

2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–1678.
3. Patel R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores for stroke prediction in patients with cancer and atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:2182–2186.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.

5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2018.06.008>

0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar basada en el estudio genético y familiar



Classification of Pulmonary Arterial Hypertension by Genetic and Familial Testing

Sr. Editor:

La hipertensión pulmonar se define por una presión media en la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una forma caracterizada por una presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (≥ 3 UW) que sin tratamiento conlleva mal pronóstico por insuficiencia del ventrículo derecho¹. Entre sus etiologías, se incluyen la idiopática (HAPI), la hereditaria (HAPH), la inducida por fármacos o toxinas y la relacionada con otras causas como las cardiopatías congénitas (HAPC). Se denomina HAPH cuando se demuestra un patrón familiar o una mutación patogénica; el gen *BMPR2* es el relacionado con más frecuencia, hasta en el 75% de los casos de HAPH y el 25% de los de HAPI^{1–3}. Las mutaciones en este gen también podrían favorecer la aparición de HAP en algunas cardiopatías congénitas⁴.

Se realizó estudio genético y familiar de 8 casos de HAP seguidos en nuestro centro entre 2013 y 2016. Nuestro objetivo es analizar si sus resultados permitirían reclasificar a los pacientes. Se estudió mediante ultrasecuenciación masiva a los casos índice con un panel de 16 genes relacionados (*ACVRL1*, *BMPR1B*, *BMPR2*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *FOXF1*, *GDF2*, *KCNA5*, *KCNK3*, *NOTCH3*, *RASA1*, *SMAD1*, *SMAD4*, *SMAD9* y *TOPBP1*). Se consideraron patogénicas las variantes que se encontraban en una frecuencia alélica $< 0,01\%$ en bases de datos públicas y que cumplían los criterios de patogenicidad establecidos⁵. Se realizaron árboles familiares y se ofreció cribado clínico y genético a los familiares de primer y segundo grado.

Las características de los pacientes y del estudio genético y familiar se detallan en la [tabla](#). De los 8 casos índice estudiados, el estudio familiar permitió identificar 2 casos de HAPH al encontrarse antecedentes familiares de HAP. El estudio genético encontró variantes patogénicas o probablemente patogénicas relacionadas con HAP en 4 casos: 1 de HAPH, 2 de HAPI y 1 de HAPC (reclasificadas las últimas 3 como HAPH). Solo se detectaron mutaciones en el gen *BMPR2*, todas previamente descritas.

Se realizó el cribado genético de 14 familiares de los pacientes con mutación identificada, cuyo resultado fue 1 mujer portadora afectada y 4 varones portadores sanos ([tabla](#)).

Las mutaciones identificadas fueron: a) caso 1: mujer, 36 años, clasificada como HAPH por haberse identificado a familiares de

segundo grado con HAP; se encontró la mutación *p.Cys34Phe* previamente descrita en otra serie española⁶, lo que confirmaría su cosegregación; b) caso 2: varón, 10 años, con una comunicación interauricular pequeña y HAPC grave desproporcionada para el tamaño del defecto; se detectó la mutación *p.Arg491Trp*, y se interpretó como HAP de doble etiología: cardiopatía congénita interauricular, falleció durante la cirugía correctora y posiblemente estaba afectada de HAP; no se pudo estudiar la rama materna porque no residía en España ([figura](#)); c) caso 3: mujer, 41 años, diagnosticada de HAPI, con una fístula arteriovenosa pulmonar < 1 cm, sin otros hallazgos típicos de telangiectasia hemorrágica hereditaria; el gasto cardiaco se encontraba muy reducido, lo que indicaba que este hallazgo no tenía significación clínica; se detectó la mutación *p.Trp13** en *BMPR2*, y no se encontró ninguna en los genes relacionados con la telangiectasia hemorrágica hereditaria, por lo que se reclasificó como HAPH; su padre no era portador, y no se pudo analizar su presencia en la rama materna ([figura](#)); d) caso 6: mujer, 12 años, con HAPI, en la que se detectó la mutación *p.Asn442Thrfs*32*, y se reclasificó como HAPH ([figura](#)).

Nuestros resultados son congruentes con lo publicado, y reflejan que el gen *BMPR2* es el que se relaciona con HAP más frecuentemente, aunque se ha asociado con su aparición hasta 21 genes². La penetrancia es mayor en mujeres y a menudo con inicio tras el parto debido a factores hormonales (casos 3 y 7) ([tabla](#))^{1–3}. Además, se ha visto que la respuesta vasodilatadora es más frecuente en la HAPI⁶ (casos 5 y 7) ([tabla](#)).

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología indica la realización de estudio genético de los casos de HAPI, HAPH, telangiectasia hemorrágica hereditaria y enfermedad pulmonar venooclusiva^{1,2}. No se considera su uso en la HAPC, aunque evidencia reciente muestra su utilidad en este contexto⁴. En nuestra serie, se incluyó a 2 pacientes con HAPC, y en 1 caso se detectó una mutación patogénica en *BMPR2*, lo que podría indicar su utilidad en este subgrupo, especialmente cuando la HAP es desproporcionada para el grado del defecto o cuando la HAP aparece tras repararlo.

Como conclusión, nuestros resultados muestran que el estudio genético y familiar en la HAP permite identificar las formas hereditarias, clasifica correctamente los diferentes tipos, incluidos los pacientes con HAPC con pequeños defectos. Aporta ventajas no solo en el tratamiento, sino también a la hora de ofrecer consejo genético a las familias, con la posibilidad de evitar la transmisión de la enfermedad a la descendencia, por lo que creemos que se debería considerar en la práctica clínica habitual.

Tabla
Características de los pacientes

Caso índice	Sexo	Edad al inicio (años)	Tipo de HAP inicial	Tipo de HAP final	Otros hallazgos	Test vasodilatador	PAPm (mmHg)	RVP (UW)	Gen	Variante detectada	Descripción previa de la variante	Familiares			
												Portador		Con HAP	
												V	M	V	M
1	M	36	Hereditaria	Hereditaria	-	Negativo	52	9,4	BMPR2	p.Cys34Phe	Probablemente patogénica	2	0	0	3
2	V	10	Asociada con cardiopatía congénita	Asociada con cardiopatía congénita y hereditaria	CIA ostium secundum pequeña	Negativo	58	12	BMPR2	p.Arg491Trp	Patogénica	0	0	0	0
3	M	41	Idiopática	Hereditaria	Fístula arteriovenosa pulmonar < 1 cm Posparto	Negativo	59	28,5	BMPR2	p.Trp13*	Probablemente patogénica	0	0	0	0
4	M	35	Asociada con cardiopatía congénita	Asociada con cardiopatía congénita	CIA seno venoso superior amplia	Negativo	48	6,9	-	-	-	-	-	0	0
5	M	34	Idiopática	Idiopática	-	Positivo	40	-	-	-	-	-	-	0	0
6	M	12	Idiopática	Hereditaria	-	Negativo	55	10,2	BMPR2	p.Asn442Thrfs*32	Patogénica	2	0	0	1
7	M	39	Idiopática	Idiopática	Posparto	Positivo	37	12,2	-	-	-	-	-	0	0
8	M	65	Hereditaria	Hereditaria		Negativo	49	9,3	-	-	-	-	-	0	1

CIA: comunicación interauricular; HAP: hipertensión arterial pulmonar; M: mujer; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; V: varón.

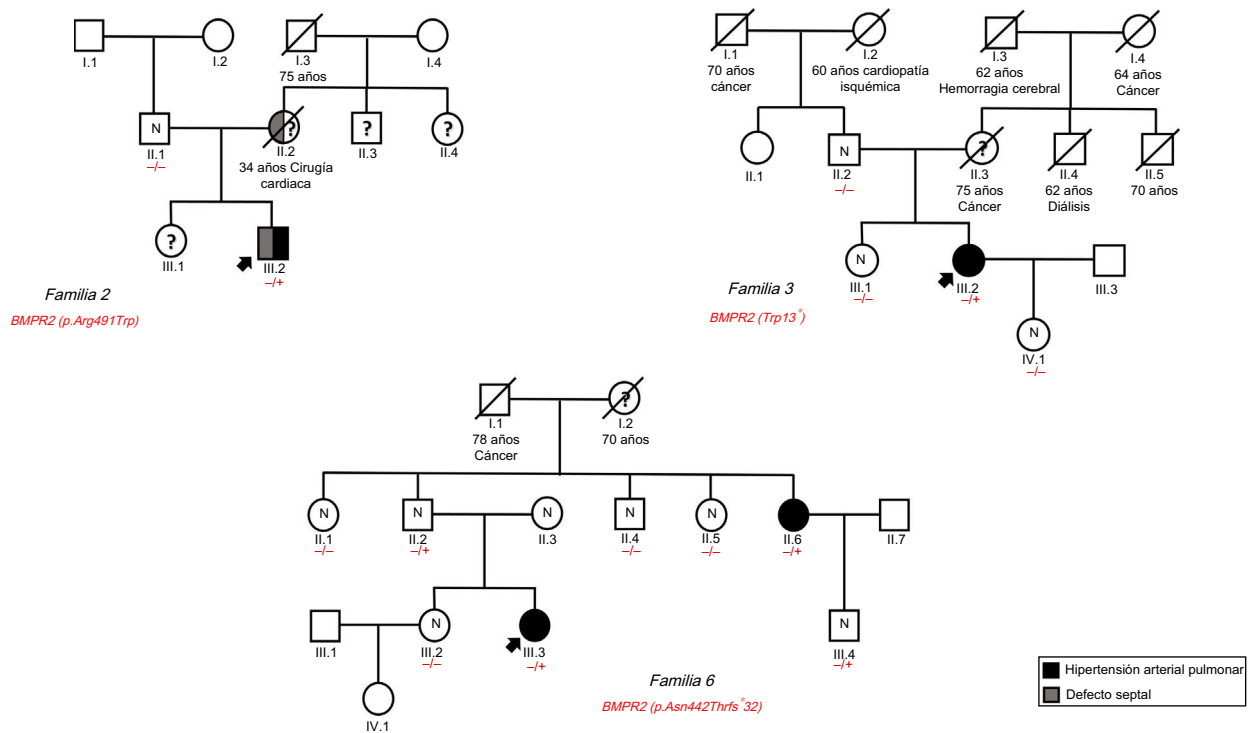


Figura. Árboles genealógicos de los casos índice reclasificados. Círculo: mujer; Cuadrado: varón; Diagonal: fallecido; Flecha: probando; N: no afectado; Negro/gris: afectado; +: portador; -: no portador; ?: fenotipo desconocido.

FINANCIACIÓN

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, CB16/11/00425. Parcialmente financiado por beca no condicionada de Actelion Pharmaceuticals.

José M. Larrañaga-Moreira^a, Pedro J. Marcos-Rodríguez^b, Isabel Otero-González^b, María J. Paniagua-Martín^a, María G. Crespo-Leiro^a y Roberto Barriales-Villa^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^bServicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

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

On-line el 23 de julio de 2018

BIBLIOGRAFÍA

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
- García-Rivas G, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, et al. A systematic review of genetic mutations in pulmonary arterial hypertension. *BMC Med Genet*. 2017;18:82.
- Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D13-D21.
- Liu D, Liu Q-Q, Guan LH, et al. BMPR2 mutation is a potential predisposing genetic risk factor for congenital heart disease associated pulmonary vascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;211:132-136.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-424.
- Navas P, Tenorio J, Quezada CA, et al. Molecular Analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1011-1019.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2018.06.012>

0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utilización de sacubitrilo-valsartán en Cataluña

A Drug Utilization Study of Sacubitril/Valsartan in Catalonia

Sr. Editor:

El sacubitrilo-valsartán, indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, se está comercializando en España desde octubre de 2016. Es el

primer medicamento disponible con mecanismo compuesto de inhibición del receptor de la angiotensina II y de la neprilisina y demostrada superioridad respecto a enalapril en una variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca¹. El principal problema de seguridad es la hipotensión¹.

El estudio que evalúa la eficacia y la seguridad de sacubitrilo-valsartán tiene estrictos criterios de inclusión y exclusión, por lo que la extrapolación a la práctica clínica de los resultados,

