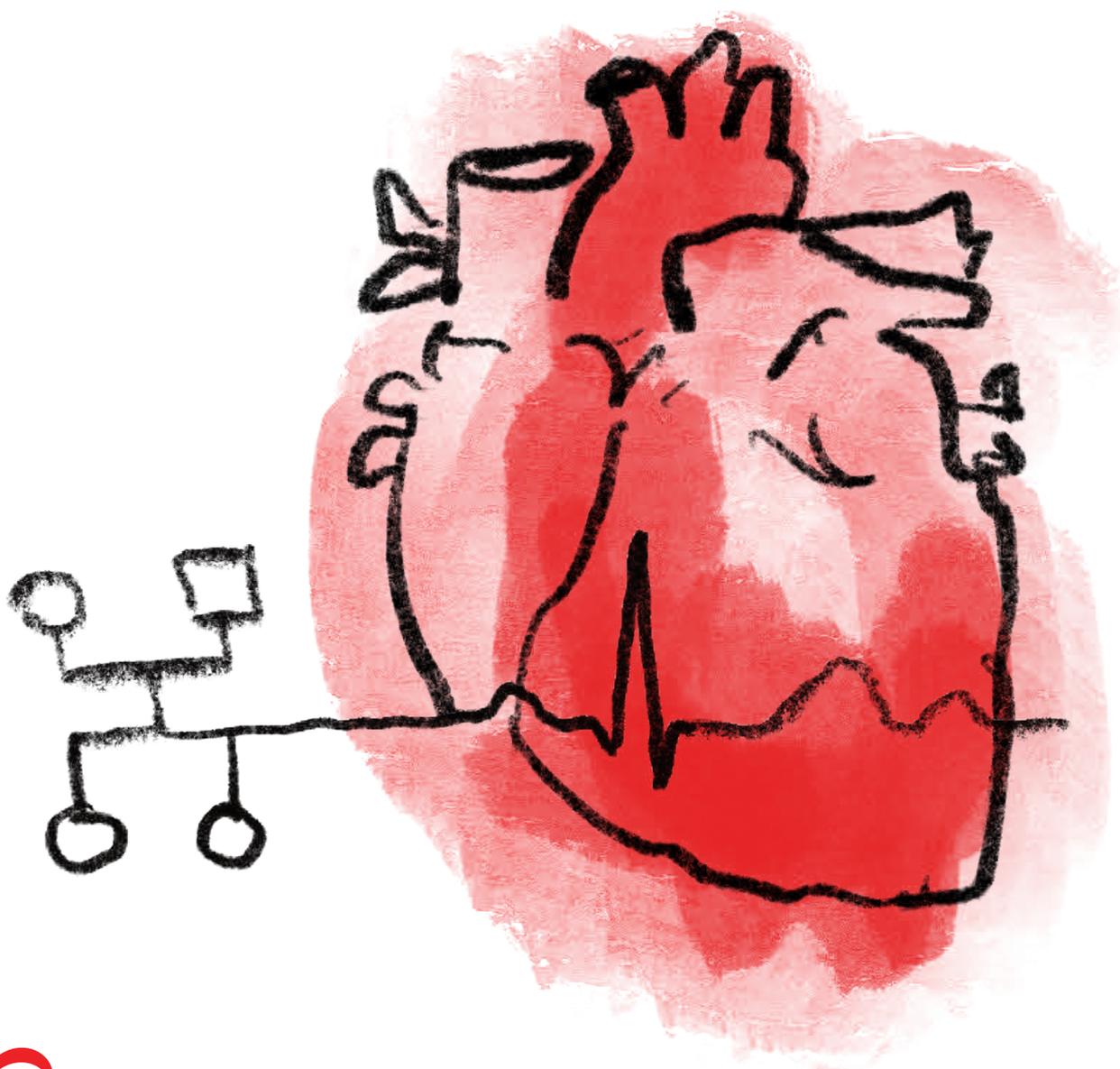
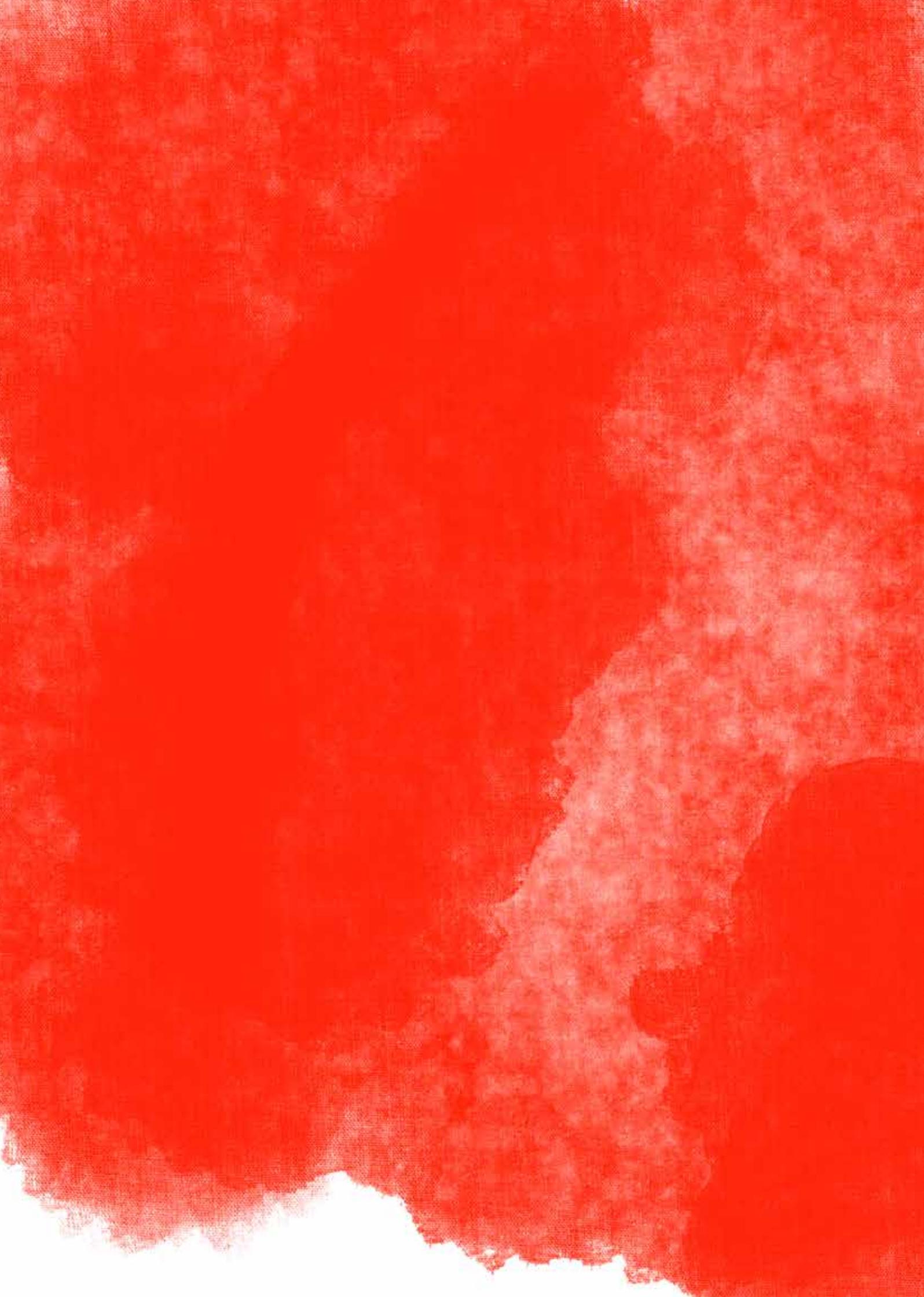


# Pautas de prevención en las principales cardiopatías hereditarias





# Pautas de prevención en las principales cardiopatías hereditarias

**Comisión Honoraria  
para la Salud Cardiovascular**

**Autoridades:****Presidenta:**

**Dra. Graciela Dighiero** (designada por el Poder Ejecutivo)

**Vicepresidente:**

**Dr. Ricardo Lluberas** (delegado de la Facultad de Medicina)

**Secretario:**

**Dr. Walter Reyes Caorsi** (delegado de la Sociedad Uruguaya de Cardiología)

**Secretario ad-hoc:**

**Sr. Carlos Costa** (delegado de la Asociación Procardias)

**Tesorero:**

**Dr. Juan Pereyra** (delegado del Sindicato Médico del Uruguay)

**Dra. Alicia López** (delegada de la Federación Médica del Interior)

**Dr. Ramiro Draper** (delegado del Ministerio de Salud Pública)

**Directora ejecutiva:**

**Dra. Laura Garré Castro**

**Coordinadora:**

**Dra. Ximena Reyes**

**Revisores:**

**Dra. Ximena Reyes**

**Dr. Gustavo Tortajada**

**Corrección de estilo:**

**Lucía Kadessian**

**Diseño:**

**Lateral Diseño**

**ISBN:**

**978-9915-9433-1-2**

## Presentación de los autores

### **Dr. Federico Acquistapace**

Médico cardiólogo.

Asistente de cátedra de cardiología, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, Udelar.

### **Dr. Guillermo Agorrody**

Médico Residente de Cardiología.

### **Dra. María Arocena**

Médica Cardióloga

### **Dr. Alejandro Cuesta**

PhD FESC.

Médico cardiólogo (de adultos y pediátrico).

Profesor Adjunto, responsable área de Arritmias, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, Udelar.

Jefe Servicio de Arritmias, Instituto de Cardiología Integral, MUCAM.

### **Dr. Nicolás Dell'Oca**

Médico genetista.

Magister en Biología Molecular.

Profesor Adjunto del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, Udelar.

### **Dr. Víctor Raggio**

Médico genetista.

Profesor Agregado y responsable de la Sección Clínica del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, Udelar.

### **Dra. Ximena Reyes**

Médica experta en cardiopatías familiares.

Referente técnico del Área de Genética Cardiovascular de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

Servicio de Electrofisiología de Casa de Galicia, SEEF.

### **Dr. Mateo Ríos Valdez**

Médico pediatra.

Cardiólogo pediatra.

Magister en Electrofisiología.

### **Dr. Gustavo Tortajada Belocon**

Médico cardiólogo. Electrofisiólogo.

Becario de Electrofisiología.

Master en Electrofisiología.

Servicio de Electrofisiología de Casa de Galicia, SEEF.

Sociedad Uruguaya de Cardiología.

## Índice

Prólogo	9
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Introducción a las cardiopatías hereditarias</b>	<b>10</b>
Introducción	11
1.1 Definición	12
1.2 Bases genéticas	14
1.3 Estudio genético	15
1.4 Importancia del estudio genético	17
1.5 Recomendaciones para la atención de familias con cardiopatías hereditarias	19
1.6 Muerte súbita	20
Bibliografía	
Dra. Ximena REYES	
Dr. Gustavo TORTAJADA	22
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Miocardopatía hipertrófica</b>	<b>24</b>
Introducción	25
2.1 Manifestaciones clínicas	26
2.2 Diagnóstico	27
2.3 Base genética	28
Bibliografía	31
Dr. Alejandro CUESTA	

### Capítulo 3

<b>Miocardopatía dilatada</b>	32
Introducción	33
3.1 Epidemiología	34
3.2 Diagnóstico de MCD familiar	35
3.3 Genética	36
3.4 Estratificación de riesgo y recomendaciones clínicas	38
Bibliografía	40
Dr. Federico ACQUISTAPACE	

### Capítulo 4

<b>Canalopatías</b>	44
4.1 Síndrome de QT largo congénito	45
4.2 Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	52
4.3 Síndrome de Brugada	56
Bibliografía	61
Dr. Mateo RÍOS	
Dra. María AROCENA	
Dr. Guillermo AGORRODY	

### Capítulo 5

<b>Hipercolesterolemia familiar</b>	64
Bibliografía	69
Dr. NICOLÁS DELL’OCA	
Dr. VÍCTOR RAGGIO	



# Prólogo

El Sistema de Salud tiene como uno de sus propósitos la prevención de enfermedades. Hablar de prevención en las principales cardiopatías hereditarias toma una relevancia particular, ya que su fin es evitar la muerte súbita cardíaca.

La muerte súbita cardíaca, además de ser la principal forma de presentación de estas enfermedades, tiene una de las connotaciones más devastadoras en la persona, en la familia, la sociedad y en el equipo de salud. En estas últimas, con un amplio vacío de respuestas.

Sin duda que pautar formas de accionar es un desafío muy grande. Los autores expresan en esta publicación toda la evidencia actualizada sobre la temática. Logran transmitir de una forma muy clara conceptos integrados que permitirán a los equipos de salud contar con herramientas para pensar en estas enfermedades y diagnosticar de forma precoz las patologías cardiovasculares de base, en la persona y su familia, reforzando el punto de vista de la prevención.

Dra. Laura GARRÉ CASTRO

**Capítulo 1**

# **Introducción a las cardiopatías hereditarias**

**Dra. Ximena REYES**

**Dr. Gustavo TORTAJADA**

# Introducción

Las cardiopatías hereditarias (CH) son un grupo heterogéneo de enfermedades cardiovasculares de base genética, que incluye miocardiopatías, canalopatías y enfermedades de la aorta. Tienen una presentación familiar y su primera —y más temida manifestación— puede ser la muerte súbita cardíaca (MSC), lo que jerarquiza su trascendencia clínica. Una correcta estratificación de riesgo de MSC es esencial en estas enfermedades. La estrategia diagnóstica y terapéutica debe incluir al caso índice y a su familia.

## 1.1

# Definición

### ¿Qué son las cardiopatías hereditarias?

Las cardiopatías hereditarias (CH) son un grupo de enfermedades cardiovasculares, que comparten las siguientes características:

- Tienen una base genética: en los últimos años, el desarrollo de la biología molecular ha permitido conocer los genes responsables de múltiples enfermedades, dentro de ellas, las cardiovasculares. La genética se ha convertido en una técnica diagnóstica más, que complementa la clínica y a otras técnicas disponibles.
- Tienen una presentación familiar: ante el diagnóstico de una CH debemos tener en cuenta que estamos ante una familia portadora, por lo que el tamizaje (o *screening*) clínico familiar tiene un rol fundamental. La mayoría de las CH tienen un tipo de herencia autosómica dominante; en consecuencia, todos los familiares de primer grado (padres, hijos y hermanos) de un individuo afectado tienen una probabilidad del 50 % de ser portadores de la enfermedad.
- La presentación clínica es heterogénea. Existe una compleja interacción molecular, genética y ambiental que influye en el curso clínico y en el pronóstico de los individuos con una CH. Debemos tener en cuenta que la muerte súbita cardíaca (MSC) puede ser la primera manifestación de la enfermedad, lo que remarca la importancia de un diagnóstico precoz.
- Todas se asocian con la muerte súbita: las CH engloban la mayor parte de las causas de muerte súbita en individuos jóvenes y son también importantes como causa de muerte súbita en pacientes de mayor edad.

Dentro de las CH se incluyen las miocardiopatías, canalopatías, enfermedades aórticas familiares, enfermedades de depósito (en las que el corazón es uno de los órganos afectados), y otras, como la hipercolesterolemia familiar. (Tabla 1).

<b>Tabla 1 - Cardiopatías hereditarias</b>	
Miocardopatías	Frecuencia en población general
Miocardopatía hipertrófica	1/500
Miocardopatía arritmogénica	1/2 000-5 000
Miocardopatía dilatada	1/2 500
Miocardopatía no compactada	0,014-1,3/100*
Miocardopatía restrictiva	Desconocida
Enfermedades o síndromes que asocian miocardopatías (Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, Enfermedad de Danon, Enfermedad de Becker).	**
<b>Canalopatías</b>	
Síndrome de QT largo	1/2 000
Síndrome de QT corto	Menos de 200 casos reportados en el mundo.
Síndrome de Brugada	1-3/10 000
Taquicardia ventricular polimórfica Catecolaminérgica	1/10 000
<b>Enfermedades aórticas familiares</b>	
Síndrome de Marfan	1/3 000-5 000
Síndrome de Loeys-Dietz	Desconocida
Síndrome de aneurismas y disecciones aórticas torácicos (TAAD)	—
<b>Enfermedades de depósito</b>	
Enfermedad de Fabry	Infraestimada***
Amiloidosis	—
Enfermedad de Pompe	1/8 686
<b>Otras</b>	
Hipercolesterolemia familiar	1/250

\*Prevalencia real desconocida; 3 % - 4 % en unidades de IC.

\*\*Sd. Noonan 1/1 000-2 000; Sd. LEOPARD desconocida.

\*\*\* 1/40 000-117 000 en población general; 0,5 % - 4 % en población con miocardopatía hipertrófica; 0,2 % - 1,2 % en pacientes en diálisis; 2,8 % - 4,9 % en pacientes con ACV criptogénico.

## 1.2

# Bases genéticas

El conocimiento sobre las bases genéticas de las enfermedades cardiovasculares (ECV) ha aumentado significativamente en las últimas décadas.

El tipo de herencia y los genes involucrados varían en las diferentes ECV. La mayoría de las CH son enfermedades monogénicas, donde una sola variante genética es suficiente para producir la enfermedad. En estos casos el modo de transmisión es de tipo Autosómica Dominante, con una similar proporción de hombres y mujeres afectadas en la familia y una probabilidad del 50 % de transmitir la variante a cada descendiente.

Otros tipos de herencia, menos frecuentes, son:

- Autosómico Recesivo: más probable cuando hay antecedentes de consanguinidad.
- Ligada al cromosoma X: mujer con fenotipo más leve transmite la enfermedad al 100 % de sus hijos varones.
- Herencia mitocondrial (matrilínea).
- Mutación de novo: mutación aparece por primera vez en individuo en estudio y puede transmitirla a su descendencia.

La mayoría de las CH son de penetrancia incompleta, lo que significa que no todos los portadores de una variante genética manifestarán clínicamente la enfermedad. La penetrancia se refiere a la proporción de individuos portadores de una mutación que presentan fenotípicamente la enfermedad. Algunos factores pueden influir sobre la penetrancia, como el sexo y las interacciones ambientales (ejercicio físico, fiebre) y/o genéticas. Debemos tener en cuenta también la edad de los individuos evaluados ya que algunas enfermedades se manifiestan a una mayor edad.

El fenotipo en las CH presenta una gran heterogeneidad, incluso dentro de una misma familia. Una misma variante puede dar lugar a diferentes fenotipos, lo que se denomina «expresividad variable». Así mismo una misma enfermedad puede estar causada por cientos de variantes en genes diferentes.

## 1.3

# Estudio genético

La llegada de la secuenciación masiva o de nueva generación (*next-generation sequencing* [NGS]) permite secuenciar múltiples genes en simultáneo mediante paneles previamente desarrollados, e incluso el análisis del exoma o genoma completos, de varios pacientes y en un periodo de tiempo mucho menor que con tecnologías previas, como la Sanger. Este avance tecnológico ha implicado la detección de nuevas variantes, para un número creciente de genes asociados a enfermedades mendelianas lo que se acompaña de una mayor complejidad y de nuevos desafíos a la hora de interpretar las variantes halladas.

Por este motivo y para eliminar la confusión que puedan generar términos como «mutación» o «polimorfismo» es que en el año 2015 el Colegio Americano de Genética Médica (*American College of Medical Genetics and Genomics* [ACMG]) recomienda utilizar el término «variante» con la siguiente clasificación:

- Patogénica
- Probablemente patogénica
- Significado incierto (*variant of unknown significance* [VUS])
- Probablemente benigna
- Benigna

Esta clasificación se basa en la evidencia disponible al momento de analizar la variante en cuestión y establece la probabilidad de que la misma sea patogénica o no, según datos poblacionales, bioinformáticos, funcionales y de segregación, por lo que pueden cambiar en el tiempo ante la aparición de nuevos datos.

Al momento de solicitar un estudio genético debemos tener en cuenta el porcentaje de casos en los que se espera encontrar una variante causante de la enfermedad, también llamada rentabilidad, la cual ha mejorado en los últimos años con las nuevas técnicas de secuenciación. Varía de acuerdo a la patología implicada, desde un 30 % en el Síndrome de Brugada hasta más de un 90 % en el Síndrome de Marfan, y de la probabilidad pretest de que el individuo sea portador de la enfermedad. (Tabla 2).

Cuando el estudio genético identifica una o más variantes patogénicas, estas podrán buscarse en familiares. La identificación de una VUS no tiene utilidad en el estudio de familiares. En caso de obtener un resultado negativo, este no descarta el diagnóstico de la enfermedad.

<b>Tabla 2 - Rentabilidad del estudio genético en algunas Cardiopatías Hereditarias</b>	
<b>Cardiopatía hereditaria</b>	<b>Rentabilidad (%)</b>
Miocardopatía hipertrófica	40 % - 70 %
Miocardopatía dilatada	30 % - 50 %
Miocardopatía arritmogénica	60 %
Miocardopatía no compactada	17 % - 41 %
Síndrome de Brugada	20 % - 30 %
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimorfa	60 % - 70 %
Síndrome de QT largo	70 % - 80 %
Síndrome de Marfan	70 % - 93 %

Tabla adaptada (1)

## 1.4

# Importancia del estudio genético

En los últimos años se han publicado diferentes documentos y guías clínicas sobre el diagnóstico y tratamiento de las CH en los que se remarca la necesidad del estudio genético. Las indicaciones varían según la patología, con diferente nivel y clase de evidencia, y tienen indicaciones específicas en cada caso (Tabla 3).

En la actualidad, el estudio genético es una herramienta más de evaluación; permite una mayor aproximación a los mecanismos que llevan a la expresión de la enfermedad y con valor no solo en el diagnóstico y en el tratamiento, sino también en la prevención de complicaciones, identificación de terapias específicas o variantes de riesgo que permiten un asesoramiento genético y una evaluación pronóstica más precisos.

A su vez, el estudio genético permite la identificación precoz de familiares portadores y evita el seguimiento innecesario de familiares no afectados. Ante la identificación de una variante causante de la enfermedad en un individuo portador de una CH, el estudio familiar está siempre recomendado.

Es importante que estas familias portadoras de CH reciban el adecuado asesoramiento genético, tanto antes, como después del estudio molecular. Se recomienda que el mismo sea realizado por un especialista en genética cardiovascular, que cuente con las herramientas específicas para el correcto manejo y abordaje de estas familias, en especial en lo que se refiere a las implicancias clínicas de la información genética. Aspectos que deben abordarse necesariamente son las posibilidades de desarrollo y transmisión de una enfermedad y la planificación familiar, entre otros.

Es necesaria una actualización permanente en la genética de estas enfermedades que permita caracterizar adecuadamente el pronóstico familiar, y colaborar en la elección de la mejor opción diagnóstica y terapéutica en cada caso. Al momento de indicar o solicitar un estudio genético debemos considerar la accesibilidad en nuestro medio y la logística para el correcto desarrollo del mismo. No debemos olvidar que el diagnóstico genético plantea en ocasiones problemas éticos tanto en su ejecución, como en la interpretación y comunicación de los resultados.

<b>Tabla 3 – Indicaciones de estudio genético</b>	
<b>Estudio genético</b>	<b>Nivel de recomendación (en caso índice)</b>
Miocardiopatía hipertrófica	I
Miocardiopatía dilatada	I
Miocardiopatía arritmogénica	IIa*
Miocardiopatía no compactada	IIa*
Síndrome de Brugada	IIa
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimorfa	I*
Síndrome de QT largo	I*
Síndrome de Marfan	*

I: se recomienda; IIa: puede ser útil; IIb: se puede considerar.

\*Incluido en los criterios diagnósticos

Tabla adaptada (1)

## 1.5

# Recomendaciones para la atención de familias con cardiopatías hereditarias

El enfoque adecuado de estos casos y sus familias requiere un estrecha relación entre diferentes servicios y especialidades (pediatras, cardiólogos, genetistas, psicólogos, patólogos y forenses).

Se recomienda a los miembros del equipo de salud que puedan verse implicados en el estudio y tratamiento de estas familias, homogeneizar el proceso asistencial para mejorar su calidad. Para esto se deben tener en cuenta las siguientes características en la atención de estas familias:

- Todas deben recibir una consulta de asesoramiento genético.
- Atención de familiares: evaluación y seguimiento de familiares directos de un individuo afectado, independientemente de la edad. Integrar resultados de todos los miembros, e identificar aquellos afectados o posiblemente afectados.
- Exclusión de fenocopias.

El diagnóstico correcto de estas cardiopatías permite una adecuada prevención de un nuevo episodio en caso de un paciente resucitado de MSC, y además una adecuada evaluación y asesoramiento genético de los familiares en cuanto a su probabilidad de enfermar, el modo de transmisión de la enfermedad y el riesgo de muerte súbita. Esto permite adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar otras muertes en la familia afectada.

## 1.6

# Muerte súbita

De acuerdo a las *Guías de la Sociedad Europea de Cardiología* en arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita:

### **Muerte súbita (MS)**

Es toda muerte no traumática e inesperada que se produce en la primera hora del inicio de los síntomas en un sujeto aparentemente sano. En aquellos casos en los cuales la muerte no es presenciada la ventana temporal es más amplia y se incluyen aquellos fallecimientos que el sujeto haya sido visto en buen estado de salud en las 24 horas previas.

### **Muerte súbita cardíaca (MSC)**

Desde punto de vista epidemiológico la mayoría de las MS tienen una causa cardíaca y más frecuentemente arrítmica. Con frecuencia la literatura utiliza los términos MS y MSC de forma indistinta.

Se hablará de MSC en los tres siguientes hechos:

- Existencia de una cardiopatía predisponente.
- La autopsia confirma una causa cardíaca o vascular.
- La autopsia excluye otras causas extracardíacas y siendo el corazón estructuralmente normal se le atribuye una causa arrítmica.

Otro término a recordar es el de Muerte Súbita Abortada o Recuperada: es aquella situación en la que las maniobras de resucitación resultan efectivas y el individuo sobrevive.

En Uruguay no hay datos estadísticos fiables pero se estima que ocurren entre 3 000 y 4 500 MSC anuales. La eficacia en el tratamiento de esta complicación depende del conocimiento y uso de las maniobras de resucitación cardíaca básica (RCB) por la población y de la disponibilidad de desfibriladores externos automáticos (DEA). La Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular tiene programas de enseñanza de RCB y de formación de Instructores en esta materia, así como también ha desarrollado el programa CERCA, una aplicación que facilita la ubicación del DEA más cercano al lugar donde sucede el episodio. El objetivo primordial de ambos programas es acortar los tiempos

de inicio de las maniobras de resucitación y de la desfibrilación, considerando que las posibilidades de supervivencia se reducen un 10 % por cada minuto. Masaje cardíaco externo y desfibrilación precoz salvan vidas.

Además del manejo adecuado cuando sucede, debemos jerarquizar el hecho que la MSC en las CH es una complicación prevenible a través de un diagnóstico clínico adecuado y oportuno y con la aplicación de las medidas terapéuticas indicadas en la población de mayor riesgo.

# Bibliografía

1. Barriales-Villa, R. et al. *Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación*. 2016. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.11.031
2. Al-Khatib S. M., Stevenson W. G., Ackerman M. J., Bryant W. J., Callans D. J., Curtis A. B., et al. *AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000549.
3. *Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca*. *Revista Esp Cardiol*. 2016.
4. Musunuru K. et al. *Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases*. *Circ Genom Precis Med*. 2020. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000067
5. Richards et al. *ACGM Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants*. *Genet Med*. 2015. DOI: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.
6. Sen-Chowdhry S., McKenna W.J. *Sudden cardiac death in the young: A strategy for prevention by targeted evaluation*. *Cardiology*. 2006.



**Capítulo 2**

# **Miocardopatía hipertrófica**

**Dr. Alejandro CUESTA**

# Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca, de origen genético, caracterizada por el engrosamiento parietal del ventrículo izquierdo, en ausencia de otra causa clara que lo explique. Con ese nombre se tiende a pensar solo en la forma asimétrica septal obstructiva, pero la enfermedad puede tener varias formas de presentación y todas ellas se denominan de esa manera. (1)

Cuando se describió originalmente, se planteó como diagnóstico diferencial a tumores de naturaleza benigna del corazón, con desorganización de miocitos y fibrosis. Ya entonces se veía su importante frecuencia, la aparición en jóvenes y las alteraciones electrocardiográficas ostensibles. (2)

La hipertrofia puede ser de todas las paredes del ventrículo izquierdo, denominada concéntrica, o solo de un sector, por ejemplo, apical o septal. En las formas concéntricas y septales puede asociarse a obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, pero eso ocurre en menos del 25 % de los casos. Se plantea que junto a la hipertrofia hay una modificación de la arquitectura ventricular, que lleva a una mala posición de la válvula mitral, cuya valva anterior colabora en generar la obstrucción y el gradiente intraventricular o subaórtico.

Es una enfermedad con gran heterogeneidad también en la severidad de la hipertrofia, el grado de disfunción diastólica, disfunción sistólica, la presencia de isquemia miocárdica y el riesgo de muerte súbita. Puede haber portadores en quienes el fenotipo se desarrolle muy tarde y otros en que ya está al nacer. También pueden verse presentaciones con evolución más precoz a la etapa dilatada, con falla sistólica e insuficiencia cardíaca.

Hay evidencia creciente de que la hipertrofia cardíaca se debería a un mecanismo compensador por la función sistólica afectada. La presión normal se percibiría como sobrecarga y se generaría y mantendría una hipertrofia para compensar la tensión.

La mayor cantidad de tejido puede determinar isquemia miocárdica por aumento de las demandas. Esta también podría actuar estimulando la remodelación. La impresión de que existe una contractilidad supernormal es equivocada.

## 2.1

# Manifestaciones clínicas

Los pacientes con MCH pueden presentarse con insuficiencia cardíaca congestiva, con fracción de eyección ventricular conservada o ya en etapa dilatada y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida. También pueden debutar con una arritmia supraventricular, con pérdida de la sincronía aurículoventricular y colapso circulatorio por compromiso del llenado.

Otra complicación posible es el tromboembolismo sistémico, difícil de prever en ausencia de fibrilación auricular que haya sido detectada por la clínica.

La mayoría de los pacientes tienen buen pronóstico a largo plazo. La mortalidad global anual es menor de 1 % a 10 años. Pero hay 10 % de los casos en los que la forma de presentación inicial es una arritmia ventricular o la muerte súbita. Resulta imprescindible la estratificación de riesgo.

El único tratamiento que ha demostrado ser eficaz en la prevención de la muerte súbita es el implante de un cardiodesfibrilador (CDI). Se indica siempre en pacientes que han presentado una arritmia ventricular sostenida y/o paro cardíaco reanimado, sin otra causa reversible. Esto se denomina prevención secundaria. El implante en pacientes que se consideran de alto riesgo, pero aún no han sufrido esos eventos se le denomina prevención primaria. (3)

Se ha investigado mucho en seleccionar los pacientes para la prevención primaria con CDI. Tienen mayor riesgo los pacientes que expresan el fenotipo a menor edad, cuando hay mayor grado de grosor parietal, mayor dilatación auricular, presencia y grado del gradiente intraventricular, tienen antecedente de un familiar de primer grado con muerte súbita, taquicardia ventricular no sostenida documentada y/o han sufrido un síncope sin otra causa aclarada. (1, 3, 4)

A esto se le agrega la disminución de la fracción de eyección, la presencia de aneurisma apical, y un porcentaje mayor al 15 % de realce tardío con gadolinio en la resonancia. (4)

## 2.2

# Diagnóstico

El diagnóstico es clínico-ecocardiográfico. Se exige que el ventrículo izquierdo tenga un espesor parietal de fin de diástole de 15 mm o más en algún sector que no pueda ser explicado por otra causa. Se puede aceptar un espesor parietal algo menor en presencia de antecedentes familiares y/o estudio genético positivo para la enfermedad. En niños se utiliza el espesor en relación a la superficie corporal por encima de 2 desvíos estándar (puntaje Z). (4)

En los últimos años ha surgido la resonancia como el método imagenológico más sensible y específico.

El ECG de 12 derivadas es anormal en el 75 % al 95 % de los casos y luego se confirma por métodos de imagen. Es por ello que se posiciona como el método diagnóstico en el tamizaje masivo y particularmente en deportistas. (3, 5)

Como se pueden inferir de la heterogeneidad descrita, hay diversas situaciones donde el diagnóstico no es claro y el estudio genético podría tener un rol para definirlo.

Los familiares de primer grado de un caso índice y particularmente la descendencia pueden no tener el fenotipo de la enfermedad, pero desarrollarla posteriormente. Esto hace imprescindible establecer un plan de control inicial de los familiares de primer grado y también un seguimiento periódico en caso de no tener fenotipo, hasta los 50 años de edad. La periodicidad y cómo debe ser el seguimiento escapa a los cometidos de esta revisión. Si se realiza el estudio genético del caso índice, y se detecta una variante patogénica o probablemente patogénica que luego se demuestra que el familiar no la tiene, se puede prescindir de este seguimiento. Este es actualmente uno de los principales fundamentos de la realización del estudio genético en esta enfermedad. (4, 6)

## 2.3

# Base genética

Es la enfermedad cardíaca de origen genético más frecuente. Su prevalencia se ha estimado al menos en 0,2 % de la población general, pero en la clínica está subestimada por el carácter asintomático en muchos pacientes. (4, 5)

La mayoría de las veces se transmite de forma autosómica dominante y muchos estudios informan de una pequeña preponderancia masculina. La incidencia en las diferentes poblaciones es similar.

Se han descrito 1 400 mutaciones en más de 10 genes que la pueden causar. La mayoría son genes que codifican para proteínas del sarcómero cardíaco; componentes estructurales, contráctiles o regulatorios de los filamentos finos o gruesos. Las mutaciones en el gen MYH7, que codifican la cadena pesada de beta-miosina( $\beta$ -MHC), y en el MYBPC3, que codifica la proteína C de unión a la miosina cardíaca, son las más comunes. Cada uno explica un cuarto a un tercio de todos los casos. Todos los demás genes que se han involucrado dan cuenta de pocos casos cada uno. (1, 6)

Con el diagnóstico clínico y paraclínico realizado la probabilidad de tener un estudio genético que demuestre la presencia de una variante causante de la MCH es de 60 % en presentaciones familiares, y baja hasta 30 % en casos esporádicos. (6)

La penetrancia, es decir la expresión de la enfermedad en quienes tienen una mutación, va aumentando con la edad pero nunca llega a ser completa. A medida que aumenta la edad hay mayor frecuencia de casos de mutaciones espontáneas, sin antecedentes familiares en las generaciones anteriores al caso índice.

Hay fenotipos que se pueden confundir con la MCH, pero son enfermedades distintas y tienen otra base genética. Las enfermedades de Fabry, Danon, Noonan y particularmente la Miocardiopatía No-Compactada. Con esta última hay cierto grado de superposición, casos donde se plantea existan las dos entidades a la vez. Algunas de estas enfermedades tienen tratamientos específicos distintos a la MCH y por ello es necesario diferenciarlos.

La correlación entre la presentación clínica con la base genética es limitada. Existe cierta asociación entre algunas variantes de algunos genes y la suma de genes afectados con la edad en que desarrollan el fenotipo, el grado de hipertrofia y también se ha informado de una mayor o menor propensión a la ocurrencia de arritmias. Pero estas relaciones son aún débiles para tener consecuencias prácticas terapéuticas importantes. (6, 7)

El conocimiento de la base genética de un caso no entra aún dentro de los algoritmos de estratificación de riesgo.

### Recomendaciones sobre el estudio genético

- Los adultos y los padres/tutores de niños con diagnóstico de MCH confirmado deberán recibir asesoramiento genético especializado, que los oriente sobre la naturaleza de su enfermedad, su riesgo de transmisión y la utilidad de la realización de un análisis genético.
- El análisis genético que se realice a casos índice con planteo de MCH deberá incluir, al menos, todos los genes con evidencia fuerte de un vínculo causal con la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1	
MYH7	Cadena pesada de la beta-miosina
MYBPC3	Proteína C cardíaca unida a miosina
MYL3	Cadena ligera 3 de la miosina
TNNI3	Troponina I del músculo cardíaco
TNNT2	Troponina T del músculo cardíaco
TPM1	Cadena alfa-1 de la tropomiosina

- Se procurará realizar estudio genético en todos los casos de muerte súbita en que la autopsia detallada concluyó que el fallecido era portador de MCH o cuando no se pudo concluir ninguna causa. El estudio genético que se realiza a partir de la extracción de ADN de algún tejido del fallecido, se llama autopsia molecular.
- Se procurará realizar estudio genético a todos los pacientes con diagnóstico de MCH confirmada.
- Se deberá realizar estudio genético a los pacientes con fuerte sospecha de MCH, en quienes no se ha logrado establecer el diagnóstico por otros métodos o cuya presentación se superpone con otras enfermedades hereditarias.
- En cuanto al estudio genético en familiares:
  - Cuando se ha detectado una variante patogénica o probablemente patogénica en el caso índice, se deberá buscar la misma en todos los familiares de primer grado.
  - Cuando se ha detectado una variante benigna o de significado clínico incierto, no se deberá buscar en los familiares.
- El estudio genético no debe ser solicitado a efectos de estratificar riesgo de muerte súbita ni de otra evolución clínica adversa.

- Las personas con una variante patogénica identificada que no han expresado el fenotipo pueden realizar todo tipo de ejercicio. (7)
- El análisis genético no deberá indicarse como método de tamizaje de MCH a ninguna población, con la excepción de protocolos de investigación que hayan seguido los pasos obligados correspondientes.

# Bibliografía

1. Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. 2014. *ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*. 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014
2. Teare D. *Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults*. *Br Heart J*. 1958. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1. PMID: 13499764; PMCID: PMC492780.
3. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. 2015 *ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)*. Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
4. Ommen S. R., Mital S., Burke M. A., Day S. M., Deswal A., Elliott P. 2020 *AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.044. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33229115.
5. Maron B. J., Ommen S. R., Semsarian C., Spirito P., Olivotto I., Maron M. S. *Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine*. *J Am Coll Cardiol*. 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
6. Ackerman M. J., Priori S. G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H., et al. Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. 2011. DOI: 10.1093/europace/eur245.
7. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., et al. *ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease*. *Eur Heart J*. 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605.

**Capítulo 3**

# Miocardopatía dilatada

**Dr. Federico ACQUISTAPACE**

# Introducción

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad caracterizada por el aumento de los diámetros ventriculares en ausencia de enfermedad arterial coronaria o condiciones de carga que la expliquen.

La dilatación ventricular, es la vía final común de múltiples patologías que afectan directa e indirectamente el tejido miocárdico, siendo la base etiológica de esta condición un determinante fundamental del pronóstico y comportamiento evolutivo de la enfermedad.

Se trata de la principal causa de progresión a la insuficiencia cardíaca clínica en la actualidad e indicación de trasplante. (1, 2)

Debemos destacar que las cardiopatías dilatadas secundarias a condiciones de carga alteradas, o causas subyacentes identificadas, pueden solaparse con perfiles genéticos predisponentes, dando como resultado una patogenia mixta y tornando aún más desafiante el proceso de identificación etiológica de esta alteración estructural y funcional. La *American Heart Association (AHA)* contempla este escenario desde el año 2006, clasificando la MCD como genética, mixta o adquirida, reafirmando el concepto de predisposición genética y exposición ambiental. (3)

El advenimiento de las técnicas de secuenciación masiva representa una herramienta diagnóstica, que en la última década ha contribuido a la reclasificación de hasta un 30 % de los portadores de cardiopatía dilatada, definida inicialmente como idiopática. La identificación de mutaciones específicas aporta información de valor pronóstico, contribuyendo a la estratificación de riesgo, tanto del individuo índice como del núcleo familiar, lo que permite intervenir de forma precoz en este grupo de pacientes, y siendo particularmente relevante frente a la detección de variantes asociadas a la ocurrencia de arritmias y muerte súbita de origen cardíaco.

En la actualidad las guías de práctica clínica han incluido el estudio genético en el proceso diagnóstico de la MCD de probable causa hereditaria o, dicho de otro modo, cuando existe sospecha clínica de asociación familiar de la enfermedad. (4, 5)

## 3.1

# Epidemiología

Si bien no contamos con información estadística en nuestro país, se estima una prevalencia global de 1/2 500 individuos portadores de MCD, con mayor frecuencia de afectación en el hombre que en la mujer. Datos provistos por ensayos clínicos en EE. UU. estiman una prevalencia de 6 millones de personas con insuficiencia cardíaca, los cuales pueden subclasificarse en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Dentro del grupo de pacientes con FEVI disminuída, el 50 % o 70 % corresponden a cardiopatía de etiología isquémica y la restante proporción de pacientes engloba diferentes fenotipos miocardiopáticos dentro de los cuales existe un elevado número de pacientes que cumplen con la definición de MCD actualmente establecida por las guías, siendo la segunda miocardiopatía en frecuencia, luego de la hipertrófica. (6, 7)

Si bien existen variaciones regionales en la prevalencia de MCD, siendo mayor en poblaciones de América del Sur y África que en Europa, los metaanálisis disponibles estiman que hasta un 30 % de los casos tienen una etiología genética. Estos datos fueron obtenidos a partir de estudios realizados en la década de los 90, por lo que resulta interesante resaltar que existe un incremento gradual en el diagnóstico de MCD familiar, principalmente atribuida a la modificación en la definición de los criterios diagnósticos. (8)

## 3.2

# Diagnóstico de MCD familiar

La MCD se define como el aumento del diámetro ventricular izquierdo o biven-tricular que supera dos veces el desvío estándar en función de la edad y masa corporal del individuo. Una vez establecido el diagnóstico debemos evaluar la historia familiar del paciente y excluir las causas asociadas al desarrollo de cardiopatía dilatada: uso de tóxicos, hipertensión, alteraciones metabólicas, tirotoxicosis, infecciones, y cardiopatía isquémica.

La existencia de una etiología genética, debe sospecharse cuando, luego de analizar tres generaciones, el diagnóstico de MCD idiopática se encuentra presente en al menos dos familiares de primer o segundo grado. Por otro lado, es planteable la posibilidad de una miocardiopatía de causa hereditaria frente a la existencia de un antecedente familiar de muerte súbita cardíaca (MSC) antes de los cincuenta años. (9)

## 3.3

# Genética

La MCD presenta una amplia heterogeneidad genética, lo cual significa que existen múltiples genes implicados en el desarrollo de un fenotipo final común caracterizado por la dilatación ventricular. A su vez, las variantes genéticas identificadas presentan, en su gran mayoría, penetrancia incompleta y expresividad variable, lo cual implica que el paciente portador de una mutación no necesariamente desarrollará la enfermedad, o en el caso de hacerlo, la progresión al fenotipo final característico será variable entre los individuos afectados.

En la actualidad se han identificado variantes genéticas con suficiente evidencia para establecer la asociación al desarrollo de MCD familiar, con probabilidad de expresión fenotípica en relación directa con la variante identificada, así como también el riesgo de ocurrencia de eventos y pronóstico evolutivo, particularmente en cuanto a la incidencia de arritmias ventriculares. (10)

La base genética más frecuentemente vinculada al desarrollo de MCD se encuentra en variantes asociadas a genes que codifican proteínas sarcoméricas, principalmente el gen que codifica la titina (TTN), implicado hasta en un 20 % de MCD hereditarias. La mayoría tienen un patrón de herencia autosómico dominante, y en pocos casos recesivo. Debemos mencionar que existen también formas sindrómicas de MCD, ligadas al cromosoma X; en estos casos la dilatación e insuficiencia cardíaca se dan de forma precoz en la adolescencia y primeros años de la edad adulta, sobre todo en varones. (11)

La afectación funcional contráctil es la base fisiopatológica fundamental de la mayoría de variantes genéticas identificadas, determinada por una alteración en la interacción entre el citoesqueleto y el sarcómero. Incluso a partir del año 2016 se incluyó la definición de miocardiopatía hipocinética no dilatada para identificar una etapa que se presume precoz en la progresión hacia el fenotipo dilatado final, en la cual pueden existir síntomas e inicio de la fase clínica de la enfermedad. (12)

Existen variantes específicas que predisponen a un aumento en la incidencia de arritmias y muerte súbita, pudiendo ser la primer expresión clínica de la enfermedad incluso previo a los cambios estructurales característicos, como es el caso de mutaciones en los genes que codifican la proteína de membrana fosfolamban (PLN), la lámina a/c (LMNA) y la desmina (DES). El deterioro de la función sistólica y la presencia de taquicardia ventricular no sostenida se han identificado como marcadores de riesgo de eventos arrítmicos. (13, 14)

Los paneles de genes dirigidos a identificar mutaciones asociadas a MCD presentan variaciones según el laboratorio, y en ocasiones se encuentran ampliados, pero existe un consenso en la integración de genes asociados a miocardiopatía

arritmogénica e hipertrófica dada la existencia de solapamientos que pueden existir en las características fenotípicas de estas miocardiopatías. Los genes prioritarios son aquellos que presentan un respaldo en la evidencia suficiente para asociarlos a la enfermedad, y son los recomendados por las guías de práctica clínica actual en el estudio genético básico de la MCD (Tabla 1).

ACTC 1 - Actina alfa del músculo cardíaco 1	FLNC - Filamina C	RBM20 - RNA binding motif protein 20
BAG3 - Bcl2 associated athanogene 3	LMNA - Lamina a/c	SCN5A - Subunidad alfa del canal de sodio cardíaco
DES - Desmina	MYBPC3 - Proteína C cardíaca unida a miosina	TNNC1 - Troponina C1
DMD - Distrofina	MYH7 - Cadena pesada de la beta-miosina	TNNT2 - Troponina T del músculo cardíaco
DSP - Desmoplaquina	PKP2 - Plakophilin 2	TPM1 - Cadena alfa-1 de la tropomiosina
EMD - Emerina	PLN - Fosfolamban	TTN - Titina

**Tabla 1** - Genes prioritarios en el estudio genético de la MCD familiar (15).

## 3.4

# Estratificación de riesgo y recomendaciones clínicas

El estudio genético, en complemento con parámetros clínicos, ecocardiográficos y hallazgos en la resonancia magnética cardíaca (RMC) representa un elemento adicional valioso en la toma de decisión terapéutica frente al diagnóstico de MCD y actualmente se encuentra incluido en las guías de práctica clínica.

Los estudios genéticos están indicados frente a la sospecha de MCD hereditaria, y está dirigido al paciente afectado o caso índice, y sus familiares de primer grado, aun si estos no exhiben la alteración estructural característica de la enfermedad. Debemos destacar que el rendimiento diagnóstico, o probabilidad de identificar una mutación causal, de un panel de genes dirigido a MCD es aproximadamente del 50 %, por lo que no debemos asumir la ausencia de una posible causa hereditaria frente a un resultado negativo. (15)

Una vez realizado el estudio genético y frente al hallazgo de variantes patogénicas en un familiar directo que aún no presenta las características fenotípicas de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia clínica, imagenológica, y evolutiva multidisciplinaria. La información obtenida luego de la secuenciación siempre debe ser discutida en conjunto con especialistas en genética debido a las dificultades en la interpretación de resultados con el objetivo de brindar adecuada información y asesoramiento al grupo familiar. (16)

Debemos destacar la relevancia adicional que presenta la identificación de mutaciones arritmogénicas, principalmente variantes patogénicas en el gen LMNA, en asociación con función sistólica reducida, FEVI menor a 45 %, y evidencia de taquicardia ventricular no sostenida. Este grupo de pacientes presenta un riesgo adicional de arritmias ventriculares y MSC por lo que el implante de cardiodesfibrilador en prevención primaria ha demostrado una reducción en la mortalidad, y se incluye en las guías de recomendación de práctica clínica de mayor relevancia actual. (17, 18, 19)

La utilización de registradores de eventos y holter entre 24 y 48 horas contribuye a la identificación de arritmias ventriculares intermitentes como también la presencia de trastornos de conducción AV e intraventriculares, por lo que deberían formar parte de la evaluación clínica frente al diagnóstico de MCD. (20, 21)

La presencia de fibrosis traducida por realce tardío con gadolinio en la RMC es un elemento de valor pronóstico, tanto para la ocurrencia de arritmias y MSC, como progresión de la disfunción sistólica y necesidad de trasplante cardiaco. Se considera en la actualidad un marcador independiente de mortalidad asociado a MCD. (22, 23)

Para finalizar, debemos hacer hincapié en la importancia de la evaluación mediante multimodalidad de imagen, recordando el valor fundamental de un correcto diagnóstico con exclusión de causas secundarias y adecuada caracterización fenotípica de la enfermedad, de manera de mantener el rendimiento diagnóstico del estudio genético, y optimización del recurso.

# Bibliografía

1. Dziewięcka E., Gliniak M., Winiarczyk M., Karapetyan A., Wiśniowska-Śmialek S., Karabinowska A., et al. *Mortality risk in dilated cardiomyopathy: the accuracy of heart failure prognostic models and dilated cardiomyopathy-tailored prognostic model. ESC Heart Failure.* 2020; 7 (5): 2455-2467
2. Pinto Y., Elliott P., Arbustini E., Adler Y., Anastasakis A., Bohm M., et al. *Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J.* 2016; 37(23):1850-8
3. Maron, B. J. *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation.* 2006; 113:1807-16
4. Hershberger R., Morales A. Siegfried J. *Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. Genet. Med.* 2010; 12: 655-667
5. Ortiz-Genga M., Ochoa J., Monserrat L. *Aportes de la genética al estudio y manejo clínico de las miocardiopatías. Rev Urug Cardiol.* 2018; 33: 374-389
6. Hershberger R., Hedges D., Morales A. *Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Nature Reviews Cardiology.* 2013; 10: 531-47.
7. Schultheiss H., Fairweather D., Caforio A., Escher F., Hershberger R., Lipshultz S., et al. *Dilated cardiomyopathy. Nature Reviews Disease Primers.* 2019; vol 5, art 32.
8. Petretta M., Pirozzi F., Sasso L., MD, Paglia A., MD, Bonaduce D. *Review and Meta Analysis of the Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol.* 2011;108: 1171-1176
9. Seferovic P. M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Gal T. B., Lund L. H., et al. *Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 553-576
10. McNally E., Mestroni L. *Dilated Cardiomyopathy. Genetic Determinants and Mechanisms. Cardiomyopathy compendium. Circulation.* 2017; 121(7): 731-748

11. Roberts A., Ware J., Herman D., Schafer S., Baksi J., Bick B., Buchan R., et al. *Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. Sci Transl Med.* 2015; 7(270): 270.
12. Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L. T., Deswal A., Fonarow G. C., et al. *Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation.* 2016; 134: 579–646
13. van Rijsingen I., van der Zwaag P., Groeneweg J., Nannenberg E., Jongbloed J., Zwinderman A., et al. *Outcome in phospholamban R14 del carriers: results of a large multicentre cohort study. Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7(4):455-65.
14. van Rijsingen I., Arbustini E., Elliott P., Mogensen J., Hermans-van J., van der Kooi A., et al. *Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: A European Cohort Study. JACC.* 2012; 59(5): 493-500
15. Hershberger R., Givertz M., Ho C., Judge D., Kantor P., McBride K., et al. *Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med.* 2018; 20(9):899-909
16. Musunuru K., Hershberger R., Day S., Klinedinst N. J., Landstrom A., Parik V. *Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation: Genomic and Precision Medicine.* 2020; 13(4) 373-384
17. Al-Khatib S., Stevenson W., Ackerman M., Bryant W., Callans D., Curtis A., et al. *AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Circulation.* 2018; 138(13):272-391
18. Arbustini E., Disertori M., Narula J. *Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. JACC Heart fail.* 2017; 5(1): 39-43
19. Anselme F., Moubarak G., Savouré A., Godin B., Borz B., Drouin-Garraud V., Gay A. *Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. Heart Rhythm.* 2013; 10(10):1492-8
20. Mazzarotto F., Tayal U., Buchan R., Midwinter W., Wilk A., Whiffin N., et al. *Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. Circulation.* 2020; 141: 387–398

21. Spezzacatene A., Sinagra G., Merlo M., Barbati G., Graw S. L., Brun F., et al. *Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias.* *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: 124-125
22. Gulati A., Jabbour A., Ismail T. F., Guha K., Khwaja J., Razaet S., et al. *Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.* *JAMA.* 2013; 309:896-908
23. Prior S., Blomstro C., Mazzanti A., Bloma N, Borggreffe M., Camm J. *ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.* *European Heart Journal.* 2015; 36: 2793-2867



**Capítulo 4**

# Canalopatías

**Dr. Mateo RÍOS**

**Dra. María AROCENA**

**Dr. Guillermo AGORRODY**

## 4.1

# Síndrome de QT largo congénito

### Introducción

El síndrome de QT largo congénito (SQTL) es una enfermedad arritmogénica hereditaria caracterizada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) de base, asociada a eventos de taquicardia ventricular (TV) polimórfica, conocida como *torsade de pointes* (TdP), y riesgo de muerte súbita. (1, 2)

Mutaciones en los canales de potasio, sodio y calcio son responsables de la prolongación del potencial de acción a nivel del miocito, lo que deriva en la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) en el ECG de superficie. La prolongación del potencial de acción permite la reactivación de canales que favorece la producción de despolarización pospotencial y eventualmente la generación de extrasístoles ventriculares en un período vulnerable de la repolarización, con el consiguiente riesgo de TdP. (2)

El SQTL es la enfermedad hereditaria arritmogénica por excelencia, ya que en el 50 % al 80 % de los casos clínicos es posible identificar la variante genética responsable. El estudio genético y fenotípico son el *gold standard* para su diagnóstico, permitiendo la estratificación de riesgo de eventos cardíacos y guiar el manejo de los pacientes. (2)

### Epidemiología

Es de las canalopatías arritmogénicas más frecuentes, con una prevalencia de 1/2 000 recién nacidos vivos (95 % IC 1:1 583 a 1:4 350), teniendo en cuenta solamente los recién nacidos con QT largo en el ECG y sin incluir aquellos que son portadores de la variante genética familiar. (1)

### Genética

Hasta la fecha existen 17 subtipos de SQTL identificados, la mayoría de ellos de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Entre el 65 % al 80 % de los casos corresponden a los subtipos 1, 2 y 3. Por otro lado, en un 15 % a 20 % de los SQTL con diagnóstico clínico no se arriba a un diagnóstico genético. La prevalencia de cada genotipo es desconocida ya que no todos son buscados en la práctica clínica. (1, 3)

El consenso de expertos de la HRS/EHRA (*Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association*) sugiere adecuado realizar el estudio genético en caso de sospecha de SQTl, especialmente de los primeros 3 subtipos mencionados (Tabla 1).

<b>Recomendaciones para estudio genético ante la sospecha de SQTl. Consenso de expertos de la HRS/EHRA</b>	
<b>Nivel de evidencia para recomendación</b>	<b>Contexto Clínico</b>
Clase I	Cuando un cardiólogo establece la sospecha de SQTl por la clínica y/o la historia familiar. Paciente asintomático con prolongación del intervalo QTc de base sin causa secundaria aparente.
Clase IIb	Pacientes asintomáticos con hallazgo de QTc de más de 460 ms en prepúberes y más de 480 ms en adultos, sin otra causa.

**Tabla 1.** Resumen de recomendaciones para realizar estudio genético en el Síndrome de QT largo (SQTl). Consenso de expertos de la HRS/EHRA, buscando sobre todo los subtipos 1, 2 y 3.

Se ha observado que ciertas variantes asociadas al subtipo 3 de SQTl tienen asociación con intervalos QT más prolongados y mayor riesgo de eventos cardíacos, esto no ocurre para los subtipos 1 y 2. (1, 4)

El fenotipo puede ser diferente a pesar de tener la misma variante genética, hecho que deja en claro la expresividad variable de esta enfermedad. (1, 4)

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas se pueden dividir en dos categorías:

- Eventos arrítmicos
- Características electrocardiográficas.

Eventos arrítmicos: Básicamente se constituye de episodios de TV tipo TdP, que dependiendo de su duración pueden producir síncope, paro cardíaco y si progresa fibrilación ventricular y muerte súbita. No todos los pacientes siguen esta secuencia en su debut clínico, tal es así que la muerte súbita representa la forma más frecuente de presentación en pacientes previamente asintomáticos. También es posible encontrar fibrilación auricular y bradicardia como eventos arrítmicos asociados a SQTl. (1, 3)

Existen algunos eventos gatillo que pueden asociarse a determinados subtipos de SQTl:

- SQTl 1. Gatillado por ejercicio y natación. La mayoría de los eventos ocurre en el sexo masculino y antes de los 15 años.
- SQTl 2. Los portadores de este subtipo tienen episodios gatillados por estímulos auditivos tales como: alarmas, teléfonos, sirenas. Tienen menos probabilidad de gatillarse con el ejercicio y más probabilidad durante descanso y sueño.
- SQTl 3. Los eventos cardíacos suelen ocurrir en el descanso o durante el sueño.

Características electrocardiográficas: La marca diagnóstica es la prolongación del intervalo QT, pero dicho hallazgo no está siempre presente en el ECG de base. El intervalo QT no solo está prolongado sino que presenta alteraciones morfológicas que pueden orientar al tipo de SQTl: En el subtipo 1 suele tener una onda T alta y de base ancha, el subtipo 2 la onda T suele ser de bajo voltaje y presentar melladura y en el subtipo 3 la onda T es pequeña y distante del QRS (Tabla 2). (1, 3)

Subtipo	ECG baasal	Eventos Gatillo
SQTl1		Ejercicio
SQTl2		Estímulos auditivos Emociones
SQTl3		Descanso o sueño

**Tabla 2.** Se esquematiza ECG y eventos gatillo en los 3 subtipos más frecuentes.

**Nota:** los eventos gatillo no son exclusivos de los subtipos y pueden presentarse en los otros subtipos pero con menos frecuencia.

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa en el hallazgo de un intervalo QT prolongado, corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Bazett. Pueden existir eventos cardíacos asociados como síncope, muerte súbita abortada o directamente muerte súbita (MS) con o sin historia familiar de SQT. (1, 3)

Cuando nos enfrentamos a un paciente con intervalo QT prolongado, es importante descartar causas secundarias que puedan prolongar el intervalo QT como ocurre con algunos fármacos, desbalance electrolítico y bradicardia. (1, 3)

El consenso de expertos en el diagnóstico y manejo de arritmias hereditarias de la HRS/EHRA/APHRS (*Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society*) sugiere utilizar el score de Schwartz para el diagnóstico de SQT (Tabla 3). Dicho score se aplica en pacientes que no presenten causas secundarias de prolongación del QT, variantes genéticas patogénicas ni QTc mayor a 500 ms. Se realiza el diagnóstico de SQT cuando un paciente presenta 3,5 puntos o más. También se puede diagnosticar SQT en aquellos pacientes que presentan intervalo QTc mayor a 500 ms en ECG seriados (con o sin síntomas), aquellos con síncope sin causa clara con intervalo QTc entre 480 y 499 ms en ECG seriados sin causa secundaria ni mutación en genes asociados a SQT. (1)

Score de Schwartz	
Variable	Puntos
<b>ECG</b>	
QT corregido $\geq$ 480 ms	3
460 a 470 ms	2
450 ms (sexo masculino)	1
Torsades de pointes	2
Alternancia de la onda T en 3 derivaciones	1
Bradicardia	0,5
<b>Historia clínica</b>	
Síncope con estrés	2
Síncope sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
<b>Historia familiar</b>	
Familiar con SQT confirmado	1
Muerte súbita e inexplicada en familiares de primera línea menores a 30 años	0,5

**Tabla 3.** Score de Schwartz para el diagnóstico de Síndrome de QT largo.

El intervalo QTc no necesariamente está prolongado en el ECG basal de pacientes portadores de mutaciones, pudiendo estar en el límite superior del rango normal, pero el hecho de presentar TdP ya permitiría hacer diagnóstico. (1, 3)

La infusión de beta adrenérgicos, particularmente epinefrina o adrenalina, puede ser utilizado como test provocador para desenmascarar un SQTl con intervalo QTc normal en el ECG basal. (1)

### **Estratificación de riesgo**

Desde el punto de vista clínico existen distintos patrones y grupos asociados con mayor riesgo de muerte súbita. Debemos considerar de alto riesgo cuando el QTc es mayor a 500 ms y de muy alto riesgo cuando este es mayor a 600 ms. Pacientes que presentan dos variantes genéticas (especialmente homocigotos) y un QTc mayor a 500 ms son de alto riesgo. También se considera de riesgo la presencia de alternancia de voltaje de la onda T así como la persistencia de eventos arrítmicos a pesar de un tratamiento médico completo. Episodios de síncope o de paro cardíaco en menores de 7 años son otro marcador de riesgo para pacientes con SQTl, especialmente en menores de 1 año. (1, 2)

Existen algunos tipos de SQTl que tienen un riesgo de muerte súbita particularmente alto como el SQTl 1 y 8.

**Tabla 4 - Factores de riesgo de muerte súbita en SQTl\***

QTc > 500 ms
Alternancia onda T
Arritmias a pesar de tratamiento médico óptimo
Síncope o PCR* en menores de 7 años
Homocigotos
SQTl tipo 1 y tipo 8

\*PCR - Paro Cardíaco

\*SQTl - Síndrome de QT largo

Si bien aún no existen guías sobre la estratificación de riesgo en base al estudio genético, actualmente distintos estudios apuntan a refinar e identificar polimorfismos capaces de modificar el riesgo arrítmico. (1, 3)

Los portadores de una mutación para SQTl sin prolongación del intervalo QTc tienen un riesgo bajo de eventos adversos pero este nunca llega a ser nulo. (1, 3)

### **Tratamiento**

No se debe escatimar recursos en el manejo de pacientes con SQTl ya que los eventos arrítmicos son potencialmente letales. (1)

Son de especial relevancia la modificación de estilo de vida para evitar factores desencadenantes, así como evitar la administración de fármacos que prolongan el QT. El paciente debe ser educado en una alimentación saludable con el adecuado aporte nutritivo, hídrico y electrolítico, teniendo presente enfermedades intercurrentes que pueden afectar el balance de iones (especialmente el potasio). Siempre que se considere administrar un fármaco a un portador de SQTl es conveniente verificar si dicho fármaco es seguro, para ello se sugiere cotejar la página [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org), donde periódicamente se actualizan los fármacos que pueden prolongar el QT. (1, 3)

### **Betabloqueantes**

Están indicados en todos los pacientes con SQTl, inclusive en aquellos que son portadores de mutaciones sin alteraciones en el ECG basal, a no ser que exista contraindicación específica para este grupo farmacológico. Son de preferencia los betabloqueantes de acción prolongada, por ejemplo nadolol, que requieren una o dos dosis al día. Se debe evitar la suspensión súbita de estos medicamentos ya que pueden desencadenar tormentas arrítmicas. (1, 3)

Cardiodesfibrilador automático implantable (CDI). Está indicado en todo paciente que es resucitado de una parada cardíaca, recomendación Clase I. También podría estar indicado en pacientes con SQTl en tratamiento farmacológico completo y síncope recurrentes, Clase IIa. A su vez se recomienda CDI en los casos de muy alto riesgo, o paciente sintomático con una o dos variantes genéticas de SQTl. Debe analizarse cuidadosamente la indicación de CDI en pacientes tratados en forma insuficiente y riesgo significativo de presentar complicaciones asociadas a la colocación del dispositivo, especialmente pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de CDI en pacientes asintomáticos a pesar de tener variantes genéticas de alto riesgo. (1, 3)

Simpatectomía lateral izquierda. Es una terapia efectiva para reducir arritmias en pacientes de alto riesgo, incluyendo a los que no toleran el tratamiento con betabloqueantes o este es inefectivo. (1, 3)

### **Recomendaciones específicas para algunos tipos de SQT**

- SQT 1. Estricta restricción de actividad física competitiva. Los betabloqueantes son los fármacos más efectivos a la hora de prevenir episodios de síncope y muerte súbita (reducción de riesgo de hasta 74 %). (1, 3)
- SQT 2. Restricción de estímulos auditivos y actividad física controlada. Los betabloqueantes están recomendados, a pesar que la efectividad no es tan alta como en los casos de SQT 1. (1, 3)
- SQT 3. A diferencia de los dos primeros, en esta canalopatía tienen menor efectividad los betabloqueantes pero aun así pueden ser utilizados. Como la variante genética de base genera un aumento de función de canales de sodio, los bloqueadores IB de canales de sodio, en especial mexiletine, son efectivos logrando acortar el intervalo QT. (1, 3)

### **Seguimiento**

Es recomendable que los pacientes con SQT tengan seguimiento por personal de la salud con experiencia en este tipo de arritmias. La modificación de ciertos hábitos, como ya se hizo mención, así como el cumplimiento del tratamiento farmacológico son piezas fundamentales en el tratamiento de este tipo de arritmias. Lo anterior es particularmente crítico en etapas de la vida como la adolescencia y el curso de un embarazo, donde este tipo de arritmias se pueden agravar por factores intrínsecos o por falta de adherencia al tratamiento. (1)

### **Evaluación de Familiares**

- Es recomendable la realización de ECG basal a todos los familiares de pacientes con SQT, más allá que exista un diagnóstico genético o no.
- El consenso de expertos de la HRS/EHRA establece como recomendación clase I el estudio genético de familiares de un paciente con una mutación específica identificada.

## 4.2

# Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

### Introducción

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad genética hereditaria potencialmente mortal, caracterizada por la ocurrencia de episodios de taquicardia ventricular polimórfica durante situaciones de estrés físico o emocional, en los que el tono simpático aumenta considerablemente. Esto sucede en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural ostensible y en los que el electrocardiograma de superficie (ECG) basal, es normal. Esta enfermedad resulta de alteraciones en la homeostasis del calcio intracelular en los miocitos cardíacos, producto de mutaciones en proteínas clave en este proceso, que se discutirá en detalle más adelante. (5)

La TVPC es una entidad rara, con una prevalencia estimada de 1:10 000. A pesar de ello, es fundamental reconocerla de forma precoz ya que la misma es una de las causas de muerte súbita en los jóvenes. La mayoría de los pacientes se presentan a los 10 años de vida aproximadamente con episodios sincopales asociados al esfuerzo. Sin embargo, existen casos más raros en los que los síntomas se manifiestan entre la tercera y cuarta década de la vida, de los cuales la mayoría son mujeres, sin mutaciones genéticas conocidas. (5)

La forma de presentación de la enfermedad es muy variable, desde síncope asociados al esfuerzo como se mencionó previamente, hasta muerte súbita cardíaca como primer evento. Esto último, ocurre en aproximadamente un tercio de los casos, por lo que el reconocimiento temprano de la misma resulta fundamental. Sin tratamiento, los pacientes con TVPC tienen una tasa de mortalidad del 30 % antes de los 40 años, por lo que realmente supone una enfermedad muy agresiva. Sin embargo, los avances en diagnóstico genético, molecular y de tratamiento farmacológico han permitido un conocimiento más profundo de la misma, lo que favorece el pronóstico de la población afectada. (6)

### Genética

Los genes conocidos como causantes de este desorden hereditario se encuentran relacionados con la homeostasis del calcio, principalmente de proteínas asociadas al «reloj de calcio», que hace referencia a los procesos involucrados en el retículo sarcoplásmico miocitario que contribuyen a la generación del potencial de acción y al acoplamiento excito-contráctil de los miocitos del miocardio contráctil. El primer gen reconocido, fue el codificante para

el receptor de ryanodina (RyR) del retículo sarcoplásmico, el cual tiene un patrón de herencia autosómico dominante. La TVPC causada por mutaciones en este gen, es la que se conoce como «de tipo 1». Mutaciones en el gen del RyR, involucran el 65 % de los casos de TVPC. Estas mutaciones generan pérdidas (o *leak*) de calcio desde el retículo al citosol en diástole, lo cual le otorga sustrato al intercambiador sodio/calcio (Na/Ca). Esto genera una corriente entrante, despolarizante en diástole, que resulta en posdespolarizaciones tardías que pueden gatillar la aparición de arritmias. La pérdida de calcio en diástole se ve favorecida por la estimulación beta adrenérgica (lo que explica el desencadenamiento de los eventos en el estrés). (7)

Otra mutación asociada al desarrollo de TVPC, heredada en forma autosómica recesiva, hace referencia al gen que codifica para la calsecuestrina (CASQ2), que determina entre el 2 % y el 5% de los casos de TVPC. Esta proteína es intrarreticular, estabiliza el calcio dentro del retículo e inhibe la actividad del RyR, para evitar su fuga al citosol en diástole. Otros genes involucrados son los que codifican para la proteína calmodulina, ya sea CALM1 o CALM2; el gen de la triadina (TRDN). La calmodulina es una proteína que se liga al calcio intracelular, estabiliza al RyR y por lo tanto reduce la probabilidad de su apertura en diástole. La mutación de la TRDN que determina TVPC lo hace al impedir la interacción entre el RyR y el FKBP12.6, una proteína inhibidora del primero, o al reducir los niveles de CASQ2. (7)

Sin embargo, aproximadamente un tercio de los casos de TVPC al día de hoy permanecen sin diagnóstico genético certero. Cabe destacar, además, el solapamiento que existe muchas veces de variantes genéticas asociadas a diferentes trastornos del ritmo heredados (como TVPC con síndrome de QT largo congénito). (5, 7)

En conclusión, es recomendable estudiar genéticamente a los pacientes en los que se sospeche la TVPC como enfermedad de base, estudiando los genes del RyR y de CASQ, ya que utilizando dicha estrategia la enfermedad se confirmará en aproximadamente dos tercios de los pacientes portadores de la misma.

### **Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico**

Como se mencionó previamente, los pacientes con TVPC tienen un corazón estructuralmente normal, al igual que un ECG basal. El 20 % de estos pacientes tienen bradicardia sinusal de base, cuyo mecanismo se encuentra relacionado con la pérdida de calcio en diástole de los miocitos nodales, lo cual determina menor frecuencia cardíaca. Hay un alto porcentaje de pacientes que asocian además arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular y la disfunción del nodo sinusal (16 % a 26 %). (6)

Característicamente, los pacientes que padecen TVPC presentan taquicardia ventricular asociada al ejercicio, que puede presentarse frecuentemente como síncope en el esfuerzo, o muerte súbita asociada al mismo. Si se lograra registrar la taquicardia ventricular bidireccional asociada al ejercicio (por ejemplo, en una prueba de esfuerzo), la misma es altamente sugestiva de TVPC. Sin embargo, es infrecuente observarlo. La TV bidireccional se caracteriza por un cambio de 180 ° en el eje de la taquicardia latido a latido, que es característico de la TVPC (si bien puede observarse en otras entidades). (5, 6)

La TVPC es diagnosticada, por lo tanto, en presencia de un ECG y corazón estructuralmente normales, en las siguientes circunstancias: TV bidireccional o extrasístoles ventriculares polimórficas muy frecuentes inducidas por esfuerzo o por catecolaminas; o en individuos de 40 años con TV inducida por ejercicio en ausencia de enfermedad coronaria. Dicho esto, la prueba de ejercicio es la prueba paraclínica de mayor utilidad en el diagnóstico de esta entidad. (6)

En casos en que los pacientes sean incapaces de realizar ejercicio (por dificultades motrices o en niños pequeños), o en aquellos en los que los episodios están vinculados con eventos emocionales más que con el esfuerzo, la monitorización con holter puede ser de gran utilidad.

### **Estratificación del riesgo**

La estratificación del riesgo de ocurrencia de eventos cardíacos en pacientes con TVPC no se encuentra bien definida al día de hoy. Sin embargo, existen algunas características que parecen asociarse a un riesgo mayor de eventos como, por ejemplo, la edad de presentación más temprana, historia de muerte súbita abortada y ausencia de terapia con betabloqueantes. En un pequeño ensayo realizado con 51 pacientes con TVPC se observó que el patrón de repolarización precoz, observado en el 45 % de los pacientes, se asoció a una mayor probabilidad de presentación sintomática de la enfermedad. (8)

Por otro lado, la prueba de ejercicio es muy útil para el diagnóstico, pero no está muy claro su rol en la estratificación del riesgo. Si bien parecería que la presencia de TV no sostenida durante la prueba de ejercicio favorece la aparición de eventos posteriores, se han reportado casos de muerte súbita en pacientes con TVPC en el esfuerzo con prueba de esfuerzo normal. (8)

Por último, algunas se ha visto que la mutación en el extremo C-terminal del RyR se asocia a un mayor riesgo de TV cuando se la compara con la mutación en el extremo N-terminal del mismo, por lo que esta caracterización podría resultar útil en la estratificación del riesgo. (7, 8)

### **Tratamiento**

Las recomendaciones generales para los pacientes con TVPC incluyen el evitar el ejercicio intenso y los deportes competitivos. La adherencia al tratamiento farmacológico resulta fundamental. La mayoría de los eventos arrítmicos en pacientes diagnosticados de TVPC se dan frente al abandono o en ausencia de tratamiento. (6)

El pilar del tratamiento farmacológico son los betabloqueantes, y deben usarse a las dosis máximas toleradas en estos pacientes. El tratamiento de pacientes sintomáticos con diagnóstico de TVPC presenta una indicación clase I en las guías actuales. En los pacientes con diagnóstico genotípico, pero asintomáticos, el tratamiento se encuentra igualmente indicado, pero en clase IIa. Es importante monitorizar la respuesta al tratamiento con pruebas de esfuerzo regulares. En cuanto al tipo de betabloqueante a utilizar, si bien

no existe evidencia fuerte para la indicación de unos sobre otros, hay reportes en la literatura de que los no selectivos presentan mejores resultados que los selectivos, disminuyendo de forma significativa los eventos respecto a los pacientes que se encontraban en tratamiento con beta1 selectivos. (6)

Cuando los betabloqueantes no selectivos se encuentran a dosis máximas toleradas y no son suficientes para evitar los eventos de arritmia ventricular en la prueba de ejercicio, combinar el tratamiento con un antiarrítmico clase IC, como la flecainida, es el paso siguiente (indicación clase IIa). La dosis de flecainida sumada al betabloqueante que ha demostrado suprimir de forma efectiva los eventos de taquicardia ventricular es de 150 a 300 mg al día. Cabe destacar que la monoterapia con flecainida no se encuentra indicada, ya que no existe evidencia suficiente para recomendar el fármaco como agente de primera línea. (6, 8)

En los pacientes que se mantienen sintomáticos a pesar de tratamiento médico completo puede considerarse la ablación del ganglio estrellado de forma quirúrgica (clase IIb). Este procedimiento no está exento de riesgo por lo que debe considerarse en pacientes seleccionados.

El implante de cardiodesfibrilador automático implantable (DAI) está recomendado en pacientes con diagnóstico de TVPC que han experimentado un episodio de muerte súbita cardíaca, o que presentan síncope recurrentes y taquicardia ventricular a pesar de tratamiento médico óptimo (indicación clase I). Sin embargo, es muy importante puntualizar que en este tipo de síndrome, el implante de DAI debe ser también considerado con cautela ya que el mismo puede presentar un importante efecto proarrítmico. Esto se produce ya que un choque del dispositivo (ya sea apropiado o no) determina una descarga adrenérgica importante que puede gatillar mayores episodios de arritmia degenerando en tormenta eléctrica. Es por esto que el tratamiento con betabloqueante y flecainida es muchas veces necesario para evitar los choques inapropiados en los pacientes con TVPC. Además, es importante destacar que los pacientes con síndromes arrítmicos heredados están expuestos a complicaciones del dispositivo por un mayor período de tiempo y en el caso de la TVPC, se ha reportado recientemente que cuando se lo compara con otros tipos de síndromes heredados, presenta un mayor número de choques inapropiados, lo que le confiere un riesgo adicional particular. (6, 8)

## 4.3

# Síndrome de Brugada

### Introducción

El síndrome de Brugada (SdB), descrito en 1992, es una canalopatía hereditaria caracterizada por alteraciones electrocardiográficas evidentes en las derivadas precordiales derechas y alta incidencia de muerte súbita cardíaca (MSC), en ausencia de cardiopatía estructural. (9)

### Epidemiología

La prevalencia del patrón electrocardiográfico de Brugada varía en distintas regiones, desde 1 en 1 000 a 1 en 10 000. Dado que el patrón característico es intermitente, la verdadera prevalencia en la población general es difícil de precisar. (9)

El sudeste asiático es la región de mayor prevalencia, siendo allí la principal causa de muerte en varones menores de 40 años.

Aunque la mutación patológica está presente de manera similar en ambos sexos, las manifestaciones clínicas son 8 veces más frecuentes en varones que en mujeres. (10)

Los síntomas predominantes son síncope y MSC, y suelen manifestarse en la tercera o cuarta década de vida. (9)

El pronóstico de los pacientes con SdB es variable, siendo peor en individuos con antecedente de muerte súbita (riesgo de recurrencia hasta 13,5 % anual sin tratamiento farmacológico), intermedio en pacientes que han presentado síncope arrítmico (hasta 1,2 % anual) y bajo en pacientes asintomáticos (0,5% anual). (9)

### Genética

El SdB es una canalopatía de transmisión genética autosómica dominante, en el cual ocurren disfunciones en múltiples canales iónicos que participan en la generación del potencial de acción cardíaco. (9)

Se han identificado 19 genes asociados al fenotipo de SdB, que actúan a través de la atenuación de los canales de entrada de sodio ( $I_{Na}$ ) o calcio ( $I_{CaL}$ ) o la potenciación de los canales de salida de potasio ( $I_o$ ). (10)

En un tercio de los pacientes con SdB en los que se realiza estudio genético se identifica una anomalía genética (10). De las alteraciones identificadas, las más frecuentes son las asociadas a la pérdida de función del canal de sodio, y en 75 % de los pacientes la mutación se encuentra en el gen SCN5A (representado hasta 28 % del total de los portadores del síndrome) (9). Se han descrito hasta 300 mutaciones en el gen SCN5A asociadas al SdB. Las variadas mutaciones generan distintos grados de reducción de la corriente de sodio, lo cual se vincula a la severidad de la presentación clínica del síndrome. (9)

El 13 % de los casos de SdB se vinculan a mutaciones que causan pérdida de función en los canales de calcio, reduciendo la corriente  $I_{\text{CAL}}$ . Menos frecuentemente, se identifican mutaciones en varios genes que generan aumento de la corriente de salida de potasio como causa de esta enfermedad. (9)

Se recomienda realizar estudio genético en pacientes con fenotipo de SdB para apoyar el diagnóstico (11), si bien no tiene impacto sobre el pronóstico o tratamiento (12). Un resultado genético negativo no excluye el diagnóstico.

### Manifestaciones Clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas del SdB incluye pacientes asintomáticos (60 %) así como aquellos que han presentado síncope (30 %) o paro cardíaco secundario a taquicardia ventricular (TV) polimórfica o fibrilación ventricular (FV) (entre 10 % y 20 %) (9). Otros síntomas, tales como la respiración agónica, agitación nocturna o eventos interpretados como convulsiones, son secundarios a episodios autolimitados de TV polimorfa/FV. El debut del síndrome suele ser un paro cardíaco. (9)

El SdB es responsable de entre 4 % y 12 % de las MSC, y representa hasta el 20 % en las MSC que ocurren en pacientes sin cardiopatía estructural. (9)

Las arritmias suelen ocurrir durante el sueño, en horas de la madrugada y en contexto de bradicardia. Disparadores de síncope o MSC pueden ser ingestas copiosas, toxicidad por alcohol o cocaína, drogas y fiebre. (9)

Se destaca que una proporción significativa de los pacientes con SdB presentan síncope de etiología no arrítmica, frecuentemente vasovagal, por lo que es imprescindible realizar un exhaustivo interrogatorio para identificar la etiología del síncope. (9)

### Diagnóstico

El patrón electrocardiográfico del SdB se clasifica en tipos 1 y 2.

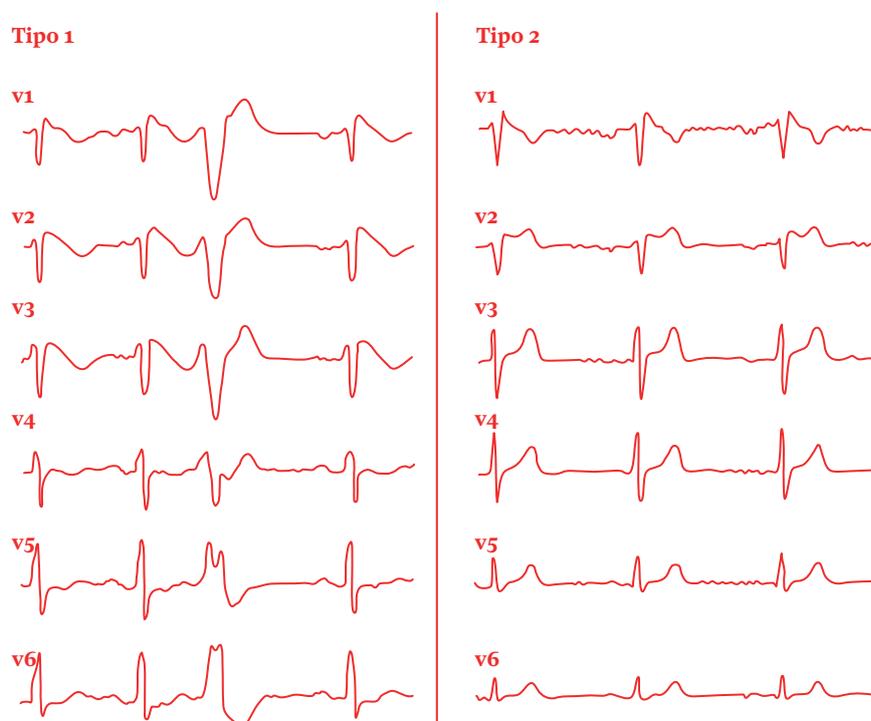
El tipo 1 se caracteriza por la elevación del segmento ST de al menos 2 mm (0,2 mV) con morfología descendente convexo asociado a bloqueo completo o incompleto de rama derecha y seguido, sin intervalo isoeléctrico, por una onda T negativa simétrica (Figura 1). El tipo 2 tiene morfología en silla de montar con una elevación del segmento ST seguido por una onda T positiva o bifásica (Figura 1). El patrón tipo 1 es el único que permite hacer

diagnóstico de SdB, siendo el tipo 2 sugestivo del mismo, pero no específico (9). La colocación de los electrodos V1 y V2 en el segundo o tercer espacio intercostal aumenta la sensibilidad diagnóstica sin afectar la especificidad del diagnóstico (8). Es de notar que las alteraciones electrocardiográficas son dinámicas e intermitentes, por lo que es necesario realizar registros seriados a lo largo de la evaluación diagnóstica.

El diagnóstico definitivo de SdB se realiza a partir de un patrón electrocardiográfico tipo 1, ya sea espontáneo o provocado con fármacos, en al menos una derivada precordial derecha (V1 o V2), colocada en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal (10, 12). El patrón tipo 2 es sugestivo de SdB y está recomendado realizar una prueba de provocación farmacológica para el diagnóstico en pacientes sintomáticos o con antecedentes familiares relevantes.

Otras condiciones que pueden causar un ECG que simula un patrón de Brugada son bloqueo de rama derecho atípico, hipertrofia ventricular izquierda, repolarización precoz, pericarditis, isquemia miocárdica, entre otros. (10)

Las pruebas de provocación farmacológicas se realizan con fármacos que bloquean las corrientes de sodio (flecainida, ajmalina, procainamida) con el objetivo de desenmascarar un patrón tipo 1 en pacientes sin diagnóstico establecido. Entre un 30 % y 50% de los pacientes sometidos a las pruebas de provocación son diagnosticados con SdB. Una prueba negativa no excluye el diagnóstico. (9)



**Figura 1.** Patrón electrocardiográfico tipos 1 y 2. Adaptado de (5).

### **Estratificación de Riesgo**

Como se mencionó previamente, el riesgo de eventos arrítmicos es variable entre los pacientes con SdB, siendo alto en pacientes con antecedente de MSC e intermedio en pacientes que se presentan con síncope arrítmico. La tasa de eventos en pacientes asintomáticos está entre 0,5 % y 1,5 % anual, siendo frecuentemente la MSC el primer síntoma de la enfermedad (9). Los marcadores clínicos de riesgo son MSC abortada, TV/FV documentada, síncope arrítmico, respiración agónica nocturna y sexo masculino. Existen varios marcadores de riesgo electrocardiográficos, tales como patrón tipo 1 espontáneo, repolarización precoz en derivadas ínfero-laterales y QRS fragmentado. La inducción de TV/FV en un estudio electrofisiológico es otro elemento de riesgo. (9)

### **Tratamiento**

El cardiodesfibrilador implantable (CDI) es el tratamiento más efectivo para reducir el riesgo de MSC en pacientes con SdB (9). El mismo está indicado en pacientes con patrón tipo 1 (espontáneo o inducido) sintomático, siendo más robusta la indicación en pacientes con antecedente de MSC o TV/FV documentada. El tratamiento en pacientes asintomáticos ha sido motivo de controversia, y se propone ya sea un estudio electrofisiológico en pacientes con patrón tipo 1 espontáneo para valorar la inducción de arritmias, o el seguimiento cercano de los mismos.

El tratamiento con quinidina puede ser útil en pacientes que presentan múltiples descargas apropiadas del CDI o en aquellos con contraindicación para un CDI. El isoproterenol en infusión puede ser de utilidad en la supresión de tormentas arrítmicas. (10)

El sustrato arritmogénico crítico en el SdB es el tracto de salida del ventrículo derecho. La ablación por radiofrecuencia puede ser considerada en casos de tormenta eléctrica o descargas apropiadas reiteradas del CDI. (9)

Se recomienda a todos los pacientes evitar fármacos que inducen o agravan la elevación de ST en precordiales derechas (referirse a [http:// www.brugada-drugs.org](http://www.brugada-drugs.org)) y la ingesta excesiva de alcohol, así como realizar un tratamiento precoz con antipiréticos en caso de fiebre. (9)

### **Evaluación de familiares**

La mayoría de los pacientes con SdB heredaron la mutación de sus padres, aunque no haya una historia familiar evidente. Una mutación de novo es muy poco frecuente. (9)

En los casos en los que se ha identificado la mutación genética subyacente, está recomendado realizar el estudio genético en los familiares de primer grado (11). Aquellos que presenten la mutación deberán realizarse electrocardiograma basal y seriado anualmente, recibir educación en cuanto los fármacos que favorecen las arritmias, los cuales deben ser evitados, y acerca de los síntomas pertinentes (9). Los familiares que no presenten la mutación serán dados de alta sin estudios posteriores.

En los casos índice en los que no se ha identificado la mutación causante del SdB, no se recomienda el estudio genético en familiares del mismo (9), realizándose seguimiento con electrocardiogramas seriados.

# Bibliografía

1. Silvia G. Priori, et al. *HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes*. *Heart Rhythm*. 2013 (10), 1932-63.
2. Wataru S. *Update of Diagnosis and Management of Inherited Cardiac Arrhythmias*. *Circulation Journal*. 2013 (77): 2867-72.
3. Ponce-Balbuena D., Deschenes I. *Long QT syndrome – Bench to bedside*. *Heart Rhythm*. 2021 (2): 89-106.
4. K. Musunuru et al. *Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020. DOI: 10.1161/HCG.000000000000067
5. Issa, Z. F., Miller, J. M., Zipes, D. P. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. Elsevier Health Sciences. 2009
6. Lieve, K. V., van der Werf, C., Wilde, A. A. *Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *Circulation Journal*. 2016
7. Hayashi M. , Denjoy I. , Extramiana F. , Maltret A. , Buisson N. R., Lupoglazoff J. M., et al. *Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *Circulation*. 2009; 119: 2426–2434
8. Medeiros-Domingo, A. *Genética de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; conceptos básicos*. *Archivos de cardiología de México*. 2009
9. Issa Ziad F., Miller, J., Zipes, D. P. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Second Edition*
10. Priori S. G., Wilde A. A., Horie M., Cho Y., Behr E. R., Berul C., et al. *HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013*. *Heart Rhythm*. 2013. 10(12):1932-63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Epub 2013 Aug 30. PMID: 24011539. Shimizu W. *Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias*. *Circ J*. 2013; 77(12):2867-72. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1217

- 11.** Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. *ESC Scientific Document Group, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)* Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
- 12.** Shimizu, W. *Update of Diagnosis and Management of Inherited Cardiac Arrhythmias. Circulation Journal*. 2013; 77(12), 2867-2872. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1217



**Capítulo 5**

# Hipercolesterolemia familiar

**Dr. NICOLÁS DELL'OCA**

**Dr. VÍCTOR RAGGIO**

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más frecuentemente asociado a enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Es además, una de las enfermedades hereditarias más prevalentes con una frecuencia en heterocigotos de 1/250 individuos y en homocigotos, quienes presentan una enfermedad más agresiva, de 1/160 000 a 1/320 000 (1). En Uruguay, trabajos realizados en el Registro Nacional de HF, sugieren una prevalencia aproximada de 1/300. (2)

La HF es un trastorno heterogéneo del metabolismo lipídico, de herencia autosómica dominante y causado principalmente por mutaciones en el gen LDLR (*Low-density lipoprotein receptor*) (90 %) y, con menos frecuencia, en los genes APOB (*Apolipoprotein B*) y PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/type 9 kexin*). (3)

En pacientes sin alteraciones en los genes mencionados la hipercolesterolemia puede explicarse por el efecto aditivo de variantes comunes en varios *loci*. Esto ha llevado a la incorporación de un score poligénico para el diagnóstico de lo que se conoce como hipercolesterolemia poligénica. (4)

Las alteraciones en los genes mencionados conducen a una disminución en la eliminación de moléculas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) de la circulación con el consiguiente aumento de los niveles de LDL-C (5). La exposición continua a niveles elevados de LDL-C desde el nacimiento causa depósitos de colesterol en las arterias coronarias, aumentando significativamente el riesgo de sufrir infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca. El riesgo de sufrir enfermedad coronaria aumenta 22 veces en pacientes con HF con una mutación patogénica en LDLR (6). Sin tratamiento los pacientes con HF heterocigota pueden sufrir infartos de miocardio precoces: antes de los 55 y 60 años, en hombres y mujeres, respectivamente. En los homocigotos (HFHo) la enfermedad es más grave y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad coronaria y/o estenosis aórtica antes de los 20 años y fallecen antes de los 30 años. (7, 8)

El paciente con HF se presenta con concentraciones elevadas de LDL-C desde la niñez, historia familiar de dislipemia, historia personal y/o familiar de enfermedad coronaria precoz, xantomas y/o xantelasmas, arco corneal antes de los 45 años (9). Se puede establecer la sospecha de HF en base a niveles de LDL-C. Si existen antecedentes de hipercolesterolemia y/o ECV prematura se establece la sospecha de HF con cifras de LDL-C mayores o iguales a 190 mg/dL en adultos y mayores o iguales a 150 mg/dL en niños. Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una HF en personas con LDL-C >300 mg/dL. Siempre deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la colestasis y el tratamiento farmacológico (esteroides, inmunosupresores, etc.). (10)

Para el diagnóstico de HF es muy útil la aplicación de scores de riesgo que integran datos clínicos y de laboratorio. Uno de los más utilizados y que ha sido validado con estudios genéticos es el de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (DLCN, Dutch Lipid Clinic Network) (Tabla 1). (9, 11)

**Tabla 1 - Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (DLCN, Dutch Lipid Clinic Network) para el diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar (HF).**

Criterios	Puntos
<b>Historia familiar*</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular periférica prematura (< 55 años en hombres, y < 60 años en mujeres), y/o familiar de primer grado con valores de LDL-C > 210 mg/dL	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o halo corneal, y/o menores de 18 años con valores de LDL-C > 150 mg/dL	2
<b>Antecedentes personales*</b>	
Enfermedad coronaria diagnosticada de forma precoz (< 55 años en hombres, y < 60 años en mujeres),	2
Enfermedad vascular cerebral o periférica prematura (< 55 años en hombres, y < 60 años en mujeres),	1
<b>Examen físico*</b>	
Xantomas tendinosos	6
Halo corneal antes de los 45 años	4
<b>Niveles de LDL-C*</b>	
LDL-C ≥ 330 mg/dL	8
LDL-C 251-325 mg/dL	5
LDL-C 191-250 mg/dL	3
LDL-C 155-190 mg/dL	1
<b>Estudios sobre el ADN</b>	
Mutación funcional en los genes LDLR, APOB o PCSK9	8
<b>Diagnóstico de HF</b>	
HF «definitiva»	> 8 puntos
HF «probable»	6 - 8 puntos
HF «posible»	3- 5 puntos

\*elegir solamente un score por categoría (por ej. en la categoría de «examen físico» un máximo de 6 puntos si tiene halo corneal y xantomas tendinosos); LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; De: WHO publication No. WHO7HGN/FH/CONS/99.2.

El estudio genético molecular es el *gold standard* para confirmar el diagnóstico y está indicado siempre que el paciente presente un score probable o definitivo aplicando el score de la DLCN. La definición de la etiología molecular específica, más allá de confirmar el diagnóstico, es de gran importancia dado que:

- El hallazgo de una variante patogénica indica mayor riesgo cardiovascular (RCV). (6, 10)

- Se ha demostrado que los pacientes con una variante patogénica identificada tienen una mayor adherencia al tratamiento. (12, 13)
- El diagnóstico molecular permite implementar el análisis familiar en cascada para identificar a familiares en riesgo. (14)
- En algunos casos puede indicar terapias específicas en función del genotipo encontrado (homocigoto o heterocigoto). (8, 13)
- Una vez identificado un paciente con HF la mejor estrategia para la identificación de nuevos casos es el *screening* familiar en cascada. El mismo se lleva a cabo mediante la evaluación del perfil lipídico o por medio de la búsqueda de la variante causal (si se conoce) en familiares del caso índice (15, 16)

La identificación precoz es fundamental para comenzar y optimizar el tratamiento, lo que resulta esencial para prevenir o retrasar la aparición de eventos coronarios (1, 17). Como afirmaron Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein, que recibieron el premio Nobel en medicina en 1986 por el descubrimiento del receptor de LDL-C: «reducir el LDL-C: no solo cuán bajo, sino ¿cuánto tiempo?». (2)

Una vez iniciado el tratamiento, este debe mantenerse de por vida. El mismo incluye modificaciones del estilo de vida, hacia un estilo más saludable y tratamiento farmacológico. Es importante considerar el RCV de los pacientes con HF para definir los objetivos terapéuticos. En este sentido, en las últimas guías de la EAS, por primera vez la HF es considerada por sí misma como un factor de RCV. En estas guías todos los pacientes con HF son considerados de alto riesgo y los pacientes con HF con un evento CV son de muy alto riesgo (8). Para ello se propone el uso de técnicas de imagen para identificar aterosclerosis subclínica es recomendada. (8)

Según las últimas guías de la EAS (8) el objetivo terapéutico para pacientes con HF de alto o muy alto RCV se alcanzaría al lograr una reducción de 50 % de las cifras habituales de LDL-C o alcanzando un LDL-C menor a 70 mg/dL (en pacientes de alto riesgo) o menor a 55 mg/dL (en pacientes de muy alto riesgo).

La primera línea de tratamiento farmacológico son las estatinas en altas dosis (80 mg/día de atorvastatina o 40 mg/día de rosuvastatina). Es frecuente que deban usarse en combinación con ezetimibe 10 mg/día para potenciar el efecto hipolipemiante con lo que se logra una reducción adicional de 21 % a 25 % de LDL-C (10). Otro grupo de fármacos de primera elección son sequestrantes de ácidos biliares como la colestiramina.

Los inhibidores de la PCSK9 (alirocumab [Praluent]) y evolocumab [Repatha] fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) en 2015 para su uso en combinación con dosis máximas de estatinas (<https://thefhfoundation.org/fh-treatments/pcsk9-inhibitors-for-familial-hypercholesterolemia>) en pacientes con HF heterocigota en los que no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, o en pacientes con ECV aterosclerótica que requieren terapia hipolipemiante adicional. Utilizados de esta forma conducen a una disminución

de hasta 60 % del LDL-C y reducen el riesgo de sufrir un evento cardíaco y accidente cerebrovascular (18). Evolocumab está aprobado también para su uso en pacientes con HF homocigota.

Los individuos con HFHo merecen una consideración especial debido a la gravedad de la enfermedad que padecen. Estos deben tratarse con terapia hipolipemiente más agresiva, y cuando está disponible, con aféresis de lipoproteínas (8). La aféresis está indicada cada una o dos semanas dependiendo de los niveles de LDL-C y de la respuesta terapéutica. En este grupo de pacientes están disponibles los inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) como el Lomitapide. Este se usa en paralelo con otras terapias hipolipemiantes, incluidas la aféresis de lipoproteínas. Este tratamiento reduce hasta un 50 % los niveles de LDL-C en pacientes con HFHo incluso en los que no tienen expresión de receptor en la membrana celular del hepatocito. Es importante que los pacientes bajo este tratamiento cumplan una dieta muy baja en grasas para disminuir efectos gastrointestinales no deseados. (19)

El Mipomersen es otra droga aprobada por la FDA para uso en pacientes con HFHo asociado a hipolipemiantes orales. Se trata de un oligonucleótido antisentido cuyo blanco es la Apolipoproteína B (ApoB). Mipomersen impide la síntesis de ApoB con lo cual limita la formación de lipoproteínas aterogénicas como el LDL-C. Esta droga se administra en forma subcutánea una vez por semana. Los principales efectos adversos son reacciones alérgicas en el sitio de inyección. En Europa este fármaco no ha sido aprobado por la probabilidad de producir toxicidad y esteatosis hepática. (18)

El tratamiento en niños con HF es muy importante ya que el inicio precoz retrasa significativamente la aparición de enfermedad coronaria. En niños el tratamiento se centra en un estilo de vida saludable. Como opción farmacológica solo está disponible el uso de estatinas desde los 6 a los 10 años de edad. Se comienza con dosis bajas y se van aumentando hasta alcanzar el objetivo terapéutico de LDL-C que en esta población es de 135 mg/dl o una reducción del 50 % de las cifras iniciales. (8)

A pesar de su elevada prevalencia, de su gravedad, de que existen herramientas que facilitan su diagnóstico y de que contamos con tratamientos efectivos para combatirla, la HF sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada y subtratada en todo el mundo (13, 20). Uruguay ha logrado avanzar en el diagnóstico de esta enfermedad por medio del programa GENYCO de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular y es el país de América Latina con mayor proporción de pacientes identificados con estudio molecular (2 % del total estimado de portadores). Se deben profundizar los esfuerzos para avanzar en un programa que limite las consecuencias que la HF provoca en nuestra población, fortaleciendo las capacidades de detección, diagnóstico y seguimiento.

## Bibliografía

1. Sabatel-Pérez F., Sánchez-Prieto J., Becerra-Muñoz V. M., Alonso-Briales J. H., Mata P., Rodríguez-Padial L. *Improving Familial Hypercholesterolemia Index Case Detection: Sequential Active Screening from Centralized Analytical Data. J Clin Med.* 2021; 10(4):749.
2. Stoll M., Dell'Oca N. *Genética de la hipercolesterolemia familiar. Rev Urug Cardiol.* 2019; 34:324–32.
3. Hooper A. J., Burnett J. R., Bell D. A., Watts G. F. *The Present and the Future of Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia : Current Atherosclerosis Reports.* 2018; 20: 31. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0731-0>
4. Futema M. , Bourbon M., Williams M., Humphries S. E. *Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis.* 2018; 277:457–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006>
5. Futema M., Kumari M., Boustred C., Kivimaki M, Humphries S. E. *Would raising the total cholesterol diagnostic cut-off from 7.5 mmol/L to 9.3 mmol/L improve detection rate of patients with monogenic familial hypercholesterolaemia? Atherosclerosis.* 2015; 239(2):295–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.028>
6. Khera A. V., Won H. H., Peloso G. M., Lawson K. S., Bartz T. M., Deng X., et al. *Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22):2578–89.
7. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E., Ginsberg H. N., Masana L., Descamps O. S., et al. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J.* 2013; 34:3478–3490. DOI:10.1093/eurheartj/eh273
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. 2020; 111–88.
9. Safarova M. S., Kullo I. J. *My Approach to the Patient With Familial. Mayo Clin Proc.* 2016; 91(6):770–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.013>

10. Mata P., Alonso R., González-Juanatey J. R., Badimón L., Ruiz A., Muñoz M. T., et al. *Hipercolesterolemia Familiar en España. Documento de Consenso de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar*. 2014. Disponible en: <https://www.pediatruiintegral.es/publicacion-2015-09/diagnostico-y-tratamiento-de-la-hipercolesterolemia-familiar-en-espana-documento-de-consenso>
11. Watts G. F., Pang J. *The evolving model of care for familial hypercholesterolaemia. European Journal of Preventive Cardiology*. 2017; 24 (16):1729-1732. DOI: 10.1177/2047487317721656
12. Leren T. P. *Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. Clin Genet*. 2004; 66(6):483-7.
13. Sturm A. C., Knowles J. W., Gidding S. S., Ahmad Z. S., Ahmed C. D., Ballantyne C. M., et al. *Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia JACC Scientific Expert Panel*. 2018; 72 (6).
14. Knowles J. W., Rader D. J., Khoury M. J. *Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. JAMA - Insights*. 2017; 318 (4): 381-2.
15. Kindt I., Mata P., Knowles J. W. *The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol*. 2017; 28(2):152-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28169870>
16. Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts G. F., Alonso R., Norman R., Muñoz O., et al. *Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol*. 2017; 11 (1): 260-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>
17. Vallejo-Vaz A. J., De Marco M., Stevens C., Akram A., Freiburger T., Hovingh G. K., et al. *Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Atherosclerosis*. 2018; 277:234-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>
18. Raal F. J., Hovingh G. K., Catapano A. L. *Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis*. 2018; 277: 483-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859>
19. McGowan M. P., Hosseini Dehkordi S. H., Moriarty P. M., Duell P. B. *Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc*. 2019; 8(24): 1-16.
20. Banda J. M., Sarraju A., Abbasi F., Parizo J., Pariani M., Ison H., et al. *Finding missed cases of familial hypercholesterolemia in health systems using machine learning. npj Digit Med*. 2019; 2 (1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41746-019-0101>



