


# Liderando el conocimiento del mañana

Cardio**Advanced**Forum

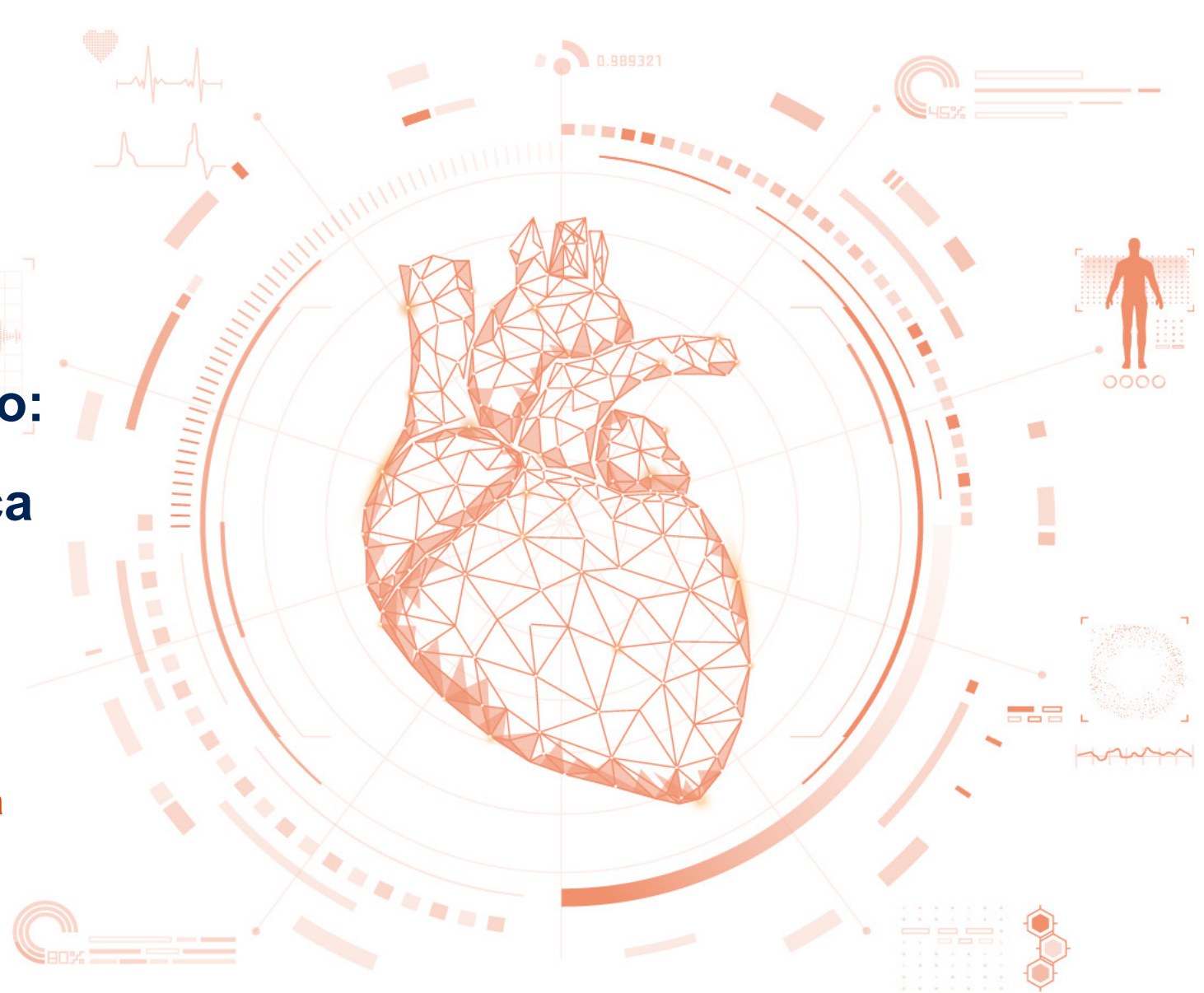
# Genética para el cardiólogo clínico: Cardiopatías en las que la genética nos cambiará su manejo

Dra. Esther Zorio Grima  
Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Valencia



# Genética para el cardiólogo clínico: Cardiopatías en las que la genética nos cambiará su manejo

Dra. Esther Zorio Grima  
Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Valencia



## ESTUDIO GENÉTICO:

- Está indicado en las CF guías (indicación tipo I, IIa o IIb), según la experiencia en cada enfermedad
- Criterio diagnóstico para SQT1, TVCP y SQT2 en las guías ESC vigentes. A veces es la única herramienta que da el diagnóstico que puede permitir el tratamiento que le salvará la vida...
- Permite dar altas a los familiares no portadores y consejo genético/reproductivo a portadores
- En algunos escenarios, puede orientar el pronóstico
- Permite prever la eficacia el tratamiento (más respuesta si SQT1, menos si 3), plantear otras opciones farmacológicas (Ic en SQT3), seleccionar del timing y tipo de dispositivo (DAI, MCP), dar medidas preventivas (evitar fármacos, fiebre, cítricos, alcohol...), control estrecho del embarazo y puerperio (SQT2 y aortopatías), prescripción deportiva segura (TVCP) y estratificar riesgo (adelantar DAI si SQT3 o JLN, corrección precoz en aortopatía)....

## Recomendaciones y nivel de evidencia de los estudios genéticos en las guías y los documentos de consenso publicados

Estudio genético	Nivel de recomendación <sup>a</sup>	Nivel de evidencia
Miocardopatía hipertrófica (Elliott et al <sup>2</sup> , Ackerman et al <sup>4</sup> )	I	B
	I	C
Miocardopatía dilatada (Ackerman et al <sup>4</sup> )	I <sup>b</sup>	C
	IIa <sup>c</sup>	
Miocardopatía restrictiva (Ackerman et al <sup>4</sup> )	IIb	C
Miocardopatía no compactada (Ackerman et al <sup>4</sup> )	IIa	C
Miocardopatía arritmogénica (Ackerman et al <sup>4</sup> )	IIa (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de Brugada (Ackerman et al <sup>4</sup> )	IIa	C
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (Ackerman et al <sup>4</sup> )	I (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de QT largo (Ackerman et al <sup>4</sup> )	I (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de QT corto (Ackerman et al <sup>4</sup> )	IIb (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de Marfan (Loeys et al <sup>5</sup> )	Incluido en los criterios diagnósticos	
Síndrome de Loey-Dietz (Arslan-Kirchner et al <sup>6</sup> )	Incluido en los criterios diagnósticos	

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

<sup>a</sup> Es recomendable la lectura detallada de las guías, ya que contienen recomendaciones específicas que deben tenerse en cuenta.

<sup>b</sup> En presencia de bloqueos auriculoventriculares de primer, segundo o tercer grado y/o historia familiar de muerte súbita inesperada.

<sup>c</sup> En casos familiares.

*Barriales-Villa R et al. REC. 2016;69:300–309*

*Ackerman MJ, et al. Europace. 2011;13:1077–109.*

*Priori SG et al. Eur Heart J. 2015;36:2793-2867.*

## Reproducibilidad de arritmias ventriculares en la PE 25-100%

En ocasiones el diagnóstico lo da exclusivamente la genética

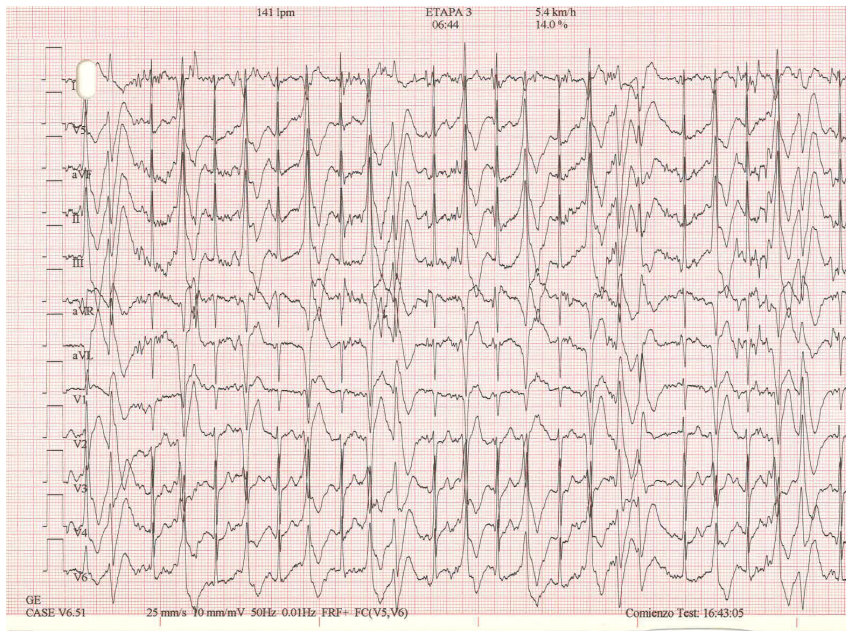
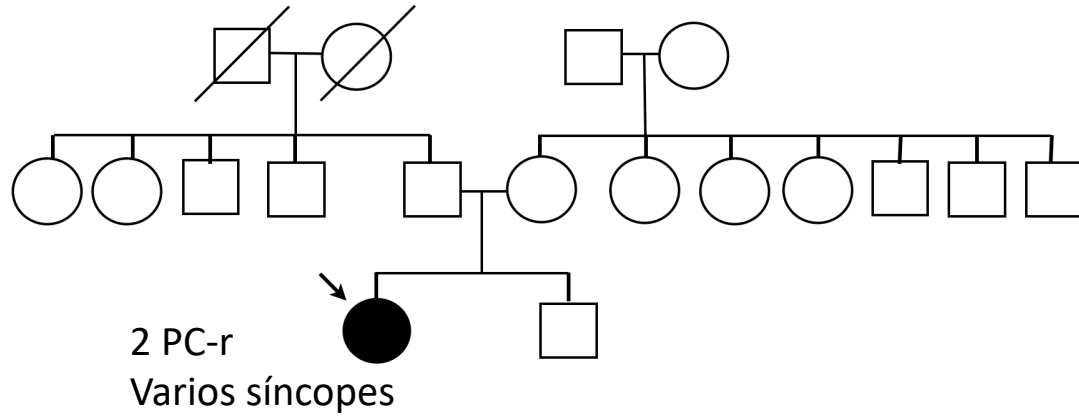
Casos	Sexo	Edad al diagnóstico	Síntoma de presentación	ECG	Retraso diagnóstico (meses)	Ergometría	Holter	Test de epinefrina	Estudio genético	Medio diagnóstico final	Tratamiento
1	M	37	Síncope	PR largo	0	+	TVNS	NR	Negativo	Ergometría	BB
2	V	14	Síncope	Onda U	30	-	TVNS	+	Rianodina	Epinefrina	BB+DAI
3	V	16	Síncope	Onda U	14	-	FV	-	Rianodina	Genética	BB+DAI
4	M	19	Síncope	Normal	2	+	EV	NR	Rianodina	Ergometría	BB
5	M	16	Síncope	Normal	1	+	EV	NR	Negativo	Ergometría	BB
6	V	5	Síncope	Normal	0	NR	TVP	NR	Calsecuestrina	Holter	BB
7	V	1	Síncope	Normal	0	NR	TVP	NR	Calsecuestrina	Holter	BB
8	M	28	MS/PCR	Normal	156	-	NR	-	Rianodina	Genética	BB+DAI
9	M	8	ECG anómalo	EV	6	+	NR	NR	Negativo	Ergometría	BB

BB: bloqueadores beta; DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; EV: extrasístoles ventriculares; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; M: mujer; MS: muerte súbita; NR: no realizado; PCR: parada cardiorrespiratoria; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TVP: taquicardia ventricular polimorfa; V: varón; VI: ventrículo izquierdo.

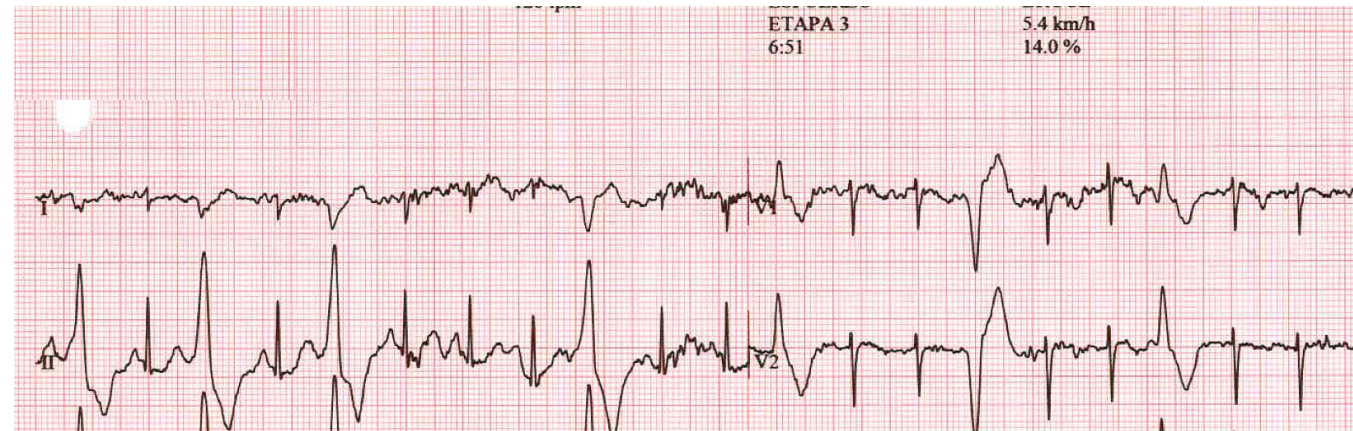
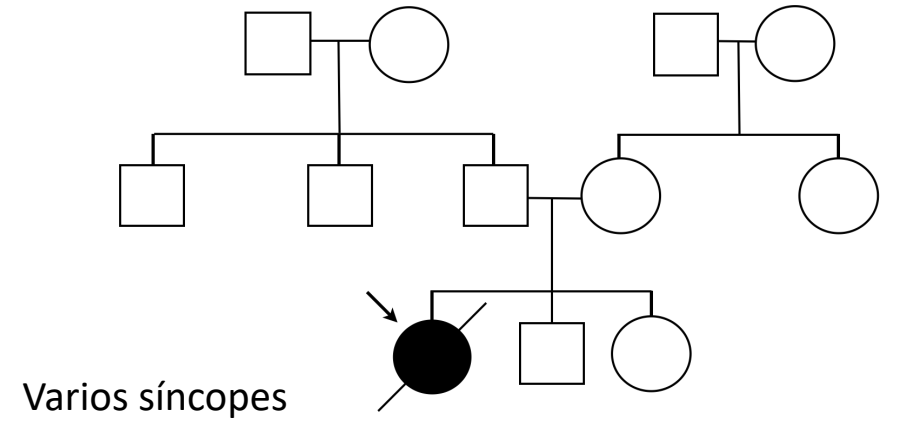
López-Pérez M et al. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(3):225–231

Domingo D et al. *REC* 2015;68(6):544–547

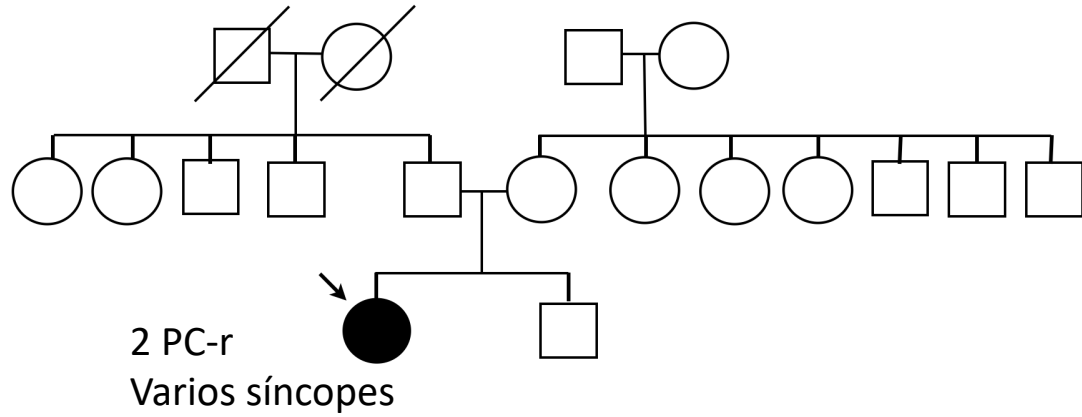
## Mutación de novo en el gen RyR2



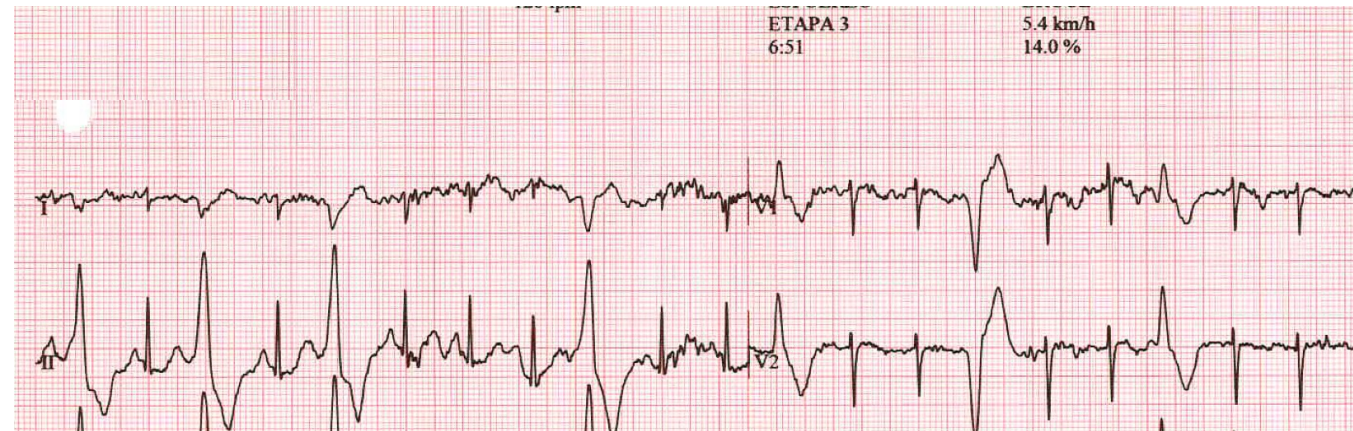
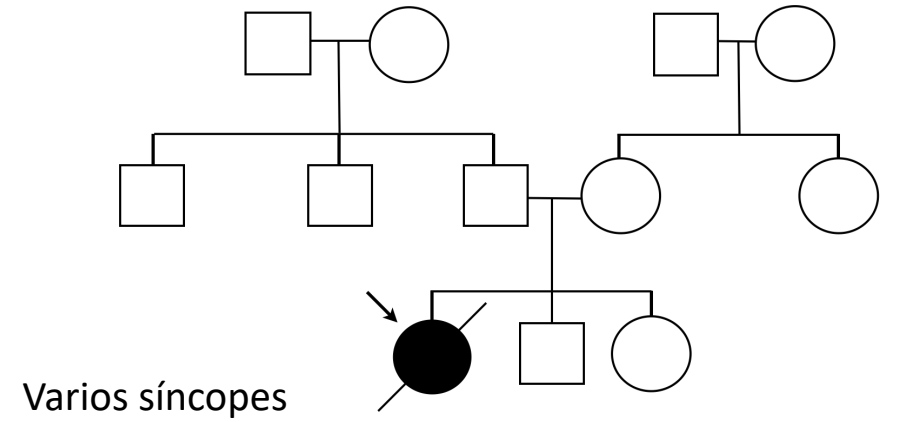
## Mutación de novo en el gen RyR2



## Mutación de novo en el gen RyR2



## Mutación de novo en el gen RyR2





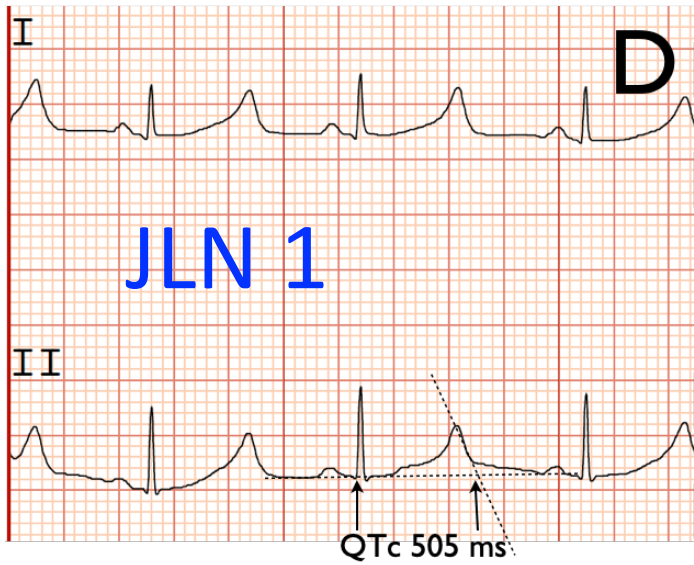
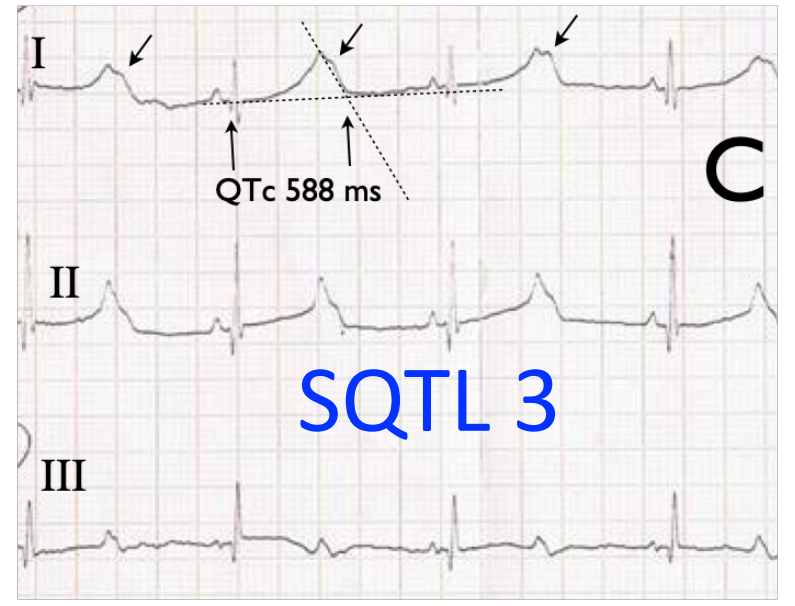
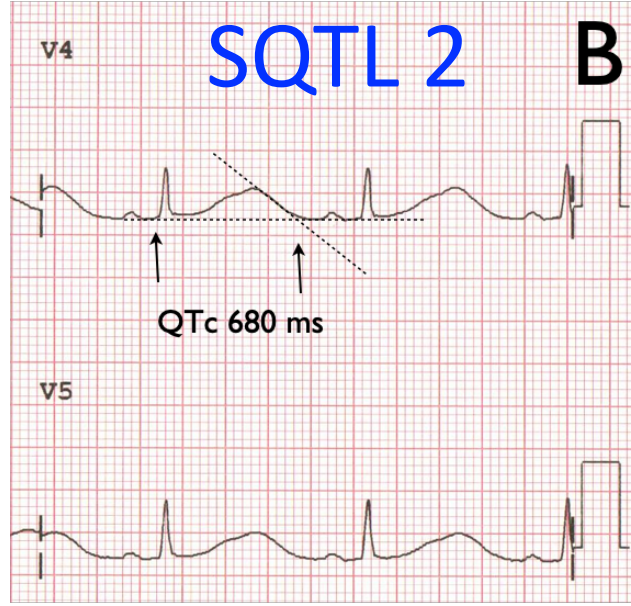
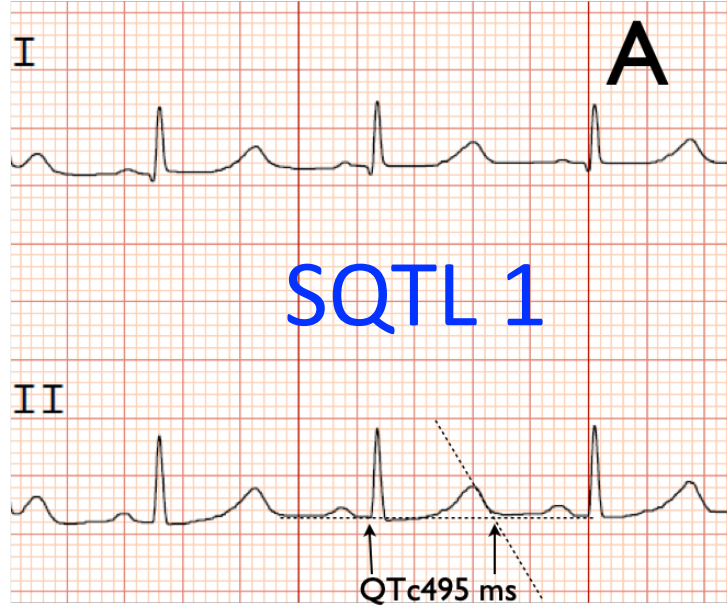
## Manejo

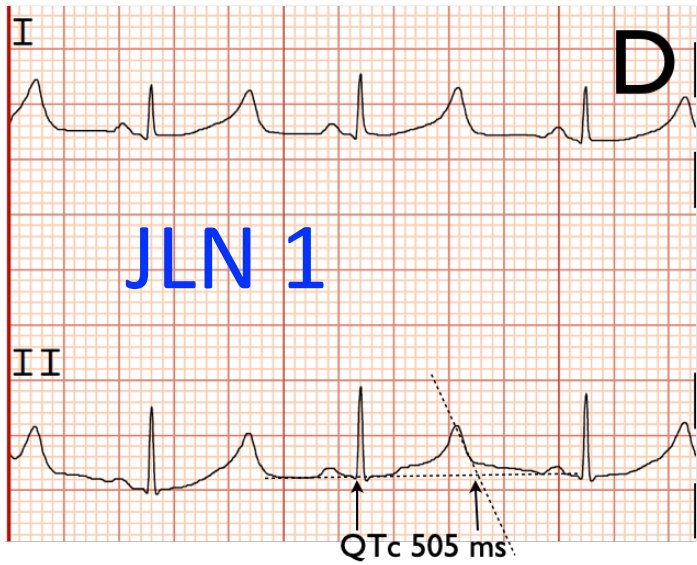
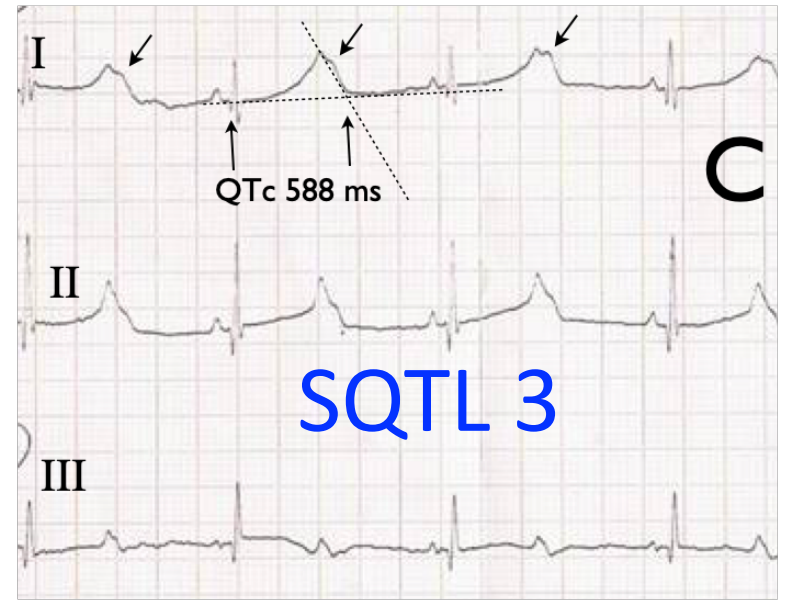
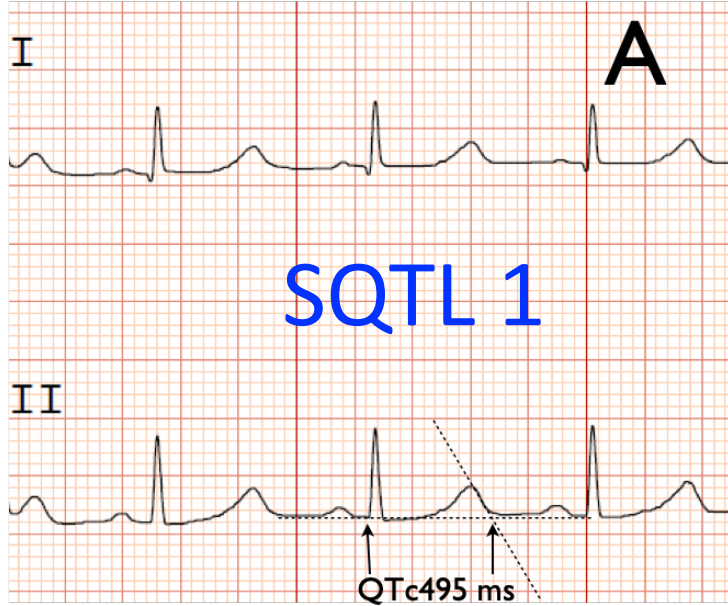
- Listado de fármacos, deporte
- Evitar triggers
- Cuidado puerperio
- Iniciar betabloqueantes
- Tratamientos específicos

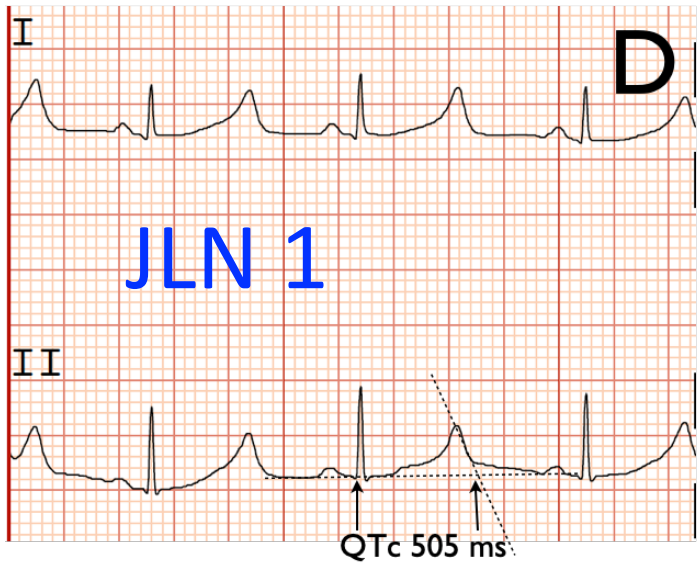
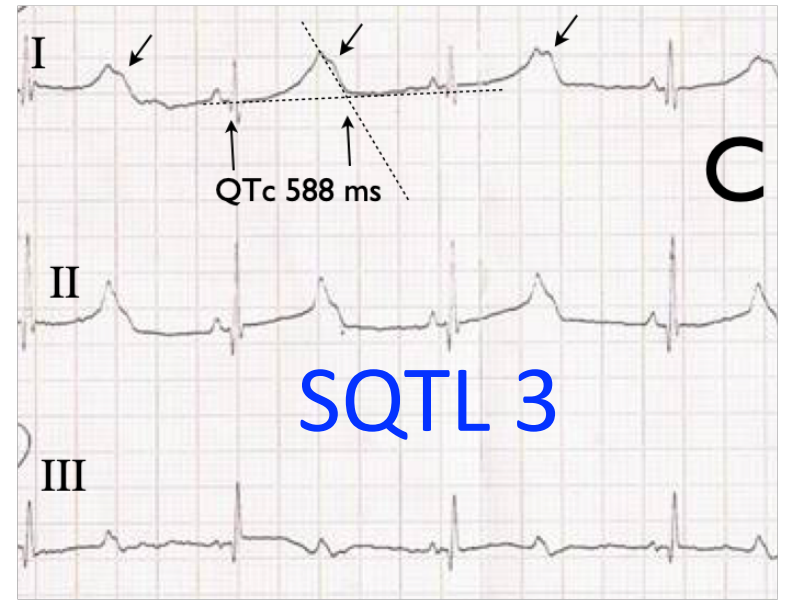
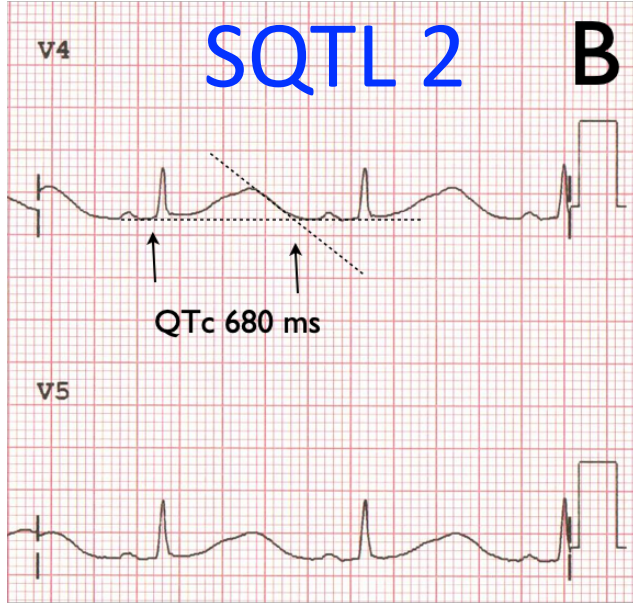
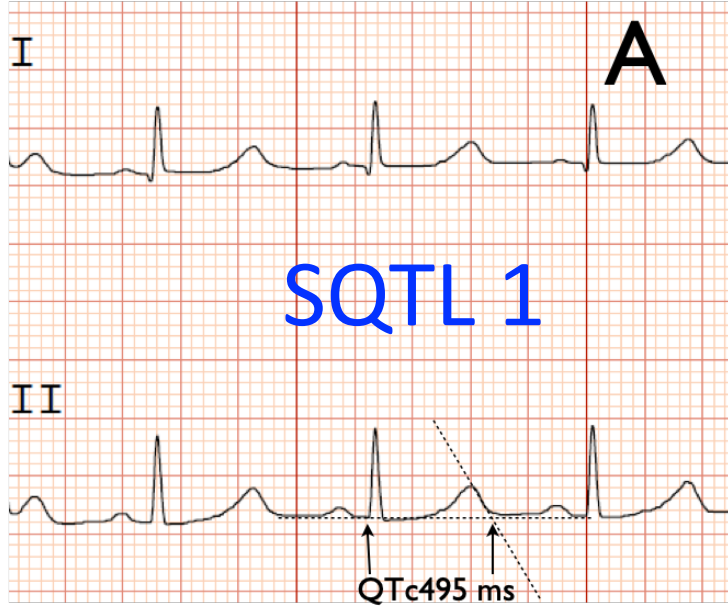
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>			
ICD implantation in addition to beta-blockers should be considered in LQTS patients who experienced syncope and/or VT while receiving an adequate dose of beta-blockers.				<b>IIa</b>	<b>B</b>	439
Left cardiac sympathetic denervation should be considered in patients with symptomatic LQTS when (a) Beta-blockers are either not effective, not tolerated or contraindicated; (b) ICD therapy is contraindicated or refused; (c) Patients on beta-blockers with an ICD experience multiple shocks				<b>IIa</b>	<b>C</b>	440
Sodium channel blockers (mexiletine, flecainide or ranolazine) may be considered as add-on therapy to shorten the QT interval in LQTS3 patients with a QTc > 500 ms.				<b>IIb</b>	<b>C</b>	441–443
Implant of an ICD may be considered in addition to beta-blocker therapy in asymptomatic carriers of a pathogenic mutation in <i>KCNH2</i> or <i>SCN5A</i> when QTc is > 500 ms.				<b>IIb</b>	<b>C</b>	67
The following lifestyle changes are recommended in all patients with a diagnosis of LQTS: (a) Avoidance of QT-prolonging drugs ( <a href="http://www.crediblemeds.org">http://www.crediblemeds.org</a> ). (b) Correction of electrolyte abnormalities (hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia) that may occur during diarrhoea, vomiting or metabolic conditions. (c) Avoidance of genotype-specific triggers for arrhythmias (strenuous swimming, especially in LQTS1, and exposure to loud noises in LQTS2 patients).	<b>I</b>	<b>B</b>	434			
Beta-blockers are recommended in patients with a clinical diagnosis of LQTS.	<b>I</b>	<b>B</b>	435			
ICD implantation with the use of beta-blockers is recommended in LQTS patients with previous cardiac arrest.	<b>I</b>	<b>B</b>	436–438			
Beta-blockers should be considered in carriers of a causative LQTS mutation and normal QT interval.	<b>IIa</b>	<b>B</b>	67			

Priori SG et al. *Eur Heart J.* 2015;36:2793-2867.

Al-Khatib SM et al. *Heart Rhythm.* 2018;15:e190-e252.







**E**

05:18 7.0%

V5 0.30  
V6 0.00

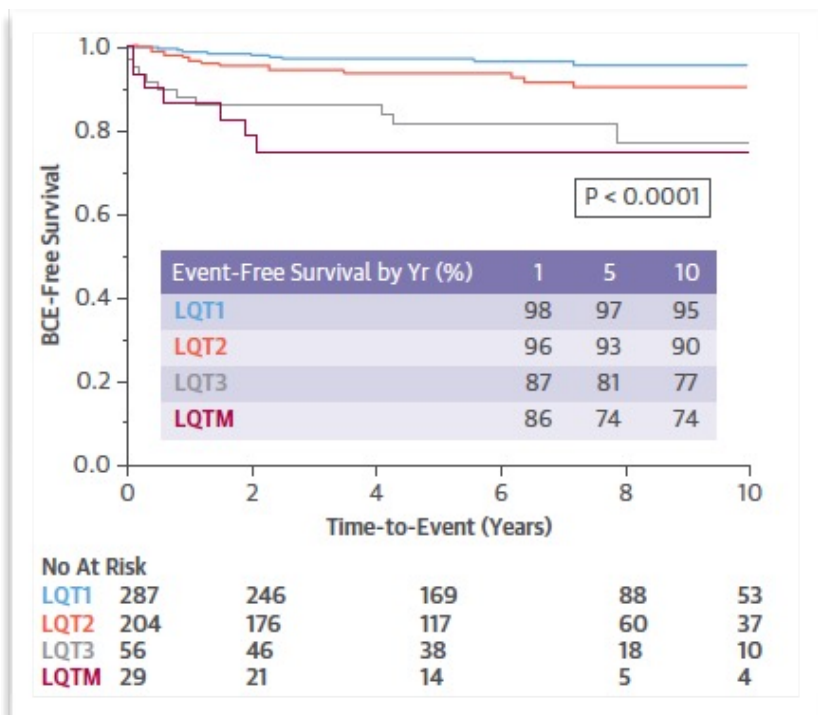
**SQTL 7**

## Tratamiento

- SQTl bb: I si SQTl en ECG y IIa si oculto
- TVCP bb: I si arritmias documentadas y IIa si oculto (portador asintomático, pruebas normales)
  
- SQTl Ic: IIb si SQTl 3 y QTc>500ms
- TVCP Ic: IIa si síncope/arritmias polimórficas bajo bb con contraindicación de DAI

*Priori SG et al. Eur Heart J. 2015;36:2793-2867.*

# Pronóstico



*Rohatgi RK, et al., J Am Coll Cardiol. 2017;70:53-462.*

Tipo SQTL (Gen)	Localización y tipo de mutación
SQTL1 (KCNQ1)	Las mutaciones con <b>efecto dominante-negativo</b> tienen más riesgo de eventos que las mutaciones que provocan haploinsuficiencia. Las mutaciones en regiones <b>transmembrana</b> tienen más riesgo que las del extremo C-terminal.
SQTL 2 (KCNH2)	Las mutaciones localizadas en región transmembrana (del poro o cercana) tienen mayor riesgo de eventos
SQTL3 (SCN5A)	La mutación $\Delta$ KPQ confiere 2.4 veces más riesgo que la D1790G. Las mutaciones en la región del <b>poro</b> conllevan más riesgo de eventos en población japonesa (no en otras etnias).

*Bohnen MS, et al. Physiol Rev. 2017;97:89-134.*  
*Goldenberg I, et al. Am Coll Cardiol 2008;51:2291-2300.*  
*Ruwald MH, et al. Heart Rhythm. 2016;13:122-131.*  
*Shimizu W, et al. J Am Coll Cardiol. 2004;44:117-125.*  
*Barsheshet A, et al. Circulation 2012;125:1988-1996.*  
*Moss AJ, et al. Circulation 2007;115:2481-2489.*  
*Shimizu W, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44:117-125.*  
*Costa J, et al. Heart Rhythm 2012;9:892-898.*

*Platonov PG, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11:e005918.*  
*Kim JA, et al. Heart Rhythm. 2010;7:1797-1805.*  
*Miqdalovich D, et al. Heart Rhythm 2011;8:1537-1543.*  
*Moss AJ, et al. Circulation 2002;105:794-799.*  
*Liu L, et al. Heart Rhythm 2013;10:61-67.*  
*Shimizu W, et al. JAMA Cardiol. 2019 Feb 13*  
*Qureshi SF, et al. Meta Gene 2015;6:26-35.*

La genética no ayuda en el pronóstico o la estratificación de riesgo en general en TVCP pero...

Predictores de eventos fatales y no fatales: síncope o PC, edad al diagnóstico, severidad de la arritmia ventricular y la mediana de la FC ajustada para edad y sexo.

Mutaciones en C-term peor pronóstico pero no mejoraban el modelo

*Lieve KM et al. Submitted 2022*

*Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:748-756*

Las mutaciones en los genes de calmodulina y en calsecuestrina peor pronóstico

*Kotta MC et al. Front Cardiovasc Medicine 2018*

## ESTUDIO GENÉTICO:

- Está indicado en las CF guías (indicación tipo I, IIa o IIb), según la experiencia en cada enfermedad
- Criterio diagnóstico para SQT1, TVCP y SQT2 en las guías ESC vigentes. A veces es la única herramienta que da el diagnóstico que puede permitir el tratamiento que le salvará la vida...
- Permite dar altas a los familiares no portadores y consejo genético/reproductivo a portadores
- En algunos escenarios, puede orientar el pronóstico
- Permite prever la eficacia el tratamiento (más respuesta si SQT1, menos si 3), plantear otras opciones farmacológicas (Ic en SQT3), seleccionar del timing y tipo de dispositivo (DAI, MCP), dar medidas preventivas (evitar fármacos, fiebre, cítricos, alcohol...), control estrecho del embarazo y puerperio (SQT2 y aortopatías), prescripción deportiva segura (TVCP) y estratificar riesgo (adelantar DAI si SQT3 o JLN, corrección precoz en aortopatía)....



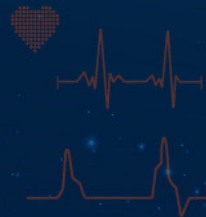


Con el apoyo de:

- La Fundació La Marató de TV3 (736/C/2020 )
- ISCIII “Una forma de hacer Europa” PI1801582 y PI2101282
- Memorial Nacho Barberá
- CIBERCV

## Liderando el conocimiento del mañana

Cardio**Advanced**Forum



0.989321

