevaluación de los criterios diagnósticos en los familiares en la MCH y en la miocardiopatía/diastasia arritmogénica del ventrículo derecho (M/DAVD) es la presencia o no de una mutación en los genes responsables.

Los estudios genéticos son también fundamentales a la hora de entender los fenotipos solapados que muchas veces nos encontramos cuando realizamos los estudios familiares. Una misma mutación en un gen sarcomérico puede ser la responsable de una MCH y de una no compactada en la misma familia. O una mutación en el gen SCN5A puede provocar SQT o síndrome de Brugada.

También son de extrema utilidad para conocer por qué determinadas familias o determinados individuos de una familia comienzan con MS. La presencia de mutaciones en homocigosis, o la presencia de dobles o triples mutaciones, pueden ayudarnos a entender distintas evoluciones de los individuos de una misma familia. De manera general, podemos decir que los estudios genéticos nos ayudan a entender la heterogeneidad en la presentación que podemos encontrar cuando estudiamos una CF.

¿Cómo pueden ayudar los estudios genéticos en la prevención de la muerte súbita en las cardiopatías familiares?

Los estudios genéticos no solo nos van a permitir confirmar el diagnóstico, sino también una mejor caracterización de la enfermedad. Permiten:

- *Detección de mutaciones de «alto riesgo».* Determinadas mutaciones se asocian con pronósticos infaustos (presencia de MS a edades tempranas o evolución a disfunción ventricular en fases tempranas que requieren trasplante cardíaco), mientras que otras se asocian a una evolución mucho más benigna.
- *Detección de dobles o triples mutaciones* en el mismo paciente, también asociadas a peores pronósticos. Y que nos explican el fenotipo de la familia: el pronóstico es distinto en los que hayan heredado solo una mutación, y su «enfermedad» será otra que en aquellos que tengan dos o tres.
- *Identificación de familiares afectados.* La presencia de una mutación patogénica en un paciente con una CF nos ayuda en el estudio familiar: basta con buscar la mutación identificada en los familiares. Si no la tienen, sabemos que no van a desarrollar la enfermedad. Si la tienen, sabemos que deberemos centrar en ellos nuestros seguimientos.

¿Qué dicen las guías clínicas/consensos de expertos sobre el uso de los estudios genéticos en las cardiopatías familiares?

Evidentemente, todas recogen el uso de los estudios genéticos en las CF con recomendaciones de clase tipo I o IIa y distintos niveles de evidencia²⁻⁵.

Ya en el año 2003, en el consenso sobre MCH del ACC/ESC, se señalaba que el diagnóstico definitivo se realizaba mediante el análisis del ADN del paciente. O unos años antes, en 1999, en un Consenso del Grupo de Trabajo Europeo en Arritmias, se recomendaba el estudio genético para el estudio del QT, no solo en aquellos con un fenotipo claro, sino en aquellos en los que pudiese existir una duda sobre su presencia.

En los últimos años estamos asistiendo a publicaciones periódicas que recomiendan su uso: «A Heart Failure Society of America Practice Guideline» (2009)², «Task Force» de la ESC en M/DAVD (2010)³, «Genetic counselling and testing in cardiomyopathies» de la ESC (2010)⁴, consenso HRS/HRA en estudio genético de miocardiopatías y canalopatías (2011)⁵ y los nuevos criterios diagnósticos en la enfermedad de Marfan⁶.

¿Qué beneficios aportan a la sociedad/sistema sanitario los estudios genéticos?

Los beneficios a la sociedad son evidentes, ya que la MS de un individuo joven supone un trágico acontecimiento para cualquier sociedad, y los estudios genéticos constituyen una herramienta útil para evitarla.

Pero no debemos dejar de lado, y más hoy en día, los gastos que suponen a nuestro sistema sanitario. De acuerdo

con todas las guías publicadas, cuando se diagnostica a una paciente de una CF, es imprescindible estudiar al menos a sus familiares de primer grado, ya que están en riesgo de haber heredado la enfermedad. Si nos centramos en las miocardiopatías, la ESC⁴ recomienda:

- Si no se dispone de estudio genético, debe realizarse un estudio clínico que incluya el menos ECG y ecocardiograma (en ocasiones dependiendo de la miocardiopatía, también Holter y potenciales tardíos) a todos los familiares de primer grado (hermanos, padres, hijos). Si, por ejemplo, estamos ante un adolescente de 15 años, deberemos realizar estas pruebas cada 1-2 años entre los 10 y 20 años, cada 2-5 años después de los 20, y el estudio debe detenerse a los 50-60 años, por la posible aparición de fenotipos tardíos. Multipliquemos por 3 o por 5 los individuos a estudiar e imaginemos la cantidad de pruebas y consultas que nos supondrá realizar este cribado familiar.
- Si se dispone de estudio genético, bastaría con realizar un análisis genético a sus familiares de primer grado; así, por ejemplo, si el paciente de 15 años no tiene la mutación familiar, podemos darlo de alta de nuestra consulta sin más revisiones, ya que sabemos que no va a desarrollar la enfermedad.

El ahorro para el sistema sanitario es evidente, sin tener en cuenta el beneficio para los pacientes: sin el estudio genético, el paciente tendrá durante la mayor parte de su vida la duda de si podrá padecer o no la enfermedad familiar.

A este respecto ya se han publicado varios estudios coste-beneficio que demuestran con datos reales el enorme impacto económico que tiene el no realizar estudios genéticos en los pacientes afectados de CF^{7,8}.

¿Qué tipo de estudios genéticos deben realizarse y cómo deben interpretarse?

Este es un punto muy importante, ya que tiene implicaciones en el futuro del paciente y de su familia. Un estudio genético incompleto o mal interpretado puede ser como «una pistola en manos de un niño» a la hora de conocer el diagnóstico/pronóstico de nuestro paciente. Así, los estudios genéticos:

- Deben ser lo «más completos» posible; nos referimos a que debemos estudiar al menos todos los genes que han sido relacionados con la enfermedad, ya que en caso contrario estaríamos tomando un posible resultado como negativo, sin haber hecho un estudio completo. Y lo mismo, si hablamos de cada gen individual, deben ser estudiados todos los exones codificantes y las regiones intrónicas flanqueantes del mismo. Las nuevas técnicas de secuenciación, como la ultrasecuenciación (*next generation sequencing*), tampoco se libran de este problema, ya que el resultado final va a depender del proceso de «enriquecimiento», que sirve para concentrar el estudio en regiones de interés (habitualmente exones) y la cobertura de estas regiones de interés no siempre es completa. Si el

estudio genético no se ha hecho completo, debe conocerse este dato, para futuras ampliaciones de los estudios.

- La interpretación de las variantes genéticas identificadas es un punto crucial; no nos debe bastar con conocer si nuestro paciente tiene una variante genética o no; debemos conocer si son polimorfismos (variantes frecuentes en la población general) o mutaciones (variantes que no aparecen en la población general). Nos interesa conocer si hay datos publicados sobre las mismas o si es posible conocer el fenotipo y la evolución que nos vamos a esperar si nuestro paciente tiene esa mutación. Lo mismo si se trata de una mutación nueva (no publicada), interesa tener estudios bioinformáticos que predigan si es o no patogénica; interesa saber su posible efecto de acuerdo con su localización en el dominio, o la presencia de mutaciones ya conocidas cercanas a la zona, ya que en muchas ocasiones en un gen dado las mutaciones cercanas pueden tener un efecto similar. En definitiva, cuanto más información tengamos, más utilidad tendrá el estudio.

¿Cómo deben aplicarse los estudios genéticos en la práctica clínica habitual?

Como hemos mencionado, el estudio de un paciente con una CF debe hacerse siempre desde una perspectiva familiar. Para el Dr. McKenna, «si estás tratando una CF, no estás tratando a un paciente, estás tratando a una familia»¹. El estudio del paciente y de su familia deben realizarlo personas con conocimiento en este tipo de enfermedades, de su herencia, de las técnicas diagnósticas y terapéuticas y de sus posibles complicaciones. En muchos centros se crean consultas especializadas para tratar este tipo de patologías.

Los estudios genéticos no son la panacea en el estudio de la MS, y su uso no debe ser empleado de una manera aislada. Deben ser entendidos como una prueba diagnóstica más que, junto con el ECG, la ecocardiografía, el Holter, etc., nos ayudan a conocer las causas de la enfermedad, a tratar a nuestros pacientes, a identificar familiares afectados y a evitar o prevenir el riesgo de MS.

Conflicto de intereses

RBV y AM forman parte del Comité Científico de Healthincode®. LM es promotor y director científico de Healthincode®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor J. European Perspectives in Cardiology. *Circulation*. 2009;120:f109-14.
2. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *Heart Failure Society of America. J Card Fail*. 2009;15:83-97.
3. Charron P, Arad M, Arbustini E, 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;31:2715-26.
4. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace*. 2011;13:1077-109.
 5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.
 6. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
 7. Wordsworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J*. 2010;31:926-35.
 8. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2011.