

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Análisis coste-efectividad del diagnóstico genético en la
miocardiopatía arritmogénica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eduardo Zatarain Nicolás

Directores

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz
Raquel Yotti Álvarez
Pedro Luis Sánchez Fernández

Madrid 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Tesis Doctoral

**"ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL
DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA
MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA"**

Eduardo Zatarain Nicolás

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Tesis Doctoral

**"ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL
DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA
MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA"**

Eduardo Zatarain Nicolás

Madrid, 2017



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

 Comunidad de Madrid

Don Francisco Fernández-Avilés Díaz, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid, Don Pedro Luis Sánchez Fernández, Profesor Titular de Cardiología de la Universidad de Salamanca y Doña Raquel Yotti Álvarez, Profesora Asociada de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN

Que Don Eduardo Zatarain Nicolás, licenciado en Medicina por la Universidad de Valladolid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Análisis coste-efectividad del diagnóstico genético en la miocardiopatía arritmogénica” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 28 de febrero de 2017.

Prof. Dr. F. J. Fernández-Avilés Díaz

Prof. Dra. R. Yotti Álvarez

Prof. Dr. P. L. Sánchez Fernández

Agradecimientos

Muchas personas han colaborado directa o indirectamente en este trabajo. A todas ellas, incluso a los que no saben que lo han hecho, muchas gracias.

A Paco, a Pedro y a Raquel, gracias por haberlo hecho posible.

A Javier, por estar ahí cuando más se necesita.

A María Eugenia, Enrique, Ricardo, Ana, Teresa, Irene, Sofía, Paula, María, Jorge, Víctor, Samuel, Andrea, Irene, Raquel, Fernando, Felipe, Alberto, María Ángeles, Esther, Hugo, Ana, Reyes y a Elena por vuestros ánimos, consejos, generosidad, apoyo y compañerismo. También a todos los compañeros del servicio, de algún modo.

A Eduardo, por estar en el germen de todo esto. A Pepa, Lucía y Sandra.

A Ana, por saber siempre qué hacer.

A Rei y Tere. Hasta en esto me habéis enseñado y ayudado.

A los muchos amigos que siempre están ahí, habéis hecho un gran soporte. A Laura, Leti, Marina, Marta, Elena, Asun, Jorge, Borja, Oli, Carlos, Carlos, Fer, Chuki y los maravillosos consortes y niños que ya son uno más entre nosotros. A Peli, Fon, Pelota, Carmelo, Carmelo, Escriba, Diego, Álex, Lucas, Mari, Casti, Natalia, Marta, Elsa, Elena, Puchi, Chus, Patri, Elia, Vera, Leyre, que sois la válvula principal de escape, los hombros en los que siempre lloro y el origen de las sonrisas que siempre sacáis de mí. A mis vecinos de la cueva Carlos, Sori, Adriana y Rodrigo. A Roge, María, Vinagre y Ana. A Álvaro, Lucía, Miguel y Carla. A Cris, Nacho, Manuel, Espe, Jesús, Mateo, Jaime y Merce. A Mieres, Rober, Alvarín, Rubi, Chuso y el resto de amigos de León.

A Mariló, mi profesora. A Mai y a Juancho.

A la familia Bajo. A la familia Grañeras. A la familia Zatarain Nicolás Flores Cañibano, sin vosotros no sería nada de lo que soy.

A Raquel, mi compañera de toda la vida, sobre todo a ella. Es capaz de perdonarme por hacer la tesis y seguir queriéndome. A Huguichi, el mayor empujón de este trabajo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
SUMMARY	5
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS HEREDITARIAS	11
1.2. GENÉTICA EN LAS CARDIOPATÍAS FAMILIARES	15
1.2.1. Historia clínica familiar	15
1.2.2. Conceptos generales de genética clínica.....	16
1.2.3. Técnicas de secuenciación	25
1.2.4. Papel de los estudios genéticos en las cardiopatías hereditarias.....	26
1.3. MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA	29
1.3.1. Definición y epidemiología	29
1.3.2. Visión histórica de la enfermedad	30
1.3.3. Características anatomopatológicas.....	33
1.3.4. Bases moleculares y teorías patogénicas	36
1.3.5. Bases genéticas	44
1.3.6. Manifestaciones clínicas	53
1.3.7. Diagnóstico.....	61
1.3.8. Tratamiento y seguimiento	75
1.3.9. Consejo genético.....	83
1.4. ORGANIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES	84
1.4.1. Centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud.....	84
1.4.2. Justificación de la designación de CSUR para miocardiopatías familiares.....	85
1.4.3. Organización del CSUR de cardiopatías familiares.....	86
1.5. ANÁLISIS ECONÓMICOS EN CIENCIAS DE LA SALUD	93
1.5.1. Conceptos fundamentales de los análisis económicos en salud.....	93
1.5.2. Análisis económicos en cardiopatías familiares	97
2. HIPÓTESIS	101
3. OBJETIVOS	103
3.1. PRIMARIO	103

3.2.	SECUNDARIOS	103
	 4. PACIENTES Y MÉTODOS	 105
4.1.	DISEÑO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	105
4.2.	SELECCIÓN DE POBLACIONES DE ESTUDIO	105
4.3.	REVISIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	108
4.3.1.	Datos clínicos	108
4.3.2.	Exploraciones y pruebas complementarias	110
4.4.	GENÉTICA	114
4.4.1.	Indicaciones de estudio genético	114
4.4.2.	Técnicas de secuenciación	115
4.4.3.	Interpretación de los resultados genéticos	115
4.5.	DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA	118
4.5.1.	Patrón de afectación ventricular	118
4.5.2.	Recuento de los criterios diagnósticos revisados	119
4.6.	ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD	120
4.6.1.	Diseño del análisis	120
4.6.2.	Cálculo de costes	121
4.6.3.	Cálculo de efectividad. Definición de beneficios y áreas de beneficio (ADB)	126
4.6.4.	Cálculo de la razón incremental de coste-efectividad	127
4.6.5.	Cálculo de la razón de coste-efectividad familiar	130
4.7.	ESTADÍSTICA	131
4.7.1.	Estadística descriptiva y comparación de grupos	131
4.7.2.	Análisis de predictores de mutación causal	132
4.7.3.	Análisis de predictores de la relación coste-efectividad en las familias	133
	 5. RESULTADOS	 135
5.1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS ÍNDICE	137
5.2.	ESTUDIO GENÉTICO	141
5.2.1.	Estudio de la relación genotipo-fenotipo	150
5.2.2.	Rendimiento del diagnóstico genético y predictores de mutación causal	152
5.3.	ESTUDIO FAMILIAR	158
5.3.1.	Descripción del estudio familiar	158
5.3.2.	Características clínicas de los familiares	161
5.4.	ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD	166
5.4.1.	Beneficios del diagnóstico genético	166
5.4.2.	Costes del diagnóstico genético	168
5.4.3.	Estimación del ahorro en el estudio y seguimiento	168
5.4.4.	Cálculo de la razón incremental de coste-efectividad	170
5.4.5.	Plano coste-efectividad familiar y umbral de aceptación de pago	172
5.4.6.	Predictores de razón incremental de coste-efectividad en cada familia	173
5.4.7.	Razón incremental de coste-efectividad en las familias	

de los casos índice con diagnóstico definitivo	178
5.4.8. Umbral de coste del análisis genético en el caso índice	186
6. DISCUSIÓN	187
6.1. ANÁLISIS ECONÓMICO DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA	188
6.1.1. Razón incremental de coste-efectividad	189
6.1.2. Variaciones de la razón incremental del coste-efectividad.....	191
6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS ÍNDICE.....	202
6.2.1. Características demográficas y raciales de los casos índice.....	202
6.2.2. Presentación clínica	204
6.2.3. Fenotipo de los casos índice	205
6.3. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS ÍNDICE.....	206
6.3.1. Rendimiento diagnóstico del estudio genético y sus variables predictoras	209
6.3.2. Mutaciones causales de miocardiopatía arritmogénica.....	212
6.3.3. Variantes genéticas no relacionadas con miocardiopatía aritmogénica.....	216
6.4. ESTUDIO FAMILIAR	217
6.5. LIMITACIONES	220
6.6. APLICACIÓN CLÍNICA.....	221
7. CONCLUSIONES	225
8. BIBLIOGRAFÍA	227
9. ANEXO.....	263

ABREVIATURAS

AA: Antagonistas de la aldosterona	DSP: Desmoplaquina
ADN: Acido desoxirribonucleico	E: Efectividad
ARAI: Antagonistas del receptor de aldosterona tipo II	ECG: Electrocardiograma
ARN: Acido ribonucleico.	EEF: Estudio electrofisiológico
BAV: Bloqueo aurículoventricular	EPS: Electrocardiograma promediado de señal
BB: Betabloqueantes	EV: Extrasistolia ventricular
BCRD: Bloqueo completo de rama derecha	FA: Fibrilación auricular
BEM: Biopsia endomiocárdica	FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
BOCM: Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid	HBPM: Heparina de bajo peso molecular
BRD: Bloqueo de rama derecha	HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón
BRI: Bloqueo de rama izquierda	IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
BRIES: Bloqueo de rama izquierda con eje superior	IM: Insuficiencia mitral
BRIEI: Bloqueo de rama izquierda con eje inferior	MA: Miocardiopatía arritmogénica
C: Coste	JUP: Placoglobina
CDR: Criterios diagnósticos revisados	MAVD: Miocardiopatía arritmogénica con afectación aislada de ventrículo derecho.
CF: Clase funcional	MAVI: Miocardiopatía arritmogénica con afectación de ventrículo izquierdo predominante
CIV: Comunicación interventricular	MAVID: Miocardiopatía arritmogénica con afectación biventricular
CSUR: Centros y servicios de referencia	MD: Miocardiopatía dilatada
CTTNA3: Alfa T- catenina 3	MH: Miocardiopatía hipertrófica
DAI: desfibrilador automático implantable	MHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
DD: Diagnóstico definitivo	MNC: Miocardiopatía no
DES: Desmina	
DSC2: Desmocolina 2	
DSG2: Desmogleína 2	

ABREVIATURAS

compactada	TSVD: Tracto de salida de
MR: Miocardiopatía restrictiva	ventrículo derecho
PCF: programa de cardiopatías familiares	TV: Taquicardia ventricular
PEL: Paraesternal eje largo	TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida
PKP2: Placofilina	TVS: Taquicardia ventricular sostenida
PLN: Fosfolamban	TVPC: Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
QRS: Complejo QRS del electrocardiograma	U: Unidad
RICE: Razón incremental de coste-efectividad	VD: Ventrículo derecho
RM: Resonancia magnética	VI: Ventrículo izquierdo
RTG: Realce tardío de gadolinio	VPN: Valor predictivo negativo
RYR2: Rianodina 2	VPP: Valor predictivo positivo
SAM: Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (siglas en inglés)	VSI: Variantes de significado incierto
SIV: Septo interventricular	VTD: volumen telediastólico
SIFCO: Sistema de fondos de cohesión	
SB: Síndrome de Brugada	
SNP: Polimorfismos de nucleótido único	
SNS: Sistema Nacional de Salud	
SQTL: Síndrome de QT largo	
SQTC: Síndrome de QT corto	
T: Tesla	
TAD: tiempo de activación distal del QRS	
TC-MD: Tomografía computerizada multidetector.	
TGFβ3: Factor de crecimiento transformador de tumores	
TMEM43: Proteína transmembrana	

RESUMEN

La miocardiopatía arritmogénica (MA) es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por la aparición de arritmias ventriculares que se pueden manifestar como muerte súbita y que frecuentemente debuta en la adolescencia y juventud. La sustitución de miocardio por tejido fibroadiposo es la base de su patogenia y su etiología frecuentemente es genética, principalmente por mutaciones en genes que codifican las proteínas desmosómicas de las uniones intercelulares. Esta infiltración fibroadiposa puede afectar predominantemente al ventrículo derecho con o sin afectación izquierda o puede afectar predominantemente al ventrículo izquierdo, en cuyo caso el diagnóstico diferencial puede ser más complicado.

Hasta en un 70% de los casos se trata de una enfermedad que afecta a varios miembros de una misma familia, con un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que ante el diagnóstico de un caso índice se recomienda el estudio de todos los familiares de primer grado. Sin embargo, el diagnóstico familiar basado exclusivamente en estudios de fenotipo se ve dificultado por fenómenos de penetrancia incompleta, expresividad variable y expresividad dependiente de la edad, lo que implica que en muchos casos el seguimiento de los familiares en riesgo de padecer la enfermedad se deba prolongar casi de por vida.

El estudio genético permite identificar la mutación responsable de la enfermedad cada vez con mayor frecuencia. En las familias con mutación identificada, los no portadores de mutación pueden evitar seguimiento indefinido y tener la certeza de que no transmitirán la enfermedad a su descendencia. Los portadores pueden beneficiarse de consejo genético, reproductivo, profesional y adoptar hábitos de vida que eviten un desarrollo más precoz y severo de la enfermedad. Además, en algunos casos con fenotipo arrítmico en la llamada "fase oculta" de la enfermedad, el diagnóstico molecular permite un tratamiento más precoz y evitar eventos graves producidos por las arritmias ventriculares.

La estrategia de estudio genético familiar en la MA está recomendada en documentos de consenso internacionales ya que ha demostrado ser coste-eficaz en otras patologías como la miocardiopatía hipertrófica o el síndrome de QT largo. Sin embargo, no hay en la literatura análisis económicos que hayan

puesto de manifiesto la rentabilidad de esta estrategia en la MA.

Hipótesis: El diagnóstico genético de casos índice con MA y su utilización para el estudio familiar en cascada es coste-efectivo.

Objetivos: El objetivo primario de este trabajo es demostrar que el estudio genético en casos de MA es coste-efectivo para el estudio y seguimiento de los familiares. Además, se abordan los siguientes objetivos secundarios: 1) explorar cómo varía el análisis de coste-efectividad modificando variables clínicas o económicas, 2) identificar los principales predictores de coste-efectividad en las familias, 3) calcular el rendimiento diagnóstico del análisis genético e identificar sus determinantes y 4) describir las características clínicas y genéticas de una cohorte de enfermos con MA y sus familiares.

Métodos: Se estudió una cohorte de 41 casos consecutivos no relacionados con diagnóstico de MA que habían sido genotipados entre Octubre 2011 y Julio 2015 y a 110 familiares de dichos pacientes registrados en la base de datos del Centro de Referencia Nacional (CSUR) de miocardiopatías familiares del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se recogieron retrospectivamente todos los datos clínicos, genéticos y demográficos presentes en las historias clínicas, y se realizó una revisión de todas las pruebas de imagen de forma ciega a la información genética. Se realizó un análisis de coste-efectividad de la estrategia genética para el estudio y seguimiento familiar utilizando las unidades monetarias en euros (€) para calcular el incremento de coste y como unidades de efectividad el número de sujetos beneficiados o el número de áreas de beneficio que obtuvieron dichos sujetos con la información del diagnóstico genético. Se expresó la razón de coste-efectividad en €/paciente beneficiado (PB) o en €/áreas de beneficio (ADB).

Resultados: El diagnóstico genético utilizado como estrategia de estudio familiar en la MA supuso un gasto de 422€ por PB ó de 222€ por ADB. La razón incremental de coste-efectividad está estrechamente ligada a la probabilidad de encontrar una mutación causal en el estudio genético y ésta aumenta significativamente cuando se seleccionan familias cuyo caso índice tiene un fenotipo claro de MA. El número de criterios diagnósticos mayores que cumple el caso índice es el principal predictor de encontrar una mutación patogénica. Además, cumplir criterios diagnósticos mayores permite predecir

que la familia va a tener mejor razón incremental de coste-efectividad, al igual que la presencia de familiares en edad pediátrica. Por otro lado, estudios de simulación demuestran que la estrategia de diagnóstico genético supondría ahorro neto si el coste del genotipado del caso índice fuera inferior a 1.074€ o se incorporasen pruebas electrocardiográficas al seguimiento de los familiares en riesgo de padecer la enfermedad.

Conclusión: En la miocardiopatía arritmogénica el diagnóstico genético y estudio en cascada de familiares es una estrategia coste-efectiva, especialmente en pacientes con diagnóstico fenotípico definitivo. El abaratamiento progresivo de los estudios genéticos implica que a corto plazo esta estrategia supondrá un ahorro neto.

SUMMARY

Arrhythmogenic cardiomyopathy (AC) is a disease of the heart muscle characterized by the appearance of ventricular arrhythmias that can manifest as sudden death and that frequently debuts during adolescence and youth. The replacement of myocardium by fibroadipose tissue is the basis of its pathogenesis and its etiology is often genetic, mainly by mutations in genes coding for desmosomal proteins of the intercellular junctions. This infiltration may predominantly affect the right ventricle with or without left ventricular involvement or may predominantly affect the left ventricle, then differential diagnosis may be more complicated.

In 70% of all cases, it affects several relatives in the same family, with an autosomal dominant inheritance pattern, so that after the diagnosis of an index case, the study of all relatives of first grade should be ruled-out. However, family diagnosis based exclusively on phenotype studies is hampered by phenomena of incomplete penetrance, variable expressiveness and age-dependent penetrance, which means that in many cases of family members at risk the follow-up is nearly long-life.

The genetic study allows to identify the mutation responsible for the disease with increasing frequency. In families with an identified mutation, non-mutation carriers can avoid clinical work-up and follow-up and be certain that they will not transmit the disease to their offspring. Carriers may benefit from genetic, reproductive, and professional advice and adopt lifestyles that prevent earlier and more severe disease development. In addition, in some cases with

an arrhythmic phenotype in the so-called "concealed phase" of the disease, molecular diagnosis allows earlier treatment and avoidance of severe events caused by ventricular arrhythmias.

The familial genetic screening strategy in AC is recommended in international consensus documents as it has proven to be cost-effective in other pathologies such as hypertrophic cardiomyopathy or long QT syndrome. However, there are no economic analyzes in the literature that have demonstrated the profitability of this strategy in the AC.

Hypothesis: The genetic diagnosis of index cases with AC and its use for the prognostic genetic familial screening is cost-effective.

Objectives: The primary objective of this study is to demonstrate that the genetic study in cases of AC is cost-effective for the familial screening and follow-up. In addition, the following secondary objectives are addressed: 1) exploring how this cost-effectiveness analysis varies by modifying clinical or economic variables, 2) identifying the main cost-effectiveness predictors in families, 3) calculating diagnostic performance of genetic analysis, and identify their determinants and 4) describe the clinical and genetic characteristics of a cohort of patients with MA and their relatives.

Methods: A cohort of 41 consecutive probands of AC that had been genotyped between October 2011 and July 2015 and 110 relatives of these patients registered in the National Reference Center (CSUR) database of inherited cardiomyopathies from University Hospital Gregorio Marañón. All clinical, genetic and demographic data present in the clinical records were retrospectively collected, and all imaging explorations were reviewed blindly for genetic information. A cost-effectiveness analysis of the genetic strategy for familial screening and follow-up was carried out using the monetary units in Euros (€) to calculate the costs increase and as units of effectiveness the number of beneficiaries from genetic test information or the number of benefit areas obtained by those subjects with the information of the genetic result. The cost-effectiveness ratio was expressed in € per patient benefit (PB) or in € per benefit areas (BA).

Results: The genetic diagnosis used for familial screening in the AC during the study period involved an expenditure of €422 per PB or €222 per BA. This incremental cost-effectiveness ratio is closely determined by the probability of finding a causal mutation in the genetic test and this is

significantly increased when families whose index case has a clear AC phenotype are selected. The number of revised major diagnostic criteria matched by the proband is the main predictor of finding a pathogenic mutation. In addition, meeting higher number of diagnostic criteria allows predicting that the family will have a better incremental cost-effectiveness ratio, so does the presence of pediatric relatives at risk in the family. On the other hand, simulation studies show that the genetic diagnosis strategy would entail a net saving if the cost of the genotyping of the index case was less than € 1,074 or electrocardiographic tests were incorporated to follow the relatives at risk of suffering from the disease.

Conclusion: In the arrhythmogenic cardiomyopathy genetic diagnosis and family cascade study is a cost-effective strategy, especially in patients with definitive phenotypic diagnosis. The progressive price reduction of genetic studies implies that in the short term this strategy will mean a net saving.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiacas están a la cabeza de las listas de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados con la insuficiencia cardiaca, la cardiopatía isquémica y las arritmias, que actualmente afectan a millones de personas. El aumento en la expectativa de vida en los países desarrollados y en vías de desarrollo, los hábitos dietéticos, el estilo de vida y el consumo de tóxicos, en especial el tabaco, están generando un aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular. Además, la mejoría en los tratamientos ha supuesto una reducción de la mortalidad en las cardiopatías agudas que genera un efecto acumulativo de pacientes con cardiopatías crónicas. Por ello, estos tres grandes grupos sindrómicos acaparan la mayoría de los esfuerzos y recursos que los sistemas sanitarios destinan para paliar el impacto de las enfermedades cardiovasculares.

No obstante, en las últimas dos décadas tras el desarrollo y estandarización de tratamientos muy efectivos para las grandes patologías mencionadas (terapias de reperfusión en la cardiopatía isquémica, desarrollo farmacológico y mecánico en la insuficiencia cardiaca, métodos y técnicas de ablación, de navegación y mapeo electrofisiológico en las arritmias) junto con el desarrollo tecnológico aplicado al diagnóstico (gran desarrollo de las pruebas de imagen y su aplicación al estudio del corazón, desarrollo de la genética y secuenciación del genoma humano), se está generando un campo muy amplio en el diagnóstico diferencial cardiológico que está rebasando el nivel sindrómico para llegar a un nivel nosológico. Entre estas entidades cardiacas ha emergido un grupo de cardiopatías hereditarias, cada vez mejor definidas y conocidas, que previamente estaban infradiagnosticadas y que frecuentemente eran englobadas utilizando la denominación "idiopático", términos vagos como "fibrilación ventricular primaria", "muerte súbita" o "muerte arrítmica", o diagnósticos etiológicos erróneos como "miocardiopatía hipertensiva" o "cor pulmonale". Entre estas patologías, actualmente distinguimos entidades como la miocardiopatía dilatada familiar, la enfermedad de Fabry, la miocardiopatía

hipertrófica, el síndrome de Brugada o la miocardiopatía arritmogénica, entre otras, y conocemos mejor sus bases fisiopatológicas, su historia natural específica y la forma de diagnosticarlas. Todo ello permite un tratamiento específico y más precoz que también redundará en una mejoría de la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. Estas enfermedades van calando entre las sociedades científicas y asociaciones de médicos que cada vez entienden mejor la importancia de unificar criterios, estandarizar tratamientos y divulgar el conocimiento sobre ellas, ya que aunque no alcanzan los rangos de prevalencia de los grandes grupos sindrómicos cardiológicos, en conjunto afectan a un gran número de enfermos, en su mayoría jóvenes, y se asocian a un elevado riesgo de muerte súbita. En este esfuerzo, es importante no perder de vista el marco económico en el que nos encontramos, con una gran crisis económica mundial y una necesidad creciente de encarecer la sanidad debido al coste no sólo de las terapias sino también de las pruebas diagnósticas, más sofisticadas y dependientes de tecnología. Por eso en muchos países desarrollados los análisis económicos sobre las intervenciones sanitarias de diagnóstico, despistaje o tratamiento se realizan sistemáticamente ya que permiten tomar decisiones importantes a la hora de administrar unos recursos económicos, siempre finitos, de forma óptima con el objetivo final de aportar el mayor beneficio a la salud de los ciudadanos.

A lo largo de este capítulo se revisarán conceptos generales de cardiopatías hereditarias, análisis económicos en salud y gestión de grupos de trabajo superespecializados, centrándonos en la miocardiopatía arritmogénica como ejemplo de enfermedad cardiológica hereditaria considerada "rara" pero no tan infrecuente. En esta enfermedad está disponible el diagnóstico genético para el cribado familiar en el ámbito clínico pero hasta el momento no se habían realizado análisis económicos específicos que hayan evaluado su coste-efectividad.

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS HEREDITARIAS

Las cardiopatías hereditarias son un grupo heterogéneo de patologías que afectan al corazón en su estructura o función y que tienen como denominador común la presencia de mutaciones genéticas que codifican proteínas alteradas en las células cardiacas. Por norma general, las patologías producidas por mutaciones que afectan a la estructura del cardiomiocito y conllevan alteraciones morfológicas cardiacas se denominan miocardiopatías. Aquellas mutaciones que provocan alteraciones en proteínas generalmente de los canales iónicos o que con su disfunción alteran la homeostasis celular produciendo cambios en las propiedades electrofisiológicas cardiacas que se traducen clínicamente en forma de arritmias o trastornos de la conducción, se denominan canalopatías.

Se incluyen también en el grupo heterogéneo de las cardiopatías familiares algunas enfermedades hereditarias que afectan a la raíz de la aorta como son el síndrome de Marfan, de Loeys-Dietz o los Aneurismas de la Aorta Torácica hereditarios (aortopatías no sindrómicas).

Centrándonos en la clasificación de las miocardiopatías, ésta continúa sin estar totalmente acotada. Clásicamente, el concepto englobaba todas las patologías que afectan al músculo cardiaco sin causa identificable, es decir excluyendo las valvulopatías, la cardiopatía isquémica, las cardiopatías congénitas o las arritmias. Debido a ello, las principales miocardiopatías se han clasificado en base a las características morfológicas de los ventrículos (hipertrófica, displasia, no compactada...) pero mezclándose con conceptos fisiológicos o funcionales (arritmogénica, restrictiva...). Esta clasificación basada en el fenotipo ha producido un importante solapamiento en el diagnóstico de muchas miocardiopatías, como puede ocurrir en el caso de un paciente con miocardiopatía hipertrófica (MH) que puede clasificarse como una miocardiopatía restrictiva (MR) si se presenta con espesores miocárdicos poco llamativos y tiene fisiología restrictiva del llenado ventricular o en el caso de un paciente que sufra una miocardiopatía arritmogénica (MA) con afectación izquierda y dilatación ventricular clasificada como miocardiopatía

dilatada (MD) familiar. Conforme se ha ido avanzando en el diagnóstico de las diferentes entidades, especialmente con el avance de las técnicas de imagen y del diagnóstico molecular, la caracterización de cada una de las miocardiopatías está más clara. Sin embargo, continúa habiendo un importante problema práctico de clasificación ya que en muchos de los casos la etiología de la cardiopatía continúa siendo desconocida y la aproximación clínica al diagnóstico suele partir desde la sintomatología y los signos en las pruebas básicas. Esto explica cómo algunas sociedades científicas como la Sociedad Europea de Cardiología continúan recomendando la clasificación morfológica y clínica a la que añaden además una división dicotómica para todos los tipos de miocardiopatía en cuanto a si tienen un origen familiar (y por tanto con base genética) o no (**Figura 1.1**). Continúa siendo confuso clasificar algunas entidades dentro de un tipo de miocardiopatías, por ejemplo la enfermedad de Fabry, atendiendo exclusivamente a su presentación morfológica se podría clasificar como una MH, pero no lo es porque tiene unas bases moleculares, etiología, curso clínico, pronóstico y tratamiento específicos. La otra clasificación más importante en la actualidad, la propuesta por la Asociación Americana del Corazón, resuelve este punto al separar las miocardiopatías en primarias (afectan sólo o predominantemente al corazón) y secundarias (enfermedades sistémicas conocidas que afectan al músculo cardiaco). Así, continuando con el ejemplo anterior, la enfermedad de Fabry que tiene afectación sistémica (renal, neurológica...) causada por un déficit enzimático y acúmulo celular lisosomal de productos glucídicos, se incluiría en el grupo de las miocardiopatías secundarias y nunca dentro de la miocardiopatía hipertrófica. Las principales diferencias entre ambas clasificaciones se esquematizan en la **Figura 1.1**.

Como se muestra en la **Figura 1.1** las principales miocardiopatías son: Miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía arritmogénica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía no compactada. Las principales canalopatías son: Síndrome de QT largo (SQTL), síndrome de Brugada, síndrome de QT corto y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Las principales aortopatías son: síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, aortopatía asociada a la valvulopatía aórtica bicúspide y aneurismas de la aorta torácica hereditarios.

En cuanto a la definición, tampoco los principales documentos de

consenso actuales coinciden plenamente, pero están de acuerdo en que el conocimiento genético molecular arrojará luz en el futuro para precisar más en la clasificación y eso ayudará al diagnóstico y aproximación del cardiólogo clínico. Los dos documentos existentes tienen una antigüedad notable y comienzan a presentar cierto desfase respecto a los avances en esta materia.

El documento americano¹⁴ data de 2006 y defiende una definición de miocardiopatía en la que los cambios estructurales en los canales iónicos alteran de alguna manera la célula miocárdica de forma física y por tanto incluye a las canalopatías en la clasificación. Sin embargo el documento Europeo¹⁵ no reconoce las canalopatías dentro de la definición y clasificación de miocardiopatías. Desde 2006 no había un nuevo documento de consenso para la definición de las canalopatías y es en 2013 cuando las sociedades americana y europea de arritmias publican un documento que actualiza las definiciones y clasificación de las canalopatías, incluyendo además importantes novedades respecto al diagnóstico genético molecular, tanto en la utilidad para el estudio familiar como en algunos casos en el tratamiento¹⁶.

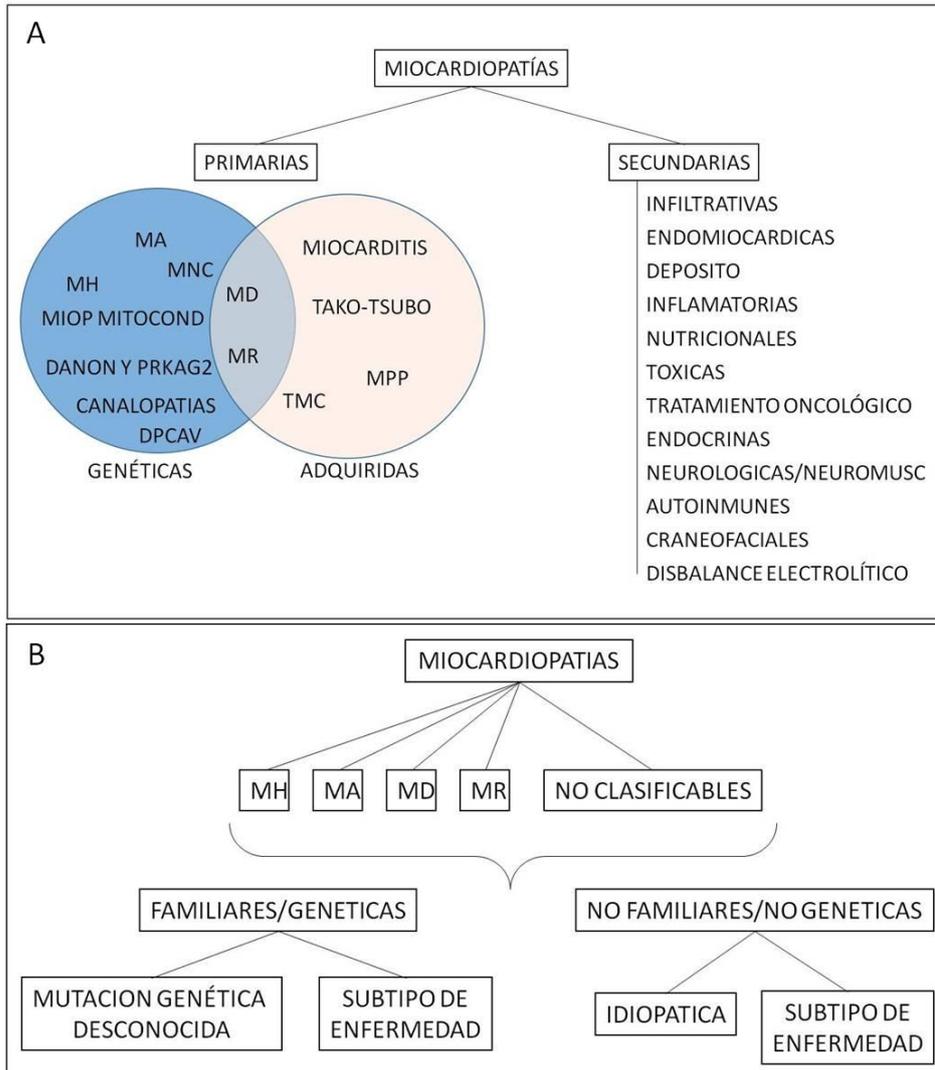


Figura 1.1: Clasificación de las miocardiopatías. A. Esquema de la clasificación de las miocardiopatías propuesta en 2006 por la American Heart Association. B. Muestra el esquema propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para la clasificación de las miocardiopatías. El esquema americano incluye canalopatías y fundamenta la clasificación en la etiología primaria (enfermedades del miocardio) o secundaria (enfermedades que afectan al miocardio como parte de su expresión clínica). La clasificación Europea se centra principalmente en el origen genético-familiar o no de la enfermedad miocárdica. Adaptado de Maron et al. 2006 y de Elliot et al. 2008. DPCAV: Defecto progresivo de la conducción aurículoventricular; MA: Miocardiopatía arritmogénica; MD: Miocardiopatía dilatada; MH: Miocardiopatía hipertrófica; MPP: Miocardiopatía periparto; MR: Miocardiopatía Restrictiva; TMC: Taquimiocardiopatía.

1.2. GENÉTICA EN LAS CARDIOPATÍAS FAMILIARES

1.2.1. HISTORIA CLÍNICA FAMILIAR

La aproximación al paciente y la familia con una enfermedad hereditaria pasa, en primer lugar por la realización de la historia clínica que recoja detalladamente la historia familiar. Este es el primer paso para saber si un carácter es heredable. En las familias, no todos los caracteres son heredables y diferenciar entre un rasgo familiar y un carácter hereditario es importante. Así, por ejemplo, la obesidad frecuentemente es un rasgo familiar que en muy pocas ocasiones se debe a una causa genética y, por tanto, no es un carácter heredable¹⁷. La forma de realizar la historia clínica familiar debe incorporar todos los datos posibles referentes a patología cardiovascular, así como a patología no cardiovascular, ya que algunas cardiopatías hereditarias pueden formar parte de enfermedades con afectación sistémica (p.ej. enfermedad de Fabry), y algunos síntomas sin aparente origen cardiovascular como la sordera o las convulsiones son frecuentes en algunas canalopatías (p.ej. QT largo).

El interrogatorio del paciente puede ser complejo y hay que evitar que el paciente sienta una sensación de intrusismo en su vida privada, explicando la importancia que puede tener la historia familiar para su propio caso o el de sus familiares cercanos. En este sentido, hay que insistir siempre en el carácter confidencial de la información, que es una constante en la genética clínica. Además, para facilitar el interrogatorio, es útil el envío de cuestionarios o cartas que centren al paciente en el tema y le hagan reflexionar o consultar sobre antecedentes familiares para posteriormente realizar la historia familiar¹⁸. Hay que remarcar, que la historia familiar no es un listado estático de enfermedades, diagnósticos y muertes en relación con un paciente, sino que es dinámica, cambia con la incorporación de información referida por otros familiares, por los resultados de los estudios, o por otros factores, y es común a toda la familia, no sólo al paciente.

La historia familiar se materializa en la creación de un árbol familiar o pedigrí. Se trata de la representación esquemática de la familia, en la que se incorpora la situación vital de sus miembros, la posible afectación por la

enfermedad familiar, el estatus genético de los individuos, las relaciones genéticas, familiares y afectivas de los miembros, los datos de filiación de los individuos y toda la información relativa a la familia o a sus miembros que pueda repercutir en el diagnóstico, seguimiento o pronóstico de la enfermedad familiar. El árbol familiar debe incorporar al menos la información de 3 generaciones con sus familiares de primer y segundo grado pero cuanto más extenso sea mejor, ya que se obtendrá más información¹⁹. La visión esquemática del árbol genealógico es fundamental para la identificación de los patrones de herencia, sobre todo en las enfermedades con un patrón recesivo o en las enfermedades con penetrancia incompleta, penetrancia dependiente de la edad o expresividad variable, en las que muchos individuos pueden no estar clínicamente afectados o tener una afectación tan leve que estén asintomáticos y sea difícil encontrar casos afectados en la familia. La incorporación de información conforme se realiza el estudio de los familiares y se les realiza la historia familiar le confiere un carácter dinámico al pedigrí. Además, es complicado que la historia familiar pueda realizarse correctamente en la entrevista médica²⁰, en este caso con el cardiólogo, fundamentalmente por cuestiones de tiempo. La enfermería especializada en cardiopatías familiares tiene un papel central en la obtención de pedigrís completos y su actualización, y es además un elemento cohesionador de enorme relevancia que facilita la participación multidisciplinar del resto de especialistas involucrados en la atención a la familia (cardiólogos, pediatras, genetistas...). La posibilidad de almacenamiento electrónico del pedigrí facilita el dinamismo y la accesibilidad del mismo, haciendo más sencilla la actualización por los distintos profesionales¹⁹.

1.2.2. CONCEPTOS GENERALES DE GENÉTICA CLÍNICA

Para poder entender la genética de las miocardiopatías hay que repasar algunos conceptos clásicos de la genética celular y molecular. A continuación se revisan de forma concisa los principales conceptos, desde la propia estructura del ADN, los tipos de mutaciones hasta los patrones de herencia.

Genética celular

Cromosoma

El material genético que se encuentra en el núcleo celular está formado por miles de millones de nucleótidos que se organizan en una doble hebra de ácido desoxirribonucleico o ADN. La doble hebra de ADN se organiza entorno a estructuras proteicas llamadas histonas, que plegándose sobre ellas y a su vez sobre sí mismas forman los nucleosomas. Los nucleosomas forman una espiral dando lugar a las fibras de cromatina que finalmente conforman una estructura superior denominada cromosoma. Los cromosomas por tanto, son el resultado del plegamiento y condensación del ADN. En las células eucariotas somáticas hay un número de cromosomas, llamado número diploide ($2n$). En el caso de las células humanas, este número es 46 conformado por 22 cromosomas (autosomas o cromosomas no sexuales) homólogos que contienen la información genética de cada progenitor y por dos cromosomas homólogos sexuales (X e Y). El número haploide (n) representa el número de cromosomas de cada morfología, 23 en el caso de las células humanas. Cada autosoma se denomina con un número consecutivo del 1 al 22 y los cromosomas sexuales que se denominan X e Y. En los humanos, todas las células tienen un cromosoma X que proviene del gameto femenino y pueden tener un cromosoma X (homólogos completos) o Y (homólogos parciales) proveniente del gameto masculino que determina el sexo del individuo (masculino en caso de que sea Y).

Cada cromosoma está formado por dos brazos, uno denominado brazo corto (simbolizado en la nomenclatura por una "p" y situado por consenso en la parte superior al representarlos gráficamente) y otro denominado brazo largo (simbolizado por una "q"). La estructura que divide al cromosoma en su brazo corto y su brazo largo se denomina centrómero.

Cromátida

Es cada copia de un cromosoma en el momento de la división celular. El material genético ha de copiarse antes de la división celular para que la célula hija tenga una copia completa del ADN. Por tanto, una vez replicado el ADN completo de la célula hay un nuevo "cromosoma" idéntico al original. Cada uno de ellos se denomina cromátida y ambas cromátidas hermanas se unen en el centrómero, formando un cromosoma con forma de aspa. Durante la división celular, las cromátidas hermanas se separan, pasando un número

completo de cromosomas a la célula hija. En función del tipo de división celular, la célula hija tendrá un número diploide de cromosomas (en la mitosis) o un número haploide de cromosomas (en la meiosis). A estas últimas células con número haploide se les denomina gametos.

Transcripción del ADN

El mecanismo celular por el cual el ADN se transcribe a ácido ribonucleico (ARN) se denomina transcripción. La transcripción ocurre en el núcleo celular. Es un proceso necesario para la expresión genética que permite que la información contenida en el ADN salga del núcleo y se traduzca para formar productos proteicos, ya en el citosol celular. La transcripción de ADN a ARNm va seguida de una serie de procesos de postranscripción entre los que se encuentra el proceso de corte y empalme ("*splicing*" en inglés). El transcrito primario de ADN en ARN incluye exones e intrones, pero los intrones no se traducen en proteínas por lo que hay que eliminarlos. Mediante este proceso de corte y empalme se elimina el ARN correspondiente al transcrito intrónico. En la regulación de este proceso están implicadas principalmente las primeras y las últimas bases intrónicas que limitan con los exones, por lo que las alteraciones en estas bases van a dar lugar a mutaciones con alta probabilidad de afectar al proceso normal de corte y empalme y por añadidura, a la producción de un producto proteico normal.

Traducción del ADN

Es el proceso por el cual el ARN transcrito en el núcleo se transforma en compuestos proteicos, respetando la información contenida en el ADN. El ARN mensajero que ha salido del núcleo se une en el citosol a los ribosomas. Estas enzimas transforman la información contenida en cada 3 bases nitrogenadas (codón) en un aminoácido. Las combinaciones de secuencias de bases que forman el codón son más que el número de aminoácidos, por lo que varios codones pueden traducirse en un mismo aminoácido. Además, hay codones que finalizan la traducción cuando son encontrados por el ribosoma y se denominan codones de terminación.

Dogma central de la biología

El proceso de la expresión génica tiene un sentido lineal que se estableció como el "dogma central de la biología molecular" en 1970 por Crick²¹ y que consiste en que la transcripción del ADN en ARN y la traducción de éste en un producto proteico es una traducción lineal, en el sentido de que la

información del ADN se transforma en una proteína que realizará una función. A expensas de algunas excepciones (retrovirus, priones o ribozimas) esta transmisión de información tiene esta única dirección (ADN>ARN>proteína) y asegura que la información genética en forma de ADN pase a la descendencia, que tendrá las mismas proteínas y por tanto mantendrá la funcionalidad.

Genética molecular

Gen

Un gen es un segmento de ADN que codifica la información para la formación de una unidad proteica. Está formado por varias regiones con diferentes funciones. La región promotora no codifica información para la formación de proteínas y su función es regular la transcripción del gen. En la región de transcripción se encuentran exones e intrones, además de regiones reguladoras de terminación. Los exones contienen la parte codificante que dará lugar a la traducción a aminoácidos. Los intrones aunque se transcriben no se traducen a proteínas y tienen un papel importante en los procesos de corte y empalme del ARN que darán lugar a diferentes secuencias para traducción a partir de un mismo gen. No hay que confundir gen con carácter mendeliano, ya que no todos los genes producen un carácter específico a nivel de fenotipo.

Genoma

Conjunto del ADN de un ser vivo en el que se encuentran todos sus genes. El genoma humano está codificado por aproximadamente 3200 millones de pares de bases que conforman unos 20.000 genes. Cada uno de estos genes codifica la información para un promedio de 3 proteínas. El genoma se puede dividir en genoma nuclear y genoma mitocondrial, formado por una pequeña cantidad de ADN presente en las mitocondrias y que codifica 37 genes. Dentro del genoma nuclear el 70% es ADN extragénico (no forma parte de los genes). Del 30% de genoma nuclear sólo la tercera parte es ADN codificante (10%). El "Proyecto Genoma Humano" consistió en secuenciar todas las bases nitrogenadas del ADN humano de tal forma que se pueda localizar cualquier secuencia. La secuenciación completa se presentó públicamente como finalizada en Abril de 2003. (www.genome.gov).

Exoma

Es el conjunto de exones de los genes de un organismo. Los exones son

la región codificante que se traduce directamente en proteínas y que representa aproximadamente el 10% de todo el genoma nuclear, por lo que disminuye considerablemente el tamaño. Es en las regiones codificantes donde se encontrarán la mayoría de las mutaciones con carácter patológico que puedan alterar la estructura de una proteína.

Variante genética

La información genética contenida en el ADN de cada individuo es única. Cada variación en los genes que da lugar a la expresión de caracteres diferentes y su combinación nos hace seres únicos. Dentro de las secuencias genéticas puede haber variaciones (cambios) que no necesariamente van a producir una alteración en el producto proteico o una alteración en la expresión de un carácter. A cualquier variación en la secuencia habitual genética se le denomina variante. Estas variaciones, en el contexto de la genética de poblaciones, pueden ser variaciones frecuentemente encontradas en la población y se denominan polimorfismos o SNP (del inglés "*single nucleotide polymorphisms*").

Mutación

Una mutación es una variante poco frecuente en la población general (presente en menos del 1%, en términos de genética de poblaciones). Además se le suele atribuir un carácter patológico al término, de tal forma que se suele denominar mutación a aquellas variantes genéticas poco frecuentes que además determinan la aparición de un carácter patológico en los individuos que la portan.

Variantes de significado incierto

Son mutaciones (en cuanto a que son variantes genéticas poco frecuentes) en las que no se conoce con certeza su implicación en la traducción del producto proteico o si da lugar a la expresión de un carácter patológico en sus portadores.

Tipos de mutaciones

Las recomendaciones sobre nomenclatura pueden consultarse en <http://varnomen.hgvs.org>.

(a) Mutaciones puntuales (Missense)

Consiste en el cambio de una única base nitrogenada que da lugar a un codón diferente y por tanto a la sustitución de un aminoácido por otro distinto en la proteína. La nomenclatura actual describe el cambio del nucleótido en el

ADN codificante con el prefijo "g" (de gen) seguida de "punto" y la posición en la que se encuentra la base afectada. A continuación se expresa el cambio de aminoácido ocurrido separado por el símbolo ">" (p.ej.: g.27A>C que representaría el cambio de nucleótido Adenina de la posición 27 por Citosina). De forma análoga, el cambio de aminoácido en la proteína se expresa con el prefijo "p" (de proteína) seguida de "punto" y el cambio de aminoácido indicando el original, la posición y el sustituto (p.ej. p.Arg9Leu que representaría el cambio de la Arginina por Leucina presente en el residuo 9 de la proteína).

(b) Mutaciones "sin sentido" (Nonsense)

Se trata de mutaciones de una base nitrogenada que dan lugar a la formación de un codón de terminación y por tanto la proteína queda truncada en el aminoácido correspondiente. La nomenclatura es análoga a las mutaciones puntuales pero el aminoácido no traducido en el que se trunca la proteína se representa con el símbolo "*" (Ej. p.Leu9*).

(c) Deleciones

Son mutaciones en las que desaparecen uno o más pares de bases. Estrictamente, se denominan deleciones cuando desaparece uno o varios codones dando lugar a la desaparición de uno o más aminoácidos de la proteína. Las deleciones de un número de bases no múltiplo de tres producen mutaciones de cambio en el marco de lectura (ver más adelante). La nomenclatura describe la delección de los nucleótidos poniendo una "c" seguida de "punto", la posición del aminoácido donde ocurre la delección, abreviatura "del", y los nucleótidos delecionados (Ej. c.230delAAG). A nivel proteico se nombra con una "p" seguida de "punto", los aminoácidos delecionados separados por guión bajo que marcan la posición del aminoácido o aminoácidos que desaparecen y la abreviatura de delección "del" (siguiendo el ejemplo: p. Leu76_Arg77del). También puede ocurrir que la delección afecte a una gran cantidad de ADN produciendo una gran delección. Algunas de ellas pueden ser visibles a nivel cromosómico. A nivel génico, las grandes deleciones involucran varios exones y se expresan con el prefijo "del" seguido de "ex" y los exones perdidos (Ej: del ex9-24 que expresa la pérdida de los exones comprendidos desde el 9 al 24, ambos incluidos).

(d) Inserciones

Son mutaciones en las que se insertan uno o más pares de bases. De

forma análoga a las deleciones, las mutaciones en las que se insertan un número de nucleótidos no múltiplo de tres generan mutaciones de cambio en el marco de lectura. Por tanto, la inserción de un número de bases múltiplo de tres producirá la inserción de uno o varios aminoácidos en la secuencia normal proteica. La nomenclatura es análoga cambiando la abreviatura "del" por "ins" e indicando el aminoácido o aminoácidos que se insertan nuevos (Utilizando el ejemplo anterior c.230_231insAAG; p. Lys76_Arg77insLys).

(e) **Mutaciones con cambio en el marco de lectura (Frameship)**

Son mutaciones producidas por la inserción o deleción de un número de bases no múltiplo de 3 y que cambia la pauta de lectura dando lugar a una secuencia distinta de aminoácidos hasta que se llega al codón de terminación, generalmente de forma anticipada dando lugar a una proteína, además de distinta en su segmento terminal, trunca. Si tenemos por ejemplo la secuencia “CCA CTT GAC CGA” y se produce una inserción de 2 citosinas "CC" en la posición de la guanina "G", del tercer codón, se producirá un cambio en el marco de lectura y los codones siguientes darán lugar a una secuencia diferente de aminoácidos: “CCA CTT GCC ACC GA”. El cuarto codón "CGA" original ahora es "ACC" y así sucesivamente. La nomenclatura de estas mutaciones se expresará por un sufijo "p" seguida de "punto", el aminoácido original, la posición que ocupa, el cambio de aminoácido en dicha posición (a partir del cual cambia la pauta de lectura), las letras "fs" como abreviatura de frameship seguidas la abreviatura "Ter" de terminal y la nueva posición del codón de terminación (Ej: c.1368delA; p.Lys456TrpfsTer3).

(f) **Mutaciones intrónicas (splice)**

Las mutaciones en las bases intrónicas flanqueantes del exón pueden producir variaciones en los procesos de corte y empalme (“*splice*”) que pueden dar lugar a diferentes consecuencias a nivel proteico. Los resultados de la traducción de una mutación intrónica son muy difíciles de predecir y aunque los sistemas computacionales utilizados habitualmente no son útiles para predecir la probabilidad de patogenicidad con precisión, se están desarrollando nuevas herramientas bioinformáticas con este objetivo. Puede ocurrir que la mutación produzca un error en el corte y empalme que provoque que se continúe la lectura a través de la secuencia intrónica con la consiguiente incorporación de aminoácidos a la proteína final. Puede ocurrir también que la

mutación genere un sitio ilegítimo de corte y empalme o que se excluya un exón. La nomenclatura de las mutaciones intrónicas es únicamente para definir la posición de la base afectada respecto al extremo inicial (aceptor) o final (donante) del exón. Así, si la mutación se localiza más cerca del extremo aceptor (5') del exón la posición del nucleótido irá precedido de un símbolo negativo (-) y el número de pares de bases de distancia del primer nucleótido del exón. Si por el contrario, la mutación se encuentra cerca del extremo 3' del exón, en el extremo donante, la posición irá precedida por un símbolo (+) y el número de pares de bases desde el último nucleótido del exón. Puesto que las regiones intrónicas no codifican para aminoácidos, no hay nomenclatura para el cambio proteico. (Ej: c.1014+1G>A correspondería a una mutación puntual en el primer aminoácido del intrón más cercano al extremo donante del exón).

Genética clínica

Alelo

Como ya hemos mencionado, las células eucariotas poseen pares de cromosomas. Cada unidad del par procede de un progenitor. Por tanto, cada célula tendrá duplicados los genes, uno en cada cromosoma homólogo y a cada copia de un gen se le denomina alelo. Por tanto, de un gen Z tendremos el alelo Z_1 proveniente del padre y el alelo Z_2 proveniente de la madre.

Homocigosis y heterocigosis

Cuando un individuo es portador de dos alelos iguales de un gen se denomina homocigoto para ese gen. Cuando el individuo porta dos alelos diferentes se denomina heterocigoto para ese gen.

Genética mendeliana

La genética mendeliana se basa en los caracteres genéticos sencillos cuya presencia o ausencia viene determinada por la información genética de un único gen. A veces, un único gen es necesario y suficiente para que el carácter se exprese, siempre y cuando el trasfondo genético y ambiental sea normal. Hay muchos factores modificadores tanto genéticos como ambientales que pueden hacer que esto no ocurra, complicando los pedigrís mendelianos.

Genotipo

Es el conjunto de genes que porta un individuo.

Fenotipo

Es el conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como

resultado de la interacción entre su genotipo y el medio.

Herencia autosómica dominante

Un carácter es dominante cuando es visible en el individuo heterocigoto. Por tanto, cuando el genotipo de ese carácter se encuentra en un autosoma (cromosoma no sexual), se transmitirá al 50% de la descendencia, que expresará el mismo carácter.

Herencia autosómica recesiva

Un carácter genético es recesivo cuando sólo se expresa en el individuo homocigoto. Por tanto son necesarios dos alelos iguales en el mismo gen para que se exprese el carácter, por lo que ambos progenitores deben ser portadores de dicho alelo. La probabilidad de que la descendencia porte el alelo determinante del carácter es del 75%, pero solamente hay un 25% de probabilidades de que exprese el carácter. Igualmente existe un 25% de posibilidades de que el individuo de la segunda generación no porte ningún alelo determinante del carácter recesivo.

Herencia ligada al cromosoma X

Hay caracteres que están determinados por genes que se encuentran situados en los cromosomas sexuales. Cuando su localización es el cromosoma X, los individuos masculinos únicamente van a tener un alelo para ese gen y por tanto si determina un carácter, lo van a expresar. En la mujer, sin embargo, si el carácter no es dominante será necesario que ella porte los dos alelos iguales que determinan el carácter para poderlo expresar (herencia ligada a X recesiva). Por el contrario, si el carácter es dominante, bastará con que la mujer porte un alelo para expresar el carácter.

Penetrancia

Los patrones mendelianos de herencia se complican porque la expresión del carácter en ocasiones está modulada por factores genéticos o ambientales o ambos que hacen que un individuo con genotipo para la expresión de ese carácter no lo exprese en su fenotipo. La probabilidad de expresión en la descendencia de un carácter dominante en los individuos que portan el genotipo correspondiente es lo que se denomina penetrancia. Así, una penetrancia del 100% se verá en un pedigrí en el que todos los portadores de genotipo expresen el carácter correspondiente.

Expresividad de una enfermedad genética

La expresión fenotípica de un carácter puede ser de distinta intensidad

en los individuos portadores del genotipo para ese carácter. Por tanto, en un pedigrí puede haber individuos que expresen el carácter con intensidad y sean fácilmente reconocibles y otros individuos en los que la expresión del carácter esté atenuada y puedan pasar desapercibidos.

Cosegregación de una variante genética

Cuando un carácter permite separar a los individuos de un mismo pedigrí en función de si expresan o no el carácter y la presencia de una variante genética discrimina en portadores y no portadores a los que expresan el carácter y no lo hacen, respectivamente, se dice que la variante y el carácter cosegregan en ese pedigrí. Cuando esto ocurre, se considera que la variante genética es responsable de la aparición de ese carácter. Y al contrario, si algún individuo que expresa el carácter no porta la variante genética, esa variante no cosegrega en el pedigrí y no puede ser la causa única de la expresión de ese carácter. Sin embargo, debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable, que un individuo que no expresa el carácter porte la variante, no es un criterio para decir que la variante no cosegrega.

1.2.3. TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN

Desde el descubrimiento del ADN hasta la secuenciación completa del genoma humano han pasado 30 años en los que la tecnología aplicada a la genética ha sido clave para este rápido avance. La secuenciación del ADN consiste en identificar cada una de las bases nitrogenadas que forman parte de la hebra.

Método Sanger

Durante muchos años se ha utilizado el método Sanger, llamado así en referencia a su creador²². Pese a que en su tiempo fue considerado un método rápido y novedoso, en términos absolutos es un método lento, que con los últimos secuenciadores permite secuenciar unos 2 millones de pares de bases al día. Pese a su lentitud es un método muy preciso y continúa utilizándose para la validación de los hallazgos NGS. No obstante, el método Sanger ha permitido profundizar en el conocimiento del genoma y ha permitido el paso desde los estudios de ligamiento que identificaban regiones cromosómicas (loci) como posible causa de las enfermedades hasta el nivel génico.

Nuevas técnicas de secuenciación (NGS)

Desde hace unos años ya en era postgenómica (año 2003), se están imponiendo con fuerza las nuevas técnicas de secuenciación (NGS de su denominación en inglés *Next Generation Sequencing*). Estas técnicas permiten la secuenciación más rápida y a menor coste que el clásico método de Sanger²³. En vez de hacer una secuenciación base a base utiliza técnicas que permiten identificar grandes fragmentos de ADN mediante amplificación e hibridación²⁴. El resultado genera enormes cantidades de datos que son procesados para descifrar la secuencia de ADN. Los avances bioinformáticos han sido fundamentales para el desarrollo de esta técnica. Este desarrollo técnico ha permitido la secuenciación masiva de paneles de genes muy amplios relacionados con una o varias patologías en vez de regiones de un gen, un gen o unos pocos genes, como ocurría con la secuenciación por método Sanger. La creación de estos paneles para el estudio simultáneo de múltiples genes relacionados con una patología ya se está utilizando en cardiopatías familiares²⁵. Pero es más, incluso la secuenciación del exoma completo con fines de diagnóstico clínico es ya una realidad y en él se encuentran hasta el 85% de las mutaciones causales de las enfermedades con base genética conocida²⁶. Las aplicaciones diagnósticas y de investigación son evidentes, pero también es necesario tener en cuenta que la facilidad de la secuenciación está cambiando ya la frecuencia alélica de algunas variantes que eran consideradas patogénicas, y que se está encontrando en la población normal poniendo en duda su causalidad²⁷.

1.2.4. PAPEL DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN LAS CARDIOPATÍAS HEREDITARIAS

El papel actual y futuro de los estudios genéticos en las cardiopatías incluye múltiples aspectos, desde el diagnóstico de enfermedades con patrón mendeliano y su uso para el cribado familiar, la autopsia molecular o el diagnóstico prenatal hasta la medicina personalizada²⁸.

Diagnóstico

En el campo diagnóstico, el conocimiento del tipo concreto de

cardiopatía para establecer un pronóstico, un posible tratamiento etiológico o confirmar un diagnóstico de sospecha tiene una importantísima relevancia clínica. El principal papel de los estudios genéticos en las miocardiopatías es encontrar la causa de enfermedades que siguen patrones mendelianos, como son la mayoría de las miocardiopatías (MD, MH, MA, MR o MNC) y canalopatías (SQTL, SB, TVPC, SQTC). El descubrimiento de un gen que cause una enfermedad permite automáticamente la aplicación del estudio genético en otra rama del diagnóstico, el cribado familiar. Actualmente esta es la principal indicación para la realización del estudio genético¹ y lo que da lugar, en patologías con umbral diagnóstico suficiente, a su coste-efectividad favorable^{29,30}. La presencia de una mutación en una familia, permite mejorar la especificidad del cribado familiar y evitar el seguimiento a los individuos que no van a desarrollar la enfermedad, a la vez que podemos llegar a un diagnóstico precoz en individuos con fenotipo leve que se beneficien de seguimiento o tratamientos precoces para evitar problemas derivados de su enfermedad. Uno de estos problemas, denominador común de miocardiopatías y canalopatías, es la muerte súbita. El diagnóstico precoz, el tratamiento precoz, los cambios en hábitos de vida (principalmente la limitación del deporte en algunas entidades) y una adecuada valoración del riesgo, pueden evitar casos de muerte súbita en los familiares. La parte negativa del cribado genético familiar es que esta información puede crear problemas de estigmatización en individuos que por la penetrancia incompleta de estas enfermedades puede que nunca desarrollen la enfermedad. Esto se hace más patente en la población pediátrica, que además plantea los dilemas éticos de la libertad del niño a decidir si quiere conocer esa información, el manejo de esa información por parte de sus progenitores o incluso la posibilidad de que el estudio genético se convierta en una prueba de paternidad indeseada. Por todas estas razones, el consejo genético y la formación especializada de los profesionales que manejan esta información requiere una inversión importante en formación humana y en investigación.

La posibilidad de realizar la autopsia molecular en los casos de pacientes jóvenes con muerte súbita de causa no conocida con autopsia normal o sin autopsia también está ampliando el umbral diagnóstico en esta patología, cuya etiología supone en ocasiones un riesgo pronóstico para los familiares³¹.

Otro de los ámbitos en que los análisis genéticos son aplicables, cada

vez más con las técnicas NGS, es en el diagnóstico prenatal. Desde el diagnóstico pregestacional hasta la secuenciación de ADN del feto a partir de sangre materna³², estas técnicas pueden permitir descartar patologías y anomalías genéticas graves en el feto evitando los riesgos asociados a la obtención de muestras de ADN fetal actuales³³ (amniocentesis, biopsia coriónica...). Debido a las implicaciones bioéticas del diagnóstico prenatal, estas técnicas deben estar reguladas claramente desde las instituciones sanitarias.

Medicina personalizada

El diagnóstico molecular de algunas enfermedades puede permitir establecer diferencias pronósticas o de tratamiento con respecto a otros subtipos de la misma enfermedad. Como ejemplo, en la MD, la presencia de una mutación en el gen de la lamina A/C conlleva un peor pronóstico, la progresión de la enfermedad hacia el trasplante suele ser rápida y con un riesgo muy elevado de muerte súbita, tanto por trastornos de la conducción como por arritmias ventriculares³⁴. Por tanto, su identificación puede ayudar en la decisión de implante de desfibrilador automático implantable (DAI) y derivación a hospitales con trasplante cardíaco. También, la presencia de una mutación en la lamina (LMN) en un paciente con MD incipiente sin gran dilatación ventricular o el hallazgo de una mutación en la región de conversión ("*converter*" en inglés) de MYH7 en un paciente con MH se asocian a un especial mal pronóstico arrítmico que debe tenerse en cuenta para indicar el implante de un desfibrilador, independientemente de los criterios clásicos de estratificación pronóstica de muerte súbita de estos pacientes.

Aún con escasa aplicación en el tratamiento de las miocardiopatías hereditarias pero de mucha importancia en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la farmacogenética permite identificar individuos que pueden tener una respuesta aumentada o insuficiente al efecto de un fármaco. Por ejemplo, los metabolizadores lentos tienen tasas mayores de eventos cardiovasculares tras un infarto de miocardio cuando son tratados con clopidogrel³⁵ y conocer el genotipo del CYP2C19 permite ofrecer una alternativa terapéutica.

En las enfermedades comunes, que no dependen de un único gen para su padecimiento, el poder contar con técnicas de secuenciación masiva que

identifiquen múltiples variantes en diferentes genes y relacionar esto con el riesgo de padecer la enfermedad aportaría mucha información para un mejor y precoz tratamiento de estos pacientes³⁶.

1.3. MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

1.3.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía arritmogénica (MA) es una enfermedad del músculo cardiaco caracterizada por la sustitución de cardiomiocitos por tejido fibroadiposo. De forma predominante afecta a la pared del ventrículo derecho (MAVD), hecho que justifica su denominación original como displasia arritmogénica de ventrículo derecho³⁷. Su otra característica es la aparición de arritmias ventriculares debido al sustrato arrítmico, creado por las áreas de sustitución fibroadiposa, que tienen propiedades electrofisiológicas distintas con conducción más lenta. Estas áreas con retardo en la conducción pueden estar presentes previamente al desarrollo de alteraciones estructurales cardiacas visibles en las pruebas de imagen. Actualmente se sabe que puede afectar también al ventrículo izquierdo con patrones de aparición que afectan a ambos ventrículos (MAVID) o incluso sólo al ventrículo izquierdo^{38,39} (MAVI), lo cual en muchas ocasiones complica su diagnóstico diferencial. Este nuevo concepto de afectación biventricular junto con la profundización en su etiología y fisiopatología ha hecho que el término original de displasia arritmogénica de ventrículo derecho haya sido sustituido por el de miocardiopatía arritmogénica.

Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1:1000 a 1:5000 personas⁴⁰⁻⁴², con excepciones regionales en el norte de Italia en la zona del Veneto⁴³ o en la isla de Naxos, donde puede llegar a una prevalencia mayor. La dificultad para el diagnóstico de las formas incipientes o poco severas puede infraestimar su verdadera prevalencia. Es una enfermedad de predominante origen genético con evidencia de familiares afectados en más del 50% de los casos índice. La herencia sigue un patrón de transmisión

autosómico dominante en la mayoría de los casos. Presenta una penetrancia incompleta que se estima entre el 20% y el 60% dependiendo de las series^{44,45} y que es dependiente de la edad en los familiares estudiados, siendo máxima a partir de la quinta década de la vida⁴⁶. La proporción de hombres entre los casos índice es mayor,⁴⁷ pero hay una mayor proporción de mujeres entre los familiares de primer grado diagnosticados en el estudio familiar, lo cual sugiere que el fenotipo en varones es más severo⁴⁶.

1.3.2. VISIÓN HISTÓRICA DE LA ENFERMEDAD

La primera descripción de la enfermedad data de 1736 y fue publicada por Giovanni Maria Lancisi en el libro titulado "*De motu cordis et aneurysmatibus*". Lancisi era el médico papal y profesor de anatomía en Roma y describió una familia con 4 generaciones afectadas por una enfermedad que incluía palpitations, insuficiencia cardíaca, dilatación y aneurismas del ventrículo derecho (VD) y muerte súbita⁴⁸. Fue Laennec en su libro "*De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur*" quien hizo la primera descripción patológica de la enfermedad detallando la infiltración grasa del miocardio, relacionando la enfermedad con muerte súbita y mencionando la ausencia de miocardio⁴⁹. En el siglo XX, las descripciones macroscópicas de la enfermedad destacaban la ausencia casi total de músculo en la pared del VD, definiendo los hallazgos con términos como "auricularización del ventrículo derecho"⁵⁰ o "ventrículo derecho papiráceo"⁵¹. Estos hallazgos llevaron a relacionar la enfermedad con la anomalía de Uhl, que consiste en una ausencia prácticamente total de miocardio en niños, incluyendo esta anomalía dentro del espectro de la enfermedad. En los años 70 y 80 hubo grandes avances con la descripción de las características arritmogénicas principalmente por el grupo de la Universidad Johns Hopkins. Fontaine y Marcus publicaron el origen arrítmico en el VD con las características electrocardiográficas vigentes en la actualidad además de describir en un artículo clásico las características morfológicas y electrofisiológicas de una serie de 24 pacientes, con alguna referencia a la anatomía patológica³⁷. En este artículo se defiende el término displasia por la creencia de que los cambios que se observaban en el VD eran por un desarrollo

anómalo del miocardio y respecto a la localización de las áreas displásicas se definió el triángulo de la displasia ya que las zonas "displásicas" más frecuentemente afectaban al tracto de salida del ventrículo derecho, la zona anteroapical y la pared inferior basal del VD (**Figura 1.2**).

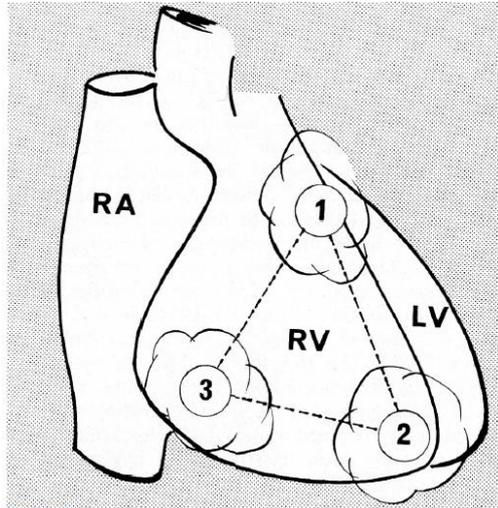


Figura 1.2: Esquema original del triángulo de la displasia (Marcus et al³⁷).

Los avances en el campo hereditario y anatomopatológico se lideraron desde Europa por el grupo italiano de la universidad de Padua. Desde allí, el profesor Nava de Padua describió la herencia con patrón autosómico dominante⁵² en dos familias afectadas por MA. Fue Thiene quien también en 1988 publicó en el *New England Journal of Medicine* el primer trabajo que incluía claramente la MA como causa de muerte súbita en jóvenes, describiendo las características histológicas para el diagnóstico de la enfermedad⁵³. Además en varios de los casos estudiados había evidencia de la expresión clínica y electrocardiográfica, concordante con las ya descritas previamente (arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda, inversión de ondas T en precordiales, síncope, palpitaciones...). En la discusión del artículo, se propone el cambio de denominación de displasia por miocardiopatía, ya que intuyendo una base hereditaria/genética y con los conocimientos de la historia de la enfermedad parecía que la aparición de infiltración fibroadiposa no era desde el nacimiento sino que aparecía en la infancia y sobre todo adolescencia y juventud como consecuencia de procesos inflamatorio-cicatriciales apoyados por la presencia de infiltrados linfocitarios y focos de necrosis, por lo que no correspondía a una alteración embriológica

del desarrollo del miocardio (teoría que fundamentaba el nombre de displasia como consecuencia de los hallazgos en la anomalía de Uhl y las características macroscópicas descritas en trabajos previos).

En los años 90, que la MA era una enfermedad heredo-familiar era un hecho y a la hora de buscar el origen genético, la ausencia de desestructuración en las fibras miocárdicas o hipertrofia sugería que los genes sarcoméricos descritos hasta el momento como causantes de la MH no eran buenos candidatos para la MA. De igual forma, la preservación de la función sistólica del ventrículo izquierdo hasta fases muy avanzadas tampoco hacía candidatos a genes relacionados con el citoesqueleto como en la MD. Fue a raíz de las similitudes de la MA con la cardiopatía presente en la enfermedad de Naxos⁵⁴ cuando una de las estructuras de anclaje intercelular, los desmosomas, pasaron a ocupar el primer puesto como candidatos de ambas enfermedades, pues eran estructuras comunes en los tejidos cutáneo y cardíaco. Además, estudios en ratones daban más solidez a esta teoría al describir cómo los ratones modificados genéticamente en el gen de la placoglobina (JUP) sufrían rotura cardíaca espontánea durante el desarrollo embrionario debido a la ausencia de desmosomas⁵⁵. Al investigar mediante estudios de ligamiento los pacientes con enfermedad de Naxos, se encontró que la alteración genética familiar se localizaba en el cromosoma 17q21, que coincide con la localización cromosómica del gen JUP⁵⁶ y posteriormente se demostró que una delección en JUP causa la enfermedad de Naxos⁵⁷.

De forma paralela, Luis Carvajal (dermatólogo ecuatoriano) describía a finales de los años 90 otro síndrome heredofamiliar que englobaba queratoderma palmoplantar y miocardiopatía dilatada⁵⁸. Las investigaciones para encontrar su origen genético hallaron una alteración en el gen de la desmoplaquina (DSP)⁵⁹, otra proteína desmosómica. El estudio anatomopatológico de los corazones de estos pacientes no dejaba duda de que se trataba de formas de miocardiopatía arritmogénica con afectación biventricular⁶⁰.

Por tanto, se postulaba el papel etiológico de la alteración en los desmosomas y se comenzó a hablar de enfermedad desmosómica. Progresivamente se fue demostrando la presencia de alteraciones genéticas en JUP⁶¹ y DSP en pacientes con MA no sindrómica de las series familiares ya investigadas⁴⁵ y posteriormente se investigó la presencia de mutaciones en el

resto de genes desmosómicos encontrándose alteraciones en PKP2 (que codifica la placofilina) en 2004⁶² y en DSG2 (desmogleina)⁶³ y DSC2 (desmocolina) en 2006⁶⁴.

1.3.3. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

En los estudios anatomopatológicos de pacientes con miocardiopatía arritmogénica el hallazgo característico es la sustitución de tejido miocárdico por tejido fibroadiposo, lo que se ha venido denominando infiltración grasa⁵³. En la actualidad, el signo anatomopatológico más sensible y específico es la desaparición de miocardiocitos y sustitución por tejido fibroso, objetivado mediante la cuantificación del miocardio residual⁴⁷.

El hallazgo aislado de grasa intramiocárdica no es patognomónico de la enfermedad y es frecuente en individuos sanos, que puede llegar al 85% en necropsias de causa no cardíaca⁶⁵. Igualmente la cantidad de grasa epicárdica no define la MA ya que aumenta de forma fisiológica con la edad y es más cuantiosa en las mujeres. La distribución de esta grasa epicárdica no es uniforme y se encuentra en mayor proporción en la pared libre del ventrículo derecho. Frecuentemente puede tener un límite mal definido con la capa muscular del miocardio, creando una apariencia microscópica de infiltración que puede llevar al diagnóstico erróneo de MA. Sin embargo, la presencia de fibrosis no es un hallazgo normal en población sana y otros signos como el adelgazamiento o desaparición del espesor miocárdico en áreas del ventrículo derecho, la aparición de infiltración grasa en el septo o pared del ventrículo izquierdo, la afectación del endocardio, la infiltración inflamatoria y focos de necrosis miocitaria focal son frecuentes en los casos de MA⁶⁶. Uno de los hallazgos más consistentes para el diagnóstico de MA es la desaparición de miocardiocitos, la "atrofia miocárdica"^{67,68}, que constituye el criterio anatomopatológico principal en los criterios diagnósticos vigentes que se desarrollan más adelante en este texto⁶⁹. El conjunto de signos anatomopatológicos en la MA y los signos presentes en población normal se resumen en la **Tabla 1.1**.

La sustitución del tejido miocárdico por tejido fibroadiposo, incluso tejido graso maduro, puede observarse tanto en la inspección macroscópica del

INTRODUCCIÓN

corazón (necropsia o estudio del corazón trasplantado) como en la imagen microscópica (Ver **Ilustración 1** e **Ilustración 2**)

Tabla 1.1. Características anatomopatológicas de la Miocardiopatía arritmogénica y diferencias con hallazgos normales en población sana

	HALLAZGO AP	NORMAL	MA
MACROSCÓPICOS	-Dilatación VD	-	+
	-Aneurismas VD	-	+
	-Grasa epicárdica VD	+	+
	-Adelgazamiento VD	-	+
MICROSCÓPICOS	- Infiltración grasa epicárdica	+	+
	- Afectación transmural	-	+
	- Infiltración SIV o VI	-	++
	- Fibrosis	-	++
	- Desaparición de cardiomiocitos	-	++
	- Necrosis de cardiomiocitos	-	+
	- Infiltrado inflamatorio	-	+

MA: Miocardiopatía arritmogénica. SIV: septo interventricular. VD: Ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo

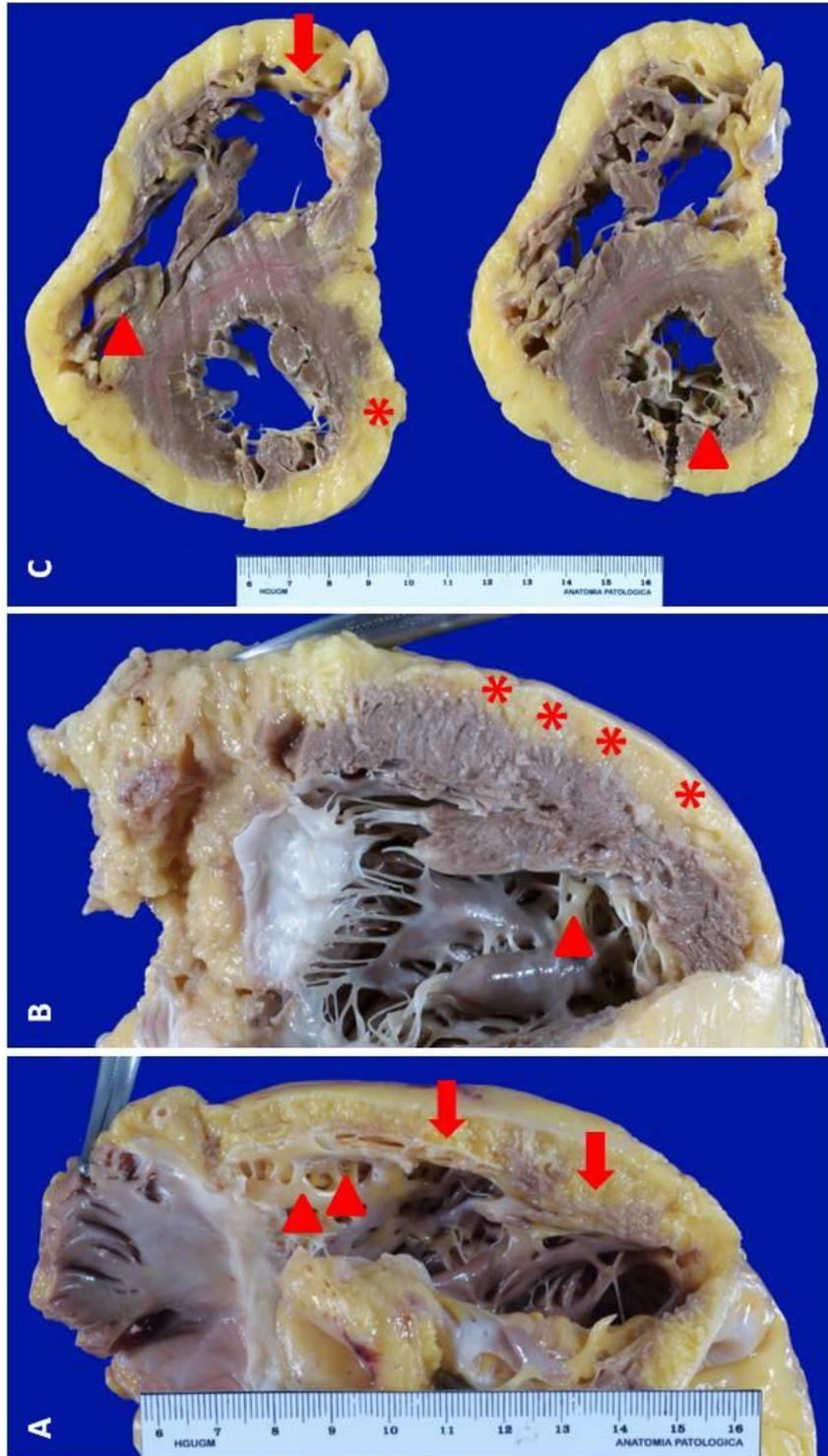


Ilustración 1: Pieza anatomopatológica de corazón explantado tras trasplante cardiaco en paciente con MA. A: Corte longitudinal de VD. B: Corte longitudinal de VI. C: Cortes transversales. Punta de flecha: señala trabéculas cardíacas de color amarillento por sustitución de miocardio por tejido adiposo. Flecha: Muestra sustitución tras mural de tejido miocárdico por fibroadiposo. Asterisco: Tejido grado maduro bajo el epicardio visceral sustituyendo al miocardio. Cortesía de la Dra. Y. Castro Álvarez.

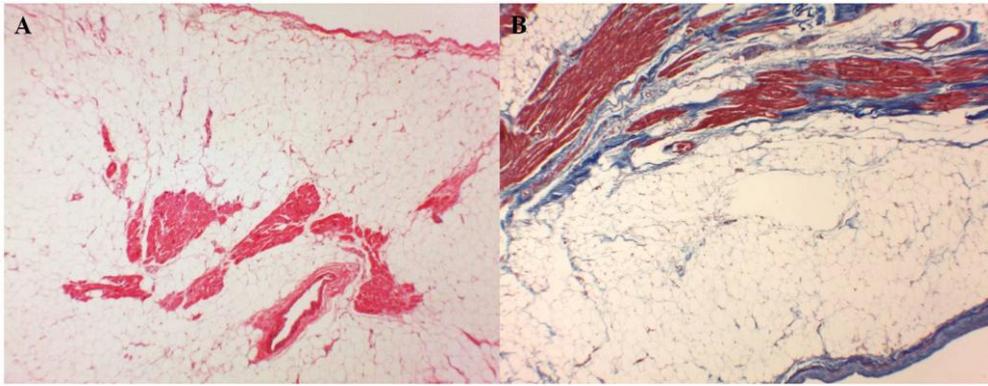


Ilustración 2: Imagen microscópica de un caso de miocardiopatía arritmogénica. Panel A: Tinción con Hematosilina-Eosina. Islotes de miocitos y tejido adiposo maduro alrededor. Panel B: Tinción con Tricrómico de Masson. Islotes de miocitos rodeados por infiltración fibrosa y tejido adiposo maduro. Cortesía de la Dra. Y. Castro Álvarez.

1.3.4. BASES MOLECULARES Y TEORÍAS PATOGENICAS

Como se ha descrito previamente, la estructura celular alterada de forma característica en la MA es el desmosoma. Los desmosomas son estructuras proteicas celulares cuya función es mantener la adhesión entre células de tejidos expuestos a estrés mecánico. Como ya se ha mencionado, están presentes en la piel y en el corazón. En el corazón se sitúan en los discos intercalados, formados por la unión ápico-terminal de dos cardiomiocitos, junto con las uniones gap iónicas. Estas uniones gap permiten el paso iónico entre cardiomiocitos y aumentan la velocidad de transmisión haciendo del miocardio un sincitio funcional (**Figura 1.3**).

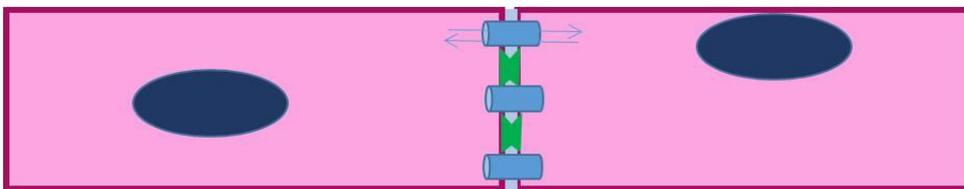


Figura 1.3: Esquema de unión entre dos cardiomiocitos. El disco intercalado corresponde a la unión ápico-terminal entre las dos células y que se visualiza como una franja más oscura en las preparaciones microscópicas de tejido teñidas con hematoxilina-eosina. Está compuesto por el conjunto de proteínas de unión entre los cardiomiocitos: Las uniones "gap" (representadas en azul) que permiten el paso de agua e iones entre los citoplasmas de ambas células; los desmosomas (representados en verde), uniones mecánicas que anclan ambas membranas celulares entre sí y al citoesqueleto.

La estructura microscópica del desmosoma se compone de una "placa densa" intracelular y un espacio intercelular denominado "core". Esta ultraestructura se ha comprobado que está alterada en los desmosomas de los pacientes con MA, además de tener menor número de estas uniones⁷⁰. El core está formado por las proteínas de unión pertenecientes a la superfamilia de proteínas del armadillo: la desmocolina y la desmogleína. Hay varios subtipos, las presentes en el miocardio son la desmocolina-2 y desmogleína-2, codificadas por los genes DSC2 y DSG2. Ambas proteínas se fijan a sus homólogos pertenecientes al botón desmosómico de la célula opuesta y suponen la verdadera adhesión intercelular. Estas proteínas transmembrana se unen a la placoglobina y la placofilina formando la placa densa. Ambas pertenecen a la superfamilia de las cadherinas y están codificadas por los genes JUP y PKP2 respectivamente. A través de la unión de éstas con la desmoplaquina (perteneciente a la superfamilia de las plaquinas y codificada por el gen DSP) se fijan a los filamentos intermedios del citoesqueleto celular (**Figura 1.4**).

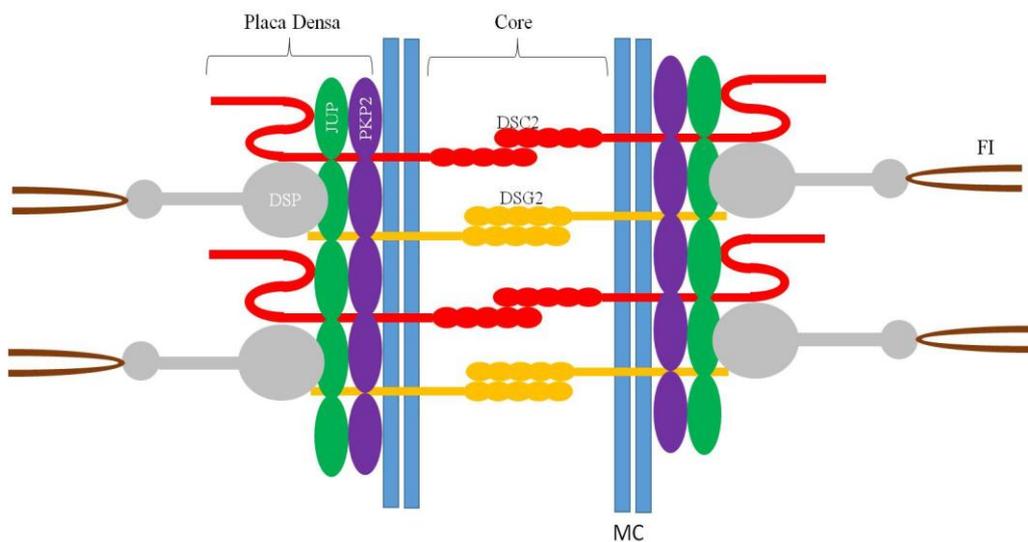


Figura 1.4: Esquema de un desmosoma. En azul se representa la membrana celular de dos cardiomiocitos contiguos (MC). En rojo la desmocolina (DSC2) y en amarillo la desmogleína (DSG2) se unen formando el core. En morado y verde se encuentran las proteínas integrantes de la placa densa, la placofilina (PKP2) y la placoglobina (JUP) que sirven de anclaje a la desmogleína y desmocolina a la membrana celular. La desmoplaquina (DSP), en gris, ancla las globinas a los filamentos intermedios (FI) del citoesqueleto.

Además de la función estructural, cada vez más se está investigando sobre el papel de los desmosomas en las cascadas de señalización intracelular. Y es que la estructura del desmosoma es dinámica y las fuerzas de adhesión no son constantes. Esto permite la existencia de un estado hiperadherente y otro menos, de fundamental importancia en los procesos de desarrollo, cicatrización y regeneración miocárdica. Por ello, el desmosoma puede verse afectado en su función por alteraciones en proteínas no estructurales pero relacionadas funcionalmente con él y su alteración morfológica puede desencadenar cambios en las cascadas de transmisión intracelular, dando lugar a un mal funcionamiento de la célula y posiblemente a muerte celular⁷¹. Además, el papel en las cascadas de señalización se ha utilizado para justificar la asociación de la enfermedad con genes que codifican proteínas que no son parte estructural del desmosoma. Uno de los primeros genes relacionados con la MA fue el de la rianodina (RYR2)⁷² cuyas mutaciones se sabe actualmente que producen una canalopatía hereditaria llamada taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (TVPC). La rianodina regula la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico del cardiomiocito y su alteración clínicamente produce arritmias ventriculares relacionadas con esfuerzo físico o estrés, en muchos casos causa de síncope y muerte súbita como principales manifestaciones. Esta alteración de la homeostasis del calcio intracelular se ha postulado que podría modificar la fuerza de adhesión de las uniones desmosómicas y causar la MA. Sin embargo, la relación de la RYR2 con la MA ha sido muy cuestionada y actualmente se considera que los casos descritos presentan características clínicas más compatibles con la TVPC ya que una de las principales características clínicas era la escasa aparición de cardiopatía estructural y no se han publicado nuevas familias con MA causadas por RYR2.

También controvertido es el papel del factor de crecimiento transformador Beta-3 (TGF β 3) como causa de MA. Esta proteína transmembrana se ha propuesto como causa de MA a raíz de la localización mediante estudios de ligamiento de alteraciones en el cromosoma 14q24 de familias con MA⁴³, que fue el primer locus relacionado con la MA (ARVD1, ver más adelante **Tabla 1.3**: Clasificación genética inicial de la Miocardiopatía Arritmogénica.). Entre los genes localizados en esa región debido a su expresión en miocardio y por su papel en la regulación de las adhesiones

celulares y de la proliferación de fibroblastos, el TGF β 3 era el primer candidato. Posteriormente se encontraron mutaciones en este gen con cosegregación en varias familias en las que los estudios de ligamiento habían apuntado a su locus⁷³. Sin embargo, en otras familias en las que los estudios de ligamiento apuntaban a este locus como causa de la enfermedad familiar, no se halló ninguna alteración en el TGF β 3⁷⁴.

Otros genes no desmosómicos como el TMEM43⁷⁵, el gen que codifica la desmina (DES)⁷⁶, el que codifica la titina (TTN)⁷⁷ o el fosfolambán (*Phospholamban* en inglés, PLN)^{78,79} se han relacionado con la MA.

Etiopatogenia y fisiopatología

Tras conocer la base molecular de la enfermedad, que radica fundamentalmente en las anomalías de las proteínas que forman el desmosoma, se han postulado múltiples hipótesis que intentan explicar la patogenia integrando las alteraciones genéticas, anatomopatológicas y electrofisiológicas y los factores ambientales que determinan el fenotipo.

Parece claro que la alteración del desmosoma tiene un papel central y primordial, pero incluso antes de conocer su importancia, ya se habían formulado algunas teorías que continúan vigentes en la actualidad. Las diferentes teorías lejos de ser excluyentes son complementarias y explican diferentes aspectos de la enfermedad.

La teoría del estrés defiende que la continua exposición de los cardiomiocitos a fuerzas tensionales sobre uniones intercelulares débiles lleva a necrosis celular. Es fácilmente entendible que factores exógenos del ambiente (ejercicio físico, drogas, la edad...) pueden modificar el grado de estrés parietal del miocardio y por tanto el grado de muerte de cardiomiocitos. El entrenamiento rutinario en ratones modificados genéticamente y portadores de una mutación en JUP produjo cambios en el VD (aumento del volumen y reducción de la fracción de eyección), enlentecimiento de las velocidades de conducción y arritmias ventriculares originadas en VD cuando se comparaba con sus hermanos no entrenados sugiriendo un papel patogénico de JUP en la MA además de proponer al ejercicio físico como un factor desencadenante o agravante del fenotipo⁸⁰. Esta muerte celular no sólo ocurre debido al mecanismo físico en sí por desinserción y separación intercelular que posteriormente da lugar a inflamación y fibrosis⁸¹, sino que además las

proteínas del desmosoma intervienen en múltiples cascadas de señalización intracelular. Estas interconexiones del desmosoma a través de cascadas de señalización con el núcleo celular, su relación con las uniones "gap" intercelulares y con canales iónicos son en sí nuevas teorías patogénicas descritas recientemente. Estudios en ratones han demostrado que la alteración de DSP lleva a una dislocación de la placoglobina (JUP) en el núcleo celular lo cual produce una menor inhibición de la cascada Wnt-catenina β_1 lo que lleva a un inicio de adipogénesis y proliferación de adipocitos⁸². También en ratones la ausencia de JUP aumentaba de forma significativa la señalización del factor de necrosis tumoral β (TGF β 3) que genera una peor adaptación celular al estrés mecánico, terminando en la desinserción y muerte celular con la consiguiente fibrosis e inflamación⁸¹. La relación con las uniones GAP parece que también tiene su trascendencia⁸³. Los estudios en la enfermedad de Naxos y Carvajal han demostrado que a nivel celular las uniones GAP están en menor cantidad y son de menor tamaño comparados con sujetos sanos⁶⁰, lo que produce un acoplamiento eléctrico anómalo que enlentece la conducción y favorece la inestabilidad eléctrica. Este hecho ha sido observado también en modelos murinos en los que ratones con déficit en las moléculas de adhesión intercelular (N-cadherinas) tienen alteraciones en proteínas de las uniones gap (Conexina-43) y esto produce predisposición a arritmias ventriculares⁸⁴. También se han demostrado interacciones entre proteínas de unión y proteínas de canales de sodio a nivel del disco intercalado de las uniones intercelulares. Se ha comprobado que la placofilina-2 coexiste en un mismo complejo molecular con la subunidad α tipo 5 del canal de sodio y la pérdida de la expresión de PKP-2 afecta la amplitud y cinética de la corriente de sodio y por tanto de la velocidad del potencial de acción en cardiomiocitos ventriculares⁸⁵. Otra proteína relacionada con las proteínas desmosómicas y que es componente de los canales de sodio dependientes de voltaje es la ankirina-3 que interacciona con la placofilina-2 y con la proteína α_1 de las uniones GAP⁸⁶. Por todas estas razones se ha considerado que el disco intercalado sea entendido como una unidad funcional en la que desmosomas, uniones gap y canales de sodio no son independientes y que la alteración de uno de los componentes puede afectar al resto en su función⁸⁷.

No obstante, el modelo desmosómico de enfermedad no explica definitivamente las diferencias de fenotipo entre familiares con la misma

mutación, las diferencias en la edad de presentación ni la mayor severidad en varones. El ejercicio y la teoría del estrés puede explicar en algunos casos estas diferencias pero hay otros factores que pueden modificarlo. La teoría inflamatoria o de miocarditis crónica se postula a partir del hallazgo de infiltrados inflamatorios en estudios necrópsicos hasta en el 75% de los individuos con MA⁶⁶. Si esta inflamación proviene de la liberación de citoquinas en respuesta a la necrosis miocitaria de los cardiomiocitos o si proviene de una infección vírica no es excluyente y ambas fuentes podrían ser la causa. Se ha demostrado la presencia de virus cardiotrópicos en pacientes afectados de MA⁸⁸ y se ha propuesto como teoría etiológica. Otra explicación podría ser que la presencia viral en estos pacientes se debiera a una predisposición a la infección por la alteración ultraestructural del desmosoma (miocarditis superpuesta) que produzca una progresión de la enfermedad⁸⁹. No obstante, la frecuente presencia de signos de miocarditis sin aislamiento viral, soportan la teoría de la miocarditis no infecciosa. También el carácter episódico de la evolución de la enfermedad en algunos pacientes con exacerbaciones frecuentes podría responder a un proceso recidivante de necrosis activa e inflamación que explicaría la presencia de dolor torácico, episodios de elevación enzimática que simulan infarto de miocardio o alteraciones en ECG, observadas predominantemente durante la adolescencia^{90,91}. Incluso se ha demostrado un aumento de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con taquicardia ventricular y MA frente a aquellos diagnosticados de taquicardia ventricular (TV) idiopática del tracto de salida de VD, sugiriendo un estado inflamatorio como causa etiológica en la TV de los pacientes con MA⁹². Por último, consistente con el origen inflamatorio en relación a la liberación de citoquinas, hay trabajos que han detectado niveles elevados de interleuquinas y sustancias inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral) en una pequeña serie de pacientes con MA⁹³ y se han encontrado alteraciones en los desmosomas de los pacientes con afectación cardíaca por sarcoidosis o miocarditis de células gigantes, que podrían vincular la inflamación con un daño específico sobre la unión intercelular⁹⁴.

Finalmente, de dónde provienen los adipocitos en el corazón o cual es el mecanismo que genera el tejido fibroadiposo también es objeto de investigación y teorías. En este sentido, la teoría de la transdiferenciación postula que los cardiomiocitos puedan sufrir un proceso de metamorfosis en

dos fases, una de desdiferenciación y diferenciación posterior a adipocitos⁹⁵. Esta teoría se soporta en escasa evidencia y aún debe ser objeto de investigación. También se ha postulado que células madre remanentes del segundo campo cardiaco que han migrado al *bulbus cordis* e infundíbulo pulmonar (tracto de entrada, salida y ápex del VD) puedan ser el origen. Estas células comenzarían la adipogénesis tras la supresión de la señalización de la Wnt-Catenina β_1 resultante de la traslocación de la placoglobina (JUP) al núcleo celular⁹⁶. Pero este origen de los adipocitos no explica la conocida implicación del ventrículo izquierdo en la enfermedad. Otros trabajos señalan a las células progenitoras presentes en el epicardio como las que se diferencian a fibroblastos y adipocitos produciendo la progresiva sustitución de tejido miocárdico por fibroadiposo característico con un frente que va desde epicardio a endocardio⁹⁷. Ninguna de estas teorías explicaría la afectación del septo y se necesitan más investigaciones para conocer el origen del tejido adiposo en esta enfermedad, además de los mecanismos por los que la lesión inicial produce este tipo especial de cicatriz. Recientemente se ha publicado, que las células mesenquimales presentes en el miocardio son el origen de los adipocitos de los pacientes con MA. Este origen, sí explicaría la aparición de infiltración grasa en cualquier localización ventricular, aunque los mecanismos patogénicos por los que exactamente ocurre, aún están por determinar⁹⁸. En este trabajo, se cuestionan otras teorías como la transdiferenciación de los cardiomiocitos expuesta en este texto, ya que no se han encontrado marcadores de adipocitos en cardiomiocitos ni se han encontrado marcadores de cardiomiocitos en los adipocitos en las muestras de los pacientes con MA y los controles.

La **Figura 1.5** resume las diferentes teorías patogénicas y la relación entre ellas.

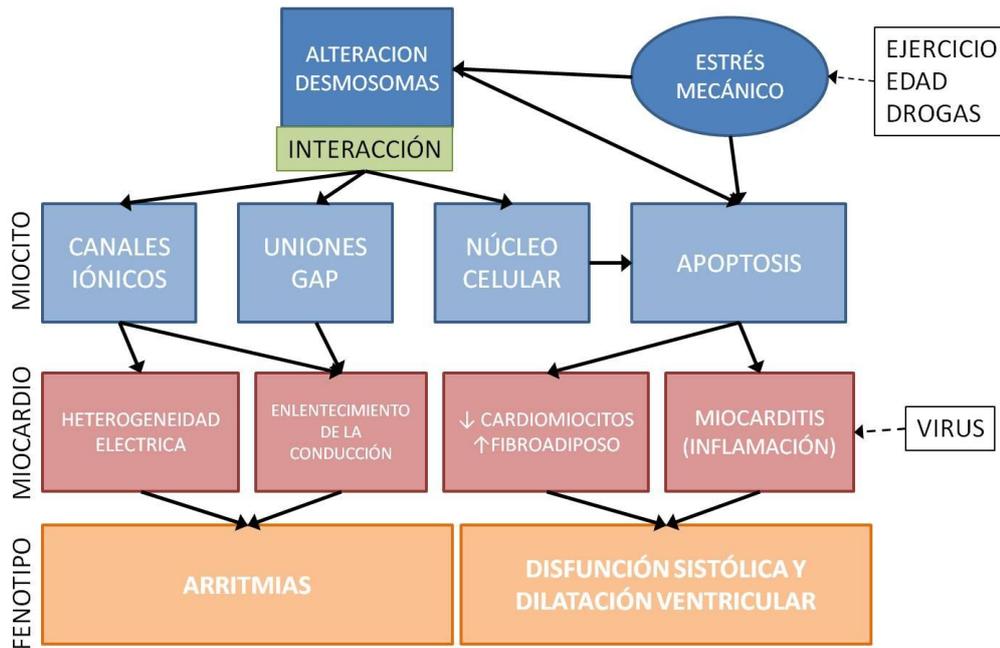


Figura 1.5: Esquema resumen de las teorías patogénicas. La alteración de los desmosomas, generalmente determinada de forma genética e influenciada directamente por factores ambientales que confluyen en un estrés mecánico producen a nivel celular interacción anormal con los canales iónicos, uniones GAP y núcleo celular lo cual genera alteraciones del equilibrio electrolítico transmembrana, enlentecimiento del potencial de acción o apoptosis. A nivel celular esto genera heterogeneidad eléctrica, enlentecimiento de la conducción e inflamación con sustitución de tejido fibroadiposo cicatricial del miocardio. Además los fenómenos inflamatorios pueden estar favorecidos por una susceptibilidad mayor a infecciones víricas. Todo ello produce la expresión de la enfermedad con la aparición de arritmias ventriculares y alteraciones morfológicas que desembocan en disfunción y dilatación ventricular.

Sustrato y generación de arritmias ventriculares

Independientemente de cuál sea la verdadera razón por la que el miocardio se atrofia y es sustituido por tejido fibroadiposo, este hecho genera una heterogeneidad en las propiedades electrofisiológicas del tejido por la presencia de estirpes celulares diferentes. En el miocardio las uniones intercelulares no se limitan sólo a los desmosomas, si no que hay también uniones iónicas llamadas uniones GAP que hacen del miocardio un sincitio eléctrico, permitiendo el paso directo de corrientes iónicas entre los cardiomiocitos que facilitan la rápida transmisión del potencial de acción de una célula a otra. La sustitución fibroadiposa intercala diferentes estirpes celulares entre los cardiomiocitos, dejando aislados islotes de células miocárdicas entre fibroblastos, miofibroblastos y adipocitos. La diferente conformación de la membrana de estas células y de las uniones de éstas con los cardiomiocitos enlentece la transmisión del potencial de acción⁹⁹ y genera

áreas de conducción lenta, lo cual puede dar lugar a la aparición de circuitos de reentrada que son la base para la generación de las arritmias ventriculares monomórficas. Con este sustrato anatómico, las teorías previamente descritas podrían aplicarse a la hora de plantear posibles desencadenantes. El estrés mecánico generado por los cambios fisiológicos que acontecen durante el ejercicio físico (aumento de tensión parietal especialmente en el ventrículo derecho para adaptarse a los cambios de precarga y postcarga, aumento de frecuencia cardíaca, liberación de catecolaminas, cambios en las corrientes de sodio y potasio, etc.) se cree que puede ser un desencadenante a la hora de generar un circuito reentrante que dé lugar a una TV sostenida. De igual forma, la teoría inflamatoria produciría focos de necrosis por apoptosis con liberación de iones que funcionarían como focos ectópicos arritmogénicos y que ante una anatomía favorable con vías de conducción lenta, podría perpetuarse en forma de TV sostenida. Ambas teorías tienen la vía final común de producción de TV sostenida y la posibilidad de degenerar, de forma más o menos precoz en FV, lo que explicaría la muerte súbita.

1.3.5. BASES GENÉTICAS

En la actualidad, se han descrito 12 genes relacionados con la MA, seis codifican para proteínas que componen el desmosoma y seis son genes no desmosómicos como se muestra en la siguiente **Tabla 1.2**.

Tabla 1.2: Genes relacionados con la miocardiopatía arritmogénica.

	Gen	Proteína	Referencia
GENES DESMOSÓMICOS	PKP2	Placofilina	62
	DSP	Desmoplaquina	45,59
	DSG2	Desmogleína	63
	DSC2	Desmocolina	64
	JUP	Placoglobina	57,61
	CTNNA3	α T-catenina	100
GENES NO DESMOSÓMICOS	RYR2	Rianodina	72
	TGF β 3	Factor de crecimiento tumoral Beta	73
	PLN	Fosfolambán	101
	TEMEM43	Proteína transmembrana 43	75
	DES	Desmina	76
	TTN	Titina	77

Los primeros estudios genéticos realizados identificaban regiones cromosómicas (loci) en las que con alta probabilidad se podría encontrar la alteración genética responsable de la enfermedad, si bien siendo la era pregenómica y con las limitaciones técnicas para la secuenciación propias de los años '90, la identificación del gen responsable no se realizaba. Entonces se realizó una clasificación fundamentada en los loci en los que se hallaba la potencial alteración genética¹⁰². Esta primera clasificación de la enfermedad con base genética describía 12 formas de MA, intentando relacionar la alteración con características clínicas diferenciales. La mayoría de los loci descritos han sido actualmente identificados, pero continúa habiendo loci en los que no se ha podido identificar el gen responsable subyacente (**Tabla 1.3**).

Tabla 1.3: Clasificación genética inicial de la Miocardiopatía Arritmogénica.

Forma	Gen	Locus	Proteína
ARVD1	TGF β 3	14q24.3	Factor transformador de tumores Beta-3
ARVD2	RYR2	1q43	Receptor de rianodina-2
ARVD3	Desconocido	14q12-q22	Desconocido
ARVD4	Desconocido	2q32.1-q32.3	Desconocido, TTN?
ARVD5	TMEM43	3p25.1	Proteína transmembrana-43
ARVD6	Desconocido	10p14-p12	Desconocido
ARVD7	Desconocido	10q23.21	Desconocido
ARVD8	DSP	6p24.3	Desmoplaquina
ARVD9	PKP2	12p11.21	Placofilina-2
ARVD10	DSG2	18q12.1	Desmogleína-2
ARVD11	DSC2	18q12.1	Desmocolina-2
ARVD12	JUP	17q21.2	Placoglobina
ARVD13	CTNNA3	10q21.3	α T-catenina-3

ARVD: Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (siglas en inglés)

La clasificación anterior tiene poca relevancia clínica por la variabilidad en la expresión de la enfermedad y la ausencia clara de relación genotipo-fenotipo, sólo presente a grandes rasgos en algunos genes. Además algunas formas como la ARVD2 (alteraciones segmentarias en VD con ECG normal y arritmias ventriculares relacionada con RYR2) actualmente no se considera una verdadera displasia y se acepta como una fenocopia que realmente corresponde a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, asociada a mutaciones en RYR2. Otra forma controvertida de la enfermedad, la

ARVD1 se ha relacionado con el gen no sarcomérico TGF β 3⁷³. Las teorías patogénicas que relacionan mutaciones en este gen con la MA confluyen en la disfunción del desmosoma producida por una sobreexpresión del TGF β 3 que actúa favoreciendo la fibrosis miocárdica y modulando la transcripción de genes desmosómicos¹⁰³, pero la escasa identificación de mutaciones en este gen en grandes registros de pacientes, la ausencia de mutaciones en algunas de las familias clasificadas como ARVD1⁷⁴ y la ausencia de demostración de sobreexpresión de TGF β 3 en individuos afectados, también cuestionan que se trate de una forma más de la enfermedad¹⁰⁴.

También hay genes que se han relacionado con la MA pero que realmente parecen fenotipos solapados con otras miocardiopatías, en concreto con la miocardiopatía dilatada. Así, el gen de la desmina⁷⁶ (DES) y de la titina⁷⁷ (TTN) se relacionaron con MA pero se acepta que pueden ser fenotipos solapados entre la miocardiopatía dilatada y la MA, más que formas primarias de la enfermedad. De hecho, estos dos genes no corresponden a ninguno de los loci descritos en la clasificación inicial.

Algunos de aquellos estudios de ligamiento en diferentes familias afectadas por la enfermedad apuntaban a diferentes regiones cromosómicas que continúan sin identificar hoy en día: 14q12-q22¹⁰⁵, 2q32.1-q32.3¹⁰⁶, 10p14-p12^{107,108}, 10q22.3¹⁰⁹. Las investigaciones en la genética de la MA tienen aún mucho campo para desarrollarse.

Genética clínica en la miocardiopatía arritmogénica

Hasta en el 60-70% de los casos de miocardiopatía arritmogénica se comprueba la existencia de enfermedad familiar y, por tanto, antes de conocer las alteraciones en los genes desmosómicos ya se conocía su naturaleza hereditaria y por tanto genética⁵².

La transmisión de la enfermedad suele seguir un patrón autosómico dominante. No obstante, hay algunas formas concretas de la enfermedad que se transmiten con patrón autosómico recesivo, como los síndromes cardiocutáneos (Naxos y Carvajal). La identificación de estos patrones en el árbol genealógico debe ser la base de la aproximación genética en la enfermedad. El patrón de herencia autosómico dominante de la MA implica que, asumiendo una alteración genética única y suficiente para producir la enfermedad, la

descendencia tiene un 50% de probabilidad de padecerla. Pero los patrones de herencia mendelianos pueden ser difíciles de reconocer en la MA debido a los fenómenos de penetrancia incompleta, expresividad variable y de penetrancia dependiente de la edad, todos ellos característicos de esta patología. Cuánto de esta variabilidad se debe a la heredabilidad de los rasgos, los modificadores ambientales o genéticos es muy difícil de cuantificar y medir.

También es frecuente que los individuos afectados tengan más de una variante genética potencialmente relacionada con la enfermedad. La presencia de dos variantes desmosómicas en un individuo puede presentarse como heterocigosis compuesta y heterocigosis digénica. Estos fenómenos ocurren con frecuencia en pacientes con MA y en muchos casos el estudio en las familias revela que la presencia de una sola variante alélica de un mismo gen o sólo una de las variantes de los genes desmosómicos no genera la aparición de fenotipo en esos familiares^{110,111}, es decir, la presencia de varias alteraciones genéticas (en el mismo o en distintos genes) son necesarias para la expresión del fenotipo observado en los afectados¹¹². Así, muchas de las variantes hasta ahora descritas como patogénicas, especialmente en PKP2, e incluidas mutaciones que alteran claramente la estructura final de la proteína, se están empezando a categorizar como favorecedoras de la enfermedad y necesitan una segunda alteración genética para presentar un fenotipo en los pacientes. Este hecho nos obliga a ser muy cuidadosos a la hora de diferenciar las variantes genéticas patogénicas del ruido genético¹¹³ y genera la duda de si los portadores de una variante aislada en estas familias podrían ser dados de alta y aconsejados genéticamente de forma distinta, entendiendo que tienen una baja probabilidad de desarrollar la enfermedad. Por tanto, en la MA, el cribado genético en cascada hay que realizarlo con variantes claramente patogénicas para considerar que los familiares no portadores están exentos del riesgo de desarrollar y transmitir la enfermedad familiar¹¹⁴.

Otro aspecto característico en la MA es la heterogenicidad fenotípica. Un alto porcentaje de familias muestran entre sus individuos espectros clínicos distintos con diferente presentación clínica o afectación ventricular, a lo que se denomina discordancia de subtipo¹¹⁵. Esto unido a la variabilidad de la severidad del fenotipo, concepto de expresividad variable, complica estandarizar las relaciones genotipo-fenotipo y definir la enfermedad como gen-dependiente o mutación-dependiente.

Principales genes relacionados con la miocardiopatía arritmogénica

PKP2

El gen PKP2 codifica para la proteína placofilina 2, que se encuentra principalmente en los desmosomas miocárdicos. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 (12p11.21), está compuesto por 14 exones y su identificación en relación a la MA se realizó en 2004 por primera vez⁶², dando nombre a la alteración genética de la forma 9 de la clasificación inicial de la enfermedad (ARVD9). Es el gen que con más frecuencia se ha encontrado mutado en enfermos con miocardiopatía arritmogénica, con una proporción media del 46%, con gran variabilidad entre diferentes estudios, probablemente debida a la distribución geográfica¹¹⁶. La expresividad de la enfermedad en los pacientes con mutaciones en PKP2 es variable encontrando formas muy severas y otras muy leves dentro de una misma familia. La penetrancia es incompleta y dependiente de la edad y del sexo varón, llegando al 50%¹¹⁷. El fenotipo de estos pacientes se caracteriza por una presentación con arritmias ventriculares¹¹⁸, generalmente desde la juventud¹¹⁹ y con afectación predominante del ventrículo derecho, aunque la posibilidad de afectación izquierda puede llegar al 60% de los portadores de PKP2 mutados.

DSG2

El gen DSG2 codifica para la proteína cardiaca desmogleína 2. Es el segundo gen tras PKP2 en frecuencia de mutaciones en los enfermos de MA¹²⁰ representando entre el 3-19%. Este gen se encuentra en el cromosoma 18 en su brazo largo (18q12.1) y está compuesto por 15 exones. Fue uno de los últimos genes desmosómicos en relacionarse con la enfermedad⁶³ y hasta la fecha se han descrito en él alrededor de 50 mutaciones patogénicas causales de MA¹²¹. El fenotipo de los pacientes con mutaciones de DSG2 asocia disfunción ventricular izquierda con mayor frecuencia que las formas clásicas de afectación derecha^{120,122}, al igual que las mutaciones en DSP.

DSP

El gen DSP codifica para la proteína desmoplaquina, perteneciente a la superfamilia de las plaquinas y que conecta la placa densa del desmosoma con los filamentos intermedios del citoesqueleto (desmina). Además interviene en cascadas de señalización intracelular relacionadas con diferenciación celular y apoptosis⁸². Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p24.3),

comprende 24 exones que codifican 2871 aminoácidos (el más grande de los genes desmosómicos). La primera descripción como causante de miocardiopatía arritmogénica se realizó al investigar el origen genético del síndrome de Carvajal en el año 2000⁵⁹. Posteriormente se han descrito relacionadas con MA tanto mutaciones puntuales como mutaciones que dan lugar a proteínas truncadas o defectuosas^{45,46}. Se estima que las mutaciones en este gen representan entre el 1-16% de las formas de MA y se han descrito más de 80 mutaciones causales. Hasta la fecha, no se han descrito variantes genéticas que den lugar a proteínas truncadas en población sana, por lo que su hallazgo es altamente sospechoso de patogenicidad además de ser especialmente frecuente en pacientes con afectación predominantemente izquierda¹¹⁵. En general, las mutaciones en DSP suelen producir formas con afectación izquierda predominante¹²³⁻¹²⁵ y su pronóstico en cuanto a desarrollo de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda es peor que en otras formas de la enfermedad¹²⁶.

DSC2

El gen DSC2 codifica la desmocolina cardíaca (tipo 2), que junto a la desmogleína, forman el "core" del desmosoma (ver **Figura 4**). De igual forma, la localización cromosómica del gen es el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.1) y comprende 18 exones. El producto proteico da lugar a una proteína transmembrana cuyos dominios citosólicos tienen puntos de unión a la placoglobina (JUP) y los dominios extracelulares se unen a la desmogleína mediante uniones calcio-dependientes. La desmocolina-2 es la única desmocolina presente en el tejido cardíaco y se presenta en dos formas, a y b, producidas por el proceso genético de "corte y empalme" (splicing) alternativo del exón 16. Representa en frecuencia entre el 1-13% de las mutaciones descritas en MA con unas 40 mutaciones patogénicas descritas¹²¹. La primera descripción de mutaciones causales de la enfermedad data del año 2006^{64,127}. No hay datos clínicos suficientes para asociar un fenotipo característico a los pacientes con mutaciones en DSC2. Parece frecuente el hallazgo de pacientes afectados (cumplen criterios de MA) con heterocigosis digénica en los genes DSC2 y DSG2, no habiéndose encontrado dicha heterocigosis en pacientes con criterios límite de la enfermedad, lo cual ha llevado a postular la posibilidad de mutaciones aisladas en DSC2 o DSG2 no son suficientes para producir fenotipo de la enfermedad¹²⁸.

JUP

El gen JUP se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.2). Codifica la proteína placoglobina y mutaciones en este gen dan lugar a la enfermedad de Naxos⁵⁷. Este descubrimiento fue fundamental para relacionar la enfermedad con los desmosomas y poner a las estructuras de unión intercelular en el objetivo de las teorías etiopatogénicas. El gen consta de 13 exones y su producto proteico consta de 745 aminoácidos. Se han descrito hasta la fecha 15 mutaciones patogénicas¹²¹, de las cuales la delección c.2040_2041delGT (p.Trp680GlyfsTer11) es la causal de la enfermedad de Naxos, con patrón autosómico recesivo. También se han reportado mutaciones causales de MA sin afectación cutánea y con patrón autosómico dominante con fenotipo clásico⁶¹ o de miocardiopatía dilatada¹²⁹.

CTNNA3

Se trata del gen que codifica para la proteína α T-catenina, de la familia de las cateninas y que sirve de unión de las cadherinas con la actina en el *area composita*. Se sitúa en el brazo largo del cromosoma 10 (10q21.3) y está compuesto por 18 exones. Codifica 895 aminoácidos. Actualmente sólo se han encontrado 2 mutaciones en este gen relacionadas con la MA¹⁰⁰, pero es posible que en los próximos años, los genes que codifican las proteínas de la *placa adherens* y del *area composita* puedan explicar parte del porcentaje de familias afectadas con MA y sin evidencia de mutación en los genes conocidos hasta la fecha¹³⁰. El fenotipo de los casos índice afectados corresponde a la forma clásica de la enfermedad con un inicio precoz en la adolescencia (14 y 15 años). Del resto de portadores, hay familiares afectados por la enfermedad y otros que no lo están, acorde con la penetrancia incompleta de la MA¹⁰⁰. Los datos actuales sobre fenotipo son tan escasos que no se puede dar ningún valor especial al diagnóstico molecular de mutaciones en CTNNA3.

TMEM43

La proteína transmembrana 43 está codificada por el gen TMEM43, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.1), compuesto por 12 exones. Su producto proteico consta de 400 aminoácidos y se localiza en la envoltura nuclear, siendo una estructura muy conservada⁷⁵. Su interacción con la lamina y la emerina en la envoltura nuclear redistribuyendo la localización de ésta la propone como una proteína organizadora de membrana¹³¹. Su relación con la MA fue establecida en 2008 tras el estudio de 15 familias afectadas en

Newfoundland (Canadá), a raíz de la primera familia diagnosticada desde 1980 y cuyo análisis de ligamiento apuntaba a la localización en el brazo corto del cromosoma 3¹³² (ARVD5). El pronóstico de los portadores de la mutación (sustitución de Serina por Leucina en la posición 358: p.Ser358Leu) hallada en la población de Newfoundland es especialmente malo, con una penetrancia prácticamente completa y con alta mortalidad: esperanza de vida de 41 años entre los varones afectados, tasa de desarrollo de insuficiencia cardiaca (casi la mitad de los varones afectados desarrollaban insuficiencia cardiaca en la década de los 60 años) y muerte súbita (el 86% de los varones y el 42% de las mujeres afectados morían súbitamente)⁷⁵. Posteriormente se ha identificado la misma mutación en población fuera de Newfoundland^{133,134} y nuevas mutaciones con fenotipo muy arritmogénico. Por tanto, el diagnóstico genético de una mutación en TMEM43 debe plantear la prevención de muerte súbita en los individuos afectados, especialmente varones, independientemente de otros predictores de riesgo¹³⁵.

PLN

El gen PLN codifica para la proteína denominada fosfolambán. Se localiza en el cromosoma 6, en el brazo largo (6q22.1). Es un gen pequeño, con una única región intrónica que codifica una proteína de 52 aminoácidos. Su secuencia está muy conservada entre los mamíferos. La proteína se localiza en el retículo sarcoplásmico y regula la entrada de calcio (Ca^{2+}) del citosol a través de un mecanismo dependiente de fosforilación. La fosforilación del fosfolambán, dependiente de proteínquinasa, desinhibe la ATPasa 2a del retículo sarcoplásmico (SERCA2) aumentando el paso de Ca^{2+} desde el citosol al interior del retículo.

Se han descrito mutaciones en PLN como causa de MH¹³⁶ y MD¹³⁷. Es frecuente la predisposición para aparición de arritmias ventriculares en los pacientes con MD y mutaciones del PLN⁷⁸, lo cual ha llevado a proponer que se trata más de una MA con afectación izquierda que una MD¹⁰¹. Esta idea ha sido reforzada al encontrar mutaciones en PLN hasta en el 30% de los pacientes con MA que cumplían criterios diagnósticos y que no presentaban mutaciones en genes desmosómicos¹³⁸. Generalmente los pacientes asocian un fenotipo severo con alta mortalidad y arritmias ventriculares en la juventud^{79,139} y con desarrollo de insuficiencia cardiaca grave más frecuente que en los pacientes con MD que no presentaban mutación en PLN¹⁰¹. Son característicos

los bajos voltajes y escasa progresión de R en derivaciones precordiales en el electrocardiograma¹³⁸, lo cual debe ser una señal de alerta ante una MD o MA con afectación familiar para sospechar posible causalidad por mutación en el fosfolambán. La mutación más frecuente en pacientes con MA es la delección R14del (c.40_42delAGA; p.Arg14del) originaria de los países bajos¹⁴⁰. La R14del también ha sido descrita en enfermos españoles, corroborando sus características clínicas de MA con afectación izquierda y demostrando también su origen fundador en Holanda mediante el estudio de haplotipos¹⁴¹.

1.3.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad son derivados de las arritmias y de la disfunción ventricular. La edad de aparición de síntomas suele ser en la juventud (entre los 20 y los 40 años)^{37,41,142}. La presentación clínica de la MA es muy variable y en el espectro sintomático se encuentran desde las palpitaciones hasta la insuficiencia cardíaca avanzada. En numerosas ocasiones la muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad y llevar al diagnóstico en el estudio necrópsico^{46,142} pero lo más frecuente es la presencia previa de palpitaciones, presíncope o mareo, síncope, disnea y dolor torácico, por orden de frecuencia¹⁴³. Es una de las principales causas de muerte en deportistas de competición⁴⁰.

Las arritmias típicamente son ventriculares con morfología que apunta a su origen en el ventrículo derecho, siendo más específicas de la enfermedad las TV con eje superior y morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI)⁶⁹. La sintomatología arrítmica puede preceder a la aparición de cambios morfológicos cardíacos detectables en las pruebas de imagen o en la biopsia endomiocárdica, en la llamada fase oculta¹⁴⁴ de la enfermedad, pero estos pacientes suelen tener alteraciones electrocardiográficas. Esto se debe a que los cambios degenerativos histológicos comienzan en epicardio y mesocardio de forma parcheada y difusa pudiendo no detectarse en las pruebas de imagen que fundamentan los criterios en disfunción y dilatación del ventrículo derecho y además puede no extraerse una biopsia representativa para el diagnóstico por las mismas razones. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo en ocasiones es difícil y la evolución de la enfermedad puede hacer que se confirme después

del inicio de los síntomas. La evaluación minuciosa del electrocardiograma (incluyendo el estudio de potenciales tardíos) es fundamental ya que presenta un importante valor predictivo negativo para el desarrollo de arritmias en caso de ser rigurosamente normal¹⁴⁵ y sin embargo, en ausencia de alteraciones estructurales es difícil establecer el diagnóstico definitivo. El retraso en la presentación de alteraciones morfológicas con respecto a la aparición de alteraciones arrítmicas, dificulta no solo el diagnóstico, sino también la indicación de implante de DAI como prevención primaria de muerte súbita. Como se tratará con más detenimiento en el epígrafe de muerte súbita y tratamiento de la enfermedad (apartado 1.3.6), muchos de los criterios que se utilizan para indicar el implante de DAI son relativos a la cardiopatía estructural. La presentación arrítmica más frecuente en los casos índice son las arritmias ventriculares hasta en el 50% de los casos índice^{142,146}. Éstas aparecen más tardíamente que la muerte súbita/fibrilación ventricular, que ocurren por lo general en gente más joven¹²⁶ y es rara a partir de los 40 años.

Aunque no tan característico, la presencia de arritmias supraventriculares, fibrilación auricular (FA) o flutter auricular, es frecuente en la MA y tienen implicaciones clínicas importantes. Estas arritmias son prevalentes en pacientes con MA con una incidencia en torno al 20%¹⁴⁷, generalmente en la cuarta década de la vida y con enfermedad establecida. En los pacientes con evidencia de TV es todavía más frecuente, superando una prevalencia del 40%¹⁴⁸. En la mayoría de los casos se trata de FA aislada, en segundo lugar en frecuencia se encuentra la aparición de flutter y por último hay una pequeña proporción de pacientes que presentan ambas arritmias¹⁴⁷. Los predictores asociados a su aparición son la dilatación y disfunción del ventrículo derecho, la dilatación auricular (derecha e izquierda), la edad y el sexo varón¹⁴⁷. El electrocardiograma de superficie no es muy útil a la hora de predecirlas, si bien, parece que los datos de crecimiento auricular izquierdo (onda P mitral) se asocian a su aparición¹⁴⁹. Cuando debutan conllevan actuaciones terapéuticas (fármacos, ablación), terapias inapropiadas de desfibriladores (hasta en un 20%), síntomas, desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte de causa cardiológica, por lo que se pueden considerar un marcador de mal pronóstico en la historia natural de la enfermedad¹⁴⁹.

La insuficiencia cardíaca (IC) secundaria a MA es poco frecuente en grandes series, en torno al 10%^{5,142}. En algunas series se ha descrito hasta en el

20% de los afectados, pero estas diferencias pueden deberse a poblaciones distintas que muestren un espectro diferente de la población, ya que el número de pacientes en estos estudios era mucho menor y eran pacientes de centros muy especializados lo cual les confiere un fenotipo más severo¹⁵⁰. Aparece en fases avanzadas de la enfermedad, generalmente por encima de la cuarta década de la vida, en algunas ocasiones puede llegar a requerir trasplante (menos del 5% de los casos índice y menos del 1% de los familiares) y supone el 25% de los fallecimientos por esta enfermedad. En algunas ocasiones, la IC es secundaria a arritmias intratables. Entre los predictores que se han asociado al desarrollo de IC se encuentra la disfunción ventricular (derecha e izquierda), la afectación izquierda¹⁵¹, la presencia de dobles mutaciones o ser portador de mutación en DSP¹²⁶, TMEM43 o en PLN¹³⁹.

La mortalidad global de la MA está estimada en menos del 1% anual^{41,142}, por lo que la mayoría de los pacientes suelen alcanzar la tercera edad, aunque raramente libres de algún evento arrítmico¹⁴⁶.

Síndromes cardiocutáneos

Hay dos síndromes denominados cardiocutáneos que presentan característicamente pelo lanoso, queratoderma palmoplantar y miocardiopatía arritmogénica. La enfermedad de Naxos, descrita inicialmente en familias procedentes de la isla Egea de la que toma el nombre, se presenta con la combinación de afectación cutánea y pelo lanoso con una cardiopatía clínica y anatomopatológicamente coincidente con la MA del ventrículo derecho. La enfermedad tiene un carácter familiar que se transmite con un patrón autosómico recesivo. La primera descripción de la enfermedad se realizó en familias descendientes de la isla de Naxos y que estaban diagnosticados de queratoma palmoplantar familiar. La queratosis suele aparecer en el primer año de vida, de bordes bien limitados afecta a palmas y plantas con una capa gruesa queratósica amarillenta y descamativa. El pelo también es característico, rizado y duro se describe como "hilos de acero". En estas familias se observó la afectación cardíaca de varios miembros: presentaban cardiomegalia, alteraciones en el ECG compatibles con MA (todos presentaban ondas T negativas en precordiales, y la mayoría extrasistolia ventricular con origen en VD), varios sujetos se presentaron con arritmias ventriculares con morfología de BRI y había varios casos de muerte súbita, todo ello compatible con MA

con afectación principal de VD, pero con algunos casos en los que había afectación anatomopatológica de VI⁵⁴. La mutación original consiste en una deleción en el gen de la placoglobina (JUP, c.2157del2TG) que se describió posteriormente^{56,57} y que como ya se ha expuesto previamente en este texto, supuso un punto clave a la hora de dirigir las investigaciones sobre el origen etiopatogénico de la MA.

El mismo fenotipo cutáneo pero con MD que afecta principalmente al VI por sustitución fibrosa del tejido miocárdico a nivel epi y mesocárdico junto con aneurismas en el triángulo de la displasia y dilatación del VD fue descrita en una familia india¹⁵² y varias familias ecuatorianas, denominándose enfermedad de Carvajal⁵⁸. En estas familias se demostró una mutación recesiva en el gen de la desmoplaquina (DSP, c.7901del1(G)). En todas las familias descritas con enfermedad de Naxos o Carvajal la herencia es autosómica recesiva salvo en una familia italiana en la que padre e hijo presentaban miocardiopatía arritmogénica y su fenotipo de pelo lanoso y queratoderma palmoplantar cosegregaba hasta 5 generaciones anteriores sugiriendo un patrón autosómico dominante¹⁵³.

Es interesante la descripción de un síndrome autosómico recesivo en terneros de la raza Poll Hereford australianos caracterizado por pelaje lanoso, arritmias ventriculares, fallo cardíaco y muerte súbita inicialmente achacado a malnutrición¹⁵⁴. Posteriormente se han buscado mutaciones en JUP y DSP bovinos sin éxito y se ha descrito una mutación en un gen regulador de respuesta inflamatoria denominado Proteína de Interacción con el Factor Nuclear Kappa B (PPP1R13L ó NKIP1)¹⁵⁵ lo cual amplía el espectro de potenciales dianas genéticas en la MA.

Historia natural de la enfermedad

La historia natural de la enfermedad en los casos de MA ha sido descrita clásicamente en cuatro fases, basándose en estudios clínicos y anatomopatológicos. Una primera fase “oculta” con mínima o nula alteración estructural miocárdica y sin arritmias o con arritmias ventriculares menores (frecuentemente extrasistolia ventricular). En esta primera fase la muerte súbita o el síncope pueden aparecer como primera manifestación, muy relacionados con el ejercicio físico intenso o de competición y fundamentalmente en los individuos jóvenes¹⁵⁶. La segunda fase se presenta como una enfermedad

manifiestamente arrítmica, en la que generalmente se aprecian cambios estructurales en el corazón, con predominio de dilatación y disfunción derecha. En una tercera fase de “fallo ventricular derecho” la sustitución fibroadiposa del VD propicia su dilatación y disfunción con mínima o nula afectación izquierda. Por último, la cuarta fase es la de disfunción ventricular izquierda y derecha, con dilatación de ambos ventrículos y desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva simulando una miocardiopatía dilatada con disfunción derecha e izquierda y dificultando el diagnóstico diferencial¹⁵⁷.

Esta visión clásica de la historia natural de la enfermedad se cumple principalmente en los pacientes con afectación derecha predominante. Es bien conocida la afectación izquierda de la enfermedad^{151,158} sobre todo tras el avance en el diagnóstico por imagen con la resonancia magnética que es capaz de identificar áreas de fibrosis en ventrículo izquierdo incluso desde la infancia¹⁵⁹. Así, se sabe que con frecuencia el ventrículo izquierdo se encuentra afectado desde fases precoces de la enfermedad, pudiendo incluso afectarse de forma predominante o casi exclusiva¹²⁴, haciendo en ocasiones complicado el diagnóstico diferencial entre la MA y la MD en el momento del diagnóstico. La expresión del fenotipo afecta al pronóstico de tal forma que la evolución a insuficiencia cardiaca, la muerte súbita y la necesidad de trasplante se asocian más a las formas con clásicas con afectación izquierda y a las formas predominantes izquierdas. Son pocos los pacientes que terminan en una fase de insuficiencia cardiaca terminal (menos del 5%) y generalmente la expectativa de vida es larga y la historia natural no tan maligna como se creía inicialmente⁴², con una mortalidad anual de la enfermedad estimada por debajo del 1%^{41,146}.

Por ser una enfermedad autosómica dominante deberíamos encontrar igual proporción de varones que de mujeres afectados. Sin embargo, clásicamente se ha descrito una mayor prevalencia de MA en varones^{41,90,160} y una mayor proporción de mujeres afectadas entre los familiares estudiados, generalmente con formas menores. Clásicamente se ha descrito además un fenotipo más severo en varones entre los afectados, con volúmenes de VD mayores, mayor disfunción ventricular derecha y mayor afectación izquierda¹⁶¹. En publicaciones recientes, se confirma que el sexo masculino se asocia con fenotipo más severo, con mayor proporción de muerte súbita, desarrollo de arritmias graves y peor pronóstico (mayor mortalidad y más

necesidad de trasplante).¹²⁶.

El genotipo influye en el curso clínico y aunque la correlación genotipo-fenotipo no es exacta y la severidad de la enfermedad como ya se ha visto, es muy variable, los pacientes portadores de mutaciones causales en DSP tienen más afectación ventricular izquierda, mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca y mayor necesidad de trasplante cuando se compara con los afectados con mutaciones en PKP2. Sin embargo, los portadores de mutaciones en PKP2 desarrollan fenotipo significativamente en edades más jóvenes, principalmente arritmias ventriculares sostenidas¹²⁶.

La MA es una de las causas de muerte súbita (MS) más frecuentes en pacientes menores de 35 años^{53,156} y en deportistas profesionales^{40,162,163}. Supone el 10 % de las muertes súbitas en la población general asintomática⁶⁸. Es la manifestación más grave y temida de la enfermedad. En muchas ocasiones síntomas inespecíficos como las palpitaciones están presentes previamente a su aparición¹⁶⁴ pero puede ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 25% de los casos índice en algunas series¹⁴⁶. Aparece generalmente en pacientes jóvenes a partir de la adolescencia. Es muy infrecuente en niños, siendo anecdótico en niños menores de 10 años y sólo en casos puntuales entre los 10 y los 15 años¹⁵⁹. Los pacientes que la sufren son más jóvenes que los casos índice que debutan con arritmias ventriculares. Algunos autores ponen este hecho en relación a las teorías patogénicas y de generación de arritmias, defendiendo la muerte súbita como el resultado de una fibrilación ventricular secundaria a una fase intensa y precoz de necrosis de cardiomiocitos y las taquicardias ventriculares sostenidas como evento más tardío debido a la necesidad de zonas de conducción lenta (cicatriz fibroadiposa) por donde se produzcan las reentradas.

Es controvertido si la MS es más frecuente en varones, la mayoría de los registros clínicos así lo demuestran pero en largas series necrópsicas se ha encontrado igual proporción de mujeres afectadas por MA entre los fallecidos por MS inesperada⁶⁸. Es más frecuente en portadores de mutaciones en DSP y en portadores de mutaciones que alteran de forma grave la proteína codificada (diferentes a mutaciones puntuales). Como ya se ha mencionado, el deporte intenso recreativo o profesional favorece el desarrollo de la enfermedad y la muerte súbita por arritmias ventriculares.

La dificultad en el diagnóstico de los pacientes con fenotipos no

severos de la enfermedad hizo que la prevalencia de muerte súbita en las primeras series descritas de la patología estuviera sobrestimada, ya que eran series de casos de hospitales terciarios que no representaban el espectro clínico general de la enfermedad, sino los casos más graves con fenotipo más severo^{37,41,52}. Actualmente el avance en las técnicas de imagen y la divulgación de los criterios diagnósticos permite un diagnóstico más preciso y precoz, por lo que en series más actuales y de centros no tan grandes, la muerte súbita como manifestación de la enfermedad es menor^{42,143}. La causa de muerte súbita se asume que es la aparición de arritmias ventriculares como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

También se han descrito casos de tromboembolismo favorecidos por disfunciones ventriculares derechas severas con bajo gasto. El diagnóstico anatomopatológico en la necropsia es fundamental.

Historia natural en familiares

La historia natural de los familiares afectados es menos conocida, sobre todo en niños. Hay varios registros que han estudiado la evolución de los familiares de pacientes con MA, pero estos registros tienen la limitación de que no todos los familiares en riesgo se pueden estudiar (por falta de voluntad, por motivos geográficos, etc.), por lo que los datos derivados de estos estudios hay que tomarlos con la precaución debida. Además ocurre un hecho muy importante, el curso clínico de los familiares está claramente determinado por la presencia de historia familiar en el caso índice y la presencia de mutación causal, ya que en los casos aislados de MA sin mutación causal ni historia familiar previa, los familiares no se encuentran afectados mientras que los familiares de casos índice con mutación causal tienen dos veces más posibilidades de presentar la enfermedad¹⁴⁶. Cuando se estudia sistemáticamente a los familiares hasta el 33% de aquellos estudiados cumple criterios de MA según los criterios diagnósticos revisados de 2010⁴⁶. Incluso cuando se estudia los familiares en edad pediátrica, hasta el 22% de los niños portadores de una mutación genética conocida en familias con MA, entre los 10 y 18 años cumplen criterios diagnósticos. Sin embargo, la afectación en menores de 10 años es extremadamente infrecuente¹⁵⁹. La penetrancia de la enfermedad es dependiente de la edad y se considera máxima entre los 50 y 60 años de edad. Además, la severidad del fenotipo es muy variable por lo que la

penetrancia real de la enfermedad puede estar en muchas ocasiones infraestimada, bien porque el individuo en estudio aún no haya desarrollado la enfermedad o bien porque la sensibilidad de las pruebas diagnósticas no permita la detección de alguna manifestación menor de enfermedad. La edad media del diagnóstico de los casos familiares es los 40 años y por lo general, los familiares afectados tienen un fenotipo más leve que el caso índice, principalmente en familias sin mutación causal¹⁴⁶.

En las familias que presentan un genotipo conocido con mutaciones causales de la enfermedad existe el grupo de familiares portadores de la mutación que no han desarrollado la enfermedad y no tienen rasgos fenotípicos. Actualmente se desconocen los factores que propician el desarrollo de fenotipo en los portadores al igual que la incidencia anual de dicho desarrollo. Parece claro que la práctica deportiva es un factor importante en la expresión de la enfermedad y los portadores de mutaciones causales que practican deporte desarrollan la enfermedad de forma más frecuente que aquellos que no lo practican¹⁶⁵, por lo que la restricción de la actividad deportiva es un pilar fundamental del tratamiento también en los familiares portadores de mutaciones en genes desmosómicos.

La incidencia de muerte súbita en la historia familiar no ha demostrado ser un factor de riesgo de mortalidad para los afectados de esa familia. Por tanto el riesgo de muerte súbita ha de individualizarse y acorde con el fenotipo más leve, el riesgo de muerte súbita y la prevalencia de implante de DAI en los familiares son bajos. El riesgo arrítmico en los familiares es sustancialmente más bajo, especialmente en los casos aislados y en los que no portan mutaciones en genes desmosómicos. Algunos trabajos han demostrado que este riesgo arrítmico es hasta 10 veces menor que en los casos índice¹⁴⁶. En el apartado del tratamiento (Ver apartado 1.3.6) se especifican los criterios de riesgo actuales que permiten realizar la estratificación del riesgo de muerte súbita para tomar decisiones terapéuticas sobre su prevención.

1.3.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de enfermedad en la MA se fundamenta en la clínica de arritmias, las alteraciones electrocardiográficas y en las pruebas de imagen, principalmente. Los criterios diagnósticos actuales, aunque tienen una sensibilidad mayor que los clásicos de McKenna¹⁶⁶, no son capaces de identificar al 100% de los enfermos, principalmente en las formas con afectación izquierda predominante o en las fases "ocultas" de la enfermedad. Además, la ausencia de criterios en edades jóvenes no excluye padecer la enfermedad más adelante debido a la penetrancia dependiente de la edad, por lo que es importante continuar con el seguimiento de los familiares en riesgo durante años. Estos conceptos se traducen en la necesidad de buscar herramientas más allá de los propios criterios diagnósticos que nos permitan inclinar la balanza hacia el diagnóstico de MA en casos clínicamente dudosos en los que la estratificación del riesgo de muerte súbita sea importante (por ejemplo, familiar sin fenotipo de un caso índice con MA que se presenta con clínica de síncope). También se traducen en múltiples pruebas, consultas e incertidumbres a lo largo de los años de seguimiento. La genética aparece en este contexto con prometedoras posibilidades para ayudar en la resolución de estos problemas, si bien aún es necesario aumentar el conocimiento en este campo, desde los genes que producen la enfermedad a las relaciones genotipo-fenotipo, la importancia del "ruido genético" o la influencia de los factores ambientales en los portadores de mutaciones.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de MA se realiza por criterios y está fundamentado en pruebas electrocardiográficas, de imagen, anatomopatológicas y genéticas. Se puede ver un resumen de los últimos criterios diagnósticos propuestos por el comité de expertos (año 2010) en la **Tabla 1.4**.

Tabla 1.4: Criterios diagnósticos revisados de miocardiopatía arritmogénica

I. Alteración global o regional de la función y estructura del VD (RM, Ecocardiograma, Ventriculografía)	
- RM Cardíaca	
Mayor	- Alteración segmentaria de la contractilidad del VD (acinesia, discinesia o movimiento disincrónico de la pared) + dilatación del VD (Vol indexado $\geq 110 \text{ ml/m}^2$ en varones; Vol indexado $\geq 100 \text{ ml/m}^2$ en mujeres) ó disfunción del VD ($\leq 40\%$).
Menor	- Alteración segmentaria de la contractilidad del VD (acinesia, discinesia o movimiento disincrónico de la pared) + dilatación leve del VD (Vol indexado $100-110 \text{ ml/m}^2$ en varones; Vol indexado $90-100 \text{ ml/m}^2$ en mujeres) ó disfunción del VD (40-45%).
- Ecocardiograma	
Mayor	- Alteración regional de motilidad de la pared del VD (discinesia, acinesia o aneurisma) + dilatación del VD (TSVD en PEL $\geq 32 \text{ mm}$ [indexado $\geq 19 \text{ mm/m}^2$]; TSVD en PEC $\geq 36 \text{ mm}$ [indexado $\geq 21 \text{ mm/m}^2$]) ó disfunción (cambio fraccional del área $\leq 33\%$).
Menor	- Alteración regional de motilidad de la pared del VD (discinesia o acinesia) + dilatación leve del VD (TSVD en PEL $29-32 \text{ mm}$ [indexado $16-19 \text{ mm/m}^2$]; TSVD en PEC $32-36 \text{ mm}$ [indexado $18-21 \text{ mm/m}^2$]) ó disfunción (cambio fraccional del área 33-40%).
- Ventriculografía	
Mayor	- Acinesia regional, discinesia o aneurisma.
II. Alteraciones de la despolarización (ECG, EPS)	
- ECG	
Mayor	- Onda épsilon (señal de baja amplitud repetida entre el final del QRS y el inicio de la onda T) en precordiales derechas V1-V3.
- EPS	
Menores	- Potenciales tardíos por EPS en uno o más parámetros de 3, en ausencia de QRS $\geq 110 \text{ ms}$ en ECG estándar. - Duración del QRS filtrado $\geq 114 \text{ ms}$. - Duración de los últimos $40 \mu\text{V}$ del QRS $\geq 38 \text{ ms}$. - Media cuadrática de los 40 ms terminales del QRS $\leq 20 \mu\text{V}$. - Duración de la activación terminal del QRS $\geq 55 \text{ ms}$ medido desde el nadir de la S hasta el fin del QRS incluyendo R' en V1, V2 o V3 en ausencia de BCRD.
III. Alteraciones de la repolarización (ECG)	
- ECG	
Mayores	- Inversión de onda T en las derivaciones V1-V3 o más (en mayores de 14 años sin bloqueo completo de rama derecha [QRS $> 120 \text{ ms}$], BCRD)
Menores	- Inversión de onda T en V1-V2 (en mayores de 14 años sin BCRD) o en V4, V5 ó V6. - Inversión de onda T desde V1 a V4 en mayores de 14 años con BCRD.
IV. Arritmias (ECG, Holter, Ergometría)	
Mayores	- Taquicardias ventriculares sostenidas o no sostenidas con morfología de BCRI con eje superior (Eje negativo o indeterminado en II, III y aVF y positivo en aVL).
Menores	- Taquicardias ventriculares sostenidas o no sostenidas con morfología del tracto de salida, BCRI con eje inferior (QRS positivo en II, III y aVF y negativo en aVL) o eje desconocido. - > 500 extrasístoles en registro electrocardiográfico continuo de 24h (Holter).
V. Caracterización tisular de la pared miocárdica (Biopsia endomiocárdica)	
Mayores	- Miocitos residuales menores del 60% en análisis morfométrico (o estimación menor del 50%) con reemplazo por tejido fibroso en al menos 1 muestra de biopsia, con o sin reemplazo por tejido adiposo.
Menores	- Miocitos residuales entre el 60-75% en análisis morfométrico (o estimación entre 50-65%) con reemplazo por tejido fibroso en al menos 1 muestra de biopsia, con o sin reemplazo por tejido adiposo.
VI. Historia familiar y genética (Análisis genético)	
Mayores	- Familiar de primer grado que cumple criterios diagnósticos. - Confirmación anatomopatológica en la cirugía/necropsia de un familiar de primer grado. - Identificación de una mutación patogénica categorizada como asociada o probablemente asociada a la MA.
Menores	- Historia de MA en un familiar de primer grado en quien no se puede o no es práctico demostrar que cumple criterios diagnósticos. - Muerte súbita en un familiar de primer grado ≤ 35 años con sospecha de MA. - Familiar de segundo grado que cumple criterios diagnósticos.

VD: Ventrículo derecho; RM: Resonancia magnética; Vol: Volumen; PEL: Paraesternal eje largo; PEC: Paraesternal eje corto; TSVD: Tracto de salida de VD; ECG: Electrocardiograma, EPS: ECG con promediado de señal; BCRD: Bloqueo de rama derecha, BRL: Bloqueo de rama izquierda; MA: Miocardiopatía arritmogénica.

El diagnóstico definitivo de MA se realiza cuando se cumplen al menos 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores o 4 criterios menores. Se define diagnóstico límite cuando se cumplen 1 criterio mayor y 1 menor o 3 menores. Se define diagnóstico posible cuando sólo se cumple 1 criterio mayor o 2 menores. Un paciente puede cumplir 1 criterio mayor y 1 criterio menor del mismo grupo pero sólo se tendrá en cuenta el criterio mayor para el diagnóstico, obviando el criterio menor en el recuento final. Por ejemplo, puede tener registro de arritmias ventriculares con morfología de BRI y eje superior, lo cual es un criterio mayor, además de tener más de 500 extrasístoles en registro Holter de 24h. En este caso, como ambos criterios pertenecen al grupo de "arritmias", solamente se consideraría que el paciente cumple 1 criterio mayor.

La modificación realizada en 2010 de los criterios clásicos se hizo con un doble propósito: aumentar la especificidad incorporando valores cuantitativos a los parámetros de imagen, de electrocardiografía de promediado de señal y a la histología; y aumentar la sensibilidad en los individuos con especial predisposición de padecer MA heredada/genética. Los cambios han demostrado mejorar la sensibilidad para los casos familiares/genéticos manteniendo de forma adecuada la especificidad, como lo demuestran diversos trabajos^{46,167,168}.

Siguiendo los criterios propuestos, las pruebas necesarias para el despistaje de la enfermedad deben incluir al menos una prueba de imagen, registro electrocardiográfico en reposo y monitorización durante 24h, un electrocardiograma con promediado de señal, historia familiar (incluido el estudio genético en el caso índice si está disponible), registro de arritmias en caso de estar presentes y una muestra de tejido cardiaco para análisis anatomopatológico.

Los criterios de 2010 incluyen tanto en la definición como en los propios criterios la condición *sin ecua non* de afectación ventricular derecha. Sin embargo, la afectación predominantemente izquierda sin afectación derecha (sin cumplir los criterios diagnósticos propuestos por el documento de consenso) es defendida por casi todos los grupos. Incluso el grupo del Heart Hospital de Londres ha propuesto criterios diagnósticos específicos para la miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante izquierda¹²⁴, quedando este punto como asignatura pendiente para la próxima revisión de los

criterios diagnósticos de la enfermedad. El diagnóstico de la afectación predominantemente izquierda se fundamenta en 4 pilares como se muestra en la **Tabla 1.5**.

Tabla 1.5: Criterios diagnósticos de MA predominante izquierda

ALTERACIONES EN ECG	-Ondas T negativas V5-V6± V4, I, a VL
ARRITMIAS VENTRICULARES	- TV con morfología de BCRD objetivadas en Holter o durante la prueba de esfuerzo. - Extrasistolia ventricular frecuente con morfología de BRD.
IMAGEN	- Aneurismas en VI - Disfunción ventricular con dilatación leve (y contexto clínico compatible: arritmogénico)
CARACTERIZACIÓN TISULAR	- Biopsia endomiocárdica que confirme el diagnóstico - Caracterización de escara mesocárdica-subepicárdica típicamente en cara infero-lateral y lateral de VI.

ECG: Electrocardiograma, TV: Taquicardia ventricular; BRD: Bloqueo completo de rama derecha; VI: Ventrículo izquierdo;

Una de las principales limitaciones de los criterios revisados del documento de consenso de 1994 era que excluían del diagnóstico a los pacientes con afectación izquierda. Tras la última actualización, se ha aumentado la sensibilidad al no excluir específicamente la afectación izquierda grave como diagnóstico de MA pero continúa habiendo un vacío para los pacientes con afectación predominante izquierda, para los que cumplir criterios diagnósticos puede ser complicado, cuando la afectación derecha es mínima. Los estudios familiares de genotipo-fenotipo han demostrado que la afectación predominante izquierda es una realidad^{115,123} y la ampliación de los criterios con suficiente especificidad como para no incluir casos de MD continúa siendo un reto.

Pruebas de imagen

Clásicamente las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico de la MA eran la ecocardiografía (M y 2D) y la ventriculografía derecha, hasta la aparición de la RM cardiaca. La ventriculografía no se utiliza de forma rutinaria pues tiene importantes limitaciones (prueba invasiva, necesidad de

contraste, radiación, y posibilidad de arritmias).

El ecocardiograma es la prueba más accesible, barata y rápida para el diagnóstico y la evaluación de afectación miocárdica en la MA. Los últimos criterios incorporan parámetros cuantitativos para el diagnóstico de la disfunción y dilatación derecha¹⁶⁹, lo cual aumenta la sensibilidad y especificidad respecto a los de 1994¹⁶⁶. Sin embargo, la posición anterior y retroesternal del VD y su compleja estructura tridimensional, hacen difícil la valoración ecocardiográfica precisa y limitan esta técnica.

La resonancia magnética cardíaca (RM) se ha convertido en una herramienta útil en la valoración de la MA por varias razones. Es inocua y no radia, permite una valoración tridimensional del VD, los parámetros de tamaño y función ventriculares son cuantificables y muy reproducibles¹⁷⁰ y permite valorar fibrosis miocárdica, principalmente en el VI¹⁷¹. El escaso espesor del VD hace difícil y poco reproducible la valoración de infiltración fibroadiposa y dada la escasa reproducibilidad de este parámetro, no se considera dentro de los criterios diagnósticos¹⁷². En la actualización de 2010 de los criterios diagnósticos ya no se excluye la afectación izquierda en el diagnóstico de MA, como se hacía en 1994 para aumentar la especificidad y evitar que casos de MD se diagnosticaran como MA. Por tanto, la RM permite identificar diferentes patrones de afectación según el realce tardío de gadolinio¹²⁵ e identificar nuevos signos más sutiles, como el signo del acordeón que consiste en pequeños aneurismas consecutivos en la cara lateral basal del ventrículo derecho, para diferenciarlo de otras entidades que pueden mostrar afectación del VI similar¹⁷³. El diagnóstico de MA según los criterios diagnósticos actuales se aumenta en población pediátrica y adolescente, ya que el ecocardiograma tiene poco peso en la detección de los criterios diagnósticos en esta población¹⁷⁴. Los hallazgos de la RM también se han intentado correlacionar con el pronóstico (aparición de arritmias y de muerte súbita) pero por el momento no aporta información añadida a la estratificación pronóstica¹⁷⁵.

Por último, la tomografía computarizada (TC) multidetectora tiene una adquisición rápida, gran resolución espacial y con las técnicas de adquisición coordinadas con el latido cardíaco pueden ser una alternativa para la identificación de los criterios morfofuncionales (tamaño, función y alteraciones de la contractilidad) así como para la identificación de infiltración grasa o

fibroadiposa en el espesor miocárdico¹⁷⁶. Las limitaciones de radiación y utilización de contraste yodado que presenta esta técnica pueden estar contrarrestadas en algunos casos por su rapidez de adquisición y posibilidad de realización en pacientes con materiales magnéticos protésicos o accidentales, portadores de dispositivos de estimulación o asistencia ventricular¹⁷⁷.

ECG de superficie

El ECG continúa siendo fundamental en el estudio de la MA. Es una prueba de muy bajo coste, muy rápida y sin ningún efecto secundario, accesible y se puede realizar en todos los pacientes de cualquier edad. Su única limitación es la interpretación, en ocasiones compleja, sobre todo en población pediátrica. Tiene un importante valor predictivo negativo, pues es difícil encontrar pacientes afectados por la enfermedad con ECG rigurosamente normal⁵, lo cual le otorga un papel fundamental en el cribado familiar y en la estratificación pronóstica de los familiares.

Más allá de los criterios diagnósticos, la interpretación del ECG en la MA debe ser global. El valor diagnóstico del ECG ha sido discutido en múltiples trabajos y se ha intentado relacionar también con riesgo arrítmico y severidad de la enfermedad, aunque su poder pronóstico en estos casos es débil¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

La interpretación del ECG puede llevar varios minutos y debe realizarse sistemáticamente como en cualquier otro paciente, sin obviar ninguna de las ondas ni intervalos. Como en todos los ECG la evaluación del ritmo es el primer paso. Los pacientes con MA suelen presentar bradicardia sinusal, con frecuencias ligeramente menores a la población control¹⁸¹. Este hecho puede ayudar en ocasiones en el diagnóstico diferencial en situación aguda, ya que va en contra del tromboembolismo pulmonar, miocarditis o pericarditis que pueden presentar alteraciones electrocardiográficas similares pero generalmente con taquicardia sinusal reactiva. La conducción también se ve afectada desde fases precoces y es frecuente encontrar retraso en la conducción AV. Hasta el 15% de los niños afectados por MA pueden presentar bloqueo AV (BAV) de primer grado¹⁸¹. El BAV de alto grado también se ha descrito en la MA y puede ser causa sincopal¹⁸².

Las alteraciones del QRS y la despolarización son de gran valor en el diagnóstico de la MA e incluso algunas características se han relacionado con

subtipos concretos de la enfermedad como las mutaciones en el TMEM43 con escasa progresión de R en precordiales¹⁸³ o del PLN con bajos potenciales y ondas Q patológicas⁷⁹. La pobre progresión de la R en precordiales suele responder a rotación antihoraria del corazón y por ello también puede verse en pacientes con gran dilatación del VD¹⁸⁴. También es frecuente la fragmentación del QRS, típicamente con muescas posteriores al pico de la R o nadir de la S. La amplitud del QRS suele estar disminuida, siendo un punto importante a la hora del diagnóstico diferencial con el corazón del deportista, que frecuentemente puede presentar ondas T negativas en precordiales pero generalmente con potenciales amplios por la hipertrofia secundaria. Las alteraciones de la despolarización con prolongación del QRS en las precordiales derechas o una prolongación en el tiempo de activación distal del QRS (desde el nadir de la S) están incluidas como criterios diagnósticos y reflejan el crecimiento y alteración del ventrículo derecho¹⁸⁵. La onda épsilon es un criterio diagnóstico mayor y está formada por potenciales tardíos amplios, visibles en el ECG de superficie. El mejor sitio para visualizarla es al inicio del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, pero puede ser visible en otras derivaciones, incluso en las doce. Para aumentar la sensibilidad en su detección, se puede realizar el ECG con doble velocidad y potenciales (50 mm/s y 20 mm/mV) o mediante la posición de electrodos de Fontaine (R en el manubrio esternal, L en apéndice xifoides y F en 4º espacio intercostal, línea medio clavicular)^{186,187}. Aunque la onda épsilon es característica de la MA, otras enfermedades pueden mimetizarla y su hallazgo no debe conllevar inequívocamente al diagnóstico de MA¹⁸⁸.

Las alteraciones de la repolarización son precoces y un signo sensible en la MA. Solamente el 4% de las mujeres y el 1% de los hombres sanos mayores de 14 años presentan ondas T negativas en V1-V2-V3¹⁸⁹ y se considera un criterio mayor desde el último documento de 2010. La presencia de ondas T negativas más allá de V3 en pacientes con MA y sin bloqueo de rama derecha se han asociado a formas más severas y con afectación izquierda¹¹⁵, considerándose en algún trabajo también como factor de riesgo arrítmico¹⁹⁰.

La presencia de bloqueo completo (BCRD) o incompleto de rama derecha es también un hallazgo frecuente^{191,192}. Su presencia en fases avanzadas de la enfermedad se ha asociado a peor pronóstico¹⁹³. El BCRD

suele asociar alteraciones de la repolarización secundarias como inversión de la onda T en precordiales derechas pero es infrecuente que esta alteración esté presente más allá de V3, por lo que la presencia de BCRD y onda T negativa en V4 o más se considera un criterio diagnóstico menor.

Monitorización electrocardiográfica: Estudio Holter

Dentro del estudio electrocardiográfico de la MA se encuentra la monitorización durante 24h en busca de arritmias ventriculares. El hallazgo de taquicardias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) y eje axial superior se considera un criterio mayor por ser arritmias procedentes del ventrículo derecho de eje opuesto a la taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho.

La cuantificación del número de extrasístoles ventriculares es importante y aunque una tasa de extrasistolia ventricular menor del 1% pueda ser un dato de escasa relevancia, la presencia de más de 200 extrasístoles ventriculares en 24h en adultos menores de 50 años es poco frecuente y puede estar en relación con cardiopatía estructural¹⁹⁴. En el estudio para la realización de los criterios diagnósticos de 2010 se comparó el Holter de 68 pacientes con 398 pacientes sanos, obteniéndose la cifra de corte de 500 extrasístoles en 24h como criterio diagnóstico menor¹⁶⁹.

Recientemente se ha publicado que la anchura del QRS de los extrasístoles ventriculares de pacientes con MA difiere significativamente de la anchura del QRS de pacientes con arritmias del tracto de salida de VD sin cardiopatía estructural y difiere de pacientes sanos sin cardiopatía. El punto de corte establecido con una sensibilidad y especificidad del 98%, es 180 ms. Este parámetro prometedor aún debe ser validado en grandes series y puede tener mucha trascendencia en la detección precoz de pacientes afectados (índice y familiares)¹⁹⁵. Por tanto, no sólo la cuantificación sino también el análisis del tipo de arritmias encontradas en el Holter es importante en la MA.

ECG con promediado de señal (EPS)

La obtención del electrocardiograma con promediado de señal (EPS) para la valoración de los potenciales tardíos ha sido utilizado en el diagnóstico de MA desde los criterios diagnósticos originales de 1994. Los potenciales

tardíos son el resultado del retardo de la conducción y activación tardía de islotes de miocardiocitos semi-aislados por la infiltración fibroadiposa característica de la enfermedad. Estos potenciales pueden no ser detectables en el ECG de superficie normal o ser difíciles de diferenciar de artefactos, por su poca amplitud. Con el EPS se amplifica y promedia el ECG permitiendo una medición más exacta de todos los componentes eléctricos que forman el QRS. Como se ha mencionado antes, la máxima expresión de los potenciales tardíos es la onda epsilon, visible en el ECG de superficie y criterio mayor para el diagnóstico.

Los parámetros que se evalúan en el EPS son:

- La duración total del QRS: Valor considerado normal <114 ms.
- La media cuadrática de la amplitud de los últimos 40 ms del QRS: Valor considerado normal >20 μ V.
- Duración de la señal de baja amplitud (por debajo de 40 μ V): Valor considerado normal <38 ms.

Hasta 2010 no existían criterios diagnósticos específicos para el diagnóstico de MA con EPS y era práctica común considerar diagnóstico la presencia anormal de 2 o más de los tres parámetros anteriores^{196,197}. En los criterios de 2010¹⁶⁹ se propone la utilización de un único parámetro como criterio de MA con un importante aumento de la sensibilidad (del 47 al 69%) y manteniendo una especificidad del 95%. Hasta ahora, no se ha podido correlacionar el EPS con eventos clínicos arrítmicos que permitan utilizarlo para la estratificación pronóstica¹⁹⁸.

Biopsia endomiocárdica (BEM)

El diagnóstico histológico con el hallazgo de sustitución fibroadiposa del miocardio, adelgazamiento de los espesores, fibrosis del VI o el septo, inflamación, etc. en la necropsia es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo de MA. Sin embargo, la naturaleza parcheada de la enfermedad, el inicio de los cambios histológicos en el epicardio y la ausencia de criterios cuantitativos han dificultado la interpretación de la biopsia endomiocárdica (BEM) para el diagnóstico. Su rentabilidad es baja, especialmente cuando se toman muestras del septo interventricular (raramente afectado y en fases muy avanzadas de la enfermedad).

Es una prueba segura en centros con experiencia, incluso cuando se realiza en la pared lateral¹⁹⁹, pero la realización en localizaciones diferentes al septo puede tener un incremento en el riesgo de perforación y taponamiento²⁰⁰.

La definición de la pérdida de miocardio y sustitución por tejido fibroadiposo de forma cualitativa se consideraba un criterio diagnóstico en el documento de 1994 pero la cuantificación de la pérdida de cardiomiocitos ha aumentado la especificidad y sensibilidad del resultado hasta una sensibilidad del 80% y especificidad del 95% cuando la cantidad residual de cardiomiocitos está por debajo del 59%⁴⁷. Sin embargo, la diferencia de rentabilidad en función del lugar de toma de biopsia, desaconseja extraerla de septo únicamente, encontrándose al menos una biopsia con criterios diagnósticos en más del 90% de los casos afectados de MA cuando se extraen tomas de la región subtricuspídea, tracto de salida y ápex de VD⁴⁷. Otras propuestas para el aumento de sensibilidad y especificidad en la BEM es la utilización de marcadores inmunohistoquímicos de proteínas desmosómicas, ya que se ha observado que la señal de placoglobina en pacientes con MA está debilitada de forma difusa²⁰¹.

Diagnóstico molecular

El umbral diagnóstico para el estudio genético en la MA es muy variable. Generalmente se sitúa en torno al 40-60% según diferentes trabajos^{120,202}, dependiendo mucho del área geográfica, puesto que hay regiones con prevalencias más altas de mutaciones causales de la enfermedad¹¹⁶. La cobertura de las técnicas de secuenciación es prácticamente del 100%, siendo una prueba con una sensibilidad y especificidad cercanas al 1. No obstante existe la posibilidad de falsos negativos, principalmente en las grandes deleciones que como ya se ha explicado, pueden ser difíciles de detectar con NGS o Sanger y necesitan otros métodos de secuenciación para poder ser identificadas²⁰³.

La gran mayoría de las mutaciones causales descritas se encuentran en los 5 genes desmosómicos (PKP2, DSG2, DSP, DSC2 y JUP). Entre ellos, PKP2 es el gen en el que más mutaciones se han descrito, responsable de entre el 30-50% de los casos de MA y llegando a encontrarse mutaciones hasta en el 70% de los pacientes con historia familiar en algunas series, sobre todo de los países bajos²⁰⁴.

La mayoría de las mutaciones descritas hasta la fecha son mutaciones puntuales de un cambio simple de aminoácido, pero también son frecuentes mutaciones sin sentido, deleciones/inserciones de bases o duplicaciones, mutaciones de cambio de marco de lectura o incluso grandes deleciones^{121,202,203}. Las mutaciones que generan grandes cambios en la proteína, raramente ocurren en controles sanos y son consideradas generalmente causales de enfermedad¹¹³. Las mutaciones radicales se han asociado a mayor afectación izquierda¹¹⁵ pero, al contrario que en otras miocardiopatías, no se han asociado a la aparición de fenotipo más severo. Otros trabajos han encontrado efectos distintos y han observado que las mutaciones puntuales, generan afectación más precoz y mayor implicación del ventrículo izquierdo¹²⁰.

El análisis genético debe incluir al menos los 5 genes desmosómicos para asegurar una cobertura razonable¹¹⁴, pero el aumento de los genes relacionados y la posibilidad de fenotipos solapados con la MD o la MNC hace que las nuevas técnicas NGS puedan aumentar el rendimiento diagnóstico al permitir el estudio masivo de todos los genes actualmente relacionados con estas enfermedades²⁰⁵. Otras técnicas en el análisis genético pueden ser necesarias para encontrar grandes deleciones y deberían incorporarse de forma rutinaria en esta enfermedad, no conformándonos con un diagnóstico aislado por las técnicas de secuenciación de bases consecutivas, en las que pueden no detectarse²⁰³.

Además, como ya se he mencionado previamente, se sabe que los portadores de mutaciones dobles presentan fenotipos más severos¹²⁶ y en varios trabajos se ha postulado un efecto dependiente de "dosis" genética^{110,111,122} para explicar este hecho. Se cree que la heterozigosidad compuesta (una mutación en cada alelo de un gen) y la heterozigosidad digénica (una mutación en dos o más genes diferentes relacionados con la MA) pueden ser importantes en el desarrollo de fenotipo de algunas mutaciones que por sí mismas, no producirían enfermedad¹¹². También por esto, el estudio sistemático de todos los genes relacionados con la enfermedad es importante a la hora de explicar la variabilidad de fenotipo, la heterogeneidad fenotípica y la penetrancia incompleta⁶.

Actualmente, la única recomendación para realizar el estudio genético a un paciente con MA, desde el punto de vista clínico, es el diagnóstico familiar

en cascada¹¹⁴. No se recomienda su realización con intención diagnóstica sin sospecha clínica, pues en ocasiones es difícil la interpretación del resultado genético aislado y frecuente la aparición de variantes en genes desmosómicos sin claro efecto patogénico podría llevar a un diagnóstico erróneo. Con la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación en población sana, la información sobre variantes raras consideradas patogénicas está cambiando y hasta el 18% de las variantes relacionadas con MA, consideradas inicialmente patogénicas, se han encontrado en voluntarios sanos, mediante estudios de exoma completo²⁷. Este hecho obliga a ser muy meticuloso y cauteloso a la hora de considerar una variante como causante de la enfermedad.

En la **Tabla 1.6** se resumen las recomendaciones vigentes sobre la realización del estudio genético en la MA.

Tabla 1.6: Recomendaciones para la realización de estudio genético en la miocardiopatía arritmogénica.

CLASE I	En familiares de un caso índice con mutación causal
CLASE IIa	En casos índice que cumplen criterios diagnósticos
CLASE IIb	En casos índice con diagnóstico límite según los criterios diagnósticos
CLASE III	En casos índice con 1 criterio diagnóstico menor

CLASE I: Se recomienda; Clase IIa: Puede ser útil; Clase IIb: podría ser útil. Clase III: no se recomienda. Los criterios diagnósticos se refieren al documento de consenso. Adaptado de Ackerman et al¹¹⁴.

Diagnóstico familiar

Los criterios diagnósticos de 2010 también definen la afectación familiar, ya que para decir que un familiar tiene afectación de la enfermedad no es suficiente tener algún criterio. Todos los familiares de primer grado tienen, por serlo, un criterio mayor de enfermedad (enfermedad posible) pero no por ello se les considera afectados. En el documento de consenso de 2010 se define la afectación fenotípica familiar cuando se documenta alguno de los siguientes criterios en uno de los familiares, de acuerdo con lo propuesto por Hamid et al en 2002²⁰⁶:

- Ondas T negativas en derivaciones precordiales V1-V3 en ausencia de BCRDHH en mayores de 14 años.
- Potenciales tardíos en el electrocardiograma con promediado de señal.
- TV con morfología de BRI en ECG, durante esfuerzo o en Holter. También la existencia de más de 200 extrasístoles ventriculares en 24h.
- Dilatación o disfunción leve del VD. También dilatación segmentaria leve o hipocinesia regional.

Esto permite la realización correcta de los pedigrís identificando los miembros afectados de la familia con un umbral más bajo, ya que en el contexto familiar y conociendo la expresividad variable, la penetrancia dependiente de la edad, la historia natural con una fase oculta y la heredabilidad en la enfermedad, aplicar estrictamente los criterios de enfermedad como prueba de afectación en la familia no tiene sentido clínico. Las pruebas necesarias para el diagnóstico familiar son el ecocardiograma, la resonancia magnética (se recomienda de forma especial al menos inicialmente en el estudio de familiares sin mutación familiar conocida y puede ser especialmente útil en niños¹⁷⁴), el ECG, el EPS, el holter y la ergometría¹.

En el documento europeo defienden el diagnóstico genético en cascada en los familiares una vez se ha encontrado una mutación causal inequívoca en el caso índice¹. En la **Figura 1.6** se reproduce el algoritmo del diagnóstico familiar con realización de estudio genético en las miocardiopatías:

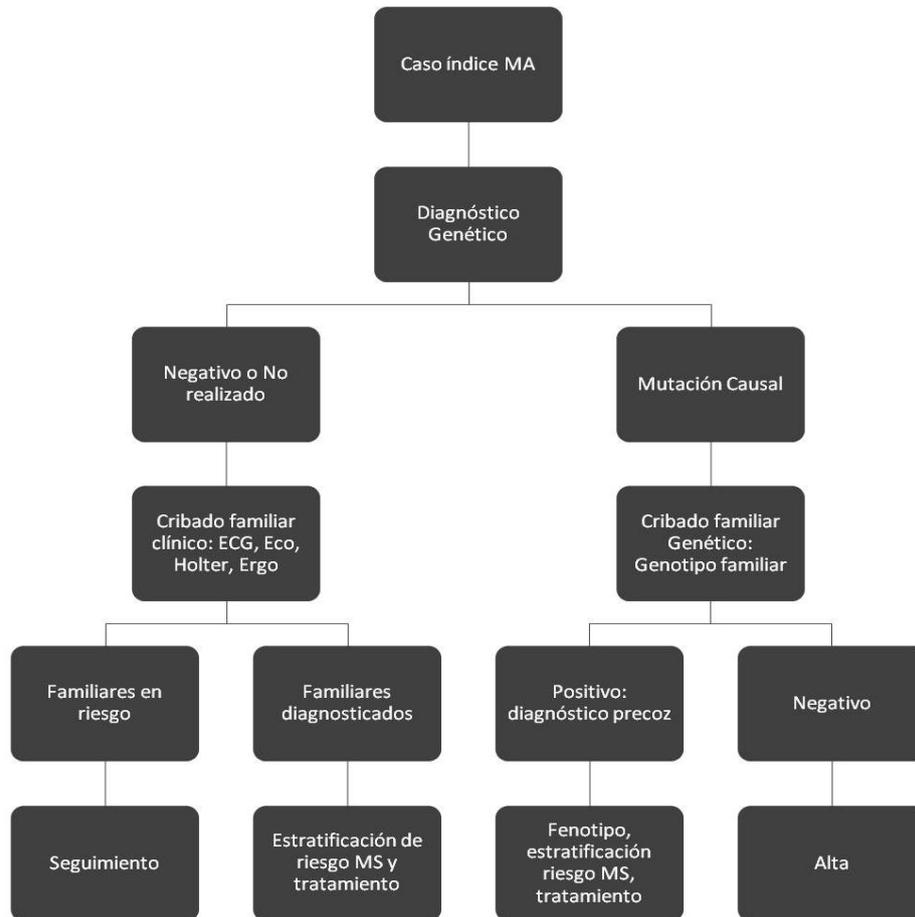


Figura 1.6: Algoritmo de estudio familiar. Estrategia con diagnóstico genético en el caso índice según las recomendaciones Europeas para el estudio de las miocardiopatías¹.

La identificación de un portador obliga a completar el estudio de fenotipo. La escasa correlación de los síntomas con la presencia de enfermedad y la "fase oculta" de la enfermedad, hacen difícil establecer el portador verdaderamente sano. La identificación del estado de portador tiene implicaciones importantes: 1) en la fase presintomática para el diagnóstico y estratificación con las consecuentes modificaciones en los hábitos de vida y/o tratamiento; 2) en los portadores sanos para ofrecer consejo genético, cuando el portador está en edad reproductiva o también a la hora de aconsejar sobre práctica deportiva o profesional²⁰⁷.

Otras técnicas diagnósticas en la miocardiopatía arritmogénica

Existen otras herramientas diagnósticas no incluidas en los criterios diagnósticos revisados (CDR) y que pueden ser útiles en la caracterización de los afectados por la enfermedad.

El mapeo electroanatómico del ventrículo derecho ha demostrado la posibilidad de identificar áreas de escara con potenciales fraccionados y de baja amplitud y comprobar su correlación con el diagnóstico anatomopatológico de reemplazo miocárdico por tejido fibroadiposo en pacientes con MA²⁰⁸. Incluso se ha propuesto como técnica a la hora de diferenciar entre taquicardia ventricular idiopática del tracto de salida de VD (principal alternativa del diagnóstico diferencial con pronóstico e implicaciones completamente diferentes) con fases tempranas de MA en las que no se cumplen criterios diagnósticos por presentar aún escasa expresividad de fenotipo morfológico²⁰⁹. La realización BEM dirigida con mapeo electroanatómico puede aumentar la precisión de la técnica y además aportar la información obtenida del propio mapeo^{210,211}.

En la miocardiopatía dilatada se ha propuesto la utilización de marcadores analíticos en suero de fibrosis miocárdica para estratificar el riesgo de muerte súbita asumiendo la ecuación fibrosis igual a riesgo arrítmico²¹². La identificación de marcadores serológicos específicos de miocardiopatía arritmogénica podría ser una futura herramienta diagnóstica.

1.3.8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El tratamiento de la miocardiopatía arritmogénica incluye desde modificaciones en los hábitos de vida hasta el implante de un DAI o incluso el trasplante cardíaco. Como se ha mencionado previamente, la severidad de la enfermedad es muy variable y en la mayoría de los casos los afectados alcanzarán la tercera edad con esperanza de vida similar a la población general. Sólo en un reducido número de enfermos la afectación cardíaca puede requerir tratamientos avanzados. El tratamiento varía según la sintomatología y severidad de la afectación estructural cardíaca y gira en torno a 3 pilares: La modificación de los hábitos de vida, el tratamiento farmacológico y la

prevención de muerte súbita.

Modificación de los hábitos de vida

Dentro de los hábitos de vida se debe mantener un estilo de vida saludable y realizar actividad física suave como pasear, gimnasia de mantenimiento, yoga u otras actividades físicas de baja intensidad. La recomendación más importante es la restricción de la actividad deportiva de forma precoz, incluso desde la infancia. El deporte, incluso a nivel recreacional¹⁶³, favorece el desarrollo de la enfermedad, con deterioro de la fracción de eyección del VD y del VI, y sobre todo la aparición de arritmias²¹³. Por ello la restricción de la actividad deportiva debe ser temprana en los afectados, incluyendo los portadores de mutaciones causales, aunque en ese momento no tengan alteraciones estructurales^{165,214}.

En los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca, las recomendaciones generales de control de peso, restricción de líquidos, identificación de síntomas de alarma, autocuidado, moderación del consumo de sal y dieta no difieren de las recomendaciones generales²¹⁵.

Respecto a la actividad profesional, la enfermedad va a limitar la realización de algunos trabajos en los que se requiera un esfuerzo físico importante. Además, en los pacientes con DAI se restringen todas las actividades profesionales de conducción de vehículos, manejo de maquinaria pesada, manipulación de sistemas eléctricos o aparatos eléctricos que puedan causar interferencias con el desfibrilador.

Tratamiento farmacológico

Dentro del tratamiento médico se puede diferenciar entre los fármacos utilizados para el tratamiento de las arritmias y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Actualmente no hay fármacos ni terapias para curar la enfermedad desde un punto de vista etiopatogénico. Algunas terapias en investigaciones iniciales están consiguiendo resultados prometedores in vitro, principalmente a nivel de terapia génica²¹⁶ y de modificadores de fibrosis miocárdica y señalización ($w\beta$ -cateninas).

El tratamiento farmacológico para las arritmias incluye principalmente los antiarrítmicos tipo III y los betabloqueantes.

La amiodarona es el fármaco más efectivo para el tratamiento de

arritmias ventriculares complejas, teniendo en cuenta la escasa evidencia científica que hay en este subgrupo de pacientes, carente de grandes estudios aleatorizados y randomizados. Generalmente su uso se ha reservado para el tratamiento de los casos más severos ya que la toxicidad a largo plazo limita su mantenimiento. Por ello no es una medicación indicada para el tratamiento como prevención primaria de arritmias ventriculares, tampoco en los pacientes portadores de DAI, en los que no evita la necesidad de terapias²¹⁷.

El sotalol, es un betabloqueante con efecto antiarrítmico (clase III). Su indicación como primera elección en la MA es controvertida con buenos resultados en Europa^{218,219} y peores en Estados Unidos. La ausencia de estudios prospectivos aleatorizados hace imposible resolver esta controversia en la actualidad. De forma general los betabloqueantes pueden utilizarse para disminuir la sintomatología de palpitaciones o la presencia de extrasistolia ventricular, pero su utilización no ha demostrado proteger ni disminuir la aparición de arritmias ventriculares de forma significativa. Igualmente, no hay estudios prospectivos y la heterogenicidad del tratamiento betabloqueante entre los diferentes registros hace difícil extraer conclusiones sólidas. Parece que el atenolol podría tener cierto efecto protector para prevenir la aparición de arritmias ventriculares en comparación con la ausencia de tratamiento²¹⁷. Por sus escasos y leves efectos secundarios, los betabloqueantes emergen como el tratamiento sintomático de elección de arritmias no complejas en estos pacientes. Únicamente en fases avanzadas con disfunción ventricular de predominio izquierdo, pueden tener una recomendación más sólida, sin bien en estos pacientes su uso debe realizarse con mucha precaución por la posibilidad de presentar disfunción ventricular derecha asociada y empeoramiento de sintomatología congestiva al disminuir la frecuencia y contractilidad cardiaca.

En cuanto al tratamiento de la insuficiencia cardiaca en estos pacientes, no hay tratamientos específicamente recomendados. Los documentos de consenso únicamente recomiendan el tratamiento con IECA/ARAII desde la aparición de disfunción ventricular, derecha o izquierda y el uso de diuréticos si existe la necesidad clínica. No se hace mención específica al tratamiento con antagonistas de los receptores de aldosterona¹³.

La necesidad de trasplante cardiaco debe evaluarse según los criterios habituales para su realización²²⁰ y no hay recomendaciones específicas para el mismo. Generalmente la disfunción ventricular derecha protege a estos

pacientes del desarrollo de hipertensión pulmonar que contraindique el mismo. La causa más frecuente de necesidad de trasplante es la evolución hacia insuficiencia cardiaca avanzada, principalmente por fallo de VD pero también por fallo biventricular. En aproximadamente un cuarto de los pacientes la necesidad de trasplante es por arritmias ventriculares²²¹. Tras el explante, el corazón puede analizarse íntegramente desde el punto de vista macroscópico y microscópico, debiendo tener en cuenta entidades importantes en el diagnóstico diferencial como la miocardiopatía dilatada o la sarcoidosis cardiaca¹⁸⁸, que pueden condicionar el estudio de la familia o complicaciones después del propio trasplante cardiaco.

Debido a los cambios en la disponibilidad de donantes y los largos tiempos de lista de espera, es frecuente que los pacientes en lista de trasplante puedan necesitar implante de un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) como puente al trasplante o como terapia de larga duración en pacientes no candidatos a trasplante. La experiencia en pacientes con MA es escasa ya que la disfunción ventricular derecha y la presencia de arritmias ventriculares no controladas pueden limitar este tipo de terapia^{222,223}.

Respecto a la anticoagulación, aunque la presencia de trombos intraventriculares en pacientes con MA está descrita es poco frecuente (<4%), no se recomienda de forma sistemática para la prevención primaria de embolismos en pacientes con MA. El sexo mujer y la disfunción ventricular se han asociado a la presencia de trombos, habitualmente en ápex de VD²²⁴. En estos pacientes sí se recomienda la anticoagulación para la prevención de tromboembolismo pulmonar y se mantienen las indicaciones clásicas en prevención primaria o secundaria de fibrilación auricular o tromboembolismos sistémicos.

Tratamiento invasivo de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita

El tratamiento invasivo de las arritmias está recomendado y se pueden realizar con éxito procedimientos de ablación²²⁵. No obstante, debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, la recurrencia de TV es muy alta superando el 75% a 14 meses de seguimiento^{226,227}. En ocasiones se pueden realizar procedimientos de ablación con intención de disminuir la extrasistolia ventricular (por síntomas o por taquimiocardiopatía y deterioro de función

ventricular).

Con respecto a la prevención de muerte súbita, hay consenso en el implante de desfibrilador automático implantable (DAI) para la prevención secundaria de arritmias ventriculares sostenidas mal toleradas a pesar de tratamiento antiarrítmico o tras parada cardíaca recuperada. En este grupo de pacientes la tasa de actuación del DAI ronda el 10% anual y basándose en descargas apropiadas se estima una disminución en la mortalidad de entre el 24-35% a tres años de seguimiento³. Sin embargo continúa la controversia de cuándo implantar un DAI como prevención primaria y cómo valorar factores como la edad, los hábitos de vida o la efectividad a largo plazo de tratamientos antiarrítmicos o de ablación. Los principales factores pronósticos propuestos en diferentes estudios para el implante de un DAI son la edad joven, la severidad de la disfunción ventricular derecha, la afectación del ventrículo izquierdo, la presencia de TVNS, las alteraciones severas en la despolarización, la realización de ejercicio físico y el sexo varón. Parece que la presencia de síntomas y sobre todo el síncope, son los determinantes más sólidos en la predicción de arritmias ventriculares²²⁸. La historia de muerte súbita familiar, los estudios de estimulación ventricular programada y la relación con el genotipo no son buenos criterios pronósticos a la hora de valorar el implante de un DAI. Únicamente, según los conocimientos disponibles en este momento, la presencia de la mutación S358L en el gen TMEM43 se ha relacionado con una alta penetrancia y un pronóstico especialmente maligno en cuanto a arritmias ventriculares, y podría modificar la decisión de implantar un DAI en los pacientes que porten esta mutación⁷⁵.

Las últimas guías de tratamiento de la MA incorporan un esquema para simplificar la indicación de DAI (**Figura 1.7**).



Figura 1.7: Estratificación pronóstica de muerte súbita. En rojo se muestra el grupo de alto riesgo (probabilidad estimada anual de más del 10% de evento arrítmico grave), la indicación en este grupo de pacientes está claramente recomendada. En azul, se muestra el subgrupo de bajo riesgo (probabilidad de eventos menor del 1%) en el que el implante de DAI no está recomendado. Por último en naranja y amarillo se muestra el grupo de riesgo intermedio (probabilidad de eventos entre el 1 y 10%). Los pacientes con factores de riesgo "mayores" deben ser valorados para implante de DAI: Arritmias ventriculares no sostenidas, disfunción ventricular o síncope. Con otros factores de riesgo considerados "menores" debe plantearse el DAI de forma individualizada pero hay consenso en que no debe indicarse de forma sistemática: Insuficiencia cardiaca, dilatación de aurícula derecha, dilatación de VD², edad joven^{3,4}, género varón^{5,6}, genotipo complejo (dobles mutaciones o heterocigosidad⁶), caso índice⁵, inducción en EEF⁷⁻⁹, escara extensa en mapeo electroanatómico de VD¹⁰, potenciales fragmentados en mapa de voltaje de VD¹¹, inversión de onda T en cara inferior^{4,12}, extensión de la onda T negativa (más de 3 derivaciones en precordiales)⁵, QRS fragmentado o el ratio de amplitud del QRS en precordiales (Voltaje QRS V1-V3/Voltaje QRS V4-V6 <0,48)¹². Adaptado de Corrado et al. 2015¹³.

Seguimiento de casos índice

El seguimiento en los casos índice es muy variable y no hay documentos de consenso donde se indique la frecuencia ni las pruebas recomendadas en el seguimiento, así como la frecuencia para realizar la estratificación pronóstica. Influyen gran cantidad de factores como la severidad, la sintomatología, la necesidad de tratamiento, la estratificación pronóstica inicial o el deseo de descendencia para establecer la frecuencia de los seguimientos.

Además el seguimiento también es multidisciplinar siendo necesarios cardiólogos especializados (arritmias, imagen, insuficiencia cardiaca y trasplante) y otros especialistas (genetistas, psicólogos, pediatras, etc...).

En el caso de embarazo el seguimiento durante el mismo y durante

el puerperio se aconseja que sea cercano, si bien las guías actuales para el manejo de cardiopatías durante el embarazo no hacen mención específica al seguimiento y tratamiento de esta patología²²⁹. Las series más grandes de pacientes con MA y embarazo comprenden un número bajo de casos pero coinciden en la buena tolerancia y escasa progresión de la enfermedad, sin afectar al pronóstico de la enfermedad a largo plazo²³⁰. El uso de antiarrítmicos es generalizado en estas series con buen perfil de seguridad de la flecainida, el sotalol y otros betabloqueantes. Entre ellos en las guías sobre embarazo en cardiopatas se recomiendan más los cardioselectivos (metoprolol), siempre sobre el uso de amiodarona²²⁹. Igualmente, el implante previo de un DAI no es contraindicación para el embarazo, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de descargas apropiadas o inapropiadas, además de los riesgos inherentes a las bacteriemias que ocurren durante el parto y puerperio. El diagnóstico durante el embarazo es posible y en pacientes de riesgo no se desaconseja el implante de DAI en pacientes grávidas²³¹.

No obstante, la mayoría de las complicaciones en estos pacientes se presentan como problemas arrítmicos, por lo que hay que prestar especial atención al seguimiento con ECG, Holter y EPS^{232,233}.

En el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada no hay diferencias respecto a otras etiologías y una vez en esta situación, deben ser evaluados y seguidos en un centro con posibilidad de trasplante cardiaco.

Seguimiento de familiares

En general el seguimiento de los familiares de pacientes con displasia arritmogénica se realiza de forma heterogénea y los documentos de consenso no se basan en evidencias científicas sólidas¹. El seguimiento de los familiares de pacientes con MA sin resultado genético debe comenzar antes de la adolescencia, a partir de los 10-12 años de edad. Las alteraciones eléctricas preceden al desarrollo de cambios estructurales en los familiares y es extremadamente raro encontrar cambios en ECG en familiares menores de 10 años¹⁴⁵. Es entre los 20 y los 50 años de edad la franja donde es más frecuente el diagnóstico de enfermedad en familiares y el pico de incidencia de eventos arrítmicos se establece entre los 30 y 40 años de edad, siempre con alteraciones eléctricas y estructurales manifiestas. Además parece que la progresión es lenta y que generalmente la progresión de alteraciones eléctricas con cambios

menores en ECG o Holter es lo común. Por ello algunos autores proponen seguimientos más espaciados frente a los seguimiento anuales o bianuales recomendados actualmente, ya que los cambios observados en periodos de seguimiento de unos 4 años tienen dudoso significado clínico²³⁴. Los portadores tampoco mostraron una progresión acelerada de la enfermedad, si bien los propios autores asumen el cumplimiento de las recomendaciones sobre la práctica de deporte de resistencia y/o competición.

El seguimiento propuesto en las últimas recomendaciones¹ se resumen en la siguiente **Tabla 1.7**.

Tabla 1.7: Seguimiento clínico en familiares de pacientes con miocardiopatía arritmogénica sin estudio genético según las recomendaciones de consenso¹.

Evaluación cardiológica inicial	ECG, Holter, Ecocardiograma, EPS, Ergometría, RM
Inicio de evaluación	Pubertad (10-12 años)
Repetición	<10 a: cada 3-5 años 10-20 a: cada 1-2 años >20 a: cada 2-5 años
Evaluación revisiones	ECG y Ecocardiograma
Fin de evaluación	50-60 años

ECG: Electrocardiograma; EPS: Electrocardiograma con promediado de señal; RM: Resonancia magnética.

El número de pruebas a realizar en la MA excede al del común de miocardiopatías. La especial complejidad de evaluación del VD en las pruebas de imagen hace recomendable la realización de una RM en la evaluación inicial. También, la aparición de arritmias relacionadas con esfuerzo hace importante la realización sistemática de pruebas de esfuerzo en las evaluaciones de familiares. La temida fase oculta de la enfermedad en la que las alteraciones arrítmicas pueden manifestarse como muerte súbita sin apenas cambios estructurales hace especial la evaluación en esta miocardiopatía. Esto hace plantearse si la recomendación de seguimiento con ECG y ecocardiograma es suficiente. La mayoría de los grandes trabajos realizan pruebas electrocardiográficas sistemáticamente en las revisiones a todos los familiares, precisamente por la aparición de alteraciones eléctricas previamente

a las estructurales. La realización de pruebas no invasivas como el EPS, la ergometría y el holter, que pueden poner de manifiesto alteraciones eléctricas y un fenotipo temprano, podrían incluirse en los seguimientos.

1.3.9. CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético y gestacional en la MA es muy importante. Los pacientes deben conocer el patrón de herencia autosómica dominante, la baja penetrancia (salvo en algunas familias concretas, generalmente asociadas a genotipos determinados), la variabilidad en la expresión de la enfermedad, la importancia de la limitación de la actividad física incluso en aquellos portadores sanos, las consecuencias de una mala evolución, el riesgo del embarazo en las pacientes afectadas y la ausencia de tratamiento curativo. En los casos de genotipo conocido y según la legislación vigente se puede plantear realizar el diagnóstico pregestacional.

Respecto al riesgo del embarazo, generalmente éste es bien tolerado por las pacientes en cuanto a la sobrecarga de volumen y salvo fenotipos muy severos con grandes datos de fallo cardíaco derecho o izquierdo previos al embarazo, no está contraindicado. Lo que sí es importante es conocer el aumento del riesgo de arritmias ventriculares en la última fase del embarazo y los primeros meses del puerperio, por lo que se recomienda el seguimiento de las pacientes embarazadas con MA en las consultas especializadas de cardiología. El tratamiento farmacológico antiarrítmico durante el embarazo está limitado al uso de betabloqueantes y verapamilo como primera elección, dejando el sotalol en un segundo plano y sólo la amiodarona para los casos agudos de refractariedad a otras drogas y en los casos crónicos en los que el tratamiento con otros fármacos haya sido ineficaz²²⁹.

1.4. ORGANIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES

1.4.1. CENTROS, SERVICIOS Y UNIDADES DE REFERENCIA (CSUR) DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El Sistema Nacional de Salud (SNS) actual tiene su origen en los artículos 43 y 49 de la Constitución de 1978 en los que se establece el derecho de todos los ciudadanos residentes en España a la salud. La propia constitución otorga importantes competencias autonómicas a las Comunidades en materia de salud. En 1986 se dicta la Ley General de Sanidad donde se configura el SNS como el conjunto de los servicios de salud de las distintas comunidades autónomas. En 1994 se aprueba la Ley General de la Seguridad Social y en 2003 la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. En este punto las competencias de las comunidades autónomas están claramente definidas y separadas, cohesionadas por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). La descentralización evolutiva de las competencias de salud ha llevado a un modelo de gestión autonómico que ha generado problemas de accesibilidad y de equidad en algunas regiones de España. Paralelamente, con la entrada de España en la Unión Europea y de otros países con diferencias de desarrollo respecto a los países del norte de Europa, se propone la creación de unos fondos destinados a ayuda para los países del sur de Europa en materias de infraestructuras de transporte, educación, medioambiente y sanidad. Estos fondos se denominaron fondos de Cohesión. En el año 2001 se crea el Fondo de Cohesión sanitaria por la Ley 21/2001, de 27 de Diciembre, por la que se regulan las medidas fiscales y administrativas del nuevo sistema de financiación de las comunidades autónomas de régimen común y ciudades con Estatuto de Autonomía, para garantizar la igualdad de acceso a los servicios de asistencia sanitaria públicos en todo el territorio español. En el Real Decreto 1207/2006 por el que se regula la gestión del Fondo de Cohesión sanitaria se establece que las actividades objeto de compensación del fondo son: 1)

Asistencia Sanitaria de ciudadanos residentes en España derivados entre comunidades autónomas. 2) Asistencia sanitaria a asegurados desplazados a España en estancia temporal, con derecho a asistencia a cargo de otro Estado, que pertenezcan a países de la Unión Europea o a otros con los cuales España tenga firmados acuerdos bilaterales en esta materia. 3) Asistencia sanitaria a pacientes residentes en España derivados entre comunidades autónomas para su atención en centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud (los denominados CSUR).

Los CSUR, por tanto, se definen como aquellos centros, servicios o unidades altamente especializadas en patologías complejas o de baja prevalencia a los que pueden ser derivados pacientes de todo el país. Según el Real Decreto 1302/2006, los CSUR del Sistema Nacional de Salud *“darán cobertura a todo el territorio nacional y deberán garantizar a todos los usuarios del Sistema que lo precisen su acceso a aquellos en igualdad de condiciones, con independencia de su lugar de residencia.”* Se trata de un instrumento que asegura la equidad y que fomenta la movilidad de pacientes entre comunidades autónomas para recibir una atención de la máxima calidad.

Para que un centro sea designado como CSUR por el Ministerio de Sanidad es preciso que cumpla unos rigurosos criterios marcados por el Consejo Interterritorial. Además, de forma anual el CSUR está obligado a remitir al Ministerio de Sanidad sus datos de actividad e indicadores de calidad, para su evaluación.

1.4.2. JUSTIFICACIÓN DE LA DESIGNACIÓN DE CSUR PARA MIOCARDIOPATÍAS FAMILIARES.

Las cardiopatías familiares en España han sido tratadas de forma errática y desorganizada en muchos centros y regiones, dando un servicio incompleto y en algunas ocasiones inadecuado a los pacientes. Por su naturaleza genética, las miocardiopatías se asocian a riesgo de transmisión a la descendencia. Esto somete a los sistemas sanitarios a nuevos desafíos organizacionales todavía no bien resueltos. Los modelos asistenciales convencionales están centrados en el paciente. Habida cuenta que las unidades de atención pasan a ser las familias, estos modelos se muestran insuficientes

para dar cobertura a la necesidad de dar diagnóstico, cobertura, consejo y seguimiento. La toma de decisiones en estas enfermedades en cada paciente concreto está condicionada en gran medida por caracterización genotípica y fenotípica de varias generaciones de los integrantes de su familia. Esta caracterización es enormemente compleja de obtener, no sólo por la habitual dispersión geográfica de las familias actuales, sino también por requerir de pruebas sucesivas a lo largo del tiempo. Los avances continuos en las técnicas de secuenciación genómica así como la aparición de rasgos fenotípicos a lo largo de la vida de los potenciales afectados implican que, con gran frecuencia, las técnicas diagnósticas deban repetirse periódicamente. La posibilidad de valorar conjuntamente pacientes de la misma familia aunque residan en diferentes áreas geográficas representa un importante avance para la valoración diagnóstica y pronóstica.

Además, tal como se ha expuesto previamente, el adecuado manejo de las cardiopatías familiares requiere unas herramientas específicas, amplia experiencia, un abordaje multidisciplinar básico-clínico y una masa crítica. Estos requerimientos se cumplen en muy pocos centros del Sistema Nacional de Salud. Actualmente, el estudio genético se ha establecido ya como una herramienta de diagnóstico clínico que debe integrarse, con indicaciones basadas en la evidencia y criterios de eficiencia clínica, dentro de los algoritmos diagnósticos de las diferentes cardiopatías familiares. Sin embargo, es importante destacar que los estudios genéticos en pacientes con miocardiopatías plantean retos específicos no sólo en su ejecución, sino fundamentalmente en su correcta interpretación y la comunicación de los resultados, por lo que deben realizarse en centros especializados. La especialización en cardiopatías familiares precisa, asimismo, de una actualización permanente para caracterizar adecuadamente el pronóstico, asegurar la elección de la mejor opción terapéutica en cada caso, y garantizar su implementación.

1.4.3. ORGANIZACIÓN DEL CSUR DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES

El Servicio de Cardiología del HGUGM, tras la correspondiente

auditoria por el Consejo Interterritorial, fue designado CSUR para miocardiopatías familiares en el año 2010, en la primera convocatoria para este grupo de patologías. La organización de la asistencia de las cardiopatías familiares en este CSUR tiene como eje la atención multidisciplinar centrada en la familia. Para dar respuesta a este reto se han articulado estructuras organizativas y asistenciales propias.

Circuito dedicado al estudio de familiares

En las cardiopatías familiares el diagnóstico y tratamiento del caso índice es fundamental, pero tanto o más lo es la detección precoz de los familiares afectados. La detección precoz de un familiar afectado puede permitir realizar prevención primaria de muerte súbita, porque como se ha mencionado previamente esta es una de las formas de debut más común en estas enfermedades. Además, la identificación de un familiar afectado o de un portador genético puede permitir realizar un adecuado consejo genético o gestacional, y en algunos casos iniciar medidas terapéuticas entre las que se incluyen recomendaciones en los hábitos de vida o tratamientos farmacológicos.

La necesidad de estudiar a las familias completas multiplica de forma exponencial el volumen de individuos atendidos en los centros de referencia de miocardiopatías hereditarias, lo cual requiere una dedicación especial de recursos humanos y materiales a tal efecto. Así la figura del “gestor/a de casos” emerge y se convierte en una piedra angular de la mecánica compleja de estos grupos de trabajo. En el CSUR del HGUGM una enfermera gestora de casos, en colaboración con un administrativo, se encarga de facilitar las citas para las pruebas protocolizadas a todos los familiares que lo soliciten, organizar la asistencia a las familias, elaborar los árboles genealógicos, extraer muestras para estudios genéticos, recopilar datos para el seguimiento, y coordinar actividades de educación, información y apoyo psicológico a las familias con riesgo de muerte súbita.

Los cardiólogos especializados en miocardiopatías de base genética se encargan de atender a todos los familiares en la consulta de Cardiopatías Familiares para explicar los resultados, y dar pautas de seguimiento posterior. En los casos en los que es preciso realizar consejo genético, todos los familiares son atendidos en la consulta de Consejo Genético Cardiológico,

también a cargo del grupo de cardiólogos especializados en genética cardiológica.

Consultas de Cardiopatías Familiares y Hospital de Día

El diagnóstico y seguimiento de los casos índice se realiza en las consultas monográficas de cardiopatías familiares. Además, el centro dispone de un Hospital de Día que permite atender de forma urgente/preferente a aquellos pacientes más complejos o inestables. El grupo de cardiólogos dedicados a las miocardiopatías de base genética está plenamente integrado en el equipo clínico y colabora también la planta de hospitalización asegurando la continuidad de cuidados cuando es preciso el ingreso hospitalario.

Consultas de Telemedicina

Desde el año 2014 el centro dispone de un sistema que permite realizar consultas telemáticas utilizando un sistema de teleconferencias que cumple con todos los requisitos de seguridad y confidencialidad (Spontanea[®]). Esto permite atender a pacientes que se encuentren en cualquier lugar del país o incluso en cualquier lugar del mundo con conexión a Internet. La utilización de esta herramienta de forma pionera en nuestro país en el ámbito de las miocardiopatías familiares, permite dar información y resultados de pruebas diagnósticas a pacientes de otras comunidades autónomas sin necesidad de que se tengan que desplazar al centro de referencia.

Consulta de Consejo Genético Cardiológico

El consejo genético cardiológico (CGC) comprende el proceso global a través del cual los profesionales ayudan al paciente a comprender y a adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a las enfermedades cardiológicas. Este proceso integra la interpretación clínica de la información genética disponible en el contexto de cada familia, la educación acerca de la herencia, y de las pruebas genéticas, y el consejo para promover decisiones informadas y adaptación al riesgo o condición.

En el contexto de las miocardiopatías familiares, frecuentemente asociadas a riesgo de muerte repentina en edades tempranas, el CGC es un proceso especialmente sensible. Para poder abordar el significado pronóstico

y diagnóstico del estudio genético se requiere un conocimiento cardiológico muy especializado de este grupo complejo y heterogéneo de patologías cardiacas, junto con formación específica en Biología y en las bases genéticas de las miocardiopatías. Por este motivo, en el CSUR de miocardiopatías del HGUGM esta actividad se realiza por los cardiólogos especializados en genética del Programa de Miocardiopatías Familiares, en coordinación a través de Sesiones Clínicas Multidisciplinares con expertos en Genética Clínica del centro.

Sesiones multidisciplinarias y coordinación intramural

Uno de los aspectos más importantes en el manejo de las miocardiopatías familiares es la necesidad de un abordaje multidisciplinar y la toma de decisiones complejas en equipo. Para ello se han articulado dos herramientas fundamentales: 1) Sesión de Casos Clínicos y Familias con periodicidad semanal y 2) Sesión Multidisciplinar de Miocardiopatías Familiares con periodicidad mensual.

En la Sesión de Casos Clínicos y Familias se reúne el equipo completo de cardiopatías familiares que incluye a los cardiólogos de adultos, los cardiólogos pediátricos, la enfermera gestora de casos, y otros especialistas, médicos o estudiantes en formación. En esta reunión se ponen en común los casos más complejos y se analiza la información genética en el contexto de la familia completa (niños y adultos).

En la Sesión Multidisciplinar de Miocardiopatías Familiares se reúne además del equipo de Miocardiopatías Familiares previamente descrito, todo el Servicio de Cardiología (incluyendo expertos en insuficiencia cardiaca y trasplante, imagen cardiaca, electrofisiología, y hemodinámica), especialistas de Genética Clínica, y miembros del Servicio de Cirugía Cardiaca. El objetivo de estas sesiones es establecer de forma consensuada las indicaciones de estrategias de prevención (implante de DAI fundamentalmente), tratamiento quirúrgico, o diagnóstico genético.

Coordinación con el Instituto Nacional de Toxicología

El estudio de la muerte súbita implica la necesidad de coordinación y de

abordaje centralizado y multidisciplinar. En España se producen más de 800 muertes súbitas al año con autopsia “blanca” (ausencia de causa toxicológica u orgánica del fallecimiento), que potencialmente pueden haber sido causadas por una cardiopatía de base genética sin expresión estructural en el momento del fallecimiento. En estos casos es fundamental realizar un estudio sistemático de los familiares para descartar posibles casos en la familia.

Sin embargo, a pesar de las enormes repercusiones que puede tener evitar la muerte súbita de un familiar, aún queda mucho trabajo en este campo para alcanzar resultados óptimos. Desde el punto de vista forense, la profundidad de los estudios del corazón no siempre es de calidad suficiente, no se almacenan muestras para estudio genético de forma sistemática y frecuentemente no se deriva a los familiares de los fallecidos con cardiopatías estructurales o con autopsias blancas para estudio en centros de referencia. Por todo ello, la colaboración con centros nacionales como el Instituto Nacional de Toxicología y con los Institutos Anatómico-forenses es clave para avanzar en el diagnóstico de las familias.

El contacto directo entre médicos forenses del Instituto Nacional de Toxicología y Medicina Forense y los cardiólogos del CSUR del HGUGM ha permitido avanzar en la coordinación de los casos de muerte súbita. Así, en el momento actual en los casos en los que hay diagnóstico de una cardiopatía familiar (una miocardiopatía estructural clara como una miocardiopatía hipertrófica o una miocardiopatía arritmogénica) y en los casos en los que se sospecha muerte arrítmica por ausencia de datos toxicológicos u orgánicos causales, se proporcione a los familiares los datos de contacto de los Centros de Referencia donde pueden ser estudiados. Además, se está fomentando la conservación de muestras de sangre congelada del fallecido que permitan la extracción de ADN de calidad suficiente para realizar estudios genéticos. Estos estudios genéticos se realizan siempre tras el estudio fenotípico de los familiares implicados, con indicación clínica, desde el centro de referencia de miocardiopatías.

Actividad del CSUR

Las patologías atendidas en el CSUR de Cardiopatías Familiares están representadas en la **.Tabla 1.8.**

Tabla 1.8: Patologías atendidas en el CSUR de Cardiopatías Familiares en el periodo 2011-2014.

MIOCARDIOPATÍAS	CANALOPATÍAS	VASCULAR/NEUROMUSCULAR
MH	SQTL	Síndrome Marfan
MD	SB	Síndrome Loeys-Dietz
MR	SQTC	Distrofias musculares
MNC	TVPC	
MA	MS inexplicada	
Amiloidosis		
Enfermedad de Fabry		
Enfermedad de Pompe		
Enfermedad de Noonan		

MH: Miocardiopatía hipertrófica; MD: Miocardiopatía dilatada; MR: Miocardiopatía restrictiva; MNC: Miocardiopatía no compactada; MA: Miocardiopatía arritmogénica; SQTL: Síndrome de QT largo; SB: Síndrome de Brugada; SQTC: Síndrome QT corto; TVPC: Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; MS: Muerte súbita; SM: Síndrome de Marfan.

Desde la designación como CSUR de Miocardiopatías Familiares en el año 2011, el Servicio de Cardiología ha recibido más de 2.000 pacientes nuevos para ser estudiados en el Programa, con un aumento exponencial de las solicitudes (datos auditados CSUR). En el periodo comprendido entre los años 2011 y 2014 (datos auditados CSUR), se solicitaron un total de 743 estudios genéticos cardiológicos. El aumento del número de casos evaluados en nuestras consultas monográficas, y la evidencia reciente que avala el estudio genético en determinadas cardiopatías, justifica esta tendencia ascendente.

Muestra de la importante complejidad y volumen de trabajo realizado pueden ser los datos enviados al Ministerio de Sanidad, de obligatorio cumplimiento, en el año 2014. Sólo en ese año se evaluaron un total de 483 pacientes nuevos por sospecha de cardiopatía familiar, se diagnosticaron 179 nuevos casos, se estudiaron 519 familiares de los que 108 tenían algún tipo de cardiopatía. En ese mismo año se realizaron 1040 ecocardiogramas a pacientes del programa, 111 resonancias magnéticas, 233 estudios genéticos y 34 pruebas de provocación farmacológicas. Entre los pacientes nuevos atendidos 48 eran de fuera de la Comunidad de Madrid. En ese mismo año se implanto un DAI al

5% de los diagnosticados de cardiopatía familiar, y de los pacientes ya portadores de DAI el 29% tuvo descargas apropiadas (**Tabla 1.9**).

Tabla 1.9: Datos de actividad de CSUR 37 enviados al Ministerio de Sanidad año 2014

37. CARDIOPATÍAS FAMILIARES (incluye miocardiopatía hipertrófica)		
A. DATOS DE ACTIVIDAD:		
Los datos se referirán al año 2014 (01/01/2014 - 31/12/2014).		
		A
AÑO:		2014
TTP:		37
CENTRO:		
NOMBRE DEL HOSPITAL: GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN		
CAI	ACTIVIDAD	Nº
A03701	Pacientes nuevos diagnosticados con cardiopatías familiares en el año en la Unidad.	179
A03702	Familiares evaluados en el año en la Unidad.	519
A03703	Pacientes nuevos diagnosticados con cardiopatías familiares de otra Comunidad Autónoma en el año en la Unidad.	48
A03704	Pacientes nuevos valorados por sospecha de cardiopatías familiares en el año en la Unidad.	483
A03711	Pacientes nuevos diagnosticados con síndrome de Marfan en el año en la Unidad.	3
A03705	Ecocardiografías a pacientes con cardiopatías familiares en el año.	1040
A03706	RM cardíacas a pacientes con cardiopatías familiares en el año.	111
A03707	Holters a pacientes con cardiopatías familiares en el año.	239
A03708	Pruebas de esfuerzo a pacientes con cardiopatías familiares en el año.	203
A03709	Tests de provocación farmacológica a pacientes con cardiopatías familiares en el año.	34
A03710	Estudios genéticos a pacientes con cardiopatías familiares y familiares en el año.	233

1.5. ANÁLISIS ECONÓMICOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

1.5.1. CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE LOS ANÁLISIS ECONÓMICOS EN SALUD

Los análisis económicos son técnicas estadísticas cuantitativas que nos permiten estimar la utilidad de un procedimiento o actuación respecto a su coste. Para ello es necesario definir lo que se considera utilidad y lo que se considera coste. En el caso de la medicina, las utilidades se relacionan con la salud y pueden tener diversas perspectivas, desde la perspectiva del paciente (medida en algún tipo de beneficio clínico como años de vida ganados o calidad de vida o vidas salvadas...) hasta la perspectiva social (días de inhabilitación evitados, etc....). Los costes generalmente se expresan en términos monetarios o económicos. El resultado principal de un análisis económico en salud se expresa por medio de la razón incremental de coste-efectividad (RICE) que refleja el incremento de coste frente al incremento en beneficio (expresado en la medida oportuna) que implica realizar la intervención sanitaria que se está evaluando:

$$\frac{\Delta Ci}{\Delta Ei} = \frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

Por tanto, el resultado comparativo de una intervención a nivel únicamente de costes puede resultar más cara pero si el beneficio obtenido es proporcionalmente mayor al incremento del coste, la acción en salud será beneficiosa en términos de análisis económico. La RICE más favorable para un sistema de salud será aquella con menor diferencia en los costes y más margen de beneficios, no pudiéndose asumir que cualquier beneficio justifica el aumento de coste. Por tanto habrá que fijar un valor de coste a partir del cual una intervención en salud se considere beneficiosa, es decir, hay que fijar un umbral.

El umbral del coste-beneficio nos permitirá discriminar entre

actuaciones coste-efectivas y las que no lo son, fijándose de forma arbitraria en función del contexto económico en el que se mueva la comparación y se interpretará como el precio asumible a pagar por cada unidad de beneficio. En la **Figura 1.8** se muestra de forma gráfica el resultado de la evaluación con el denominado plano coste-efectividad.

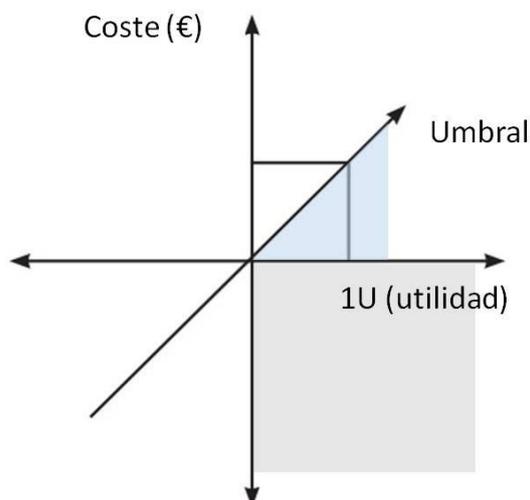


Figura 1.8: Plano coste-efectividad. En el triángulo sombreado en azul se enmarcan las acciones coste-efectivas. El cuadrante inferior derecho se denomina cuadrante dominante y todas las intervenciones representadas en él suponen un ahorro en costes por cada unidad de utilidad, por lo que son siempre coste-efectivas. U: Unidad. €: Euro.

En muchas ocasiones, el término coste-beneficio se utiliza de forma indistinta para referirse a los análisis económicos pero podemos diferenciar varios tipos.

Análisis de coste-minimización:

Este tipo de análisis compara exclusivamente los costes de dos intervenciones, suponiendo un beneficio equivalente.

Análisis de coste-efectividad:

En este segundo tipo, los beneficios se miden en unidades naturales de mortalidad (generalmente años de vida ganados), morbilidad (cifras de parámetros biológicos mejoradas, como niveles de colesterol o presión arterial) o calidad de vida (diferentes escalas que cuantifican numéricamente la calidad de vida). Su principal limitación es que la evaluación del beneficio es unidireccional y por tanto no contempla otros posibles beneficios relacionados o derivados de la misma intervención. Esto limita la posibilidad de comparar diferentes intervenciones, ya que sólo serían comparables aquellas que evalúen

exactamente los mismos beneficios.

Análisis de coste-utilidad:

En los análisis de coste-utilidad las unidades tienen distintas dimensiones combinadas, de forma que ayuda a comparar los beneficios de distintas intervenciones. Las unidades multidimensionales suelen agrupar unidades de morbilidad y de calidad de vida como por ejemplo los años de vida ganados ajustados a calidad de vida (QALY), los años de vida ajustados a discapacidad, o los años saludables equivalentes.

Análisis de coste-beneficio:

En los análisis de coste-beneficio tanto los beneficios como los costes de la intervención están expresados en unidades monetarias, asignando un valor económico a los beneficios. En salud suelen utilizarse tres tipos de métodos para asignar valores monetarios al resultado de las intervenciones sanitarias: el método de capital humano, preferencias reveladas y valoraciones de contingencias, también llamadas de disposición de pago. En el método de capital humano los beneficios se cuantifican en relación al cambio o mejora en la productividad económica del individuo tras la intervención. En el método de preferencias reveladas el beneficio se extrae de la comparación entre el coste de la salud aplicando la teoría de las preferencias reveladas, en la que siempre se va a escoger el conjunto revelado como preferido asumiendo imposibilidad de pago cuando se adquiriera otro conjunto diferente (generalmente menos costoso). Por último en el método de la disposición de pago, el beneficio se extrae del precio que los individuos están dispuestos a pagar por mantener un estado de salud.

En cuanto a la terminología, muchas veces debido a la similitud semántica de los términos que diferencian los distintos estudios económicos en salud, se tiende a confundir y hacer equiparables los términos de coste-efectividad, coste-beneficio o coste-eficacia. Los tipos de estudio y la nomenclatura con la que nos referiremos a ellos en este trabajo se resume en la **Tabla 1.10**.

Tabla 1.10: Tipos de estudios económicos en ciencias de la salud.

	COSTE	CONSECUENCIA
Descripción de Costes	Económico Descriptivo	-
Coste - consecuencia	Económico Descriptivo	Descriptivo
Análisis de coste	Económico Comparativo	-
Coste - Minimización	Económico Comparativo	Beneficio equivalente
Coste - Efectividad	Económico Comparativo	Variables clínicas, sociales, sanitarias Unidimensionales
Coste - Utilidad	Económico Comparativo	Variables clínicas, sociales, sanitarias Multidimensionales
Coste - Beneficio	Económico Comparativo	Económico Comparativo

Los estudios de descripción de costes, coste – consecuencia y análisis de costes se denominan estudios parciales por no comparar los costes con las consecuencias de una acción en salud.

En cuanto a los métodos de análisis los estudios económicos en salud pueden realizarse como estudios analíticos simples (experimentales o no-experimentales), como una síntesis de varios estudios, como modelos matemáticos (modelos probabilísticos de Markov) o como una combinación de modelos matemáticos e información extraída de registros.

El fin último de esos análisis económicos es la ayuda en la toma de

decisiones en un sistema de gestión generalmente público que tiene unos recursos limitados y que debe optimizar la utilización de esos recursos para conseguir un mayor beneficio en la población. Por ello, estos análisis son frecuentes también en el área de transporte público, logística, infraestructuras o medio ambiente.

En lo que a salud respecta, a nivel mundial en países como Reino Unido, Canadá o Australia, las características de sus sistemas sanitarios han llevado a que la realización de este tipo de análisis sea algo frecuente y regulado, incluso disponen de organismos gubernamentales que regulan y aconsejan sobre la utilización de recursos basándose en criterios coste-efectivos (*Australian Pharmaceuticals Advisory Commite* o el *National Institute for Clinical Excellence* de Reino Unido). En España, es poco frecuente encontrar análisis económicos en relación al ámbito de la salud, siendo la literatura a este respecto bastante escasa.

La realización de este tipo de evaluaciones es compleja y las decisiones que se toman en referencia a ellas son de gran trascendencia, lo que ha obligado a la creación de guías de recomendación de buenas prácticas para realización de modelos analíticos en cualquier ámbito²³⁵ y para la publicación de los métodos y resultados de los análisis económicos en salud²³⁶. En nuestro país, las publicaciones referentes a estudios de coste-efectividad relacionados con enfermedades cardiovasculares son pobres en el cumplimiento de las exigencias propuestas en estas guías, por lo que se debe hacer un esfuerzo para homogeneizar los métodos y resultados de estas investigaciones que permitan tomar decisiones acertadas en salud y ser comparados²³⁷.

1.5.2. ANÁLISIS ECONÓMICOS EN CARDIOPATÍAS FAMILIARES

La mayoría de los análisis económicos en cardiopatías familiares se han realizado en pacientes con MH o con SQTL, por ser las más frecuentes, con patrón de herencia autosómico dominante, por tener penetrancia elevada en los portadores y por ser las cardiopatías familiares que a nivel poblacional más casos de muerte súbita producen en jóvenes, lo que permite tener un tamaño muestral adecuado³¹. En general, los resultados de estos estudios son

favorables en términos de coste-utilidad para la realización del estudio genético^{29,238,239}. La mayoría están diseñados en base a modelos analíticos, generalmente modelos de Markov, que permiten hacer estimaciones poblacionales de costes a medida que los individuos avanzan en el modelo, según las probabilidades de transición calculadas y van recogiendo beneficios. La ventaja objetivada en los resultados radica principalmente en la identificación de dos grupos de pacientes: En primer lugar los pacientes no portadores de una mutación causal que nunca más van a necesitar otras pruebas diagnósticas, revisiones ni tratamiento para estas enfermedades y en segundo lugar los familiares en riesgo o enfermos, que se van a beneficiar de un diagnóstico precoz para poder aplicar las medidas terapéuticas oportunas, principalmente a nivel de prevención de muerte súbita.

En base a estos estudios las guías de práctica clínica actuales para el estudio genético en familias con miocardiopatías^{1,114,240} recomiendan un estudio familiar basado en el resultado del estudio genético (estudio genético en cascada), si bien esta estrategia no ha sido contrastada, en términos de coste-eficacia, con el cribado clínico inicial y realización de estudio genético sólo en las familias en las que se demuestre una agregación de casos o que por tener gran número de familiares u otras razones (deportistas de alto nivel, trabajos de riesgo, etc....) sea especialmente importante la correcta clasificación de los enfermos y portadores genéticos, limitando el número de estudios genéticos realizados. Esta última estrategia selectiva no está exenta de dificultad, ya que el estudio sistemático de familiares no es sencillo y en ausencia de sensación de enfermedad, la realización de varias pruebas clínicas puede desanimar a los familiares asintomáticos a realizarse el cribado de cardiopatía. En este sentido, la sencillez de realización del estudio genético para los familiares, que consiste en una mera extracción de sangre o saliva, puede servir de reclamo para ampliar el estudio familiar.

Cuando hablamos de beneficio de la prevención de muerte súbita está claro que se habla, en unidades, de años de vida ganados. La prevención de una muerte súbita en un paciente joven da amplio margen de beneficio expresado en esta unidad, lo cual va a llevar la balanza hacia el beneficio global del análisis económico en las cardiopatías. Sin embargo, los costes de la prevención de muerte súbita no son bajos y sí muy difíciles de integrar y medir. A la hora de hacerlo, es necesario asociarlo a los costes de la prevención de MS

con dispositivos, el desfibrilador automático implantable (DAI). Los DAIs tienen un coste económico importante, necesitan varios recambios a lo largo de la vida lo cual multiplica su coste, si bien lo hace proporcionalmente al tiempo de prevención, y tienen una tasa de complicaciones no despreciable (desplazamiento, neumotórax, infección...) que puede llegar a ser cercana al 10%²⁴¹. Esto genera días de hospitalización, recambios precoces, procedimientos quirúrgicos y fármacos a veces con coste elevado (antibióticos de amplio espectro, por ejemplo) que incrementan los costes y reducen la calidad de vida. También las descargas, tanto apropiadas como inapropiadas, pueden reducir la calidad de vida percibida por el paciente, aunque una descarga apropiada se puede asumir que es una nueva "vida salvada". Además, la inhabilitación para realizar algunas actividades laborales provocan la pérdida del empleo, jubilaciones anticipadas o incapacidades que también podrían añadirse en el lado de la balanza de los costes. Por tanto, la valoración de la calidad de vida es importante, pero en los estudios realizados la variabilidad metodológica no permite sacar conclusiones claras²⁴². Uno de los predictores identificados de deterioro de calidad de vida es la edad joven²⁴³, que por otro lado es la población más beneficiada, en términos de prevención primaria. Los parámetros de calidad de vida no se han evaluado en los principales estudios de coste-efectividad sobre DAI en prevención primaria²⁴⁴ que además mostraron razones de coste efectividad límite respecto a los umbrales generalmente aceptados²⁴⁵. Sin embargo, en las familias con una muerte súbita, el alivio que produce el implante de DAI para evitar nuevos casos es difícil de incorporar a los test de calidad de vida en cardiopatías y por tanto, difícil de medir de forma sistemática para incorporarlo al lado de los beneficios. Este aspecto no ha sido tratado en la literatura y cobra principal importancia en pacientes menores de edad, en los que la decisión de implante depende directamente de la decisión de sus padres, que pueden estar influenciados por unos temores especialmente difíciles de valorar. Por tanto, la realización de un análisis perfecto de los costes y de los beneficios de la realización del estudio genético para el cribado familiar incorpora tantas dimensiones que sería imposible de integrar. Al final, la clasificación de un familiar como portador, enfermo o exento de enfermedad tiene una importante trascendencia en multitud de ámbitos (salud, calidad de vida, profesionales, psicológicos, familiares, sociales...).

2. HIPÓTESIS

La utilización del diagnóstico genético para el estudio familiar en cascada es una estrategia coste-efectiva en la miocardiopatía arritmogénica.

3. OBJETIVOS

3.1. PRIMARIO

Conocer el resultado del análisis de coste-efectividad para la utilización del diagnóstico genético familiar en cascada en una serie de pacientes con miocardiopatía arritmogénica estudiados y seguidos en una consulta monográfica.

3.2. SECUNDARIOS

1. Explorar cómo varía la razón incremental de coste-efectividad en diferentes supuestos.
2. Analizar las variables que permiten predecir si el estudio genético de una familia es coste-efectivo.
3. Calcular el rendimiento del diagnóstico genético para la miocardiopatía arritmogénica en nuestra población.
4. Identificar las variables clínicas que permiten predecir la identificación de una mutación causal de la enfermedad en el caso índice.
5. Describir las características genéticas de la enfermedad en nuestro país.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional de pacientes consecutivos con diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica evaluados en una consulta específica de miocardiopatías familiares de un centro de referencia nacional acreditado como CSUR. Los datos demográficos de los pacientes se recogieron en una base de datos prospectiva (base de datos CSUR). A partir de esta información demográfica, se realizó una revisión retrospectiva exhaustiva de todos los datos clínicos y genéticos de los casos índice y sus familiares estudiados.

4.2. SELECCIÓN DE POBLACIONES DE ESTUDIO

La población de estudio incluye 151 individuos, 41 pacientes índice con diagnóstico de MA y 110 familiares (**Figura 4.1**). Los criterios de inclusión y exclusión de la población del estudio se resumen en la **Tabla 4.1**.

Tabla 4.1: Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

	CASOS ÍNDICE	FAMILIARES
INCLUSIÓN	Edad > 14 años Valoración por PCF Diagnóstico MA* Análisis genético Consentimiento informado	Valoración en PCF Familiar de primer grado de un afectado o portador de mutación causal Consentimiento informado
CRITERIOS EXCLUSIÓN	Otro diagnóstico Revocar consentimiento No realización de test genético	Revocar consentimiento informado

PCF: programa de cardiopatías familiares; MA: Miocardiopatía arritmogénica.

1. Casos índice:

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con diagnóstico de MA con afectación derecha, izquierda o biventricular valorados dentro del Programa de Cardiopatías Familiares del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde su creación en Octubre 2011 hasta Julio 2015 a los que se les hubiera realizado estudio genético. Del total de pacientes registrados inicialmente en la base de datos (n=46) como MA se excluyeron del estudio 5 pacientes (

Figura 4.1) en los que por su evolución clínica o resultados en las pruebas diagnósticas realizadas posteriormente tenían un diagnóstico diferente (miocardiopatía dilatada, extrasistolia ventricular idiopática del tracto de salida de ventrículo derecho, extrasistolia ventricular idiopática del seno de Valsalva, y otras miocardiopatías no filiadas).

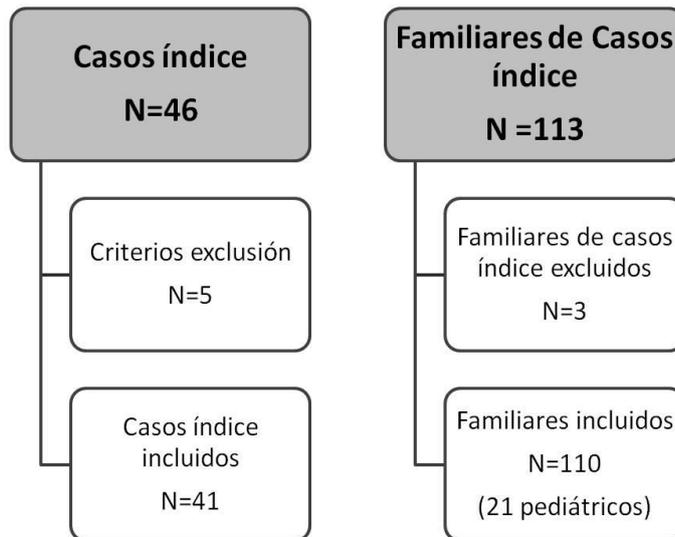


Figura 4.1: Pacientes incluidos en el estudio. CSUR: Centros, servicios y unidades de referencia. MA: Miocardiopatía arritmogénica; Ped: Pacientes pediátricos.

En 37 casos la valoración inicial se realizó en la consulta externa o durante la hospitalización. Los 4 casos índice restantes corresponden a pacientes con muerte súbita no recuperada en los que el diagnóstico fenotípico definitivo se obtuvo a partir de los datos proporcionados por el estudio anatomopatológico en la autopsia, y cuyas familias acudieron al HGUGM para ser estudiadas.

2. Familiares:

Se incluyeron también todos los familiares de primer grado y todos los familiares evaluados en el contexto del estudio en cascada en los que se había realizado evaluación clínica o genética. Todos estos sujetos habían sido incluidos consecutivamente en la base de datos de CSUR. Se revisaron de forma retrospectiva los datos de 110 familiares pertenecientes a 32 familias, valorados al menos en una ocasión en la consulta de Cardiopatías Familiares hasta Junio 2016. Entre los familiares se incluyeron 21 pacientes pediátricos (menores de 16 años), valorados en consulta de cardiopatías familiares del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón durante el mismo periodo. Se han excluido 3 familiares que pertenecían a las familias de los casos índice que no cumplían criterios de inclusión (

Figura 4.1). En el contexto de este estudio solo se incluyeron familiares que tras haber sido informados por el caso índice solicitaron expresamente ser estudiados en el HGUGM. En ningún caso se contactó directamente con familiares que no hubieran solicitado expresamente su deseo de ser estudiados.

Dentro de la logística del Programa de Miocardiopatías Familiares existe una estrategia bien definida para favorecer el estudio de familiares potencialmente en riesgo de padecer una miocardiopatía arritmogénica. Esta estrategia incluye la incorporación de un pequeño texto en los informes clínicos de los pacientes afectados en el que se explica que padece una enfermedad heredofamiliar y se le dan recomendaciones precisas para el estudio de sus familiares de primer grado. Además, para facilitar el acceso al programa el de familiares se proporciona una dirección de correo electrónico institucional y un teléfono de contacto. En el caso de familiares procedentes de otras Comunidades Autónomas, se añade en el informe clínico los datos necesarios para tramitar la derivación al CSUR como canalización desde el servicio de admisión del hospital de origen, mediante la inclusión en el Sistema de Fondos de Cohesión (SIFCO). Respetando la legislación vigente, desde el Programa de Miocardiopatías Familiares no se contacta en ningún caso con los familiares potencialmente en riesgo si éstos no han solicitado previamente la asistencia y no han proporcionado sus datos personales para abrir número de historia clínica.

4.3. REVISIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.3.1. DATOS CLÍNICOS

Historia familiar

Los datos sobre la historia familiar y de muerte súbita fueron interrogados sistemáticamente en la consulta de miocardiopatías familiares. Se definió como antecedente familiar de cardiopatía la presencia de miocardiopatía documentada o la muerte súbita en un familiar joven (< 40 años). La presencia de un familiar de primer grado con diagnóstico confirmado de la enfermedad, bien por cumplir criterios diagnósticos o bien por confirmación anatomopatológica es un criterio mayor de los CDR. Igualmente, la muerte súbita. El criterio menor de la historia clínica familiar se consideró

cuando había otros familiares de primer grado afectados por la enfermedad pero en los que no se puede o no es práctico comprobar los CDR y cuando había antecedente de muerte súbita en un familiar joven con sospecha de MA. También, ser familiar de segundo grado de un paciente con diagnóstico confirmado por CDR o anatomía patológica representa un criterio menor.

En la recogida de la información familiar se incluyó la realización sistemática de un árbol genealógico en el que se intentó incluir al menos la información de tres generaciones. Para ello se utilizó el programa informático Cyrillic 2.1[®].

Estudio familiar

Se recogieron las variables relacionadas con el número de familiares estudiados. El número de familiares en riesgo representa los familiares con indicación de estudio, bien los de primer grado que tienen indicación de cribado de la enfermedad o bien aquellos de segundo grado que por fallecimiento o negativa de su ascendiente (familiar de primer grado con el caso índice) están en riesgo de haber heredado la enfermedad.

El número total de familiares estudiados recoge cuántos familiares con indicación de estudio se han realizado al menos ECG y Ecocardiograma. Se registraron también los familiares que por razones de seguro médico o geográficas se realizaron el estudio en otro centro pero aportaron el informe genético completo y dieron su consentimiento para la participación en el estudio. De forma análoga, se recogió el número de familiares con indicación de estudio genético y el número de familiares a los que se realizó estudio genético.

Seguimiento clínico

El seguimiento se definió como el tiempo expresado en meses entre las fechas de primera atención y último contacto médico, incluyendo la atención en cardiología, en otras especialidades, las revisiones de desfibrilador o la realización de pruebas diagnósticas. Se catalogó como ausencia de seguimiento los pacientes que habían abandonado las revisiones en nuestro centro y cuyo paradero es desconocido en el momento del estudio. Se incluyó en ausencia de seguimiento a los pacientes fallecidos y a los individuos dados de alta por ausencia de patología familiar.

4.3.2. EXPLORACIONES Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la **Tabla 4.2** se muestra en resumen las pruebas realizadas en los sujetos incluidos en las poblaciones de estudio.

Tabla 4.2: Características basales de la muestra estudiada (casos índice y familiares).

	CASOS ÍNDICE (N=41)	FAMILIARES (N=110)
Pruebas complementarias		
ECG % (n)	37 (90)	110 (100)
Holter % (n)	22 (54)	76 (69)
Resonancia cardiaca % (n)	25 (61)	61 (56)
Ecocardiograma % (n)	35 (85)	104 (95)
Ergometría % (n)	16 (39)	58 (53)
TC-MD % (n)	2 (5)	1 (1)
EEF % (n)	20 (45)	2 (2)
Ventriculografía % (n)	2 (5)	0 (0)
Anatomía patológica % (n)	8 (20)	0 (0)

ECG: Electrocardiograma, TC-MD: Tomografía computarizada multidetectora; EEF: Estudio electrofisiológico.

Electrocardiografía

Se revisaron todos los ECG para recoger los datos electrocardiográficos. Un mismo observador revisó un total de 147 ECG correspondientes a 37 casos índices (todos los casos índices excepto los pacientes con muerte súbita no recuperada) y todos los familiares. La medición de la anchura del QRS y de los intervalos se realizó de forma manual sobre el ECG de superficie. El tiempo de activación distal (TAD) del QRS se calculó midiendo desde el nadir de la S hasta el final del QRS en V1-V2 en el ECG de 12 derivaciones. Se consideró un TAD por encima de 55 ms (1,5 mm). La evaluación del TAD sobre el ECG de 12 derivaciones ha sido previamente utilizada en el diagnóstico de MA²⁴⁶. Las arritmias en el estudio Holter se clasificaron en TVNS, TV sostenidas o EV frecuente, definida como más de 500 extrasístoles en 24 horas.

Pruebas de imagen

Los estudios ecocardiográficos se realizaron siguiendo los protocolos de adquisición de imágenes del Área de Cardiología no Invasiva del HGUGM, de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Todas las imágenes se almacenaron en formato digital. Los estudios de RM se realizaron en un equipo Phillips Intera[®] de 1.5 Teslas y fueron también almacenados en formato digital. Para el presente estudio se recuperaron un total 139 estudios ecocardiográficos (35 casos índice y 104 familiares) y 82 RM (21 casos índice y 61 familiares). Además, en 2 pacientes con contraindicación para cardioRM por ser portadores de DAI se realizó una tomografía computarizada multidetectora (TC-MD) en un equipo multidetector de 64 detectores con sincronización electrocardiográfica. En estos dos casos, la valoración morfológica y funcional se realizó aplicando los mismos criterios de dilatación y disfunción que se especifican para la RM. Para la elaboración de este trabajo un cardiólogo experto en imagen cardíaca multimodalidad revisó los estudios de imagen de forma ciega a la información clínica y genética.

Se utilizaron los CDR para la definición de dilatación y disfunción de VD (ver **Tabla 1.4**). En el ecocardiograma se utilizaron las medidas de dilatación (diámetro diastólico en el tracto de salida del VD) y disfunción de VD (calculando el cambio fraccional de área) recogidas en los CDR en los planos paraesternal eje largo, paraesternal eje corto y cuatro cámaras. En las RM se cuantificaron los volúmenes ventriculares indexados. Para cada una de las medidas ecocardiográficas y de resonancia, se utilizaron los puntos de corte recogidos en los CDR para realizar la asignación de criterios mayores o menores, ajustados en función del sexo. Combinando toda la información proporcionada por la ecocardiografía y la RM, se estableció si cada sujeto tenía dilatación (mayor, menor o ausencia de dilatación), disfunción sistólica del VD (mayor, menor o ausencia de disfunción) y alteraciones de la contracción segmentaria (hipoquinesia, aquinesia, disquinesia y aneurismas). Estos tres elementos permitieron establecer si cada sujeto cumplía criterios mayores o menores, o ausencia de criterios de imagen aplicando los CDR (**Tabla 1.4**). De forma adicional también se obtuvieron variables para recoger cualquier grado (al menos criterio menor) de dilatación o disfunción de VD por cualquier técnica.

La dilatación de VI se definió como un volumen telediastólico indexado

mayor de 2 desviaciones estándar del valor de referencia por ecocardiografía o RM (ajustado por edad y sexo), y la disfunción de VI como una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 55%.^{215,247} En los estudios de RM se clasificó el RTG según afectase a la pared del VD, a la pared del VI o al septo interventricular (SIV), y se consideró afectación de VI cuando el RTG afectaba al VI exceptuando cuando estaba presente exclusivamente en los puntos de inserción del VD en el SIV o en el subendocardio derecho del SIV. Finalmente, también se definió una variable dicotómica de afectación izquierda, incluyendo todos los pacientes que tuvieran evidencia de dilatación, disfunción de VI, realce tardío de gadolinio, o alteraciones de la contractilidad del VI por ecocardiograma y/o RM.

Ergometría

Los datos de las ergometrías (16 casos índice y 18 familiares) se recogieron de forma retrospectiva a partir del informe elaborado por el cardiólogo supervisor de la prueba ya que no se dispone de los trazados completos. Se definió como EV de esfuerzo la aparición de EV en mayor frecuencia al reposo. La TVNS en esfuerzo y la TVS en esfuerzo se registraron sin tener en cuenta el eje eléctrico del QRS por posible variación secundaria a la colocación de los electrodos. La clase funcional (CF) se estableció según las tablas normalizadas para el sexo y edad de los pacientes.

Se recogió la información de las arritmias clínicamente documentadas a través de la historia clínica. En los casos de taquicardia ventricular sin descripción específica del eje del QRS durante la taquicardia ni ECG en papel se contabilizó el episodio como TV de eje no especificado de acuerdo con los CDR (ver **Tabla 1.4**).

Estudio electrofisiológico y ventriculografía derecha

Las variables relacionadas con el estudio electrofisiológico se recogieron a partir de la descripción del procedimiento y los hallazgos reflejados por el electrofisiólogo en la historia clínica. En la mayoría de los estudios se utilizaron sistemas de navegación electroanatómica CARTO, (Biosense Ltd., Israel) y NavX (Endocardial Solutions, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) para la realización de los mapas de voltaje. En los más

antiguos, se utilizaron catéteres multipolares. Los protocolos de estimulación para la provocación de arritmias durante el estudio y la adquisición de los mapas fueron los habituales de la práctica clínica diaria en nuestro centro.

Los datos sobre la ventriculografía derecha se extrajeron de la descripción realizada en la historia clínica por el hemodinamista responsable o el electrofisiólogo responsable, durante un estudio hemodinámico o durante la realización del estudio electrofisiológico. Se recogieron los datos cualitativos de dilatación o disfunción regional del VD según lo descrito en la historia clínica.

Estudios anatomopatológicos

Respecto al diagnóstico anatomopatológico no se realizaron biopsias endomiocárdicas en ningún paciente. En 8 pacientes contamos con confirmación anatomopatológica de la enfermedad. Además de los cuatro pacientes con muerte súbita cuyo diagnóstico se realizó en la autopsia, un quinto paciente se confirmó en la autopsia clínica tras ingreso por parada cardíaca extrahospitalaria recuperada con estudio clínico compatible, pero que falleció a causa de daño cerebral. Los otros 3 pacientes necesitaron trasplante cardíaco con confirmación de la enfermedad en la pieza de cardiectomía.

Se revisaron los informes anatomopatológicos. Los datos de la autopsia fueron facilitados al grupo de Cardiopatías Familiares desde el Instituto de Toxicología y Medicina Forense en 1 caso, desde el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Valladolid en otro y desde el Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM en 3 pacientes que ingresaron por parada cardíaca en nuestro centro falleciendo posteriormente. Los informes anatomopatológicos de los pacientes trasplantados fueron realizados de forma independiente por el patólogo especializado en estudios cardíacos. La información clínica del paciente era conocida por el Patólogo responsable.

4.4. GENÉTICA

4.4.1. INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO

Indicaciones de estudio genético en casos índice

El diagnóstico genético se indicó en pacientes con fenotipo establecido o muy sugerente de MA con el fin de hallar una mutación causal que permitiese realizar el cribado familiar en cascada. La decisión de realizar el análisis genético se tomó en todos los casos de forma individualizada en una sesión multidisciplinar organizada periódicamente en el Servicio de Cardiología y a la que asisten los cardiólogos integrantes del grupo de cardiopatías familiares, los cardiólogos clínicos, los electrofisiólogos y el resto de integrantes del servicio junto con pediatras y genetistas pertenecientes a los servicios de Cardiología Pediátrica y Genética Clínica del Hospital Materno-Infantil y General Universitario Gregorio Marañón, respectivamente. Los criterios en la indicación del análisis genético se fundamentan en las características clínicas del paciente, la historia familiar, la severidad del fenotipo y la presencia de familiares en riesgo de padecer la enfermedad. Se priorizó el diagnóstico en pacientes jóvenes en edad reproductiva pero no se excluyó a ningún paciente exclusivamente por edad.

Se tomaron muestras de sangre o saliva de los casos índice estudiados. Las muestras se enviaron a un laboratorio externo (Ferrer inCode[®], Ferrer) para su secuenciación conforme con las recomendaciones de manejo y envío de la muestra especificadas por el laboratorio.

Todos los individuos a los que se les realizó test genético firmaron consentimiento informado aprobado por el comité de ética local.

Indicaciones de estudio genético en familiares

Se realizó el estudio genético de la variante o variantes encontradas en el caso índice familiar en todos los familiares de primer grado que firmaron el consentimiento informado. El estudio genético no se realizó en los casos de denegación del consentimiento o en los que se comprobó la ausencia de afectación de esa rama familiar por no presentar fenotipo ni historia familiar y

sí presentarlos en la otra rama de ascendencia.

En las familias cuyo caso índice portaba una mutación causal, se investigó la presencia de dicha mutación en sus familiares de primer grado. Siguiendo las recomendaciones del estudio en cascada propuesto por las guías, a los familiares de primer grado de los portadores de mutación también les fue propuesto el análisis genético. En algunos casos, fue necesario ampliar el estudio de VSI en los familiares para valorar cosegregación y correlacionar la información clínica y genética.

El tratamiento de las muestras se realizó de forma análoga a lo descrito en el apartado anterior para los casos índice. Se priorizó la extracción de saliva en lugar de sangre en los pacientes pediátricos para minimizar la instrumentalización y el estrés derivado de la extracción sanguínea. .

4.4.2. TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN

En el año 2011 y en parte del 2012 se secuenciaron los 4 genes desmosómicos principales mediante técnicas clásicas de secuenciación (tecnología Sanger) en 5 casos índice. A partir de Diciembre de 2012 se secuenció en 30 casos índice un panel de genes amplio para el estudio de miocardiopatías que incluía los genes desmosómicos mediante técnicas de ultrasecuenciación NGS. El panel disponible en 2015 incorporaba nuevos genes relacionados con la MA (PLN, TMEM43, TFGR- β 3) y se realizó esta técnica NGS en el análisis de 6 casos. Los genes incluidos en cada panel se muestran en el apartado de costes de este capítulo.

4.4.3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS

El resultado de la secuenciación se recibió en formato de informe remitido por el laboratorio externo Ferrer inCode en el que comunicaron el tipo de variantes no sinónimas encontradas. Informaron de la localización en el exón, el cambio de nucleótido, el cambio de aminoácido en la proteína, el tipo de mutación, si se ha encontrado en población sana y en ocasiones alguna referencia bibliográfica de la mutación. Estos datos se procesan de forma

individual por los cardiólogos integrantes del grupo de Cardiopatías Familiares realizando una búsqueda sistemática de las variantes en las principales bases de datos (*Exome Variant Server, Gene, ClinVar, 1000 genomes, Medline, OMIM, PubMed...*) y en portales especializados (<http://www.arvcdatabase.info/Default.aspx>¹²¹). Se recogieron de forma sistemática las características genéticas de cada variante (gen afectado, exón, cambio de nucleótido, cambio de aminoácido, tipo de variante), la cosegregación en la familia, la patogenicidad estimada, descripción previa, las citas bibliográficas y la descripción final que fue informada en el resultado genético de cada individuo. Con esta información y la evaluación del árbol genealógico se editó un informe definitivo categorizando las variantes en patogénicas o causales, variantes de significado incierto y benignas (**Figura 4.2**).

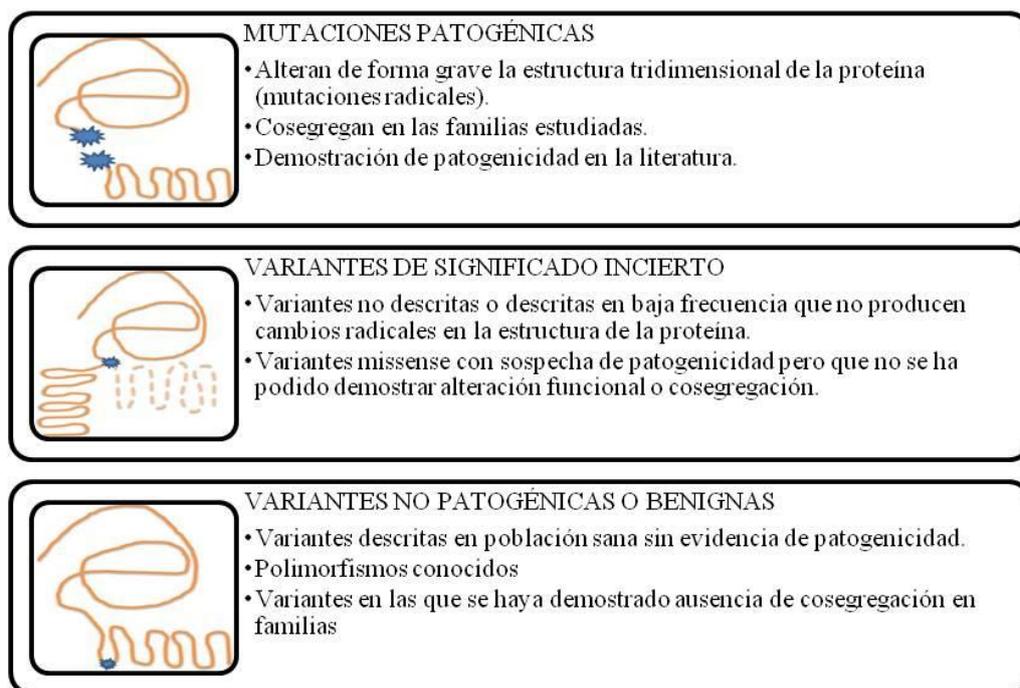


Figura 4.2: Tipos de variantes en función de su patogenicidad

Mutaciones causales o patogénicas

Se catalogó una variante como mutación patogénica cuando se comprobó su descripción en la literatura o en las bases de datos consultadas como causante de la enfermedad. Estas variantes están descritas en otros casos

de pacientes afectados además de no estar descritas en población sana, deben demostrar cosegregación en familias afectadas o tener estudios de funcionalidad que demuestren su patogenicidad. La información referente a los modelos *in silico* se utilizó únicamente como complemento, no siendo imprescindible para definir a una variante no descrita sin evidencia clínica de cosegregación en la familia. Se consideraron también mutaciones patogénicas o causales aquellas variantes no descritas previamente que generan alteraciones severas de la pauta de lectura que implican cambios conformacionales importantes en la estructura de la proteína (se excluyó de este grupo las variantes intrónicas cuya mutación se encontraba más allá de la cuarta base nitrogenada del intrón por la imposibilidad de predecir la afectación del codón de corte y empalme). Se denominaron mutaciones radicales aquellas que daban lugar a proteínas truncadas por alteraciones de la pauta de lectura o grandes deleciones.

Variantes de significado incierto (VSI)

Se consideró como VSI a todas aquellas variantes no sinónimas presentes en genes relacionados con MA y no descritas previamente como patogénicas o polimorfismos. Pueden ser de tipo variantes puntuales (missense) o intrónicas alejadas del exón más de 4 pares de bases. Estas variantes podían estar descritas en baja frecuencia en las bases de datos consultadas (<0.5% de probabilidad en adultos sanos).

Variantes sin patogenicidad demostrada o benignas

Se catalogaron como variantes benignas todas aquellas variantes, de cualquier tipo, en genes desmosómicos identificadas como polimorfismos, SNP o VSI que se comprobó que no cosegregaban en la familia en al menos 3 generaciones. Todas las variantes de significado incierto presentes en genes no desmosómicos se trataron como no patogénicas.

Cosegregación

Se definió la cosegregación de una variante en los casos con genotipo positivo cuando ésta estaba presente en todos los casos con afectación clínica (fenotipo límite o enfermos, Ver apartado de la introducción 1.3.7 Diagnóstico). Se definió la no cosegregación de la variante cuando ésta no

estaba presente en alguno de los casos afectados. Se definió como cosegregación no conocida cuando la variante estaba presente en el caso índice sin evidencia de enfermedad en ninguno de sus familiares.

4.5. DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

El diagnóstico de MA se realizó según los criterios diagnósticos revisados (CDR) vigentes del documento de consenso de 2010⁶⁹ y según los criterios propuestos para el diagnóstico de MA con afectación izquierda por el grupo de Cardiopatías Familiares del Heart Hospital de Londres¹²⁴.

4.5.1. PATRÓN DE AFECTACIÓN VENTRICULAR

Se definió como MA con afectación derecha (MAVD) aquellos pacientes sin evidencia de afectación del ventrículo izquierdo (excluida dilatación, disfunción global o regional, afectación histológica o presencia de realce tardío en la RM). No se consideró como criterio de afectación izquierda la presencia de ondas T invertidas en derivaciones V4-V6 de forma aislada sin evidencia de alteración morfológica o funcional en cavidades izquierdas.

Se definió el patrón de afectación biventricular (MAVID) en los pacientes en que había evidencia de implicación del ventrículo derecho e izquierdo en las pruebas de imagen o anatomía patológica. Esta implicación se ha definido como dilatación o disfunción ventricular o presencia de realce tardío epicárdico o mesocárdico en la RM cardiaca así como evidencia de fibrosis o tejido fibroadiposo y pérdida de cardiomiocitos en el estudio anatomopatológico.

Se definió como MA con afectación izquierda predominante (MAVI) aquellas miocardiopatías con afectación principal del ventrículo izquierdo que a pesar de no cumplir criterios diagnósticos revisados del documento de consenso de 2010 presentaban una clínica compatible con MA, criterios de afectación izquierda típicos (RTG meso o epicárdico inferolateral) y datos en

imagen u otras pruebas sugerentes de MA (aneurismas en VD, infiltración grasa epicárdica...).

4.5.2. **RECuento DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS REVISADOS**

Los criterios diagnósticos revisados se evaluaron conforme al último documento de consenso de 2010¹⁶⁹. Se asignó una puntuación de 1 punto a cada criterio menor y de 2 puntos a cada criterio mayor, de tal forma que los pacientes tenían criterios de MA con una puntuación igual o superior a 4. Los criterios diagnósticos revisados se especifican en la *Introducción* (**Tabla 1.4**).

El recuento de los criterios diagnósticos se recogió en dos variables diferentes: Una excluyendo el resultado del test genético, para poder valorar las diferencias en la severidad de expresión de la enfermedad y dar peso a la historia familiar; otra incluyendo la información del estudio genético. Para el cálculo de los predictores de mutación causal se utilizó una tercera variable que se definió como "diagnóstico definitivo" para aquellos casos índice o familiares que presentaban 4 o más puntos en los CDR o confirmación anatomopatológica de enfermedad tras el estudio cardiaco en la necropsia o en la pieza de cardiectomía (en el caso de los pacientes trasplantados).

Se definió el diagnóstico de fenotipo "límite" en los familiares con 1 criterio mayor y 1 menor o 3 menores, es decir con una puntuación de 3 según lo descrito previamente en este apartado. También se definió como "límite" a los individuos cuyas alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen o arritmias sugerían presencia de algún grado de miocardiopatía izquierda pero que no puntuaban en el recuento de los CDR.

Se definió el diagnóstico de posible en los familiares con 2 puntos en el recuento de los CDR, es decir 1 criterio mayor o 2 menores.

Criterios de enfermedad en familiares

Se define como fenotipo positivo los familiares con diagnóstico "límite" o definitivo de MA según los criterios definidos en el apartado 4.4.2 de este capítulo, *Recuento de los criterios diagnósticos revisados*.

Se define como fenotipo negativo, los familiares sin criterios morfológicos de enfermedad que tengan un diagnóstico de enfermedad posible

por criterio familiar o genético.

Si son portadores de la mutación causal sin datos de expresión de la enfermedad se definen como portadores.

Los familiares catalogados como "normal" no presentan fenotipo y son no portadores de la mutación familiar o no portadores obligados, aunque no se conozca la mutación, en familias con evidencia de afectación familiar.

4.6. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD

4.6.1. DISEÑO DEL ANÁLISIS

Se realizó un análisis de coste-efectividad del diagnóstico genético como estrategia de estudio familiar en casos de MA frente a la estrategia convencional de estudio clínico familiar, cuando no hay información disponible sobre el genotipo del caso índice. Se han expresado los costes en unidades monetarias (Euros, €) y la efectividad en unidades unidimensionales definidas como número de pacientes beneficiados de la información obtenida del diagnóstico genético (PB). De forma adicional, para cuantificar los beneficios, se ha generado el concepto de áreas de beneficio (ADB), que representan la posibilidad de obtener una información útil para el paciente a partir del resultado genético. Con este propósito se han definido cuatro ADB: área de consejo genético, área de consejo deportivo o profesional, área de diagnóstico precoz de la enfermedad y área de ausencia de enfermedad o alta.

Se enfrentaron dos estrategias para el estudio y seguimiento de los familiares de los casos índice con diagnóstico de MA: La primera es una estrategia convencional de estudio y seguimiento sin conocer el genotipo del caso índice por lo que todos los familiares tendrían que hacerse estudio inicial de fenotipo y seguimiento posterior al menos con ECG y Ecocardiograma. La segunda estrategia incluye la realización de estudio genético en el caso índice y por tanto la posibilidad de estudio genético en cascada en las familias que se encuentra una mutación patogénica. El algoritmo del estudio familiar en cascada con la información genética del caso índice recomendado en las guías

europas se muestra en la **Figura 1.6**: Algoritmo de estudio familiar. **Estrategia con diagnóstico genético en el caso índice según las recomendaciones Europeas para el estudio de las miocardiopatías1.**

Siguiendo el esquema anterior se realizó un diagrama de familiares para definir los grupos que computarán en el cálculo de costes y que percibirán los beneficios de la intervención médica evaluada. Se utilizó como criterio que el caso índice fuera portador de una mutación causal (se definió mutación causal según lo descrito en el apartado *Interpretación de los resultados genéticos*). Posteriormente se definió el grupo de familiares afectados (con fenotipo límite o enfermos), familiares portadores (habían heredado la mutación pero no presentaban fenotipo) y familiares normales (no portaban la mutación y por tanto no requerían otras pruebas diagnósticas). En los casos índice sin mutación causal el estudio familiar se realizó de forma convencional con pruebas diagnósticas recomendadas según los documentos de consenso (ver apartado de Introducción 1.3.11, *Diagnóstico familiar*). La diferencia de costes entre las dos estrategias propuestas sería la diferencia entre el coste económico de la intervención propuesta (es decir, todos los estudios genéticos que no se solicitan en la estrategia convencional) y el coste de las pruebas que no se harían por haber realizado el genotipo y diagnóstico genético en cascada (es decir todas las pruebas diagnósticas y de seguimiento de los no portadores de mutación causal).

Los casos índice portadores de variantes de significado incierto en genes relacionados con la MA podrían tener un beneficio potencial si en el futuro la evidencia científica permitiera reclasificar estas variantes como patogénicas (por ejemplo si se publican familias portadoras y con cosegregación, estudios funcionales o en modelos animales que apoyen la patogenicidad). Sin embargo, al no poderse cuantificar adecuadamente y ser un beneficio posible, no se han incluido estos pacientes ni sus familiares en el cálculo de efectividad.

4.6.2. CÁLCULO DE COSTES

El incremento de coste entre la estrategia de estudio genético familiar y la estrategia sin estudio genético es la diferencia entre el sobre coste originado

por los estudios genéticos realizados y el coste evitado derivado del estudio y los seguimientos rutinarios de los familiares en los que se comprueba que no portan la mutación patogénica familiar. En la estrategia genética, se realiza a los familiares el diagnóstico genético pronóstico buscando la mutación causal de cara a evitar el estudio de fenotipo y los seguimientos. Los costes se han expresado en unidades económicas monetarias (€).

Coste del estudio clínico y seguimiento

Coste del estudio clínico

El coste de un estudio familiar es el resultado de la evaluación clínica que incluye una visita de inicio, un ecocardiograma, un electrocardiograma de 12 derivaciones y de promediado de señal, un holter y una ergometría. Además, por las dificultades del diagnóstico de esta entidad, las guías sugieren la realización de una RM cardiaca inicial. Los precios de cada una de las pruebas se pueden ver en la **Tabla 4.3**. Por tanto el coste inicial de un estudio clínico familiar se estima en 819€.

Tabla 4.3: Costes de las pruebas complementarias y consultas

	COSTE (€)	Referencia
Visita inicial	130	BOCM 2013
Visita revisión	78	BOCM 2013
ECG	51	²⁴⁸
Ecocardiograma	107	BOCM 2013, ²⁴⁹
Ergometría	92	BOCM 2013
Holter ECG	57	²⁴⁹
EPS	77	²⁴⁸
RM cardiaca	305	BOCM 2013

ECG: Electrocardiograma; EPS: Electrocardiograma con promediado de señal

No hay información oficial publicada sobre la variación de los precios oficiales de las pruebas de diagnóstico y seguimiento clínico por lo que se han utilizado los precios del último boletín oficial de la comunidad de Madrid de 2013 y publicaciones previas. Tampoco se ha asumido ningún incremento de coste en las pruebas con el paso del tiempo correspondiente al Índice de Precios de Consumo (IPC).

Esquemas de seguimiento

Las pruebas mínimas recomendadas en el estudio y seguimiento rutinario de familiares de primer grado de pacientes con MA se reflejan en la **Tabla 4.4**.

Los intervalos de seguimiento propuestos en las últimas recomendaciones¹ son cada 1-2 años en pacientes entre los 10 y los 20 años de edad y cada 2-5 años en mayores de 20 hasta los 60 años de edad. Por tanto los familiares mayores de 60 años no necesitarían seguimiento tras la valoración inicial en el caso de no presentar signos de enfermedad. La edad de inicio de revisiones que se ha tenido en cuenta para todos los pacientes infantiles, independientemente de que estuvieran ya estudiados o no ha sido 10 años. El número de revisiones entre los 20 y los 60 años se calcula dividiendo entre tres años del periodo de seguimiento la diferencia en años entre los 60 años y la edad del familiar. Este intervalo de 3 años lo hemos considerado como el periodo adecuado de seguimiento en portadores estables dentro del margen que otorgan los documentos de consenso (2-5 años)¹.

La necesidad de repetir el estudio completo y la periodicidad de hacerlo no está reflejado en las recomendaciones actuales pero realizar un nuevo estudio completo en los periodos de mayor probabilidad de desarrollo de fenotipo es una práctica habitual en los centros de referencia. Por esta razón, en nuestra práctica habitual se repite un estudio diagnóstico completo al menos a los 20 y a los 30 años en los familiares en seguimiento para asegurar que no han desarrollado fenotipo mediante la realización de una RM, un electrocardiograma con promediado de señal, una ergometría y un holter además de la revisión rutinaria en consulta con ECG y ecocardiograma. Esto no se ha contemplado en el cálculo real de costes debido a la falta de consenso para no sobrestimar los costes aplicables a la mayoría de los centros.

La propuesta de realizar un seguimiento óptimo e incorporar el Holter, la prueba de esfuerzo y el electrocardiograma con promediado de señal con la misma periodicidad de revisión recomendada por las guías, se justifica porque los cambios más precoces en el desarrollo de fenotipo ocurren a nivel electrocardiográfico y podrían tener trascendencia clínica¹⁴⁵. No hay que perder de vista que las recomendaciones del documento de consenso se han realizado para el seguimiento genérico de miocardiopatías, pero la MA tiene connotaciones importantes en cuanto a la posibilidad de fenotipo arrítmico y

difícil diagnóstico precoz, por lo que pruebas no invasivas como las electrocardiográficas, podrían estar indicadas.

Tabla 4.4: Esquemas de seguimiento clínico de los familiares en la MA

	Seguimiento mínimo recomendado ⁽¹⁾	Seguimiento optimizado propuesto
Evaluación cardiológica inicial	ECG, Holter, Ecocardiograma, EPS, Ergometría, RM	ECG, Holter, Ecocardiograma, EPS, Ergometría, RM
Inicio de evaluación	Pubertad (10-12 años)	Pubertad (10-12 años)
Repetición	<10 a: cada 3-5 años 10-20 a: cada 1-2 años >20 a: cada 2-5 años	<10 a: cada 3-5 años 10-20 a: cada 1-2 años >20 a: cada 2-5 años
Evaluación revisiones	ECG y Ecocardiograma	ECG, Ecocardiograma, Holter, EPS y Ergometría RM (a los 20 y 30 años)
Fin de evaluación	50-60 años	50-60 años

⁽¹⁾Seguimiento según las recomendaciones europeas¹

ECG: Electrocardiograma; EPS: Electrocardiograma con promediado de señal; RM: Resonancia magnética.

Cálculo del coste del seguimiento clínico

El coste total del estudio clínico será por tanto la suma de la valoración inicial y del seguimiento hasta los 60 años. Los pacientes que computan para el cálculo de costes de seguimiento serán los familiares menores de 60 años que tienen diagnóstico clínico y genético realizado sin evidencia de enfermedad ni de la mutación causal familiar. Estos son los familiares que sin la estrategia genética deberían continuar su seguimiento clínico al menos hasta los 60 años. Los costes totales del seguimiento evitado a estos individuos son por definición el ahorro generado por la realización del diagnóstico genético que permitiría evitar las pruebas y seguimiento en este grupo de pacientes. Se ha excluido del cómputo del seguimiento a los progenitores obligatoriamente "no portadores" en los casos en que su descendiente es el caso índice y el otro progenitor tiene afectación clínica. Estos individuos recibirían el mismo tratamiento e información sin la realización del estudio genético de cara al seguimiento. Sin embargo, estos familiares sí que computan en el ahorro del estudio clínico inicial, ya que la estrategia genética implica realizar el diagnóstico genético familiar antes de realizar el estudio de fenotipo y estos familiares serían no portadores.

Por tanto, el coste de una revisión mínima que incluye visita, ecocardiograma y ECG se ha estimado en 236€. El coste de una revisión optimizada que incorpore las pruebas electrocardiográficas añadidas a las recomendaciones asciende a 370€.

Coste del genotipo

Los costes del estudio genético se realizan a partir de los paneles genéticos utilizados. Al variar los precios según el tipo de técnica de secuenciación utilizada y el año en el que se realizó, el coste del genotipo también ha variado. Los genes secuenciados, su técnica y los precios vigentes en cada año pueden observarse en la **Tabla 4.5**.

Tabla 4.5: Paneles de análisis genético y sus costes.

Paneles Genéticos	Coste (€) 2012	Coste (€) 2013	Coste (€) 2015
Sanger: PKP2, DSP, DSC2, DSG2	1.760	-	-
NGS: ACTC1, ACTN2, ANK2, CACNA1C, CACNB2, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DSC2 , DSG2 , DSP , EMD, FBN1, GLA, GPD1L, HCN4, JPH2, JUP , KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, PDLIM3, PKP2 , PLN* , PRKAG2, RYR2, SCN4B, SCN5A, SGCA, SGCB, SGCD, TAZ, TCAP, TMEM43* , TGFB3* , TGFBR2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL	-	1.870	1.380
Familiar (Variante caso índice)	200	200	200

En negrita los genes que se relacionan con la miocardiopatía arritmogénica. * Genes incorporados al panel en el año 2015.

Computaron en los costes del estudio genético los familiares genotipados de familias con mutación causal. La realización de estudios de cosegregación de VSI con su consiguiente genotipado familiar no se ha incluido en los costes ya que su realización está fuera de las recomendaciones actuales para el diagnóstico en cascada.

Con el cálculo de los costes totales del estudio genético se calculó el coste por mutación, definido como el coste total del diagnóstico genético en los

casos índice dividido por el número de mutaciones encontradas. Esta cifra es una referencia económica de lo que cuesta en unidades de moneda el diagnóstico de una mutación causal.

Tras realizar el cálculo estimado para el diagnóstico genético y clínico en nuestra población se realizó un nuevo cálculo hipotético del coste del genotipo si se hubieran utilizado los precios actuales (sin cambios relevantes desde el año 2015) para el diagnóstico de los casos índice. Los precios del estudio genético y clínico en los familiares computables no se modificó por ausencia de cambios en los costes de estas pruebas.

4.6.3. CÁLCULO DE EFECTIVIDAD. DEFINICIÓN DE BENEFICIOS Y ÁREAS DE BENEFICIO (ADB)

Como medida de efectividad, el resultado del test genético se expresará en "áreas de beneficio" (ADB), definiéndose 1 ADB como la utilidad extraída directamente de la información del test genético en un caso índice o familiar de una familia con mutación causal. Se definen las siguientes ADB:

- **Área de beneficio en consejo deportivo y profesional:** Portadores asintomáticos sin fenotipo se benefician de la adopción de medidas específicas en los hábitos de vida, deportivos o profesionales. Los no portadores se benefician de la libertad de realizar deporte o cualquier otra actividad profesional sin diferencias con la población general. Todos los casos índice y familiares menores de 65 años portadores de mutación causal, pueden beneficiarse de este consejo. Se utilizan los 65 años por ser la edad de jubilación. Los pacientes jóvenes obtienen un beneficio durante más tiempo, esto no se ha ponderado a la hora de calcular las áreas de beneficio (unidades unidimensionales).

- **Área de beneficio en tratamiento precoz y seguimiento estrecho:** En el caso de todos los portadores de mutación menores de 60 años se considera que pueden tener un beneficio en la adopción precoz de hábitos de vida, de actividad física, medicamentos e incluso prevención de muerte súbita. La progresión de la enfermedad por encima de los 60 años es rara y por tanto no suele haber progresión en el fenotipo en este rango de edad¹⁴⁵. De igual

forma no se ha ponderado este ADB por la edad.

- **Área de beneficio en consejo genético:** Se benefician de un consejo genético todos los familiares portadores de mutación causal sin fenotipo en edad reproductiva o con familiares en riesgo, puesto que se puede continuar el estudio en sus familiares de primer grado aunque no lo sean del caso índice. Se benefician también en este área de beneficio los familiares no portadores y que tienen descendencia, ya que no hay que continuar el estudio en su rama familiar. Además se benefician todos los casos índice vivos en edad reproductiva, ya que se puede ofrecer un consejo pregestacional, incluyendo el diagnóstico preimplantacional. Se establece la edad reproductiva en mujeres menor o igual a 40 años y en varones menor o igual a 50 años.

- **Área de beneficio de alta:** Todos los familiares de primer grado de un caso índice o portador que no tengan la mutación familiar no requerirían otras pruebas de estudio ni de seguimiento a largo plazo.

El número de ADB de las que puede recibir información un mismo individuo será la suma de las ADB que percibe. Se trata de una variable cuantitativa que refleja la cantidad de beneficio. Tendrá mayor beneficio el individuo que reciba información en mayor número de áreas siendo "0" el valor mínimo y "3" el máximo). Se calculará el número de ADB según lo expuesto puntuando con 1 punto a cada área, de tal forma que un individuo que se beneficie en varias ADB tendrá una puntuación mayor.

Los casos índice fallecidos súbitamente y con diagnóstico de la enfermedad familiar a raíz de su muerte no obtienen ningún beneficio directo del test genético y sólo se tendrá en cuenta el beneficio en sus familiares.

4.6.4. CÁLCULO DE LA RAZÓN INCREMENTAL DE COSTE-EFECTIVIDAD

Se calculó la razón incremental de coste-efectividad en el periodo del estudio con los precios genéticos vigentes en esas fechas (se pueden consultar en las tablas de costes, **Tabla 4.3** y **Tabla 4.5**).

La razón incremental de coste-efectividad se calculó según la siguiente fórmula²⁵⁰:

$$RICE = \frac{\Delta Ci}{\Delta Ei} = \frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

Donde,

$$\Delta Ci = C1 - C2 = [(GenCI \times nCI) + (GenFam \times nFam)] - Seg$$

Y Donde,

$$\Delta Ei = E1 - E2 = PB - 0$$

y

$$\Delta Ei = E1 - E2 = ADB - 0$$

Por tanto,

$$RICE = \frac{(GenCI \times nCI) + (GenFam \times nFam) - Seg}{PB}$$

Ó,

$$RICE = \frac{(GenCI \times nCI) + (GenFam \times nFam) - Seg}{ADB}$$

En las ecuaciones anteriores: "RICE" corresponde a la razón incremental de coste-efectividad; "C" corresponde a coste; "E" es la efectividad; "GenCI" es el coste del estudio genético de los casos índice y "nCI" el número de casos índice; "GenFam" es el coste del estudio genético de un familiar y "nFam" el número de familiares; "Seg" es el coste del estudio y seguimiento; "PB" son los pacientes beneficiados y "ADB" son las áreas de beneficio.

El incremento de efectividad tras la acción en salud se expresará en:

- Pacientes beneficiados (PB), que es el resultado de los pacientes que recibieron información referente al menos a un ADB. Sin estudio genético el número de pacientes que reciben información de algún ADB es por

definición "ninguno" y por eso el incremento de efectividad es el valor absoluto de los PB.

- ADB: El número de áreas de beneficio total en las que se puede beneficiar un paciente. De igual forma, cuando no se realiza el test genético las ADB son nulas y por tanto el incremento de efectividad es el valor absoluto de ADB.

Cálculo de la razón de coste-efectividad en familias con diagnóstico definitivo

Se realizó el cálculo de la RICE de forma análoga en el subgrupo de casos índice que tenía un diagnóstico definitivo (definido en el apartado de este capítulo *Recuento de los criterios diagnósticos revisados*) con la intención de comparar la RICE obtenida original con la obtenida en una muestra homogénea de pacientes con diagnóstico definitivo de MA. El cálculo se realizó según lo descrito en el apartado anterior, *Cálculo de la razón incremental de coste-efectividad*.

Cálculo de razón incremental de coste-efectividad en distintos supuestos

Una vez calculada la RICE en la muestra total se calculó de forma análoga en 3 supuestos: cálculo con costes actuales del estudio genético mediante técnicas NGS, con seguimiento óptimo y con ambos supuestos.

Para el supuesto de seguimiento óptimo, la RICE se calculó con las pruebas e intervalos de seguimiento propuestos en la **Tabla 4.3**.

Para el cálculo de la RICE con los costes actualizados se utilizó el coste del estudio genético NGS de 2015 (ver **Tabla 4.5**). El resto del cálculo se realizó según lo descrito en el apartado anterior, *Cálculo de la razón incremental de coste-efectividad*.

Cálculo del umbral de coste del estudio genético

Siguiendo la fórmula de la RICE y desglosándola por cada componente (como se muestra al inicio de este apartado) se puede calcular el umbral de coste de cada análisis genético del caso índice a partir del cual la estrategia genética supondría un ahorro neto. Tendríamos la siguiente expresión:

$$\Delta Costes = [(GenCI \times nCI) + (GenFam \times nFam)] - Seg$$

Considerando una RICE = 0€/PB podríamos calcular el precio del estudio genético de los casos índice a partir del cual la RICE entraría en el cuadrante dominante para suponer un ahorro neto. Así:

$$0\text{€} = [(GenCI \times nCI) + (200 \times nFam)](\text{€}) - Seg(\text{€})$$

$$0 + \frac{Seg(0\text{€}) - (200\text{€} \times nFam)}{nCI} = GenCI(\text{€})$$

Siendo *GenCI* el precio del estudio genético para el que la RICE toma el valor "0". De esta forma, todas las razones de coste-efectividad serán dominantes siempre y cuando el coste del estudio genético sea menor al umbral calculado.

4.6.5. CÁLCULO DE LA RAZÓN DE COSTE-EFECTIVIDAD FAMILIAR

Para poder identificar las variables familiares que determinan una razón de coste-efectividad más favorable se calculó la RICE en cada familia estudiada. Puesto que en algunas familias el beneficio obtenido es nulo, ya que ningún paciente/familiar se beneficia de un resultado negativo en el estudio genético, y el valor cero en el denominador generaría un resultado indeterminado, se añadió la unidad al denominador de la fórmula de la RICE:

$$RICE_{fam} = \frac{\Delta C}{1 + \Delta E}$$

Así se obtuvo un valor de RICE familiar ($RICE_{fam}$), realizando el cálculo de costes y de efectividad en cada familia como se ha descrito en el apartado 4.5.4, *Cálculo de la razón incremental de coste-efectividad*. Esto permite utilizar esta variable como continua para poder clasificar las familias en las que la realización del estudio genético es más o menos coste-efectivo.

Representación gráfica de la razón incremental de coste-efectividad

Se utilizaron planos de coste-efectividad para representar la relación entre el incremento del coste derivado del estudio genético (eje de ordenadas) y el número pacientes beneficiados en cada familia (eje de abscisas) o lo que es equivalente, el valor absoluto de la RICE en ordenadas por unidad de efectividad en abscisas. Además, en este plano se representó el umbral de aceptación de pago como la línea que une el valor 0 y el valor de RICE propuesto como umbral.

4.7. ESTADÍSTICA

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el paquete bioestadístico SPSS (versión 17.0 y versión 20.0) para Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) y con el programa de acceso libre R, versión 3.3.2 (www.r-project.org).

4.7.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y COMPARACIÓN DE GRUPOS

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje. Las variables continuas como media \pm desviación estándar si cumplían condiciones de normalidad y/o mediana y rango intercuartílico si no las cumplían. La asunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el Test de Shapiro-Wilk's.

La diferencia de proporciones en las variables cualitativas se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado, utilizando la corrección por continuidad (o Corrección de Yates) para las variables con frecuencias inferiores a 5 en la tabla de contingencia 2x2. La comparación de medias de las diferentes variables cuantitativas se exploró mediante la prueba *t* de Student. En el caso de variables con distribución no normal o con valores <30 , la comparación de las distribuciones se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Estas pruebas estadísticas fueron aplicadas para analizar las

diferencias de distintas variables de los casos índice en función de si cumplían diagnóstico definitivo o no, para analizar las diferencias entre los enfermos con mutaciones radicales en PKP2 o en DSP, para la comparación entre los enfermos con heterozigosidad compuesta o digénica y los portadores de una única mutación y para la comparación entre el estudio familiar entre las familias con mutación patogénica conocida y sin mutación.

4.7.2. ANÁLISIS DE PREDICTORES DE MUTACIÓN CAUSAL

Para identificar las variables clínicas que permiten predecir la identificación de una mutación causal de la enfermedad en el caso índice se utilizó regresión logística. Se incluyeron en el análisis las variables demográficas referentes a los antecedentes personales y familiares, la forma de presentación y el tipo de afección ventricular, y los criterios diagnósticos aislados y combinados.

Para aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y se representaron en un gráfico de mosaico. Además, para las variables significativas se calculó el índice C (estadístico de “concordancia”) como medida de la bondad del ajuste del resultado binario (estudio genético positivo/negativo). El índice C es equivalente al área bajo la curva ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic*) y puede oscilar entre 0.5 y 1. Para cada una de estas variables, el índice C representa la probabilidad de que un paciente elegido al azar con estudio genético positivo tenga una mayor puntuación en la variable predictora (o sea positivo para los predictores dicotómicos) que un paciente con estudio genético negativo. Se realizó también un análisis de regresión logística multivariante incluyendo en el modelo los predictores significativos en el análisis univariante.

Se eligió la variable independiente con mayor índice-C y se utilizó remuestreo (“*bootstrapping*” 500 réplicas) para calcular el intervalo de confianza de la probabilidad de tener un resultado genético positivo en función de dicha variable.

4.7.3. ANÁLISIS DE PREDICTORES DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD EN LAS FAMILIAS

La razón incremental de coste-efectividad (RICEfam) se calculó aplicando la fórmula expuesta en la Sección 4.6.5. Se utilizó regresión lineal univariante para analizar los predictores de la RICEfam. Además, en presencia de una muestra pequeña con distribución no normal, y de variables independientes ordinales se utilizó la rho de Spearman para analizar la relación monótonica entre la RICEfam y las variables predictoras.

Las variables significativas en el modelo univariante, se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante, analizando también la existencia de interacción.

5. RESULTADOS

Las características basales de la población a estudio se muestran en la **Tabla 5.1**.

No hay casos índice en edad pediátrica y ninguno ha sido dado de alta durante el seguimiento. Entre los familiares, no hubo ningún caso de presentación grave (arritmias ventriculares o muerte súbita) y ninguno falleció durante el seguimiento. El estudio familiar permitió diagnosticar 32 familiares con algún tipo de afectación fenotípica (29%), de los cuales 12 (11%) tenían diagnóstico de MA no conocido previamente.

Los resultados de la evaluación diagnóstica según las pruebas revisadas se muestran en la **Tabla 5.2** para los casos índice y familiares.

RESULTADOS

Tabla 5.1: Características clínicas de los casos índice y familiares

	CASOS ÍNDICE n=41	FAMILIARES n=110
Edad (años)	45±16	40 (0-87)
Seguimiento (meses)	20 (0-238)	8,5 (0-52)
Varones % (n)	34 (81)	50 (46)
Raza % (n)		
Europeo-caucásico	38 (93)	105 (96)
Americano	1 (2)	3 (3)
Asiático	1 (2)	0
Norte África	1 (2)	1 (1)
Edad Pediátrica % (n)	0 (0)	21 (18)
Historia familiar n (%)		
Cardiopatía	11 (24)	110 (100)
MS<40 años	8 (19)	-
Clínica n (%)		
Palpitaciones	6 (15)	6 (5)
Disnea limitante	7 (17)	3 (3)
Dolor torácico	4 (10)	3 (3)
Síncope	8 (19)	5 (5)
Evento grave diagnóstico n (%)	16 (39)	0 (0)
TVS bien tolerada	6 (15)	-
TVS mal toleradas	3 (7)	-
MS	4 (10)	-
MS recuperada	3 (7)	-
DAI n (%)	27 (66)	3 (3)
Fármacos n (%)		
Betabloqueantes	29 (71)	10 (9)
Sotalol	9 (22)	2 (2)
Amiodarona	9 (22)	1 (1)
Otros antiarrítmicos	5 (12)	0 (0)
Fenotipo n (%)		
MAVD	19 (46)	7 (6)
MAVID	17 (41)	5 (5)
MAVI	5 (12)	0 (0)
Diagnóstico definitivo	27 (64)	10 (9)
Continúan seguimiento n (%)	33 (81)	71 (65)
Perdidos n (%)	2 (3)	11 (9)
Alta n (%)	0 (0)	28 (26)
Trasplante n (%)	3 (7)	0 (0)
Muerto n (%)	6 (14)	0 (0)

MS<40 años: Historia de muerte súbita en menores de 40 años, TVS: Taquicardias ventriculares sostenidas; MS: Muerte súbita; DAI: Desfibrilador automático implantable; CDR: Criterios diagnósticos revisados; MAVD: Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho; MAVID: Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho e izquierdo; MAVI: Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo izquierdo.

Tabla 5.2: Evaluación diagnóstica

	CASOS ÍNDICE n=41	FAMILIARES n=110
<i>Criterios de imagen</i>		
Criterios mayores	24 (59)	9 (8)
Criterio menor	4 (10)	2 (2)
<i>Alteraciones de la repolarización</i>		
Criterio mayor	18 (44)	6 (6)
Criterio menor	13 (32)	9 (8)
<i>Alteraciones de la despolarización/conducción</i>		
Criterio mayor	6 (15)	0 (0)
Criterio menor	7 (17)	3 (3)
<i>Arritmias</i>		
Criterio mayor	3 (7)	0 (0)
Criterio menor	21 (51)	13 (12)
<i>Historia familiar⁽¹⁾</i>		
Criterio mayor	5 (12)	110 (100)
Criterio menor	1 (2)	0 (0)
<i>Diagnóstico definitivo anatomopatológico</i>		
	8 (20)	0 (0)
<i>Otros criterios diagnósticos no incluidos en CDR</i>		
Potenciales fraccionados en EEF	12 (29)	1 (1)

⁽¹⁾En el momento de la evaluación diagnóstica. CDR: Criterios diagnósticos revisados. EEF: Estudio electrofisiológico.

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS ÍNDICE

Respecto a la presentación clínica de la enfermedad, entre los 41 casos índice hubo 5 fallecidos por muerte súbita. Hubo tres pacientes que necesitaron trasplante. De los 37 que tenían estudio diagnóstico con pruebas complementarias 22 pacientes cumplían CDR, lo que representa el 54% de la muestra. El 62% de los casos índice (n=27) portaba un DAI, sus características se resumen más adelante en el apartado *Características de los portadores de DAI*.

Entre los casos índice cumplían criterio mayor por RM el 37% (n=15), por ecocardiograma el 41% (n=17), por ventriculografía un 5% (2 casos) y por TC-MD 1 caso. Criterios menores por RM presentaban el 12% (5 casos) y por ecocardiograma el 10% (4 casos). En el ECG, la alteración más frecuente fueron las ondas T invertidas de V1 a V3

(44%, 18 casos). Seis casos presentaban ondas epsilon (15%) como criterio mayor de despolarización. En 1 caso la inversión de la onda T era en V1-V2 y en el 29% (12 casos) la presentaban en V4-V6. La prolongación del tiempo de activación distal del QRS por encima de 55 ms (TAD) se observó en el 17% de probandos (n=7). Las arritmias de los probandos fueron con imagen de BRI y eje superior en el 7% (3 casos) mientras que en el 17% fueron con eje inferior (7 casos). En el 32% el eje de la TV no era conocido (13 casos) Además, el 59% (25 casos) presentaba extrasistolia ventricular frecuente (más de 500 extrasístoles en 24h) en el estudio holter. El diagnóstico se confirmó por anatomía patológica en 8 casos (20%).

Diferencias entre casos índice con y sin diagnóstico definitivo de miocardiopatía arritmogénica

Cuando se comparan las características clínicas de los grupos de casos índice con y sin diagnóstico definitivo (**Tabla 5.3**) se observa una tendencia a mayor porcentaje de varones y mayor frecuencia de presentación clínica sincopal/presincopal o con disnea limitante en el grupo de pacientes con diagnóstico definitivo, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística posiblemente por ausencia de potencia. A nivel del patrón de afectación ventricular sí se encontraron diferencias significativas, con una mayor proporción de casos con afectación izquierda aislada (MAVI) entre los pacientes que no tenían un diagnóstico definitivo. De los 13 pacientes incluidos en el estudio que no reunían criterios de diagnóstico definitivo 8 tenían FEVI menor de 45% (5 con afectación ventricular izquierda aislada y 3 con afectación biventricular).

No se encontraron diferencias en la presentación clínica grave, definida como episodio de MS o de TV sostenida (bien o mal tolerada), ni en la proporción de portadores de DAI. Todos los pacientes fallecidos o con necesidad de trasplante se encontraban en el grupo de los probandos con diagnóstico definitivo, pero el escaso número de pacientes no permitió hallar diferencias.

En la **Tabla 5.4** se muestran los hallazgos fenotípicos mas relevantes de los casos índices agrupados en función de la categoría diagnóstica en la que fueron clasificados tras revisión de los criterios diagnósticos y hallazgos anatomopatológicos. Además, de las diferencias esperadas en parámetros estructurales y electrocardiográficos, es interesante que en el grupo sin diagnóstico definitivo era mayor la severidad de la afectación izquierda, con peores valores de FEVI, mayores volúmenes del ventrículo izquierdo por RM y mayor proporción de pacientes con signos de infiltración grasa en el VI, también por RM. No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de arritmias con relevancia clínica ni al tipo de arritmias documentadas.

Tabla 5.3: Características de los casos índice según diagnóstico definitivo por criterios diagnósticos revisados o confirmación anatomopatológica.

	Diagnóstico Definitivo n=28	No Diagnóstico Definitivo n=13	p
Edad (años)	47±15	45±16	0,703
Sexo masculino n (%)	19 (68)	13 (100)	0,056
Historia familiar n (%)	10 (37)	3 (23)	0,601
Historia MS<40 años n (%)	7 (25)	1 (8)	0,380
Palpitaciones n (%)	4 (15)	2 (15)	1,000
Disnea limitante n (%)	7 (25)	0 (0)	0,125
Dolor torácico n (%)	2(7)	2 (15)	0,822
Síncope/Presíncope n (%)	11 (41)	1 (7)	0,077
Evento grave diagnóstico ⁽¹⁾ n (%)	12 (43)	4 (31)	0,693
DAI % n (%)	19 (68)	8 (62)	0,691
MA predominante izquierda	0 (0)	5 (39)	0,003
Trasplante n (%)	3 (11)	0 (0)	0,561
Muerte o Trasplante n (%)	8 (29)	0 (0)	0,085
Muerte n (%)	6 (21)	0 (0)	0,183

⁽¹⁾ Muerte súbita o TV sostenida. DD: Diagnóstico definitivo; MS<40: Muerte súbita en menores de 40 años; MA: Muerte súbita; TVS: Taquicardia ventricular sostenida; DAI: Desfibrilador automático implantable; MAVD: MA con afectación derecha; MAVID: MA con afectación biventricular; MAVI: MA predominante izquierda.

RESULTADOS

Tabla 5.4: Resultados del estudio clínico de los casos índice comparando los grupos con diagnóstico definitivo y sin diagnóstico definitivo.

	Diagnóstico Definitivo n=28	No Diagnóstico Definitivo n=13	p
Epsilon n (%)	6 (25)	0 (0)	0,133
OndaT NegV1-V3 n (%)	18 (75)	0 (0)	<0,001
OndaT NegV1-V2 n (%)	1 (4)	0 (0)	1,000
OndaT NegV4-V6 n (%)	8 (33)	4 (31)	1,000
TAD>55 ms n (%)	7 (29)	0 (0)	0,085
Dilatación VD ⁽¹⁾ n (%)	18 (64)	4 (31)	0,014
Disfunción VD ⁽¹⁾ n (%)	19 (68)	3 (23)	0,002
VTDVDi ⁽³⁾ (ml)	118±27	102±30	0,161
FVD ⁽³⁾ (%)	38±7	47±12	0,044
RTG en VD n (%)	9 (32)	2 (15)	0,037
Infiltración grasa VD ⁽³⁾ n (%)	8 (28)	2 (15)	0,117
Disfunción VI ⁽²⁾ n (%)	7 (25)	7 (51)	0,166
VTDVI ⁽³⁾ (ml)	89±23	112±31	0,048
FVI ⁽³⁾ (%)	56±5	43±14	0,016
RTG en VI n (%)	8 (29)	8 (62)	0,885
Infiltración grasa VI ⁽³⁾ n(%)	2 (7)	5 (39)	0,183
TV (cualquier morfología) n(%)	16 (57)	6 (43)	0,511
TV con BRIES n(%)	3 (11)	0 (0)	0,561
TV con BRIEI n(%)	6 (21)	1 (8)	0,521
Otras TV	7 (25)	5 (38)	0,608

⁽¹⁾Dilatación o disfunción de VD que cumple criterio mayor de dilatación o disfunción en las pruebas de imagen según los CDR. ⁽²⁾Definido como FEVI≤50% en cualquier técnica de imagen. ⁽³⁾Medido por RM. OndaT NegV1-V3: Onda T invertida en derivaciones V1-V3 en el ECG; OndaT NegV1-V2: Onda T invertida en derivaciones V1-V2 en el ECG; OndaT NegV4-V6: Onda T invertida en derivaciones V4-V6 en el ECG; TAD>55ms: Tiempo de activación distal; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo; TV: Taquicardia ventricular; BRIES: Bloqueo de rama izquierda y eje superior. BRIEI: Bloqueo de rama izquierda y eje inferior.

Características de los portadores de DAI

Entres los casos índice había 27 portadores de DAI. Tenían una edad media en el momento del implante de 43 ± 16 años. La indicación fue prevención primaria en el 33% (16 pacientes), en el 59% por prevención secundaria y en un 8% por síncope inexplicado. A lo largo del periodo de seguimiento se registraron 10 descargas apropiadas y 5 descargas inapropiadas. El número de complicaciones relacionadas con el dispositivo fue muy baja con 1 único paciente que sufrió complicaciones relacionadas con el área de implante tras

recambio por aumento de umbrales de los electrodos. El 48% (n=13) era portador de una mutación causal y el 74% (n=20) cumplía criterios diagnósticos de MA según el documento de consenso. Sólo 1 paciente portador de DAI falleció durante el seguimiento tras someterse a un trasplante cardiaco.

Entre los familiares 3 eran portadores de DAI. Tenían edades muy jóvenes (10, 13 y 17 años). Se indicó como prevención primaria en dos de ellos, ambos cumplían criterios diagnósticos de enfermedad con severa afectación biventricular y presencia de arritmias no sostenidas en Holter (para indicación ver capítulo de Introducción, apartado 1.3.12, **Figura 1.7**). En el tercero se indicó el DAI tras un síncope inexplicado y realización de un estudio electrofisiológico que comprobó potenciales fragmentados en pared de VD (ver Sección 5.4.2, *Características clínicas de los familiares*).

5.2. ESTUDIO GENÉTICO

Los resultados generales del estudio genético en los 41 casos índice y los 110 familiares se resumen en la **Tabla 5.5**.

Entre los 41 casos índice, en el 83% (34 casos) se informó algún tipo de variante no sinónima en el estudio genético. Entre estos, en el 66% (27 casos) se trataba de al menos una variante localizada en un gen desmosómico (DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2) y en el 22% (7 casos) se encontró al menos una variante en algún gen de proteínas no desmosómicas (incluyendo TTN) sin evidencia de variantes en genes desmosómicos. En los 7 casos índice restantes no se reportó ninguna variante genética.

Tabla 5.5: Resultados generales del estudio genético

	CASOS ÍNDICE N=41	FAMILIARES N=110
Test Genético n (%)	41 (100)	84 (76)
Sanger n (%)	5 (12)	84 (76)
NGS n (%)	36 (88)	0 (0)
Mutación n (%)	20 (49)	42 (38)
VSI n (%)	14 (34)	15 (14)
Negativo n (%)	7 (17)	27 (24)
No realizado n (%)	-	26 (24)

NGS: Técnicas de genotipado de nueva generación; VSI: Variantes de significado incierto;

Variantes halladas en genes relacionados con miocardiopatía arritmogénica

Los resultados del test genético han mostrado la presencia de 37 variantes genéticas no sinónimas en genes relacionados con MA en 27 casos índice. El resumen de todas las variantes encontradas en genes desmosómicos se muestra en el Apéndice en la **Tabla 9.1**.

Por orden de frecuencia los genes afectados son PKP2 (41%), DSP (24%), DSG2 (22%), DSC2 (5%) y JUP (3%). También se encontraron 2 variantes en el gen de la desmina DES (3%) como muestra la **Figura 5.1 (A)**.

La **Figura 5.1 (B)** muestra la clasificación de las variantes. Destaca, que las mutaciones radicales (grandes deleciones, deleciones, inserciones y "sin sentido" que producen una alteración severa en la pauta de lectura dando lugar a un producto proteico anormal en configuración espacial, más corto o aberrante) suponen el 40% de todas las variantes encontradas .

Atendiendo a su patogenicidad, se han encontrado un 50% de mutaciones consideradas como causales (n=19) en 20 familias distintas. El 34% son variantes de significado incierto (n=13) y el 16% son variantes sin patogenicidad demostrada (n=6) que corresponden a SNP o polimorfismos de baja frecuencia.

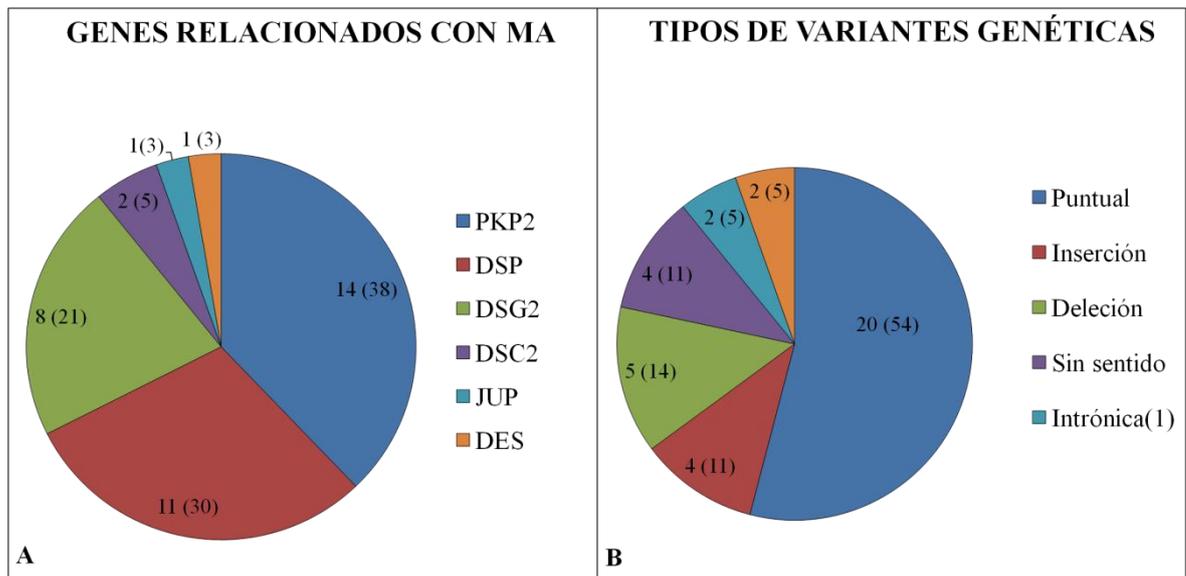


Figura 5.1: Distribución de variantes encontradas en los diferentes genes relacionados con MA (A). Distribución del tipo de variantes genéticas encontradas (B). ⁽¹⁾ Que afecta a la región de corte y empalme (región de splicing). Las cifras entre paréntesis de los sectores muestran el %.

Cuando se analiza la proporción de mutaciones consideradas patogénicas, de significado incierto o benignas en función del tipo de alteración genética encontramos que la mayoría de las mutaciones patogénicas están producidas por alteraciones genéticas que suponen un importante cambio conformacional en la proteína. Sin embargo, solo 3 de las 20 mutaciones puntuales o missense son consideradas patogénicas. La distribución de la patogenicidad de las mutaciones en función del tipo de alteración genética se muestra en la **Figura 5.2**.

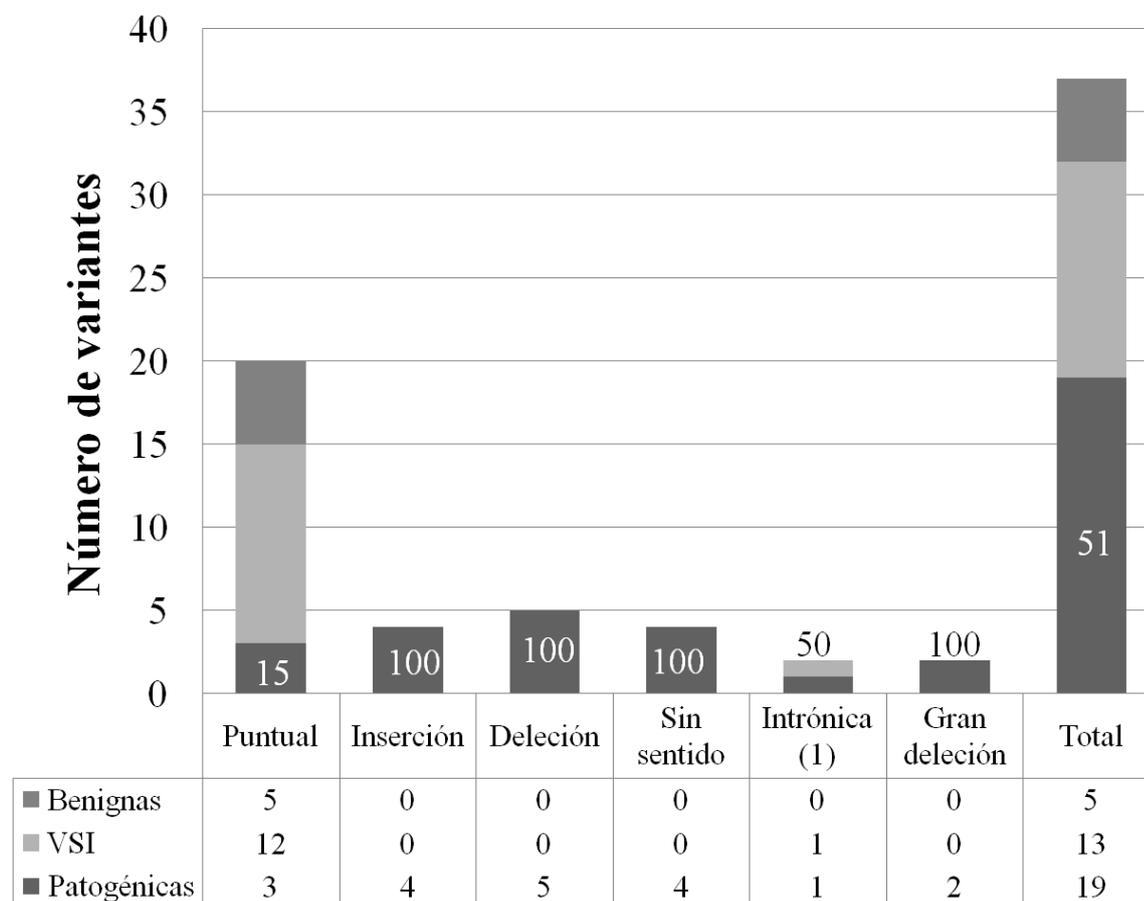


Figura 5.2: Proporción de mutaciones patogénicas en función del tipo de variante genética. (1) Variantes intrónicas que afectan a la región de corte y empalme. VSI: Variantes de significado incierto; Los porcentajes representan la proporción de mutaciones causales. Los números en las columnas representan el % de variantes patogénicas.

Mutaciones patogénicas

De las 19 mutaciones causales, el 58% (n=11) no se habían descrito previamente en bases de datos públicas ni en la bibliografía revisada (ver **Tabla 5.6**). De estas 11 no descritas, 5 cosegregaban con la enfermedad en las familias estudiadas y en 6 no se encontraron suficientes familiares con fenotipo para demostrar cosegregación de forma inequívoca o no se estudió a otros familiares. Las mutaciones causales afectaban al gen PKP2 en el 47% (n=9), a DSP en el 37% (n=7) y a DSG2 en el 16% de las ocasiones. Una mutación causal, la mutación en PKP2 (p.Gly548ValfsTer15) ya descrita en la literatura, se halló en 2 casos índice no emparentados. Según el tipo de alteración genética, el 79%

(n=15) corresponden a mutaciones radicales, el 16% (n=3) a mutaciones puntuales y un 5% (sólo una) a mutaciones intrónicas que afectan a la región de corte y empalme.

En la **Tabla 5.6** se reflejan las mutaciones causales halladas en los casos índice.

Tabla 5.6: Mutaciones causales de enfermedad halladas en los casos índice

Gen	Cambio nucleótido	Cambio AA	Fenotipo	Familia
PKP2	g.1368_1369delA	p.Lys456TrpfsTer3	MAVD	11
	g.1378G>A	p.Asp460Asn	MAVID	15
	g.1643_1644delG	p.Gly548ValfsTer15	MAVD	10, 20
	g.2167_2170delACAG	p.Thr723LeufsTer22	MAVID	4
	g.2203C>T	p.Arg735*	MAVID	22
	g.2293G>T	p.Glu765*	MAVID	43
	g.604_605dupG	p.Val202GlyfsTer14	MAVD	1
	g.987_988delT	p.Ser329ArgfsTer23	MAVD	33
	g.776_777insG	p.Glu259GlyfsTer77	MAVI	12
DSP	g.4009_4010delG	p.Glu1337ArgfsTer12	MAVD	30
	g.5851C>T	p.Arg1951*	MAVD	28
	g.6253C>T	p.Gln2085*	MAVID	34
	g.8991_8992insTGCT	p.Leu2764LeufsTer23	MAVID	18
	g.del ex9-24	-	MAVID	6
	g.2290_2291insG	p.Leu764CysfsTer3	MAVID	29*
		g.del ex21-23	-	MAVI
DSG2	g.1003A>G	p.Thr335Ala	MAVID	14
	g.1014+1G>A	-	MAVID	2
		g.1592T>G	p.Phe531Cys	MAVID

PKP2: Placofilina 2; DSP: Desmoplaquina, DSG2: Desmogleína 2; MAVI: Miocardiopatía arritmogénica izquierda, MAVD: Miocardiopatía arritmogénica derecha, MAVID: Miocardiopatía arritmogénica biventricular. En negrita se muestran las mutaciones de los pacientes que no tenían diagnóstico definitivo de MA.

La variante encontrada en DSG2 (g.1014+1G>A) ha sido descrita en la literatura en un caso aislado de miocardiopatía arritmogénica sin estudio familiar, pero nuestro estudio aporta evidencia clara de patogenicidad. Nuestra familia (familia #2) ha sido estudiada en diferentes centros con muchos familiares afectados demostrándose que la variante cosegrega con la enfermedad. La variante afecta a la primera base del intrón y por tanto modifica el codón de corte y empalme (splicing), lo cual con alta probabilidad puede

afectar a la estructura final de la proteína. Además, existe confirmación anatomopatológica de MA en el corazón explantado en el caso índice tras recibir un trasplante cardiaco. El análisis anatomopatológico del corazón mostró un órgano muy dilatado de 662 gr de peso, con abundante grasa pericárdica, dilatación biventricular pero más severa del ventrículo derecho, con áreas extensas de pérdida de miocardio y zonas aneurismáticas. Microscópicamente presentaba áreas con sustitución transmural de miocardio por tejido fibroadiposo y adipocitos maduros, con leve infiltrado inflamatorio linfocitario parcheado en ventrículo derecho. En ventrículo izquierdo también se observa infiltración fibroadiposa y algún infiltrado linfocitario en pared anterolateral, que afecta hasta el pericardio (Ver **Ilustración 1** en la Introducción).

En la **Tabla 5.6** están resaltadas en negrita las 3 mutaciones causales encontradas en el grupo de casos índice que no tenían diagnóstico definitivo de MA. Los tres pacientes tienen afectación izquierda, en uno de ellos aislada, siendo este portador de una de las grandes deleciones en DSP descritas en nuestra serie (ver más adelante el apartado Mutaciones radicales). Además éste mismo paciente y el portador de la variante e DSG2, presentaban otras variantes en genes desmosómicos, lo cual se expone con detalle en el apartado Múltiples variantes.

Variantes de significado incierto en genes desmosómicos

Se han encontrado un total de 13 variantes de significado incierto (VSI) en 10 casos índice. La gran mayoría son del tipo cambio puntual y sólo una afecta a una región intrónica de corte y empalme. Tres se encuentran en heterocigosis en pacientes que portan una mutación causal y 5 se encuentran en heterocigosis con otras VSI (Ver **Tabla 9.1**). La distribución por genes es la siguiente: 3 en PKP2, 3 en DSP, 4 en DSG2 y 3 halladas en los genes JUP, DES y DSC2.

Se ha descartado causalidad en una de ellas (DSP; p.Arg2151Pro), correspondiente al caso #159 (familia #45). En este caso la MA tenía afectación biventricular y se diagnosticó mediante autopsia tras una muerte súbita. En el estudio genético se identificó la variante mencionada en DSP. Su hijo está afectado por MA y no es portador de la variante por lo que no cosegrega con la enfermedad y no se le puede atribuir un potencial patogénico.

Por tanto un total de 12 variantes tienen un potencial poder patogénico que no se ha podido demostrar por ausencia de referencias bibliográficas o por ausencia de evidencia de

co-segregación en las familias (insuficiente número de familiares estudiados o insuficiente número de afectados). Como ya se explicó en métodos (ver apartado *Interpretación de los resultados genéticos*), estas variantes no se han utilizado en el diagnóstico familiar en cascada.

Entre las variantes sin patogenicidad demostrada se encontró el polimorfismo p.Asp494Ala en el gen de la desmogleína DSG2 en un paciente de origen chino (#56), descrito en una serie japonesa como presente en población control en baja frecuencia²⁵¹. Este paciente presentaba de forma concomitante la mutación causal DSG2 p.Phe531Cys ya descrita¹¹⁸ (Ver en este capítulo apartado *Múltiples variantes*).

Variantes halladas en genes no relacionados con MA

El hallazgo aislado de variantes de significado incierto en genes no desmosómicos ocurrió en 4 casos índice y en otros 17 acompañando a alguna variante desmosómica. Las variantes no desmosómicas más frecuentes se encontraron en el gen de la titina (TTN) en 25 casos índice. Se encontró al menos una variante en TTN en el 30% de los casos índice (16% 1 variante, 9% portaba 2 y el 4% 3 variantes de titina). Una de las variantes se encontró en 2 casos índice (familias #18 y #25). Su distribución por frecuencia de genes se muestra en la **Figura 5.3**.

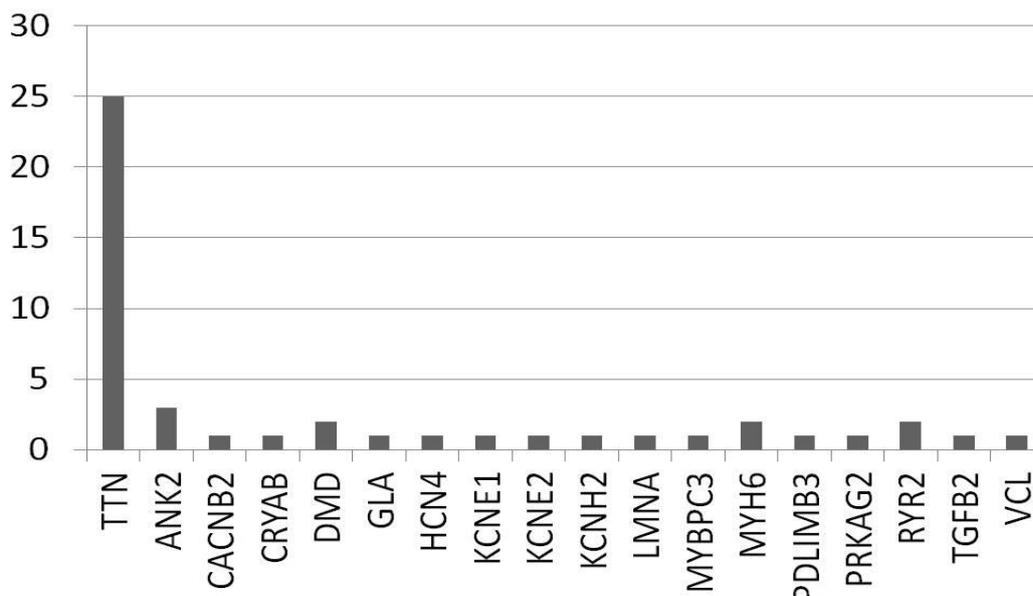


Figura 5.3: Genes no relacionados con MA en los que se hallaron variantes genéticas. de significado incierto. ANK2: Ankirina 2, CACNB2: Canal de calcio Beta 2; CRYAB: Cristalina Alfa B; DMD: Distrofina; GLA: Galactosidasa; HCN4: Canal de sodio 4; KCNE1: Subunidad E1 del canal de potasio; KCNE2: Subunidad E2 del canal de potasio; KCNH2: Subunidad H2 del canal de potasio; LMNA: Lamina; MYBPC3: Proteína fijadora de miosina C3, MYH6: cadena pesada de la miosina 6; PDLIMB3: Dominio PDZ y LIM 3 ; PRKAG2: Subunidad No catalítica Beta3 de la protein-kinasa activada por AMP. RYR2: Rianodina 2; TGFB2: Factor de crecimiento tumoral B2; VCL: Vinculina.

En total se han informado 47 variantes no sinónimas en genes no desmosómicos en 28 de los casos índice. En 20 casos índice coincidía una mutación causal con alguna variante no desmosómica. En 19 casos índice se encontró 1 variante no desmosómica, en 7 se encontraron 2, en 1 paciente se encontraron 3 y en otro se encontraron 4 variantes no desmosómicas. Todas se pueden ver detalladas en la **Tabla 9.2** del Apéndice.

Entre las variantes genéticas identificadas en genes no desmosómicos no se encontraron mutaciones conocidas pero cabe destacar varios casos de muerte súbita con diagnóstico anatomopatológico de miocardiopatía arritmogénica en los que, junto con variantes en genes desmosómicos, se encontraron VSI con potencial interés clínico en genes relacionados con los canales iónicos o con patología aórtica.

El primer caso de MS ocurrió en un joven de 26 años (#67, familia #41). Junto con una VSI en un gen desmosómico (JUP, p.Pro342Ser) se identificó un polimorfismo asociado a QT largo el gen KCNE1, p.Asp85Asn que está considerado potencialmente modificador de la enfermedad en esta canalopatía, pero sin significado patogénico claro por sí mismo cuando está en heterocigosis^{252,253}, por lo que el papel clínico que ha podido jugar la variante en el fallecimiento súbito es desconocido en este caso. En esta familia la patogenicidad de la variante hallada en JUP no ha podido demostrarse por falta de

evidencia de cosegregación en la familia.

En el segundo caso (#107, familia #18) el paciente era un varón de 42 años que sufrió una parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria tras jugar un partido de fútbol y llegó al hospital, falleciendo posteriormente por secuelas neurológicas irreversibles. En él se encontró una variante asociada a patología aórtica además de una mutación causal de MA. La MA se confirmó clínicamente con las pruebas diagnósticas realizadas antes de fallecer y anatomopatológicamente en la autopsia, sin evidencia aparente de patología aórtica. Se identificó una mutación radical no descrita previamente en el gen desmosómico DSP (p.Leu2764LeufsTer23) y, además, una VSI en el gen que codifica el receptor del Factor de Crecimiento Tumoral Beta-2 (TGFBR2; p.Ala329Val) relacionado con el síndrome de Loeys-Dietz. Ésta se encontró también en dos de sus hermanos que presentan un tamaño de aorta ascendente ligeramente dilatado, sin embargo el caso índice no tenía patología aórtica y la historia clínica y familiar no es típica del síndrome de Loeys-Dietz (con alta expresividad y penetrancia), por lo que actualmente esta nueva variante continúa teniendo un significado clínico incierto. Se ha comprobado la existencia de la mutación radical en DSP en un hermano afectado por MA de predominio izquierdo, en un sobrino con fenotipo leve y en cuatro portadores., sin desarrollo de enfermedad, por lo que la variante desmosómica cumple criterios de patogenicidad.

Un tercer caso de MS (paciente #159; Familia #45) ocurrió en una mujer de 52 años estando en su domicilio. En el estudio necrópsico se confirma la existencia de MA y en el análisis genético se comprueba una variante en KCNE2 (p.Arg77Trp) , que está descrita y no parece tener patogenicidad ya que ha demostrado no alterar el canal de potasio²⁵⁴. La variante encontrada en esta familia en DSP (p.Arg2151Pro) ha demostrado no cosegregar con la enfermedad ya que su hijo con fenotipo de MA no porta la enfermedad, por lo que no se le puede atribuir causalidad.

El cuarto caso de MS ocurrió en un varón de 47 años que fallece súbitamente en el postoperatorio de apendicitis no complicada, debido a tormenta arrítmica en la unidad de reanimación. La necropsia confirmó el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica. En el análisis genético se halló la variante KCNH2 p.Pro374Ser que no ha sido descrita previamente y que los estudios computacionales describen como potencialmente benigna, pero que no se puede descartar su papel modificador sobre el QT y la posibilidad de interacción con medicaciones que puedan prolongarlo, ya que el contexto clínico particular de un postoperatorio inmediato no complicado hace pensar la posible intervención de este

tipo de factores no genéticos. La historia familiar del paciente no revelaba antecedentes de interés y por el momento sus hijos (menores de 10 años) no tienen datos de afectación.

Además, cabe destacar que en un caso con diagnóstico de MA con afectación exclusivamente derecha en una mujer joven de 39 años con múltiples episodios de TV y necesidad de ablación (#39, familia #33) se halló una inserción en TTN que producía un producto proteico truncado, además de una mutación patogénica en PKP2 (p.Ser329ArgfsTer23). Las mutaciones radicales en TTN que dan lugar a proteínas truncadas se asocian con miocardiopatía dilatada, pero también están presentes en la población general y pueden no producir ninguna alteración en la función de la proteína por mecanismos de corte y empalme (splicing) alternativo. La paciente no cumplía ningún criterio de miocardiopatía dilatada (no dilatación ventricular izquierda, no disfunción izquierda, no alteraciones en la repolarización en cara lateral), por lo que el significado de esta variante no es conocido.

5.2.1. ESTUDIO DE LA RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Mutaciones radicales

De las 20 familias con mutación causal en 16 (80%) se halló una mutación que generaba una proteína truncada o mutación radical. De estas, 9 (57%) se hallaban en heterocigosis en el gen PKP2 y 7 (43%) se hallaban en heterocigosis en el gen DSP. También cabe destacar la presencia de 2 mutaciones producidas por una gran deleción genómica que afecta a varios exones del gen DSP (ver **Tabla 5.6**).

Se comparó todos los pacientes (casos índice y familiares, n=29) con fenotipo de MA y mutaciones radicales según afectaran a DSP (n=10) o a PKP2 (n=19). Los pacientes con mutación radical en DSP presentaban una tendencia a más proporción de afectación izquierda (60% vs 21%, p=0,051) y significativamente mayor frecuencia de disfunción ventricular izquierda (78% vs 11%, p=0,001). No se encontraron diferencias en la edad de diagnóstico, en la distribución por sexos, en la presencia de antecedentes familiares de muerte súbita precoz, en la sintomatología ni en el porcentaje de pacientes tratados con DAI. Tampoco encontramos diferencias significativas en la presentación de arritmias, en los signos electrocardiográficos ni en la mortalidad, probablemente debido al pequeño número de casos comparados.

Múltiples variantes

Se han observado un total de 8 casos índice con heterozigosidad genética: 4 con heterozigosidad compuesta (HC: 2 alelos mutados del mismo gen), 3 casos con heterozigosidad digénica (HD: 1 alelo mutado en 2 genes relacionados con MA), y un caso que presenta HC (2 alelos mutados del gen DSG2) asociada a HD (1 alelo mutado en otros 2 genes desmosómicos). Los datos se resumen en la **Tabla 5.7**.

En ningún paciente se identificó una doble mutación causal. Hay 2 casos con HC que presentan una mutación causal asociada a una variante benigna y los otros 2 casos de HC presentan la combinación de mutación y VSI. Hay 1 caso con HD que combina una mutación causal con una variante benigna, un segundo caso porta mutación y una VSI y un tercer caso porta dos VSI. En uno de los casos se combinan HC y HD con 4 variantes en 3 genes desmosómicos (paciente #118, **Tabla 5.7**). En dos pacientes, ninguna de las variantes halladas se han clasificado como mutación.

Al comparar los pacientes con heterozigosidad (n=8) con el resto de casos índice (n=33), no se encontraron diferencias significativas a ningún nivel.

Cuando comparamos los casos índice con una mutación patogénica (n=12) con aquellos con mutación patogénica y alguna otra variante en genes relacionados con MA (heterozigosidad digénica o compuesta) (n=6), tampoco encontramos diferencias significativas salvo una edad superior en el grupo con heterozigosidad (edad 58 ± 22 vs 38 ± 16 años, $p=0,022$).

Tabla 5.7: Pacientes con heterozigosidad compuesta y heterozigosidad digénica o doble

Paciente	Familia	Gen	Nucleótido	Aminoácido	Patogenicidad
111	1	PKP2	g.604_605dup g.1759G>A	p.Val202GlyfsTer14 p.Val587Ile	Mutación Benigna
110	2	DSG2	g.1014+1G>A g.470C>T	p.Pro157Leu	Mutación VSI
117	4	PKP2	g.2167_2170delACAG g.1469G>A	p.Thr723LeufsTer22 p.Arg490Gln	Mutación VSI
56	40	DSG2	g.1592T>G g.1481A>C	p.Phe531Cys p.Asp494Ala	Mutación Benigna
55	7	DSP DSC2	g.del ex21-23 g.928C>G	p.Gln310Glu	Mutación VSI
4	14	DSG2 DSP	g.1003A>G g.6208G>A	p.Thr335Ala p.Asp2070Asn	Mutación Benigna
118	26	DSG2 DSG2 DSP DSC2	g.1013A>T g.473A>T g.4372C>G g.857G>T	p.Lys338Met p.Val158Gly p.Arg1458Gly p.Gly286Val	VSI VSI VSI Benigna
115	32	DES PKP2	g.170C>T g.1502A>G	p.Ser57Leu p.Asp501Gly	VSI VSI

En **negrita** pacientes con mutación causal. PKP2: Gen de la placofilina 2; DSG2: Gen de la desmogleina 2; DSP: Gen de la desmoplaquina; DSC2: Gen de la desmocolina; DES: Gen de la desmina; VSI: Variante de significado incierto.

5.2.2. RENDIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y PREDICTORES DE MUTACIÓN CAUSAL

El rendimiento del estudio genético para el diagnóstico de mutación causal de MA es del 49% para el global de los casos índice de nuestro trabajo. Se calculó el rendimiento diagnóstico en las diferentes formas de afectación ventricular, siendo más rentable en las formas derechas con afectación biventricular (58%), algo menos cuando el patrón de afectación se restringe al VD (47%) y menor cuando se trata de formas con afectación predominante izquierda (20%). Se pueden ver las diferencias en el rendimiento diagnóstico según el patrón de afectación ventricular en la **Figura 5.4**.

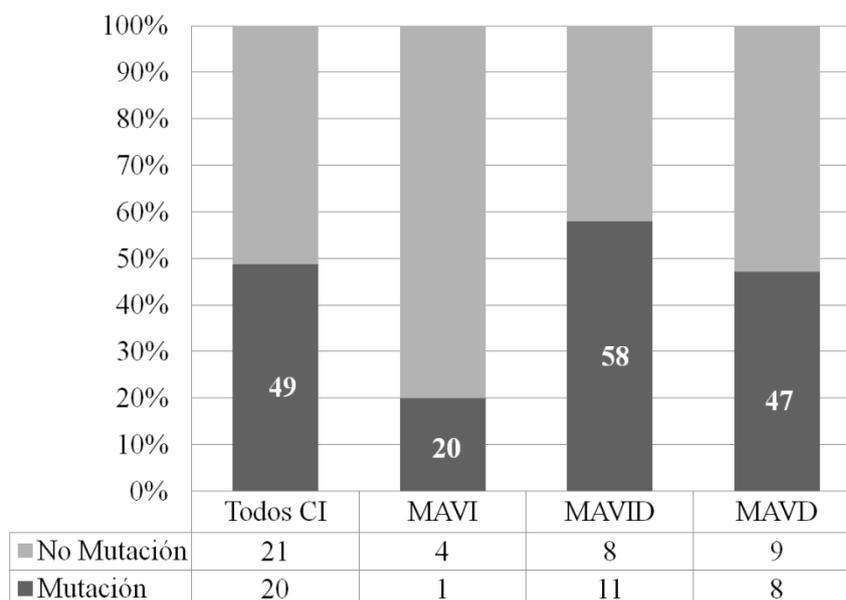


Figura 5.4: Rendimiento del diagnóstico genético. En esta figura se muestra el porcentaje de casos índice (CI) en los que se encontró una mutación causal en el total de casos índice y según el fenotipo de afectación ventricular: biventricular (MAVID) 58%; Afectación izquierda predominante (MAVI) 20% y afectación derecha aislada (MAVD) 47%.

La **Tabla 5.8** muestra el análisis de regresión logística al analizar las variables que permiten la identificación de una mutación patogénica en el estudio genético.

Ninguna de las variables demográficas referentes a los antecedentes personales y familiares, la forma de presentación o el tipo de afección ventricular permitieron predecir la presencia de mutación causal en el caso índice. Entre los criterios diagnósticos aislados, sólo los criterios mayores de imagen predicen la presencia de mutación causal. Aunque las alteraciones mayores de la repolarización no alcanzaron significación estadística, la variable combinada de criterio mayor en el ECG (que agrupa la presencia de un criterio mayor de repolarización o de despolarización en el ECG de 12 derivaciones) también predice significativamente encontrar una mutación.

Al agrupar criterios observamos el número de criterios mayores ($p=0,011$, índice $C=0,74$), la puntuación diagnóstica de los CDR ($p=0,017$; índice $C=0,7$), y tener un diagnóstico definitivo bien por CDR o por confirmación anatomopatológica ($p=0,032$, índice $C=0,66$) permiten predecir la identificación de mutación patogénica en el estudio genético. Entre ellos el que el mejor parámetro para predecir la identificación de una mutación causal es el número de criterios mayores.

RESULTADOS

Se realizó también un análisis de regresión logística multivariante incluyendo en el modelo de forma independiente los criterios mayores de imagen, repolarización, despolarización, arritmias e historia familiar. La capacidad predictiva del modelo fue sólo ligeramente superior a la de la regresión univariante utilizando exclusivamente el número de criterios mayores (R2 del modelo = 0.42, índice C= 0.80) y solo el criterio mayor de imagen alcanzó significación estadística.

Tabla 5.8: Análisis univariante de los predictores de mutación causal

	p	C
Criterios individuales		
<i>Disfunción regional y alteraciones estructurales</i>		
Criterio mayor	0,02	0,70
Criterio menor	0,78	
<i>Alteraciones de la repolarización</i>		
Criterio mayor	0,07	
Criterio menor	0,34	
<i>Alteraciones de la despolarización/conducción</i>		
Criterio mayor	0,94	
Criterio menor	0,78	
<i>Arritmias</i>		
Criterio mayor	0,73	
Criterio menor	0,07	
<i>Historia familiar</i>		
Criterio mayor	0,20	
Criterio menor	0,77	
Criterios combinados		
Criterios mayores ECG ⁽¹⁾	0,04	0,67
Puntuación ≥ 4	0,02	0,70
Número de criterios mayores	0,01	0,74
Puntuación diagnóstica (número de puntos) ⁽²⁾	0,07	
Diagnóstico definitivo ⁽³⁾	0,03	0,66

Descripción detallada de criterios diagnósticos en Tabla 1.4. ⁽¹⁾ Alteraciones de repolarización o despolarización; ⁽²⁾ Puntuación basada en documento de consenso: 2 x número de criterios mayores + número de criterios menores; ⁽³⁾ basado en hallazgos anatomopatológicos (autopsia o trasplante cardiaco) o puntuación ≥ 4 (ver texto para detalles).

La **Figura 5.5** muestra de forma gráfica el valor predictivo de los criterios mayores de imagen (panel A), los criterios electrocardiográficos mayores (panel B), la puntuación diagnóstica mayor o igual a 4 puntos (panel C) y el diagnóstico definitivo incluyendo

criterios diagnósticos y diagnóstico anatomopatológico (panel C). El valor predictivo positivo es conceptualmente equivalente a la rentabilidad diagnóstica del estudio genético en cada grupo. Así, aunque en el grupo global la rentabilidad diagnóstica para la identificación de mutación causal es del 49%, para los pacientes que cumplen criterios mayores de imagen o criterios mayores electrocardiográficos la rentabilidad diagnóstica es del 67%. En el grupo de pacientes que cumplen criterios diagnósticos revisados antes de realizar el estudio genético (puntuación mayor o igual a 4) la rentabilidad del estudio genético es del 68%. Si se define diagnóstico definitivo añadiendo a este último grupo los pacientes con diagnóstico anatomopatológico claro, la rentabilidad disminuye a 61% (panel D). Frente a ello, la rentabilidad diagnóstica en el grupo de casos índice que no tiene diagnóstico definitivo es del 23% ($p=0,056$).

En la misma figura también se representa la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo para cada variable. Para el diagnóstico de mutación causal la sensibilidad de los criterios mayores por imagen es del 84%, la especificidad del 42%, el valor predictivo negativo (VPN) del 77% (**Figura 5.5**, panel A). En el caso de los criterios mayores del ECG, la sensibilidad alcanza el 74%, la especificidad el 61%, y el VPN el 69% (**Figura 5.5**, panel B). Cuando el caso índice tiene 4 puntos o más para los CDR, la sensibilidad para el hallazgo de mutación causal es del 79%, la especificidad del 61%, y el VPN del 73% (**Figura 5.5**, panel C). Finalmente, atendiendo al diagnóstico definitivo, la sensibilidad de esta variable para predecir el hallazgo de mutación causal es del 85%, la especificidad del 48%, y el VPN del 77% (**Figura 5.5**, panel D). En resumen, las alteraciones morfofuncionales del VD, permiten identificar con mayor precisión al grupo de casos índice que no van a tener una mutación causal de MA cuando nos fijamos en las pruebas diagnósticas realizadas. Este alto VPN permite afirmar que si estas alteraciones no están presentes la posibilidad de no encontrar una mutación causal ocurría en 3 de cada 4 pacientes ($VPN=77%$). En cuanto al diagnóstico global, clasificar a un caso índice como MA de forma definitiva, cumpliendo CDR o con confirmación anatomopatológica, permite tener también alta sensibilidad ($S=85%$) y por tanto un VPN también alto ($VPN=77%$).

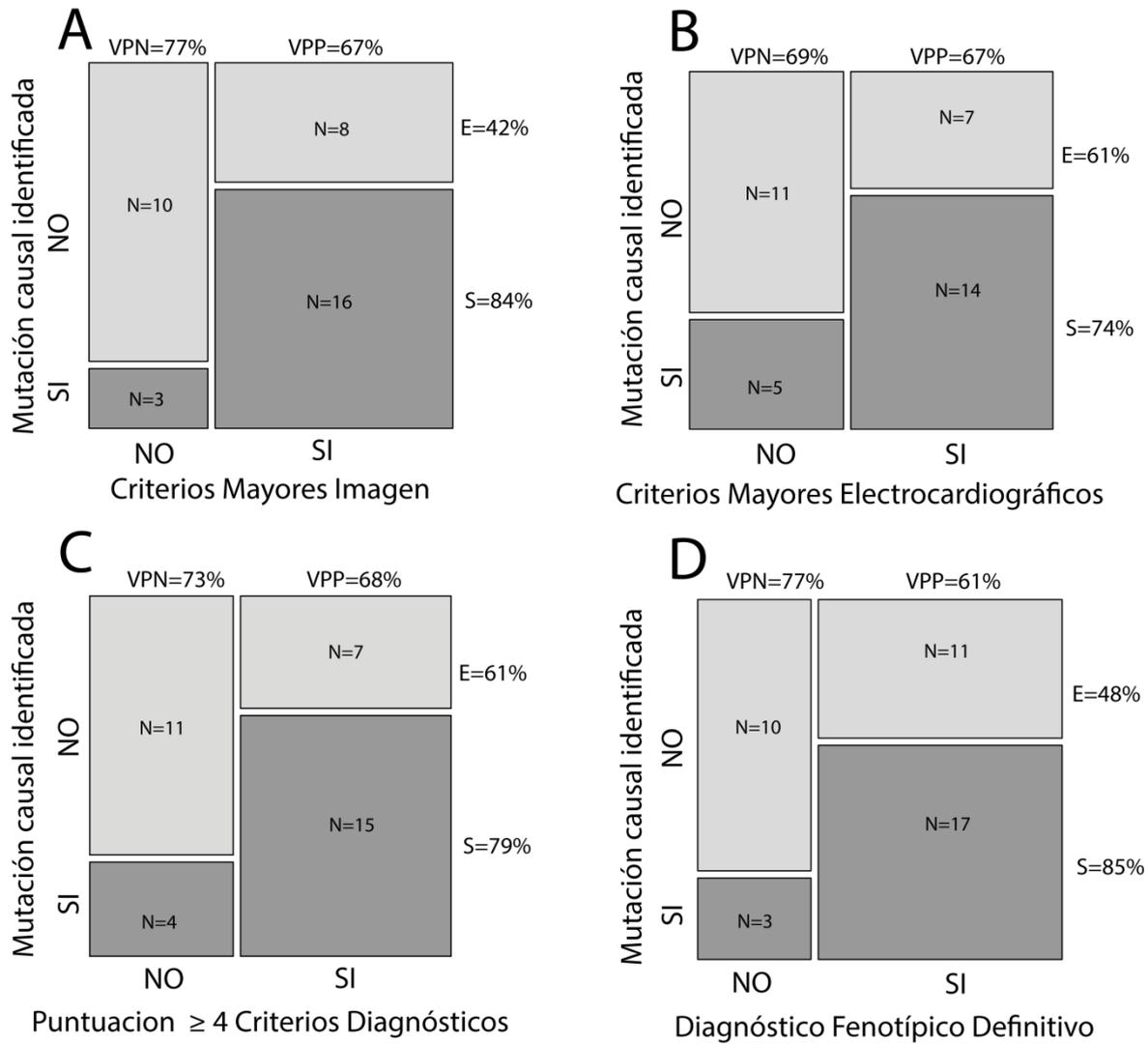


Figura 5.5: Representación gráfica de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Panel A: Para: el diagnóstico de mutación patogénica de los criterios mayores por imagen. Panel B: de los criterios mayores por electrocardiograma. Panel C: de la puntuación mayor a 4 en el recuento de los criterios diagnósticos revisados. Panel D: del diagnóstico definitivo de MA por CDR o anatomía patológica

La **Figura 5.6** muestra la rentabilidad diagnóstica en función del número de criterios mayores que tenga el caso índice, con una elevada rentabilidad en los pacientes que reúnen 2 o 3 criterios diagnósticos mayores).

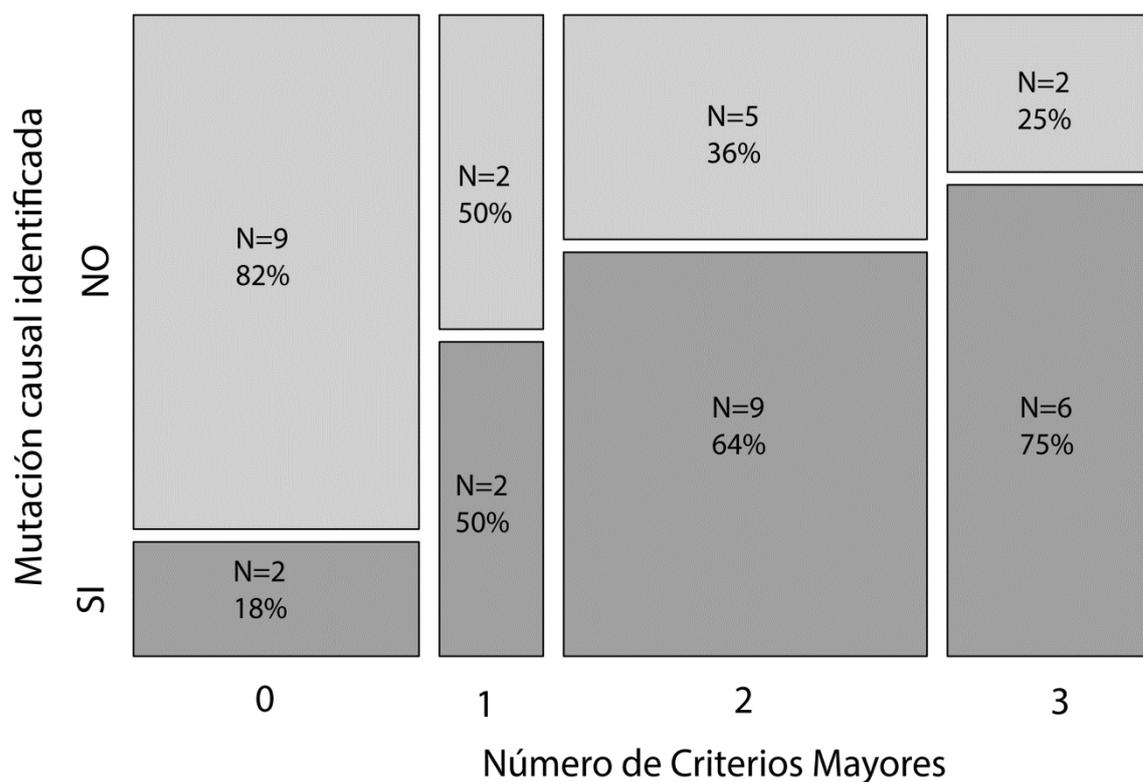


Figura 5.6: Rentabilidad del diagnóstico genético según el número de criterios mayores que cumple el caso índice. Los casos índice que cumplen 1 criterio mayor de los CDR tienen una mutación patogénica en el 18% de los casos; cuando cumplen 2 criterios mayores la probabilidad asciende al 50%. Cuando tienen 2 o 3 criterios la rentabilidad alcanza el 64% y el 75% respectivamente.

En la **Figura 5.7.** se muestra la regresión logística con su intervalo de confianza para predecir la identificación de una mutación patogénica en función del número de criterios del caso índice.

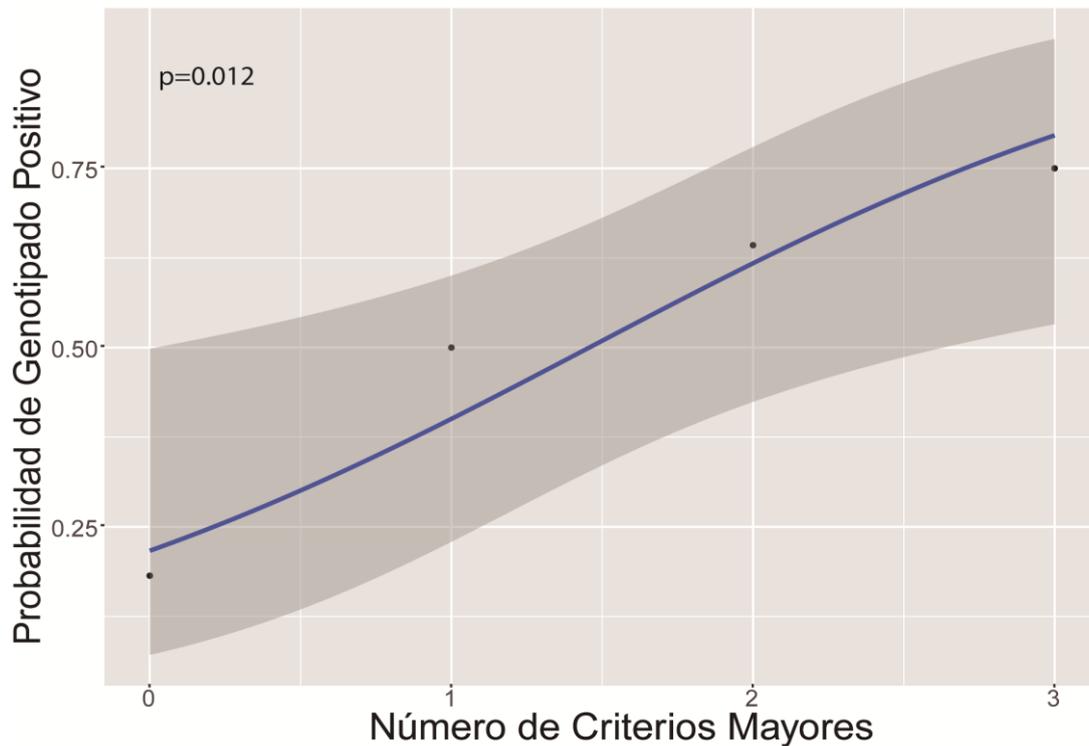


Figura 5.7: Curva de regresión que muestra la probabilidad de encontrar una mutación patogénica en el caso índice según el número de criterios mayores diagnósticos que presente.

5.3. ESTUDIO FAMILIAR

5.3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO FAMILIAR

A partir de la información extraída de los árboles genealógicos se identificaron 8 ± 6 familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad por cada caso índice estudiado. Se dispone de estudio clínico en 4 ± 4 familiares por familia, lo que supone un $45 \pm 31\%$ de los familiares en riesgo estudiados.

De los 110 familiares incluidos en nuestro trabajo se realizó estudio genético en cascada en 70 pacientes (63% del total de familiares estudiados) pertenecientes a las 20 familias en las que se encontró una mutación causal. De las 21 familias en las que el estudio genético no mostró una mutación patogénica, se realizó estudio fenotípico en 40 familiares (37% del total de familiares estudiados). Los resultados del estudio clínico y genético se resumen en el diagrama de familiares (**Figura 5.8**).

Combinando la información clínica y genética se ha llegado al diagnóstico definitivo de MA en un total de 12 familiares, 11 en el brazo de mutación conocida y sólo

uno entre las familias sin mutación. Un total de 10 familiares cumplen criterios de fenotipo límite de los cuales 7 pertenecen a familias con mutación causal. Se han identificado 25 portadores de mutación causal y 26 no portadores, de los cuales se ha decidido continuar seguimiento en 3 de ellos por ser portadores de una VSI también presente en el caso índice, aunque no portan la mutación causal identificada. El ascendiente familiar portador de la VSI se realizó estudio clínico y fue dado de alta al comprobar ausencia de fenotipo con más de 70 años de edad. Los 22 restantes fueron dados de alta.

Además hay 2 familiares entre las familias con mutación causal que no tienen realizado estudio genético porque tras una primera valoración clínica abandonaron el seguimiento en nuestro centro. Uno de ellos tenía un fenotipo límite con un ecocardiograma que mostraba afectación izquierda con disfunción leve y TVNS con $EV > 500$ en el Holter de 24h, todo ello compatible con fenotipo incipiente de MA. El otro refería síncope de repetición pero tenía ecocardiograma y ECG normales; en ausencia de un estudio fenotípico mas completo se ha catalogado como no afecto.

Entre los familiares de los casos sin mutación, se ha podido dar de alta a 2 pacientes estudiados inicialmente por ser padres de caso índice, al diagnosticar a su cónyuge de afectación y comprobar el origen familiar de la miocardiopatía en la otra rama de la familia. El resto de familiares de este grupo debe continuar seguimiento clínico, al menos hasta los 60 años.

Al comparar el número de familiares en riesgo no se observaron diferencias entre los dos grupos de familias, con y sin diagnóstico genético. El estudio familiar ha identificado una media 8 ± 6 familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad por cada caso índice estudiado. Hay constancia de estudio clínico de 4 ± 4 familiares por familia, lo que supone un $45 \pm 31\%$ de los familiares en riesgo estudiados, basándonos en la información extraída de los árboles genealógicos.

De los 110 familiares incluidos en nuestro trabajo se realizó estudio genético en cascada en el 63% (70 pacientes) pertenecientes a las 20 familias en las que se encontró una mutación causal. De las 21 familias en las que el estudio genético no mostró una mutación patogénica se estudió clínicamente al 37% (40 familiares).

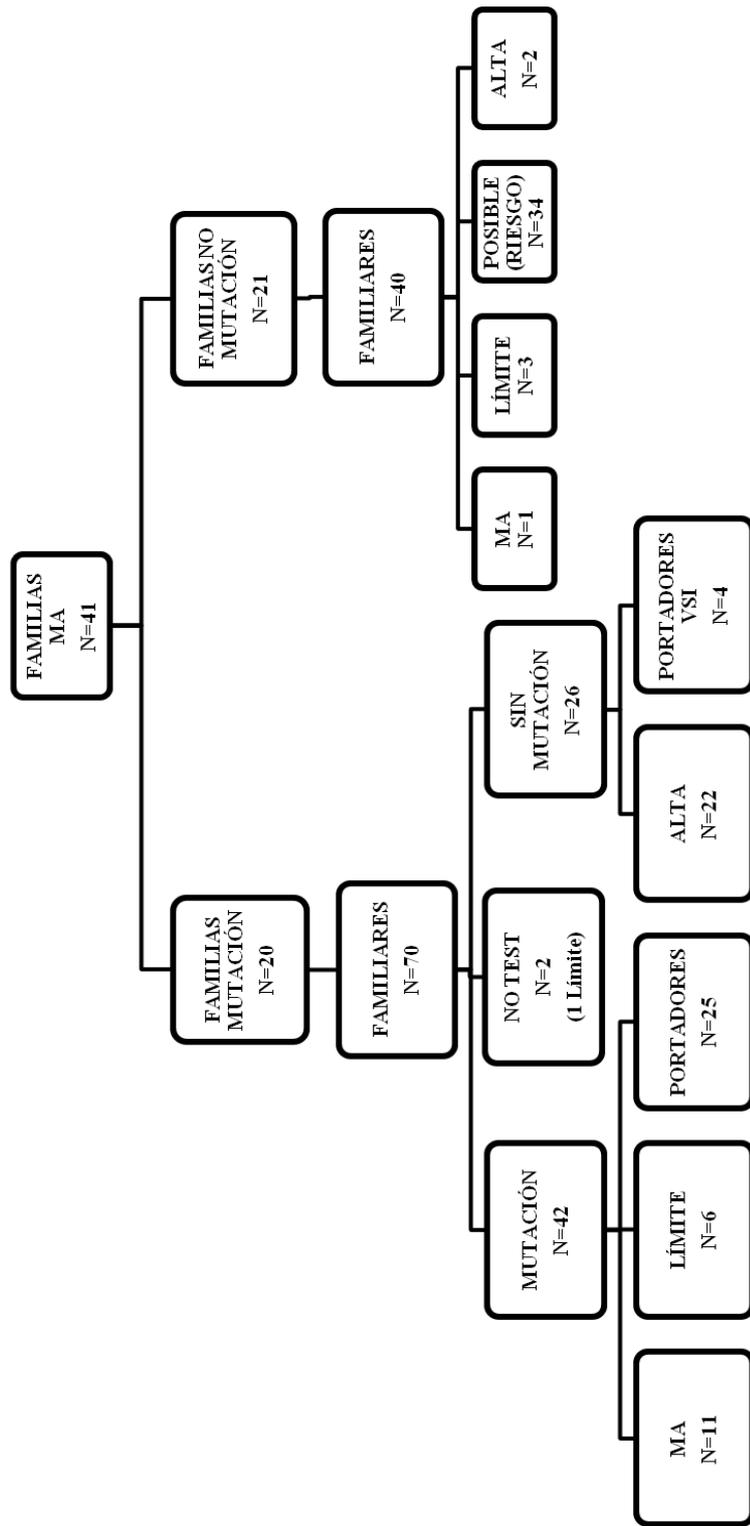


Figura 5.8: Diagrama del estudio familiar. Se describe el flujo de casos índice y familiares según la realización del test genético. En el último estrato de cada rama se muestra el diagnóstico final tras el estudio y seguimiento. En azul se encuentran los familiares identificados como normales y que no necesitarán seguimiento. En rojo se encuentran el resto de familiares que deberán seguir revisiones periódicas.

5.3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS FAMILIARES

Las características clínicas de los familiares y su evaluación diagnóstica se pueden ver en la **Tabla 5.1** y en la **Tabla 5.2**.

En cuanto a los resultados de la evaluación diagnóstica de los familiares el 6% presentaba criterios mayores por RM (7 familiares), y el 4% por ecocardiograma (4 familiares). Criterios menores por RM se observaron también en el 4% (4 familiares) y por ecocardiograma en el 2% (2 familiares). Ninguno tenía ventriculografía realizada y en 1 caso se realizó un TC-MD que no mostraba criterios por imagen. Ninguno de los familiares presentaba onda Epsilon en el ECG de 12 derivaciones. Había un 6% con ondas T invertidas en V1-V3, otro 6% con ondas T invertidas en V1-V2 y un 3% con ondas T negativas en cara lateral. En el 2% de los familiares se objetivó un TAD del QRS >55 ms. No hubo familiares con evidencia de arritmias ventriculares con BRI (ni con eje superior ni con eje inferior) y en el 5% se registró algún tipo de TV sin eje definido o conocido. En el estudio holter se observaron más de 500 EV en 24h en un 9% de los familiares (13 casos). En un familiar el diagnóstico electrofisiológico durante un estudio con mapa de voltaje evidenció potenciales fraccionados en la pared libre del VD. En ningún caso familiar el diagnóstico se ha comprobado anatomopatológicamente.

Familiares con expresión de miocardiopatía arritmogénica

De todos los familiares estudiados se encontró un 11% de nuevos casos de miocardiopatía arritmogénica (n=12). Uno de los familiares clasificado como enfermo no cumplía criterios diagnósticos de enfermedad pero había sufrido un síncope y tenía un estudio electrofisiológico con potenciales fraccionados (descrito en esta sección).

La edad al diagnóstico era 45 ± 21 años y las características clínicas de los familiares con enfermedad se exponen en la **Tabla 5.9**.

Hubo 10 familiares (9%) clasificados como fenotipo límite según los criterios diagnósticos, de los cuales 6 eran portadores de mutación causal, otro pertenecía a una familia con mutación causal identificada pero no se realizó test genético por abandono de seguimiento y otros 3 pertenecían a familias sin mutación causal conocida. Todos estos

familiares cumplen criterios de afectación familiar según el último documento de consenso (criterios de Hamid²⁰⁶) por lo que el total de familiares afectados asciende a 22 (20%).

El diagnóstico se realizó a partir de la segunda década de la vida (**Figura 5.9**). La mayor parte de los familiares diagnosticados se encontraban en la segunda (10-19 años) y la quinta (40-49 años) década de la vida. En la segunda década de la vida presentan fenotipo 5 familiares (el 29% de los pacientes estudiados en ese rango de edad) y en la quinta 7 familiares (el 19% de los familiares en esta década, en la que más familiares se han estudiado).

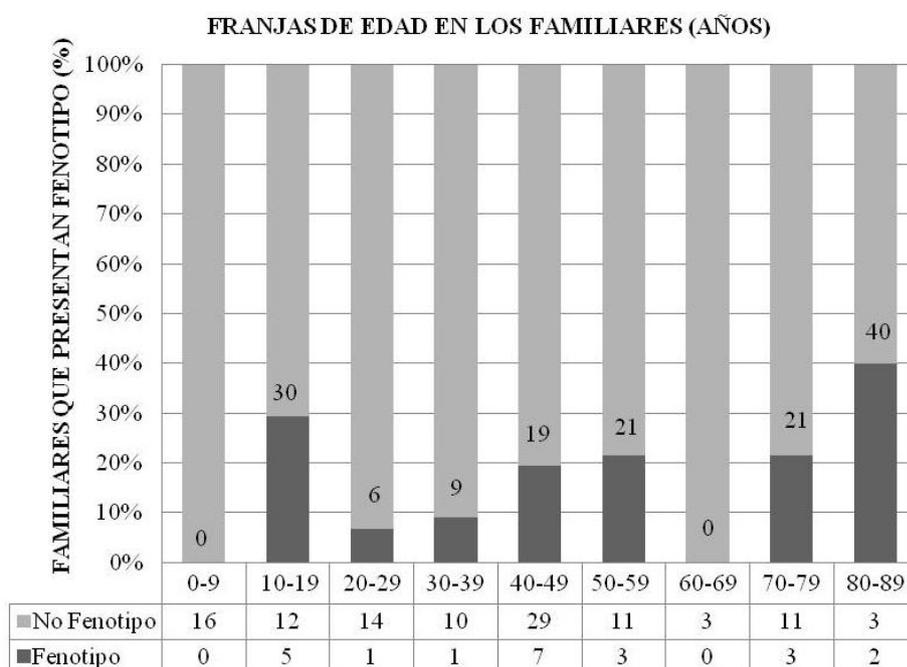


Figura 5.9: Expresión de fenotipo en función de la edad en los 110 individuos estudiados en el cribado familiar. El porcentaje de familiares que presentan expresión de la enfermedad se expresa numéricamente sobre cada columna y está representado por las barras oscuras.

El paciente más joven diagnosticado fue un niño de 10 años (individuo #139, familia #22, ver **Tabla 5.9**) portador de la mutación familiar que en el seguimiento sufrió un síncope en relación a un esfuerzo físico. En el estudio de fenotipo que se había realizado previamente no había hallazgos en el ECG ni en las pruebas de imagen (incluida RM con contraste) que fueran criterio de enfermedad. Sin embargo, puesto que el paciente era portador de una mutación causal y había presentado un síncope no explicado, se realizó un estudio electrofisiológico constatando potenciales fraccionados en varias zonas del tracto de entrada y de la pared libre del ventrículo derecho. La combinación de la información clínica, genética, y electrofisiológica permite establecer el diagnóstico de MA

de alto riesgo arrítmico (presentación con síncope en un varón joven) y se implantó un DAI.

Tabla 5.9: Características de los familiares enfermos diagnosticados tras el estudio familiar

F	#	EDAD	SEXO	SÍNTOMAS	DAI	GEN	MUTACIÓN	ECG	ARR	IMAGEN	OTROS	FENOTIPO
22	26	13	H	-	Sí	PKP2	p.Arg735*	T(-) V1-V3, TAD>55 ms	TVNS, EV>500	Mayor RM		MAVID
22	43	49	H	-	No	PKP2	p.Arg735*	No criterios	No	Mayor RM		MAVD
22	139	10	H	Síncope	Sí	PKP2	p.Arg735*	No criterios	No	No criterios	Potenc. fraccionados en EEF	MAVD
15	41	44	H	-	No	PKP2	p.Asp460Asn	T(-) II, III, aVF	EV>500	Menor RM		MAVD
15	53	15	H	Palpitaciones	Sí	PKP2	p. Asp460Asn	T(-) V1-V3, DT>55 ms	TVNS	Mayor RM		MAVID
43	62	71	M	Disnea	No	PKP2	p.Glu765*	T(-) V1-V3	No	Mayor Eco		MAVD
						PKP2	p.Ser169Gly					
10	77	13	M	-	No	PKP2	p.Gly548ValfsTer15	T(-) V1-V3		No criterios		MAVD
11	96	72	M	Palpitaciones	No	PKP2	p.Lys456TrpfsTer3	No criterios	TVNS, EV>500	Menor RM		MAVD
18	104	46	H	-	No	DSP	p.Leu2764LeufsTer23	T(-) V4-V6	EV>500	Mayor Eco		MAVID
1	112	86	M	-	No	PKP2	p.Val202GlyfsTer14	T(-) V1-V3	No	Mayor ECO		MAVD
6	155	55	M	-	No	DSP	g.del ex9-24	T(-) V4-V6	EV>500	Disfunción leve VI		MAVID
45	75	28	H	Palpitaciones	No	-	-	T(-) V1-V2	EV>500	Menor RM		MAVID

F: familia; #: número identificador de individuo; ECG: electrocardiograma; ARR: arritmias; H: Hombre; M: Mujer; T: Onda T; TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida; EV: Extrasistolia ventricular; RM: Resonancia magnética; ECO: Ecocardiograma; EEF: Estudio electrofisiológico; MAVD: MA con afectación de VD; MAVID: MA con afectación biventricular.

Características clínicas de los portadores

Se identificaron 26 portadores de mutación causal que no tenían datos de afectación fenotípica en el momento de recibir la información del test genético pero uno de los portadores desarrolló fenotipo durante el seguimiento (paciente #139, ver apartado). Se describen las características de los 25 portadores finales (**Tabla 5.10**).

Tabla 5.10: Características clínicas de los portadores de mutación causal con fenotipo negativo

	Portadores (n=25)
Edad (años)	34±23
Varones n (%)	8 (32)
Pediátricos n (%)	7 (28)
MS<40 años n (%)	12 (48)
Clínica	
Disnea n (%)	14 (56)
Dolor torácico n (%)	1 (4)
Síncope n (%)	1 (4)
Palpitaciones n (%)	1 (4)
Alteraciones ECG ⁽¹⁾ n (%)	4 (16)
Alteraciones imagen ⁽¹⁾ n (%)	2 (8)

⁽¹⁾Alteraciones que no constituyen ningún criterio diagnóstico, según los CDR ni los criterios de afectación familiar. MS<40: Antecedente familiar de muerte súbita con menos de 40 años. ECG: Electrocardiograma.

Entre los familiares portadores hay un 68% de mujeres, un tercio están en edad pediátrica (< 14 años) y la manifestación clínica más frecuente fue la disnea. El 8% (2 pacientes) presentan heterozigosidad compuesta en el genotipo.

En cuatro portadores de mutaciones causales el ECG era anormal sin cumplir ningún criterio de MA: en tres se observaron ondas T negativas concordantes en cara inferior (derivaciones de los miembros II, III y aVF) y en otro un bloqueo de rama derecha con QRS muy fragmentado. Otros dos portadores mostraron alteraciones en la resonancia magnética con ECG normal: una mujer de 26 años de edad tenía aneurismas en la pared lateral del VD y la otra únicamente ligera dilatación del ventrículo izquierdo sin ninguna otra alteración.

Dos portadores fueron dados de alta por tener más de 70 años con muy baja probabilidad de desarrollar fenotipo con repercusión clínica. Su diagnóstico ha permitido continuar el estudio familiar en cascada en su rama de descendencia.

Comparación entre las familias con y sin mutación causal

Cuando se investigó si existían diferencias en la profundidad de estudio familiar

entre los dos brazos del diagrama de familiares (**Figura 5.8**) se observó que el número total de familiares en riesgo era mayor en el grupo con mutación familiar, aunque no alcanzaba la significación estadística. Este hecho, podría deberse a que cada portador de mutación genera otros familiares en riesgo que no generaría en el caso de que se hiciera estudio clínico únicamente. Tampoco hubo diferencias en el número de familiares totales estudiados ni en el número de familiares que estudiamos en nuestro centro por cada caso índice (esta diferencia rozaba la significación estadística). Tampoco en el porcentaje de familiares en riesgo estudiados en cada familia se encontraron diferencias. Los resultados se resumen en la **Tabla 5.11**.

Tabla 5.11: Comparación de familiares estudiados por cada caso índice según hallazgo de mutación causal en la familia

	Familias con Mutación n=20	Familias sin Mutación n=21	p
Nº familiares en riesgo	10±8	6±4	0,085
Nº familiares estudiados.	5±5	3±3	0,126
Nº familiares estudiados en HGUGM	4±4	2±2	0,067
Porcentaje de familiares en riesgo (%)	37,7±31,3	30,46±27,21	0,433

Nº: Número;

5.4. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD

5.4.1. BENEFICIOS DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Tras realizar el estudio genético en los 41 casos índice hemos obtenido 20 familias con mutación patogénica y se han estudiado 70 familiares en este brazo. De estos 90 individuos, obtienen beneficio al menos en 1 ADB el 77%, que se corresponden con 11 casos índice y 58 familiares. El número de individuos que van a obtener beneficio en 1, 2 o 3 ADB se muestra en la **Figura 5.10**. En total, van a obtener algún beneficio del resultado del análisis genético el 43% de los individuos de la muestra (11 casos índice y 58 familiares). En la (**Figura 5.11**) se muestran los grupos de casos índice y familiares beneficiados y el número de individuos beneficiados por cada área.

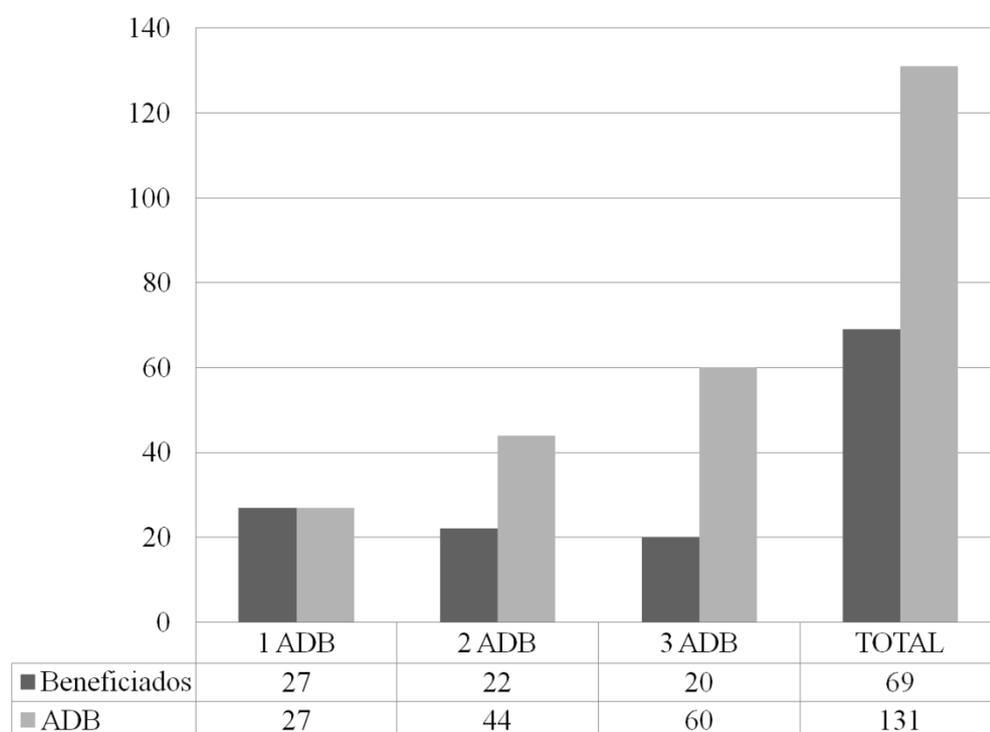


Figura 5.10: Individuos beneficiados y áreas de beneficio (ADB). Representación del número de individuos beneficiados (barras oscuras) y del número de áreas de beneficio (barras claras) en función del número de ADB por individuo. En total se beneficiaron de la información del test genético 69 individuos con un total de 131 ADB.

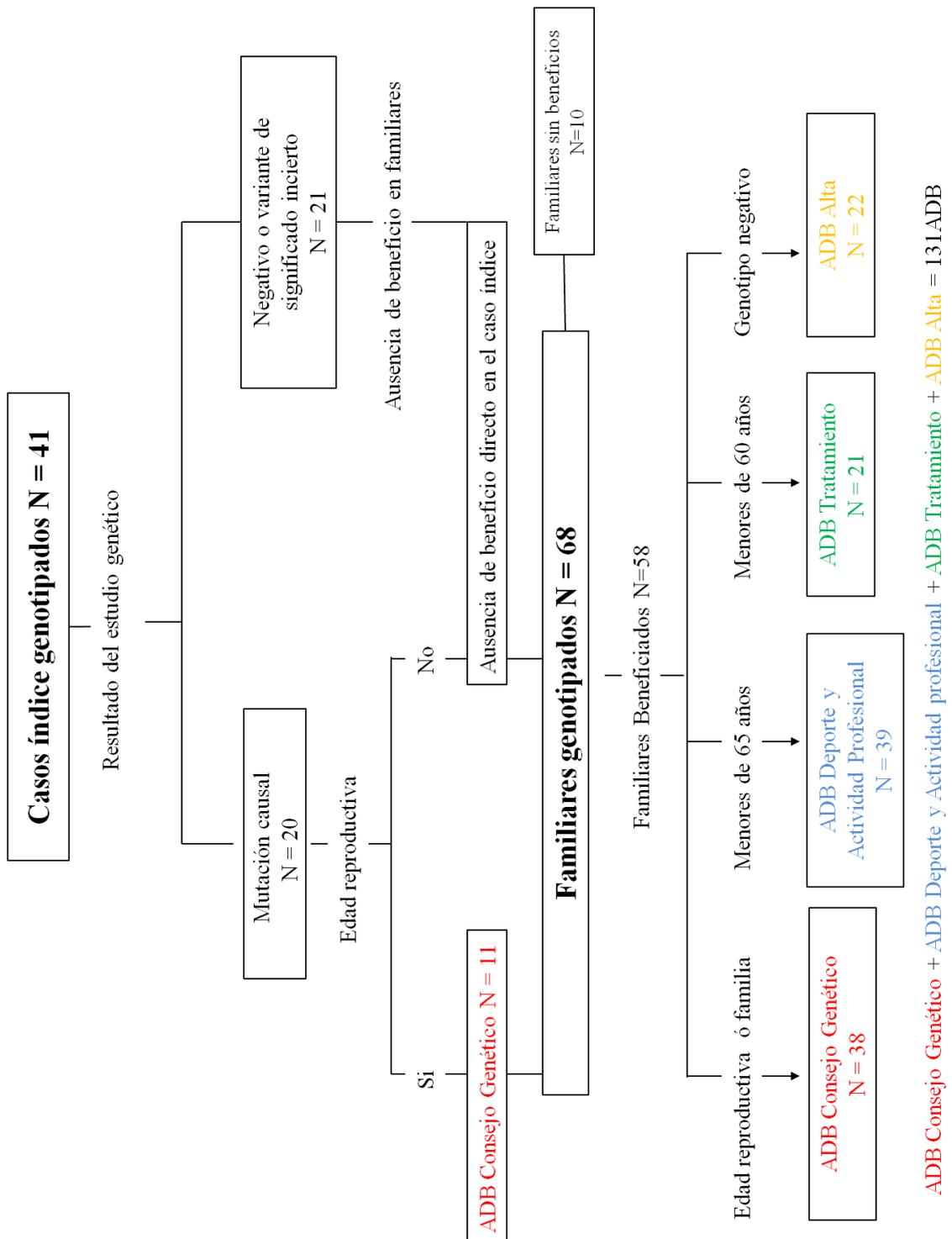


Figura 5.11: Diagrama de los individuos beneficiados en el estudio según las áreas de beneficio (ADB). Área de Consejo Genético (en rojo); Área de Deporte y Actividad Profesional (En Azul); Área de Tratamiento (En verde); Área de Alta (en amarillo).

5.4.2. COSTES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El coste real del estudio genético de todos los pacientes de nuestra serie asciende a 86.780 €, con un coste medio por individuo de 574 €, que corresponde al sobrecoste del diagnóstico genético por individuo. Considerando que se obtuvo una mutación patogénica en 20 casos índice (21 casos el resultado fue negativo o no concluyente), el coste por familia diagnosticada (incluyendo el estudio genético de los miembros de dicha familia) fue de 4.339 euros en nuestra serie. De forma análoga, el coste de los estudios genéticos utilizando el precio del año 2015 para el estudio del caso índice asciende a 70.180€ lo que supone un gasto de 465 € por individuo y un coste por familia diagnosticada de 3.509 €. Los costes del estudio genético se detallan en la (Tabla 5.12).

Tabla 5.12: Costes del diagnóstico genético de los casos índice y familiares de la muestra.

	n	Coste por estudio genético (€)	Total estudio genético (€)	Coste por estudio genético 2015(€)	Total estudio genético 2015 (€)
No genotipo	41	0	0	0	0
Sanger caso índice	5	1.760	8.800	1.380	6.900
NGS caso índice (2012-2014)	30	1.870	56.100	1.380	41.400
NGS caso índice (2015)	6	1.380	8.280	1.380	8.280
Genotipo Familiar	68	200	13.600	200	13.600
Total	151	574	86.780	465	70.180

5.4.3. ESTIMACIÓN DEL AHORRO EN EL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO

Como se mostraba en el diagrama del estudio familiar (Figura 5.8), de los 26 familiares que no portan la mutación, en 4 se encontró una segunda variante de significado incierto, por lo que precisaron estudio y seguimiento clínico ya que no hay certeza de que dichas variantes no tengan una implicación patogénica. Los 22 familiares restantes no portaban la mutación patogénica familiar y no necesitarían estudio clínico siguiendo con la estrategia genética, por lo que computan como gastos evitados. De ellos, 17 eran menores de 60 años por lo que también sus seguimientos se incluyeron en el cómputo.

Los costes del estudio y seguimiento mínimo se detallan en la **Tabla 5.13**.

Tabla 5.13: Costes del estudio y seguimiento mínimo de los pacientes dados de alta

Paciente	Familia	Edad (años)	Seguimiento (años)	Coste Estudio(€)	Coste Revisión(€)	Número revisiones	Coste Seguimiento (€)	TOTAL(€)
3	30	45	15	819	236	5	1.180	1.999
19	7	26	34	819	236	12	2.832	3.651
28	18	49	11	819	236	4	944	1.763
32	15	40	20	819	0	0	0	819
40	18	87	0	819	0	0	0	819
47	14	77	0	819	0	0	0	819
78	28	0	60	819	236	23	5.428	6.247
79	10	47	13	819	236	4	944	1.763
80	10	42	18	819	236	6	1.416	2.235
81	18	52	8	819	236	3	708	1.527
83	10	52	8	819	236	3	708	1.527
86	10	70	0	819	0	0	0	819
90	10	36	24	819	236	8	1.888	2.707
91	10	32	28	819	236	10	2.360	3.179
94	28	0	60	819	236	23	5.428	6.247
97	11	75	0	819	0	0	0	819
126	1	54	6	819	236	2	472	1.291
127	1	51	9	819	236	3	708	1.527
132	18	7	50	819	236	23	5.428	6.247
134	18	23	37	819	236	12	2.832	3.651
143	22	48	12	819	236	4	944	1.763
158	34	8	50	819	236	23	5.428	6.247
				18.018			39.648	57.666

Cuando se calcula el coste del seguimiento con pruebas electrocardiográficas (EPS, Holter y Ergometría) para comprobar criterios diagnósticos, a excepción de la RM cardiaca, el coste del seguimiento aumenta hasta los 80.178€, como se muestra en la **Tabla 5.14**.

Tabla 5.14: Costes del estudio y seguimiento de los pacientes dados de alta cuando se realiza seguimiento optimizado con pruebas electrocardiográficas

Paciente	Familia	Edad (años)	Seguimiento (años)	Coste Estudio(€)	Coste Revisión(€)	Número revisiones	Coste Seguimiento (€)	TOTAL(€)
3	30	45	15	819	370	5	1.850	2.669
19	7	26	34	819	370	12	4.440	5.259
28	18	49	11	819	370	4	1.480	2.299
32	15	40	20	819	0	0	0	819
40	18	87	0	819	0	0	0	819
47	14	77	0	819	0	0	0	819
78	28	0	60	819	370	23	8.510	9.329
79	10	47	13	819	370	4	1.480	2.299
80	10	42	18	819	370	6	2.220	3.039
81	18	52	8	819	370	3	1.110	1.929
83	10	52	8	819	370	3	1.110	1.929
86	10	70	0	819	0	0	0	819
90	10	36	24	819	370	8	2.960	3.779
91	10	32	28	819	370	10	3.700	4.519
94	28	0	60	819	370	23	8.510	9.329
97	11	75	0	819	0	0	0	819
126	1	54	6	819	370	2	740	1.559
127	1	51	9	819	370	3	1.110	1.929
132	18	7	50	819	370	23	8.510	9.329
134	18	23	37	819	370	12	4.440	5.259
143	22	48	12	819	370	4	1.480	2.299
158	34	8	50	819	370	23	8.510	9.329
				18.018			62.160	80.178

5.4.4. CÁLCULO DE LA RAZÓN INCREMENTAL DE COSTE-EFECTIVIDAD

La razón incremental de coste-efectividad (RICE) para el estudio genético utilizado en el diagnóstico familiar de la MA es de 422€ por paciente beneficiado y de 222€ por cada área de beneficio ofrecida con la información genética. Se ha calculado también la RICE para los diferentes supuestos planteados (con precios de 2015, con seguimiento óptimo y combinando ambos supuestos) lo cual genera una disminución progresiva de la RICE como se muestra en la **Figura 5.12**.

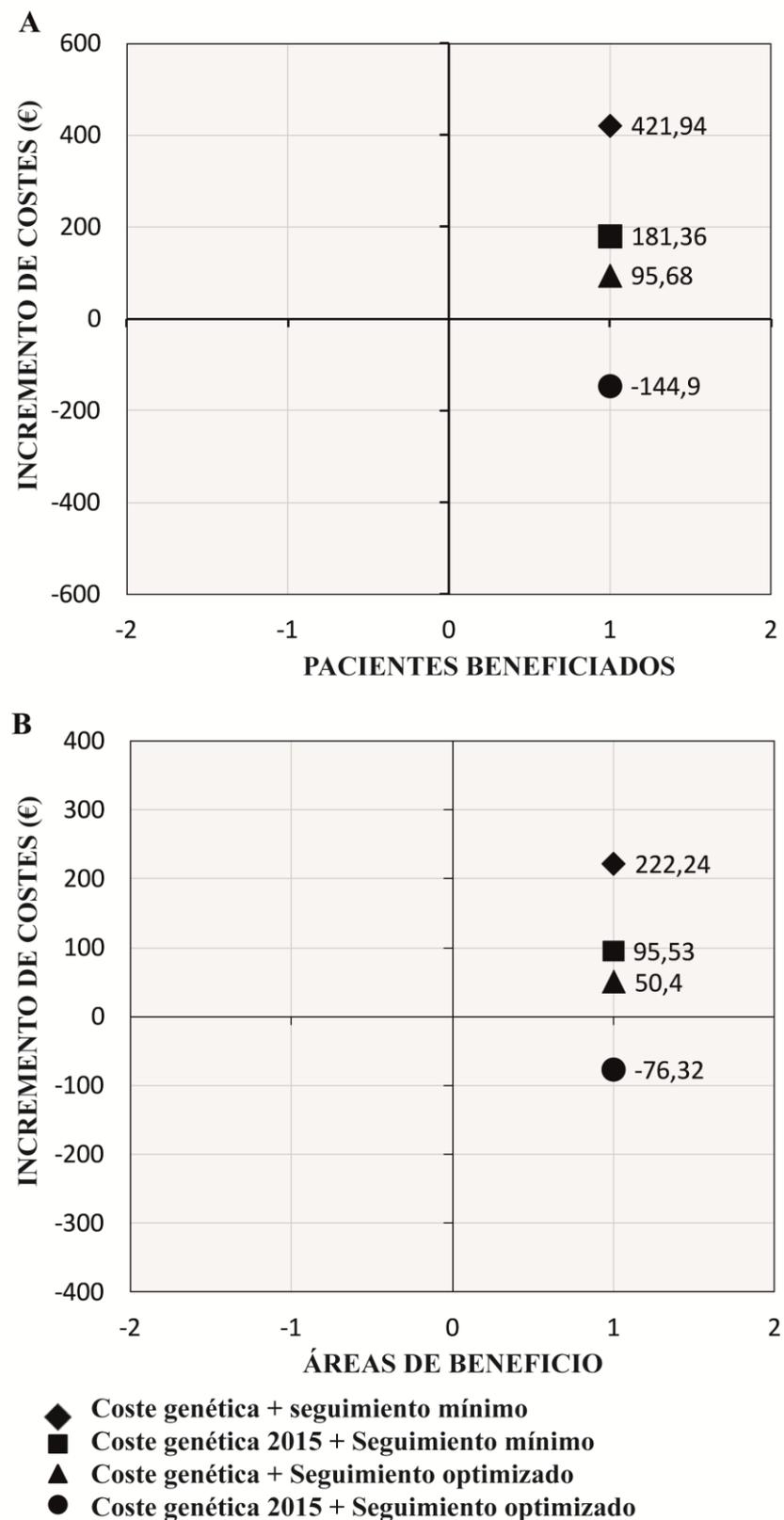


Figura 5.12: Plano de coste-efectividad. Panel A: Se representa la RICE medida en € por paciente beneficiado en los 4 supuestos reflejados en la leyenda, según los precios del estudio genético y el tipo de seguimiento recomendado. Panel B: muestra la RICE en los supuestos mencionados pero expresada en áreas de beneficio.

5.4.5. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD FAMILIAR Y UMBRAL DE ACEPTACIÓN DE PAGO

Al representar gráficamente el incremento de costes generados por cada familia al realizar la estrategia de estudio genético en cascada frente al número de individuos beneficiados en cada familia obtenemos un plano de coste-efectividad en el que cada punto representaría la RICE de esa familia. En el gráfico (**Figura 5.13**) se puede ver cómo aumenta el área de coste-efectividad que no sólo queda restringida al cuadrante dominante sino al área bajo la línea de umbral de aceptación de pago, que representa el precio que estamos dispuestos a pagar para la obtención de la unidad de beneficio.

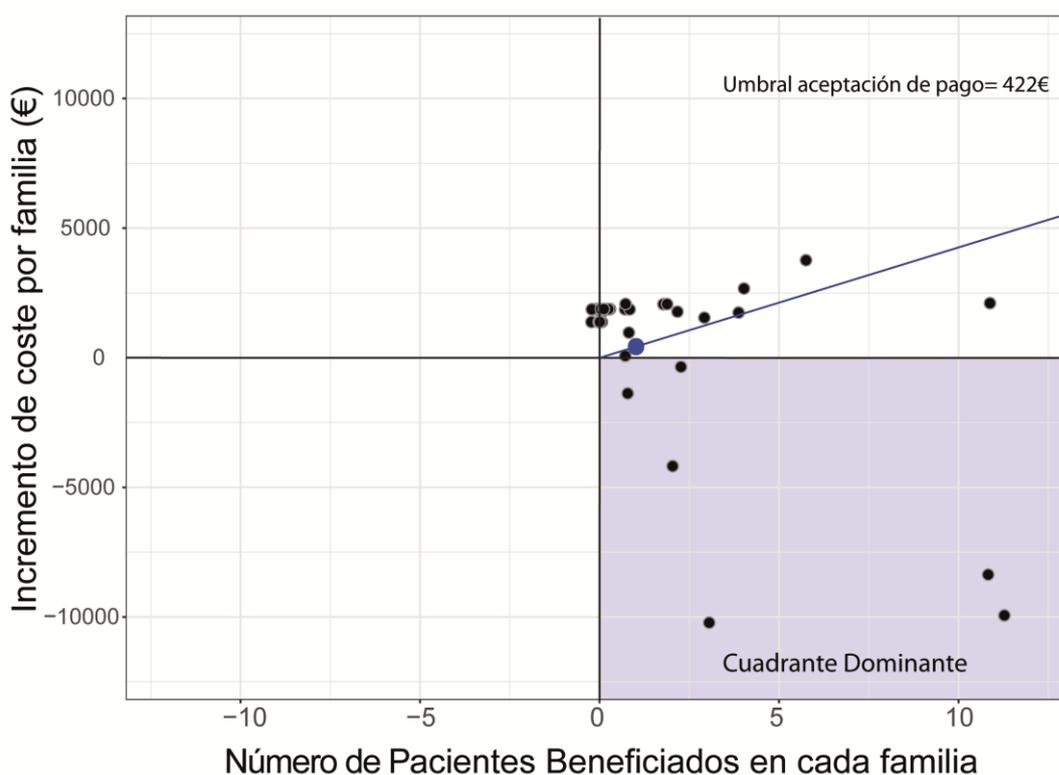


Figura 5.13: Plano de coste-efectividad y umbral de aceptación de pago. En él están representados los costes incrementales por familia y el número de individuos beneficiados. El umbral de aceptación de pago está representado por la línea azul. El punto azul representa la RICE global del estudio (422€).

5.4.6. PREDICTORES DE RAZÓN INCREMENTAL DE COSTE-EFECTIVIDAD EN CADA FAMILIA

Se calculó la RICE en cada familia ($RICE_{fam}$) para identificar las variables predictoras de una RICE favorable a partir de los datos clínicos de las familias. Como se explicó en el apartado de métodos (ver apartado *Cálculo de la razón de coste-efectividad familiar*), se añadió el sumando "+1" en el denominador para evitar la indeterminación de las familias que no obtienen beneficio del análisis genético (unidad de efectividad =0). Por tanto, los valores de $RICE_{fam}$ no son comparables con el valor de RICE global calculado en el apartado anterior, pero sí permiten clasificar a las familias según una RICE más o menos favorable.

Como se esperaba, la $RICE_{fam}$ está estrechamente relacionada con tener un resultado positivo (mutación patogénica) en el estudio genético ($R=0.77$, $p>0.0001$), porque para obtener un beneficio familiar del estudio genético es necesario haber encontrado una mutación causal en el caso índice. De forma concordante con el análisis de predictores de diagnóstico genético positivo (ver apartado 5.2.2 *Rendimiento del diagnóstico genético y predictores de mutación causal*), la $RICE_{fam}$ correlaciona con el número de criterios mayores que tiene el caso índice en cada familia. En la **Figura 5.14** se muestra la predicción de la $RICE_{fam}$ en función de este criterio, así como los valores en cada una de las familias (se excluyen familias en las que el caso índice había fallecido y no se pudieron aplicar los criterios diagnósticos).

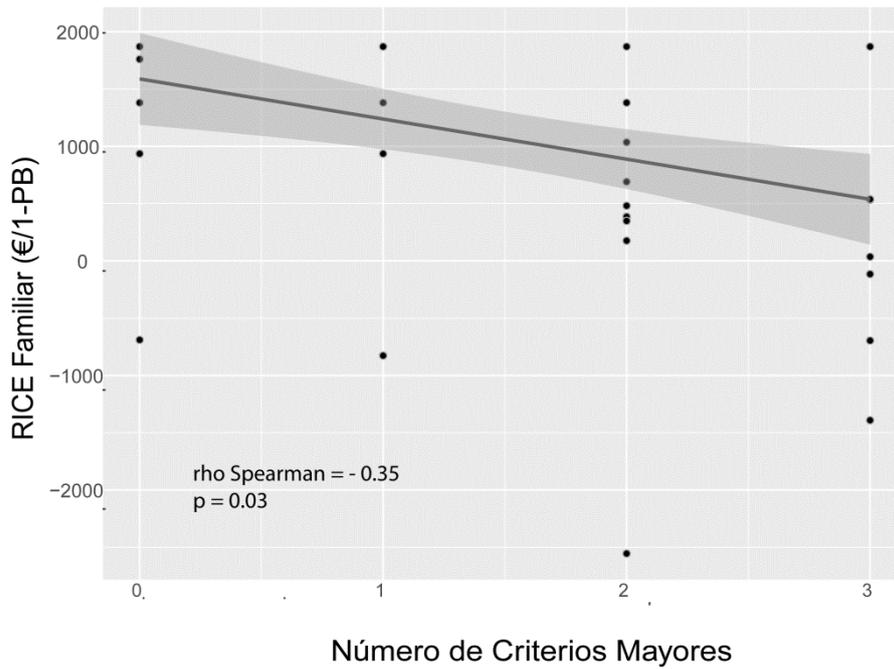


Figura 5.14: Regresión lineal de la RICEfam en función del número de criterios mayores que cumple el caso índice.

Además, se observó que existía una correlación significativa entre la RICEfam y el número de familiares en edad pediátrica (Spearman rho= 0,51, $p < 0,001$), pero no con el número de familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad. Estos resultados se muestran en la **Figura 5.15** y **Figura 5.16**.

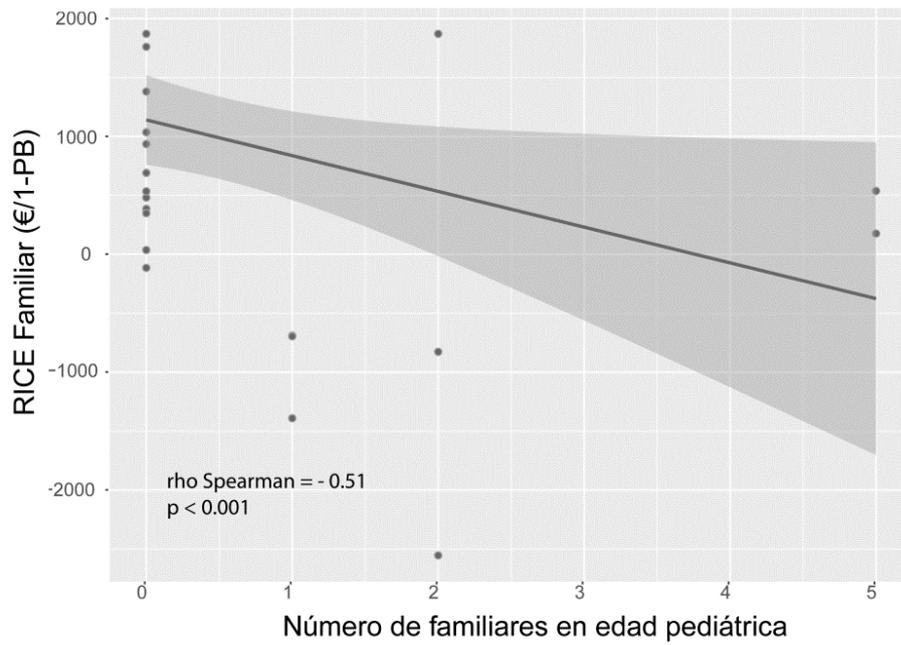


Figura 5.15: Regresión lineal de la RICEfam en función del número de individuos en edad pediátrica (menores de 14 años) en riesgo de padecer la enfermedad familiar.

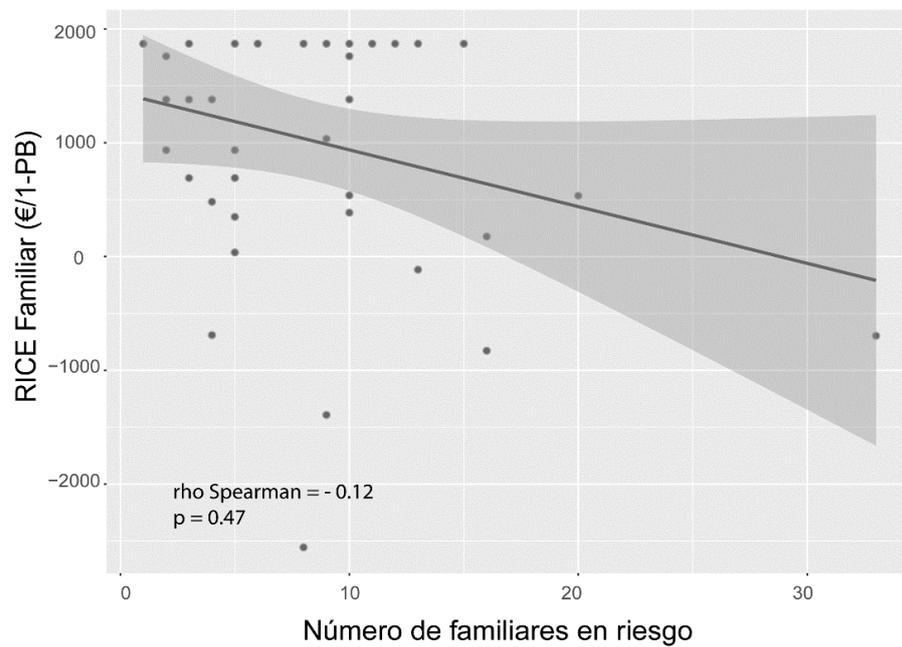


Figura 5.16: Regresión lineal de la RICEfam en función del número de individuos en riesgo de padecer la enfermedad familiar.

En la **Figura 5.17** se observa la diferencia en RICEfam en nuestra muestra al agrupar las familias en función de la existencia de individuos en riesgo menores de 14 años.

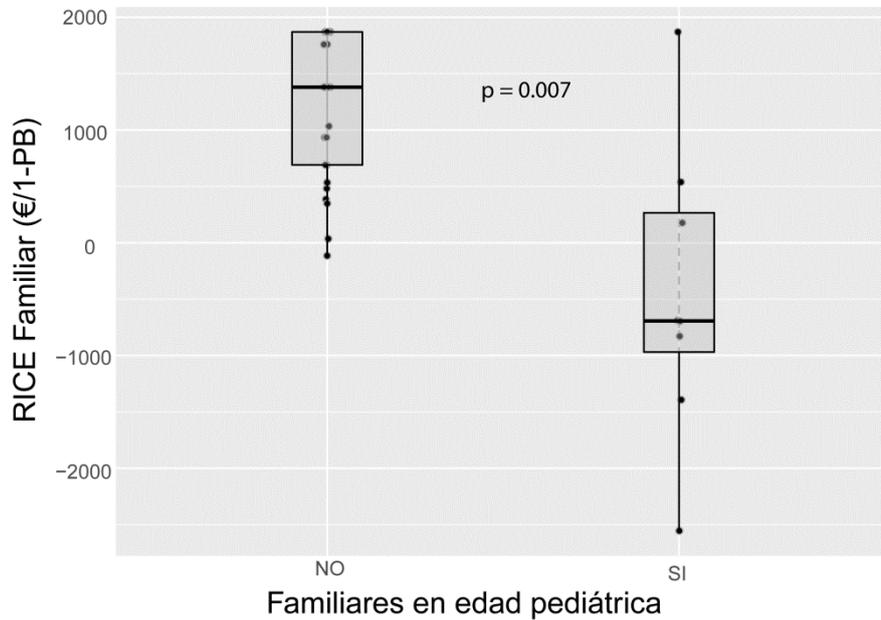


Figura 5.17: Comparación de RICEfam en función de la presencia de individuos en edad pediátrica en la familia.

Del mismo modo, la **Figura 5.18** muestra cómo la RICEfam es más favorable en las familias en las que el caso índice tenía un diagnóstico definitivo de MA por cumplir CDR o por estudio anatomopatológico del corazón.

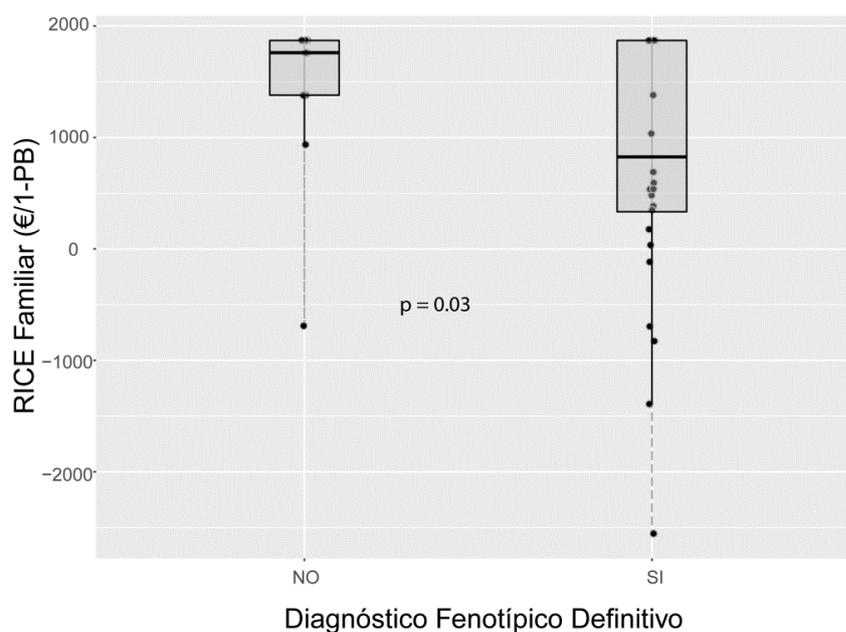


Figura 5.18: Comparación de RICEfam en función del diagnóstico definitivo de MA en el caso índice familiar.

El análisis multivariante de regresión lineal mostró que incluyendo el número de criterios mayores del caso índice y la presencia de familiares en edad pediátrica en el modelo aumentaba el poder de predicción de las variables por separado (**Tabla 5.15**).

Tabla 5.15: Modelo multivariante de predicción de RICEfam favorable.

Variable	Coef	S.E	t	p-value
Número de criterios mayores	- 391,23	143,38	-2,73	0,010
Número de familiares pediátricos	-1516,67	428,01	-3,54	0,001
Interacción Número de criterios mayores y familiares pediátricos	524,61	175,10	3,00	0,005

Además, existe una interacción entre el número de criterios mayores y el número de familiares pediátricos, de tal forma que en las familias cuyo caso índice presenta pocos criterios diagnósticos es importante que haya niños para rentabilizar el diagnóstico genético, desde el punto de vista del coste-efectividad. Además, si hay pocos niños más importancia tendrá que el caso índice presente un diagnóstico definitivo para predecir una RICE favorable.

Por tanto, sin conocer el resultado del análisis genético, se predice una $RICE_{fam}$ más favorable en las familias cuyo caso índice presenta un fenotipo claro y con niños entre los familiares en riesgo (**Figura 5.19**).

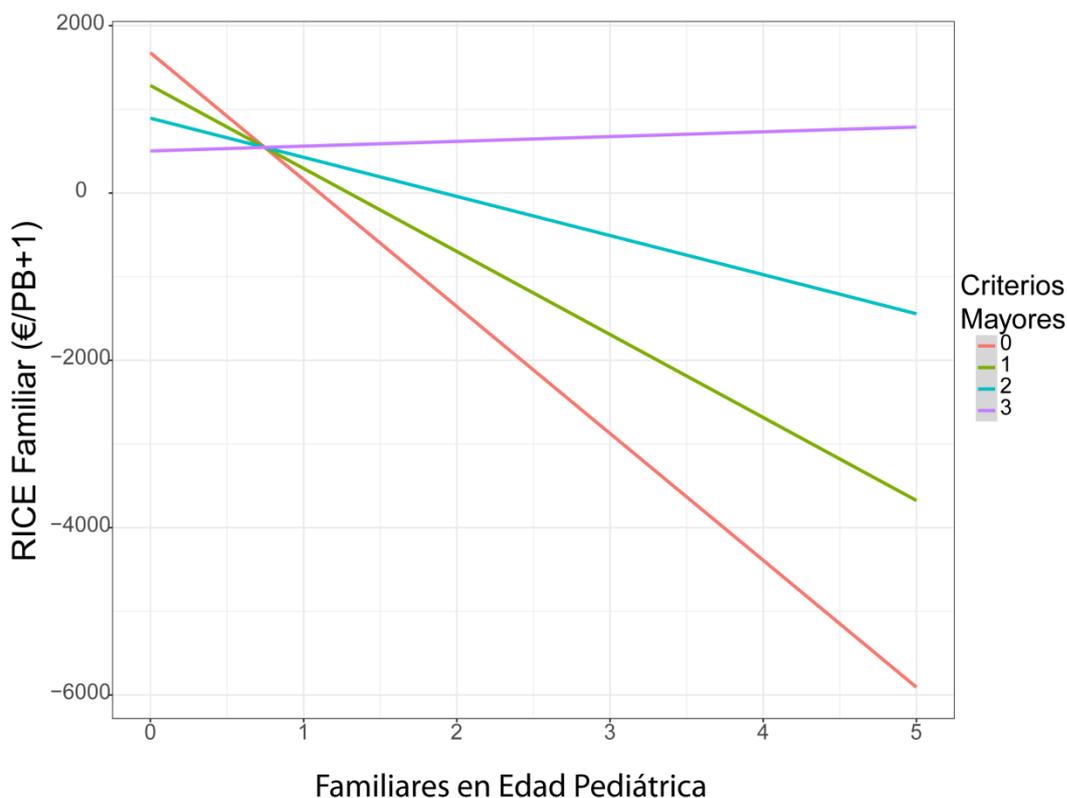


Figura 5.19: Interacción entre el número de criterios mayores y el número de familiares en edad pediátrica

5.4.7. RAZÓN INCREMENTAL DE COSTE-EFECTIVIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS CASOS ÍNDICE CON DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Tras comprobar la predicción de $RICE_{fam}$ favorable en las familias cuyo caso índice tiene un diagnóstico definitivo de MA se realizó el cálculo de la RICE para el subgrupo de familias que cumplían esa condición. Análogamente a lo realizado en la muestra general, se han calculado los costes, beneficios y razón incremental de coste-efectividad (RICE) para las familias de

los pacientes con diagnóstico definitivo de MA.

Probandos con diagnóstico definitivo y sus familiares

Se identificaron 28 casos índice con diagnóstico definitivo de MA. La rentabilidad diagnóstica del estudio genético para encontrar una mutación causal fue del 61% (17 casos índice, ver en este capítulo el apartado *Rendimiento del diagnóstico genético*). Se estudiaron un total de 88 familiares, de los cuales 68 pertenecían a familias con mutación causal. En dos familiares no se realizó test genético por abandonar seguimiento. La distribución de los pacientes puede verse en el diagrama de la **Figura 5.20**.

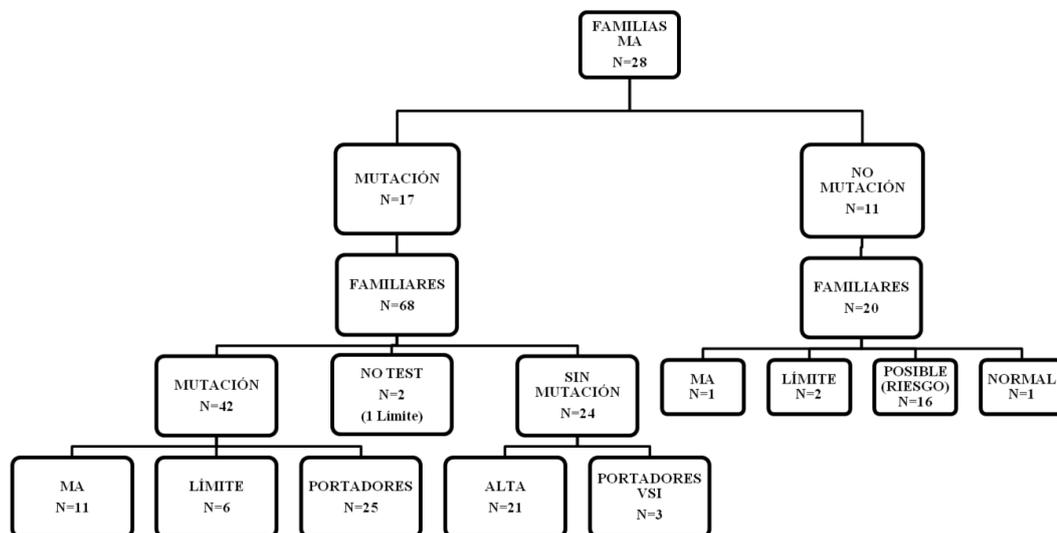


Figura 5.20: Diagrama del estudio familiar en las familias en las que el caso índice tenía diagnóstico definitivo de MA. Se describe el flujo de casos índice con diagnóstico definitivo de MA y sus familiares según la realización del test genético. En el último estrato de cada rama se muestra el diagnóstico final tras el estudio y seguimiento.

Cálculo de beneficios del análisis genético en las familias cuyo caso índice presenta diagnóstico definitivo

El cálculo de beneficios se hizo de manera análoga en los casos índice con diagnóstico definitivo de MA (n=28) y sus familiares estudiados (n=88). Se beneficiaban directamente de la información extraída del análisis genético 63 individuos en 123 ADB: 9 casos índice en 9 ADB (consejo genético únicamente) y 54 familiares en 114 ADB distintas, es decir 2 ADB/familiar. El

resumen de los pacientes beneficiados en las diferentes áreas de beneficio se puede ver en la **Figura 5.21**.

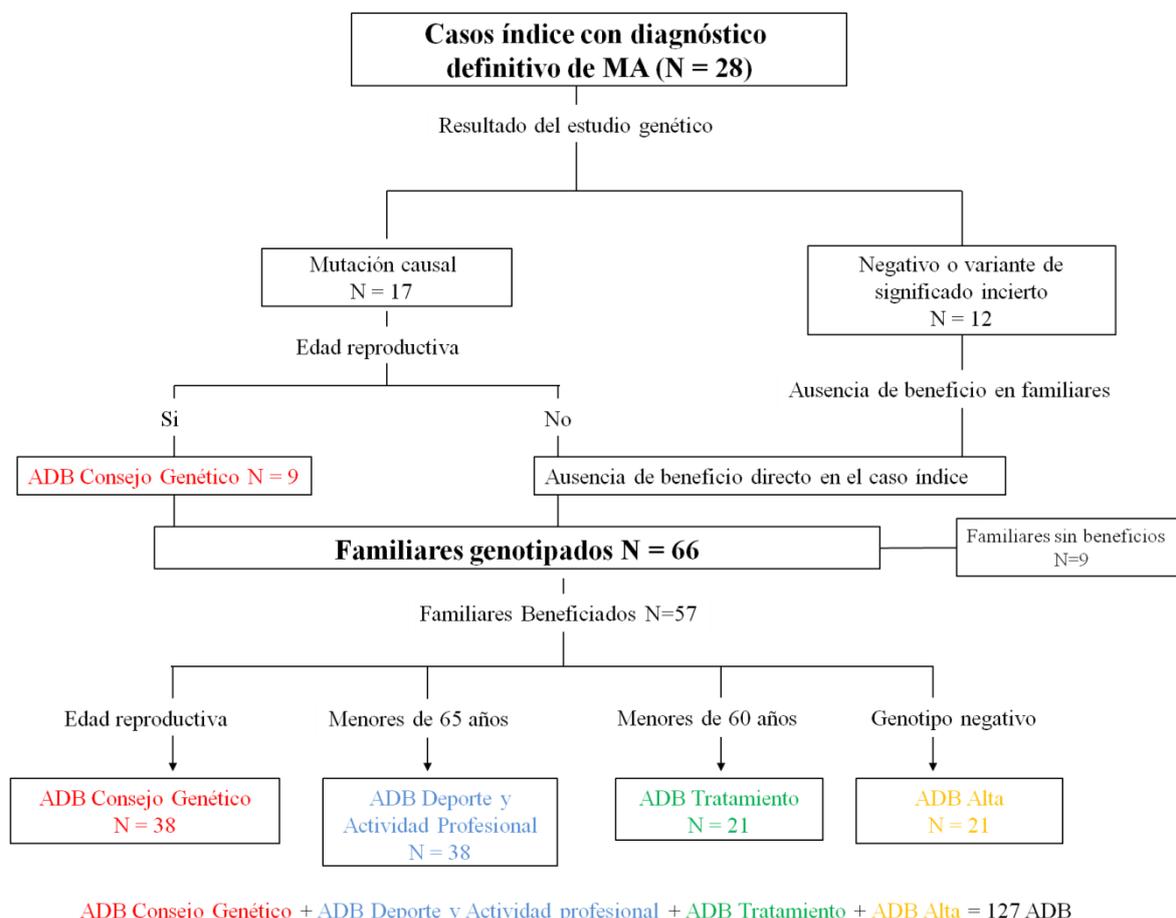


Figura 5.21: Diagrama de los individuos beneficiados según las áreas de beneficio (ADB) en el subgrupo de familias cuyo caso índice tiene diagnóstico definitivo. Área de Consejo Genético (en rojo); Área de Deporte y Actividad Profesional (En Azul); Área de Tratamiento (En verde); Área de Alta (en amarillo).

Cálculo de costes del análisis genético en las familias cuyo caso índice presenta diagnóstico definitivo

En total se realizaron 28 estudios en casos índice y 66 estudios genéticos a los familiares, con un gasto total en genotipado de 63.270€. El gasto neto por individuo genotipado de 673€ (**Tabla 5.16**). El ahorro derivado del coste teórico de los estudios clínicos y revisiones evitados a lo largo de los años de los familiares sin mutación causal ascendía a 54.015€ (**Tabla 5.17**), lo que generaba un incremento de costes total de 9255€. También se calculó el coste total de los estudios genéticos con el precio establecido en 2015 (ver **Tabla 4.5**) y el ahorro obtenido con un seguimiento optimizado con pruebas

electrocardiográficas obteniendo un coste genético de 51.840€ (551€ por individuo genotipado) y un ahorro de 74.919€ (ver **Tabla 5.16** y **Tabla 5.18**).

Tabla 5.16: Costes del genotipo de los pacientes con diagnóstico definitivo y sus familiares estudiados.

	n	Coste por estudio genético (€)	Total estudio genético (€)	Coste por estudio genético en 2015 (€)	Total estudio genético 2015 (€)
No genotipo		0	0	0	0
Sanger caso índice	3	1.760	5.280	1.380	4.140
NGS caso índice (2012-2014)	21	1.870	39.270	1.380	28.980
NGS caso índice (2015)	4	1.380	5.520	1.380	5.520
Genotipo Familiar	66	200	13.200	200	13.200
Total	94	673,09	63.270	551,49	51.840

RESULTADOS

Tabla 5.17: Costes del estudio y seguimiento de los familiares de los casos índice con diagnóstico definitivo de MA que han sido dados de alta.

Paciente	Familia	Edad (años)	Seguimiento (años)	Coste Estudio(€)	Coste Revisión(€)	Número revisiones	Coste Seguimiento (€)	TOTAL(€)
3	30	45	15	819	236	5	1.180	1.999
28	18	49	11	819	236	4	944	1.763
32	15	40	20	819	0	0	0	819
40	18	87	0	819	0	0	0	819
47	14	77	0	819	0	0	0	819
78	28	0	60	819	236	23	5.428	6.247
79	10	47	13	819	236	4	944	1.763
80	10	42	18	819	236	6	1.416	2.235
81	18	52	8	819	236	3	708	1.527
83	10	52	8	819	236	3	708	1.527
86	10	70	0	819	0	0	0	819
90	10	36	24	819	236	8	1.888	2.707
91	10	32	28	819	236	10	2.360	3.179
94	28	0	60	819	236	23	5.428	6.247
97	11	75	0	819	0	0	0	819
126	1	54	6	819	236	2	472	1.291
127	1	51	9	819	236	3	708	1.527
132	18	7	50	819	236	23	5.428	6.247
134	18	23	37	819	236	12	2.832	3.651
143	22	48	12	819	236	4	944	1.763
158	34	8	50	819	236	23	5.428	6.247
				17.199			36.816	54.015

Tabla 5.18: Costes del estudio y seguimiento de los familiares de los casos índice con diagnóstico definitivo de MA que han sido dados de alta cuando se realizan en el seguimiento pruebas electrocardiográficas adicionales

Paciente	Familia	Edad (años)	Seguimiento (años)	Coste Estudio(€)	Coste Revisión(€)	Número revisiones	Coste Seguimiento (€)	TOTAL(€)
3	30	45	15	819	370	5	1.850	2.669
28	18	49	11	819	370	4	1.480	2.299
32	15	40	20	819	0	0	0	819
40	18	87	0	819	0	0	0	819
47	14	77	0	819	0	0	0	819
78	28	0	60	819	370	23	8.510	9.329
79	10	47	13	819	370	4	1.480	2.299
80	10	42	18	819	370	6	2.220	3.039
81	18	52	8	819	370	3	1.110	1.929
83	10	52	8	819	370	3	1.110	1.929
86	10	70	0	819	0	0	0	819
90	10	36	24	819	370	8	2.960	3.779
91	10	32	28	819	370	10	3.700	4.519
94	28	0	60	819	370	23	8.510	9.329
97	11	75	0	819	0	0	0	819
126	1	54	6	819	370	2	740	1.559
127	1	51	9	819	370	3	1.110	1.929
132	18	7	50	819	370	23	8.510	9.329
134	18	23	37	819	370	12	4.440	5.259
143	22	48	12	819	370	4	1.480	2.299
158	34	8	50	819	370	23	8.510	9.329
				17.199			57.720	74.919

Razón de coste-efectividad en las familias cuyo caso índice presenta diagnóstico definitivo

Con el cálculo del coste incremental que supone la diferencia entre el diagnóstico genético y el coste evitado por el estudio y seguimientos de los no portadores, la RICE en el subgrupo de familias cuyo caso índice presenta diagnóstico definitivo asciende a 140€ por paciente beneficiado y a 73€ por área de beneficio, siendo más bajas que en el caso del global de la muestra (422€ y 222€ respectivamente). La rentabilidad diagnóstica en el grupo de casos índice con diagnóstico definitivo fue del 61% frente al 49% de la muestra general.

Por tanto, como se muestra en la **Figura 5.22** la RICE calculada en los distintos supuestos y con los diferentes grupos de familias varía desde un sobrecoste máximo de 422€ por cada paciente beneficiado hasta un ahorro neto de -350€ por paciente beneficiado. Cuando se expresa en áreas de beneficio, la RICE varía desde los 222€ por área de beneficio hasta una RICE dominante de -182€.

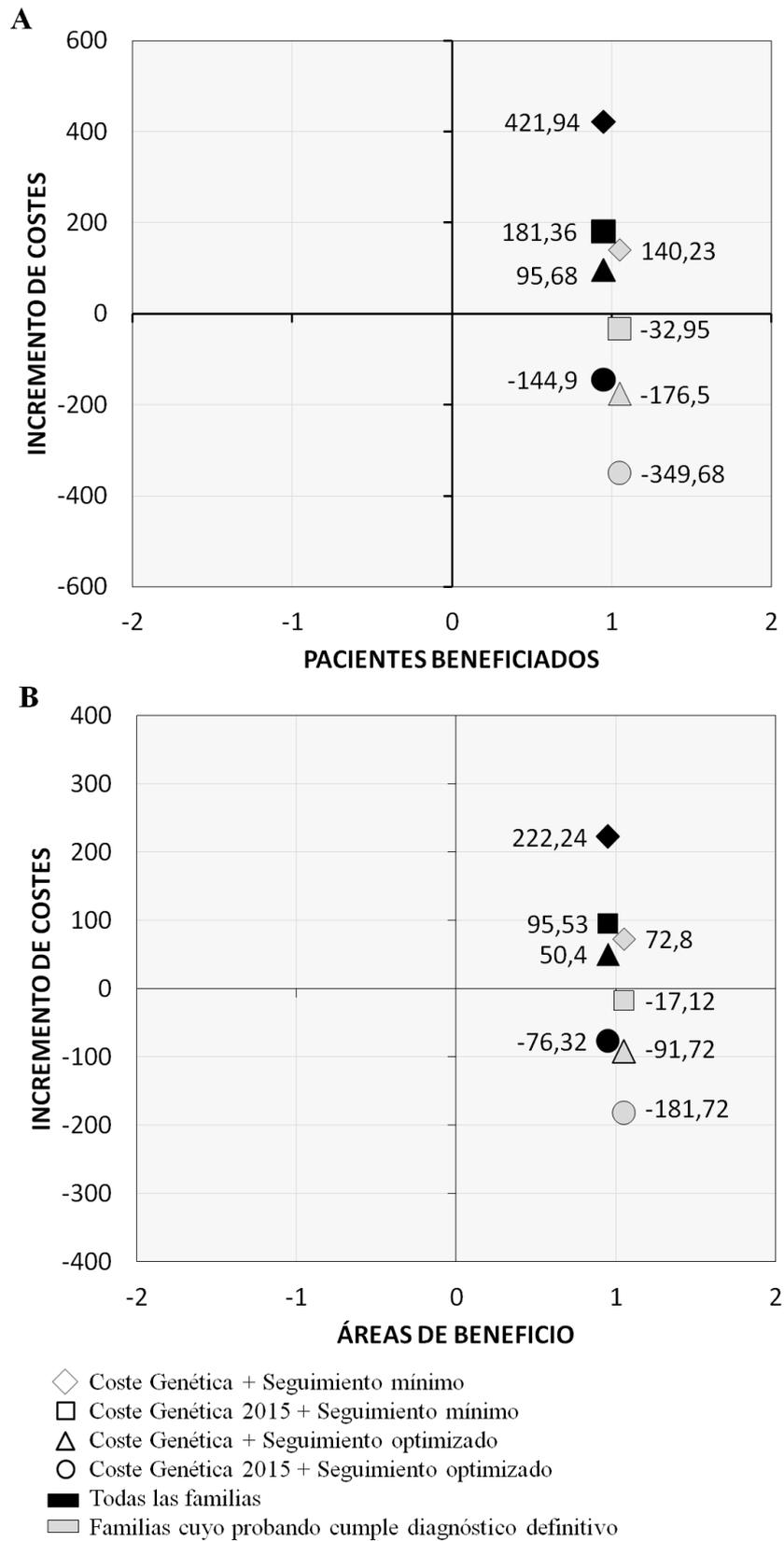


Figura 5.22: Valores de RICE en la muestra general y en las familias cuyo caso índice presenta diagnóstico definitivo de MA en los distintos supuestos.

5.4.8. UMBRAL DE COSTE DEL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL CASO ÍNDICE

El coste del genotipado del caso índice es el principal componente económico del sobrecoste de la estrategia de análisis genético. El coste del estudio genético de cada caso índice para el que la RICE tomar valor "0" es de 1074€. En la **Figura 5.23** se representa la evolución de la RICE expresada en coste por cada paciente beneficiado y coste por cada área de beneficio obtenida en función de distintos precios de estudio genético en el caso índice. El punto de corte de la recta con el eje de abscisas corresponde con el umbral de coste a partir del cual todas las RICE supondrán un ahorro neto, independientemente del beneficio producido.

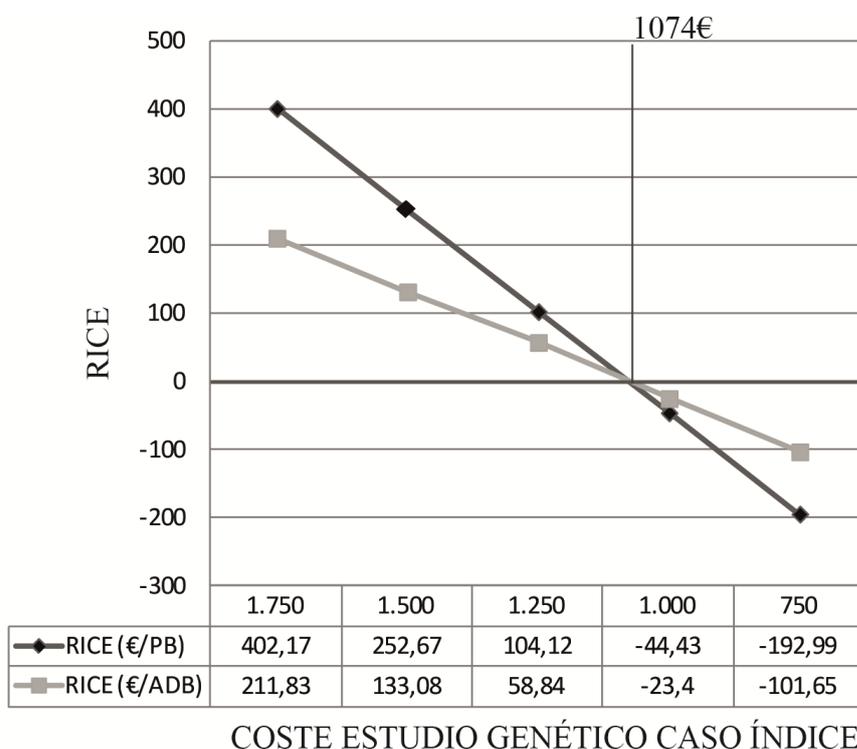


Figura 5.23: Umbral de coste del estudio genético para una razón incremental de coste efectividad (RICE) dominante. Evolución de la RICE en función del coste del estudio genético en los casos índice. El coste del estudio genético para el que la RICE toma valor 0 es 1074€.

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo permiten afirmar que la utilización del diagnóstico genético para el estudio familiar en la miocardiopatía arritmogénica es una estrategia coste-efectiva. Hasta la fecha no se ha encontrado en la bibliografía ningún trabajo de análisis económico específico en esta patología y las recomendaciones de los documentos de consenso se basan en resultados extrapolados de otras miocardiopatías. El presente trabajo muestra también cómo la razón incremental del coste-efectividad (RICE) puede mejorar en función de variables relacionadas con el coste de los estudios genéticos o de la exhaustividad del seguimiento clínico de los familiares, pero además, hemos comprobado cómo variables clínicas como el fenotipo del caso índice o el número de familiares pediátricos presentes en la familia permiten predecir una RICE más favorable.

También es importante destacar la posibilidad de predicción del genotipo según el fenotipo de los casos índice, observando que en los pacientes con más criterios mayores del documento de consenso de 2010, más probabilidad existe de encontrar una mutación causal en esa familia. Dentro de los criterios, tener datos inequívocos de MA en las pruebas de imagen presenta mayor potencia de predicción que el resto de criterios diagnósticos mayores por separado (alteraciones de la repolarización, arritmias, familiar...)

En este estudio se presenta una de las series más largas de pacientes con miocardiopatía arritmogénica y sus familiares estudiada clínica y genéticamente en España²⁵⁵. El análisis descriptivo de esta serie ha permitido profundizar en la caracterización clínica y genética de la enfermedad en nuestro país, que presenta algunas diferencias con lo descrito en grandes registros europeos o norteamericanos, con un importante número de mutaciones radicales no descritas hasta este momento. La población estudiada es genéticamente heterogénea y por ello puede representar bien a la población española, aportando información sobre las peculiaridades del genotipo en nuestro país, tanto de las mutaciones claramente relacionadas con la patología como con el trasfondo genético representado por la multitud de variantes

genéticas de significado incierto y polimorfismos reportados, tanto en genes asociados a la MA como con otros genes no relacionados.

A continuación se discutirán los resultados del análisis económico seguido de la discusión sobre las características clínicas y genéticas de la población estudiada.

6.1. ANÁLISIS ECONÓMICO DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

La ausencia de trabajos que analicen desde el punto de vista económico el estudio genético en la MA resalta la importancia y originalidad de nuestros resultados. Este es el primer estudio de coste-efectividad realizado específicamente para evaluar el diagnóstico genético en la MA, una enfermedad especial dentro del conjunto de las miocardiopatías por la dificultad de su diagnóstico, por la importancia de incorporar medidas preventivas para el desarrollo de la enfermedad de forma precoz, por la gravedad del debut clínico en muchas ocasiones como muerte súbita y por la presencia de la traicionera "fase oculta" de la enfermedad, en la que manifestaciones arrítmicas o electrocardiográficas pueden pasar desapercibidas tras realizar un estudio fenotípico completo. En común con otras enfermedades cardíacas hereditarias tiene que su herencia sigue un patrón autosómico dominante y eso hace que el estudio de los familiares de primer grado sea fundamental.

A diferencia de otras miocardiopatías el conocimiento de los genes afectados por las mutaciones que producían la enfermedad es muy reciente. A lo largo de la última década se ha producido un extraordinario avance en el conocimiento de las bases moleculares de la MA y este hecho está permitiendo alcanzar rendimientos diagnósticos cercanos al 65%¹⁴⁶, lejos del primer umbral del 30-40% descrito hace pocos años^{115,120} y muy similar a los umbrales alcanzados en la miocardiopatía hipertrófica o en el síndrome de QT largo, en

los que nadie duda desde hace tiempo que la realización del diagnóstico genético para el estudio familiar es una estrategia coste-efectiva²⁵⁶. A continuación analizaremos el valor de la razón de coste efectividad obtenido en nuestro estudio con las variaciones obtenidas en los distintos supuestos y sus principales determinantes.

6.1.1. RAZÓN INCREMENTAL DE COSTE-EFECTIVIDAD

La razón incremental de coste-efectividad (RICE) calculada en el global de las familias utilizando el coste hipotético de un seguimiento con el mínimo de pruebas recomendadas en los familiares (únicamente ECG y ecocardiograma) y con los precios de genotipado utilizados en la realidad a lo largo del periodo de seguimiento (2011-2015) es de 422€ por paciente beneficiado (PB) y de 222€ por cada área de beneficio ofrecida (ADB). Ambas cantidades se encuentran en el cuadrante superior derecho del diagrama de coste-efectividad (ver **Figura 5.12**), por lo que para poder definir la estrategia como coste-efectiva hay que fijar un umbral de gasto para cada unidad de beneficio. Como se explicó en la Introducción (Ver apartado 1.5.1: *Conceptos fundamentales de los análisis económicos en salud*), se trata del coste que estaríamos dispuestos asumir por cada paciente beneficiado o cada área de beneficio. Las unidades de la mayoría de los estudios de coste efectividad se expresan en años de vida ganados o en años de vida ganados ajustados por calidad (AVG o AVAC), lo cual permite comparar directamente los resultados de diferentes acciones en salud con un umbral de aceptación de pago que suele estar en torno a los 30.000€ por cada AVAC^{257,258}. Las unidades de efectividad utilizadas en nuestro trabajo dan una idea muy clara de lo que representa el estudio genético en términos de efectividad, pero hace que sea difícil comparar directamente los resultados con estudios previos.

En el trabajo de Cobo-Marcos y colaboradores²⁴⁹ realizan un análisis con cierta similitud en 171 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, describiendo el sobrecoste directo que supone el genotipo de sus familias (228 familiares) y el coste del seguimiento evitado. Además, analizan la utilidad de conocer el genotipo desde el punto de vista clínico para poder ofrecer consejo reproductivo, deportivo o profesional. En su trabajo el sobrecoste del

genotipado asciende a 23.000 € netos y utilizando la unidad de efectividad de nuestro estudio, sumarían un total de 310 pacientes beneficiados o PB (los 82 casos índice en los que se halló mutación causal y los 228 familiares, de los cuales 122 no portaban la mutación). Así, obtendríamos una RICE de unos 75€/PB, sensiblemente menor a la obtenida en nuestros paciente con MA (aunque no hemos contabilizado a todos nuestros casos índice como beneficiados, como estamos haciendo en el ejemplo). La principal diferencia es que en el trabajo de Cobo-Marcos et al. el 53% de los familiares pertenecientes a familias con mutación causal no son portadores de la misma, mientras que en nuestro trabajo solamente el 29% (20 de los familiares genotipados) no la tienen y están en edad de seguimiento, por lo que cuentan para el cálculo del ahorro por el seguimiento evitado un porcentaje claramente menor de familiares. Esto se puede justificar por dos factores: 1) un menor porcentaje de mutaciones causales identificadas en nuestra muestra global, y 2) porque haya un número menor de familiares en riesgo estudiados, ya que siguiendo un patrón autosómico dominante, el porcentaje de familiares que no necesitan seguimiento al no portar la mutación debería tender al 50%. Por tanto, cabe pensar, que con un estudio más amplio de las familias de nuestra muestra, nuestra RICE podría mejorar de forma importante.

Fijándonos en el valor absoluto de la RICE obtenida en nuestro trabajo (422€/PB y 222€/ADB), se aprecia que las cantidades consideradas como coste-efectivas en algunas publicaciones que realizan evaluaciones económicas del diagnóstico genético en otras patologías (otras miocardiopatías, cáncer de mama o colorrectal) superan en más de 10 veces el valor absoluto económico de nuestros resultados, lo cual otorga un amplio margen de costes para considerar al diagnóstico genético coste-efectivo en la MA (9.000-14.000€ por AVAC en MH^{29,238}, 36.000\$/AVAC en cáncer colorrectal²⁵⁹, 4.300€/AVAC en cáncer de mama²⁶⁰). El umbral de aceptación de pago que se maneja en farmacoeconomía en España utilizando unidades de efectividad expresadas en AVAC es de 30.000€/AVAC^{257,261}, por lo que todos los trabajos anteriores serían coste-efectivos. Con un margen 100 veces superior al coste de nuestra intervención por unidad de beneficio, a pesar de que éstos no se expresen en AVAC, la realización del diagnóstico genético en la MA parece coste-efectiva. Además, como veremos a continuación, la RICE obtenida es sensible de mejorar con el abaratamiento del coste del genotipado y con el aumento del

rendimiento diagnóstico, alcanzando en ese caso valores negativos que hacen del diagnóstico genético una herramienta de ahorro neto por cada paciente beneficiado. Utilizando el propio valor absoluto de la RICE como umbral de aceptación de pago asumiríamos un coste de 422€ para poder beneficiar a 1 paciente con la información genética (se muestra gráficamente en la **Figura 5.13** la RICE del estudio y la línea que marca el umbral. El resto de puntos representa la razón de coste/paciente beneficiado en cada familia).

6.1.2. VARIACIONES DE LA RAZÓN INCREMENTAL DEL COSTE-EFECTIVIDAD

Durante el estudio hemos calculado la RICE en diferentes supuestos, teniendo en cuenta el abaratamiento progresivo del coste del estudio genético y la posibilidad de realizar seguimientos alternativos más optimizados, que son práctica habitual en muchos centros de referencia²⁶² en contraposición a lo austero de las recomendaciones europeas (exclusivamente ECG y ecocardiograma en todas las edades).

Análisis de sensibilidad de la RICE en modelos probabilísticos

Las recomendaciones de las guías que proponen realizar el diagnóstico genético en cascada son de 2010 y se fundamentan principalmente en la utilidad de realizar un diagnóstico precoz en los familiares que permita prevenir un debut grave o el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, cabe destacar que la evidencia que sustenta esta recomendación deriva principalmente de las guías de miocardiopatía hipertrófica y de trabajos relacionados con esta patología. En dicha fecha, los principales estudios de coste-efectividad sobre el diagnóstico genético en miocardiopatías no habían sido publicados. La publicación de dos trabajos sobre el coste-efectividad muy favorables en la MH dan todavía más peso a la evidencia para la utilización del diagnóstico genético en cascada. A la hora de conocer qué factores modifican o determinan una razón de coste-efectividad es importante fijarse en los análisis de sensibilidad realizados en grandes estudios con modelos probabilísticos, que tienen una gran potencia estadística.

En el estudio conducido por Ingles et al.²⁹ en la MH utilizan un modelo

probabilístico de Markov para estimar los costes y beneficios. Tienen en cuenta la mortalidad evitada y expresan los resultados en unidades de efectividad por años de vida ganados (AVG) y años de vida ganados ajustados a calidad (AVAC). El umbral establecido como coste-beneficioso en Australia para el año 2012 se situaba en 42.000 dólares australianos (1\$A= 0,638970€; equivalente a 26.836€) por cada AVAC, siendo en dicho estudio el resultado de la razón incremental de coste-beneficio de unos 600 €/AVAC. El modelo es sensible a la modificación del coste del estudio genético en el caso índice, de tal forma que modificaciones en él acarrearán importantes cambios en la razón incremental de coste-efectividad pudiendo incluso conllevar un ahorro neto (valores negativos de RICE), hecho que como veremos más adelante también ocurre en nuestro trabajo. La variable que más modifica la RICE es la probabilidad de diagnosticar como portador a un familiar en riesgo y sin fenotipo. El aumento de portadores disminuye proporcionalmente el número de familiares negativos de los que nos ahorraríamos pruebas diagnósticas y seguimiento además de que aumenta el número de familiares que pueden llegar a desarrollar la enfermedad y necesitar, además de pruebas diagnósticas y seguimientos, algún tipo de terapia (en este estudio se incluía en los costes y beneficios la posibilidad de implantar un DAI y evitar muerte súbita, ya que son modelos probabilísticos y contemplaban todo el espectro de desarrollo de la enfermedad, no solo los familiares que no necesitan seguimiento como en nuestro estudio). En nuestro trabajo el porcentaje de portadores entre los familiares genotipados es del 36%, porcentaje que en el estudio de Ingles et al. implicaría un aumento en la RICE siendo una estrategia menos coste-efectiva ya que establecen un intervalo entre 10-50% de portadores, siendo el valor neutro 20%, a partir del cual supone aumento de RICE y por debajo lo contrario. Además, como comentábamos en el apartado anterior, en nuestra muestra la proporción de familiares no portadores es baja (29%) y se correlaciona de forma inversa con la de portadores. Como ya hemos razonado, con una muestra de familiares mayor, la proporción de no portadores tendería hacia el 50% con una consecuente disminución en la proporción de portadores, con lo cual habría mejoría de la RICE en ambos sentidos.

En el estudio de Wordsworth et al²³⁸ de la Universidad de Oxford, publicado en 2010, también se utilizó un árbol de decisión para llevar a cabo el modelo probabilístico y explorar la rentabilidad del análisis genético en

cascada en la MH. La RICE resultante era considerablemente mayor que en el estudio citado anteriormente²⁹, ascendiendo a 14.397 €/AVG con un umbral de aceptación de pago que estiman en 35.000 €/AVG (conducido en Reino Unido, convertido de Libras esterlinas a Euros), con lo que también concluían que era una estrategia coste-efectiva. La gran diferencia es que en este estudio el árbol de decisión incorpora al inicio la probabilidad de que la familia no quiera realizar estudio genético en cascada, por lo que el número de familias estudiadas no solo dependería del rendimiento del diagnóstico genético sino también de que el caso índice o sus familiares quieran realizarse el estudio genético. En el análisis de sensibilidad mostraban mayores variaciones de la razón incremental las variables relacionadas con la probabilidad de muerte súbita y las variables que modificaban el coste de los desfibriladores (precio del recambio, precio del implante...). Estas variables relacionadas con resultados a largo plazo no se han podido evaluar en nuestro trabajo y por tanto, es más difícil buscar la analogía con nuestros resultados. Únicamente cabe destacar que de cara a buscar un modelo más cercano a la realidad, la probabilidad de que el caso índice o la familia no quiera realizarse un análisis genético puede modificar radicalmente el resultado de la estrategia genética en cascada, en términos de coste-efectividad. La probabilidad estimada por el grupo de Oxford de aceptación de realización de análisis genético era del 48% con un intervalo de confianza entre el 42% y 56%. En nuestro trabajo esta probabilidad no puede estimarse porque son pacientes consecutivos que se han realizado análisis genético. Únicamente hemos encontrado 2 familiares que no han querido realizarse el estudio genético de la mutación familiar y que además han abandonado el seguimiento en nuestro hospital.

Predictores de RICE favorable

Con la limitación metodológica de nuestro estudio que no permite hacer un análisis de sensibilidad hemos investigado las variables relacionadas con una mejor razón de coste-efectividad. Hemos hallado que los criterios clínicos defintorios de MA en el caso índice permiten predecir una mejor razón de coste-efectividad en su familia. El papel que juega la colinealidad de que los criterios clínicos nos permitan predecir la positividad del diagnóstico genético y que no puede haber una razón incremental de coste-efectividad favorable si no hay diagnóstico genético de mutación probablemente justifique este

resultado. Pero además, hemos encontrado parámetros de la familia que pueden mejorar esa RICE, para poder justificar no sólo a qué casos índice hacemos el diagnóstico genético que nos va a dar como resultado una mutación causal con mayor probabilidad, sino qué casos índice de qué familias son los que tienen mejor relación coste-efectividad y pueden permitir una optimización de recursos, siempre finitos en un sistema sanitario. Así, hemos demostrado como las familias con niños (familiares en riesgo en edad pediátrica) tienen más probabilidad de que la estrategia genética sea coste-efectiva para realizar el estudio familiar. Estos resultados ya han sido extraídos de estudios con mayor potencia estadística en otras cardiopatías, en concreto en el QT largo, en el que Pérez et al. observaron cómo el hecho de realizar el estudio genético pronóstico a más de 1 familiar de primer grado reducía a la mitad la razón incremental de coste-efectividad y cómo la realización del estudio en familiares por encima de los 10 años, aumentaba la RICE por dos razones: en primer lugar que en esta enfermedad los pacientes tienen un riesgo alto de muerte súbita en la infancia-adolescencia y porque cambian los intervalos de seguimiento³⁰. Aunque no hemos evaluado la mortalidad en nuestro estudio, ni dentro de las variables de coste ni de efectividad, en el caso de la MA también el riesgo de muerte súbita en gente joven es mayor y disminuye conforme aumenta la edad⁴⁶, por tanto quien más se beneficia de cualquier resultado del análisis genético en las familias con mutación causal (positivo o negativo), son los familiares jóvenes.

Muchas variables que se han demostrado modificadoras de la razón de coste-efectividad en los análisis de sensibilidad de los modelos probabilísticos utilizados en otros estudios^{29,238,239}, o no se han evaluado en nuestro trabajo o no hay suficiente potencia estadística para ver algún tipo de poder de predicción, por lo que podría haber muchos otros predictores de RICE favorable que no hemos encontrado en nuestro trabajo. No obstante, que la aplicación de la estrategia genética en familias seleccionadas en las que el caso índice tenga un fenotipo claro y haya varios familiares en riesgo jóvenes mejora la RICE, queda patente con nuestros resultados.

Mejoría de la RICE en función del rendimiento del diagnóstico genético

Hace más de una década Priori y Napolitano²⁵⁶ publicaron un trabajo con el ánimo de servir de guía en el estudio genético de las patologías cardíacas

hereditarias, generando una escala de utilidad para discernir en qué cardiopatías merecía la pena solicitar estudio genético (valorando rendimiento diagnóstico, coste-efectividad, consecuencias del diagnóstico de portadores, etc.). En este trabajo, la miocardiopatía arritmogénica se situaba en un rango intermedio, principalmente por un rendimiento diagnóstico bajo en aquellos momentos (2006) y porque el tamaño genómico a estudiar era grande y aumentaba mucho los costes. Las técnicas NGS han eliminado este problema abaratando el coste del estudio genético²⁶³ y las últimas series grandes de pacientes con rentabilidades por encima del 60%¹⁴⁶ en la MA situarían a la MA en el grupo de recomendación del diagnóstico genético, siguiendo aquellos criterios.

Seleccionando de nuestra muestra a los casos índice con lo que hemos definido como diagnóstico definitivo porque cumplen criterios diagnósticos revisados¹⁶⁹ o tienen confirmación anatomopatológica, aumentamos la rentabilidad del diagnóstico genético de mutación del 49% al 61%. Esto repercute de forma positiva en la RICE disminuyendo hasta 140€/PB y 73€/ADB, razones de coste-efectividad próximas al trabajo de Cobo-Marcos²⁴⁹ en MH, como veíamos anteriormente (ver en Discusión, apartado 6.1.1: *Razón incremental de coste-efectividad*). Este dato nos permite aceptar un umbral de aceptación de pago muy bajo en términos absolutos (unos 150€) y no divergente del resultado obtenido en otra miocardiopatía como la hipertrófica, en la que hay probada evidencia de su coste-efectividad²⁴⁰.

A pesar de la inexistencia de análisis económicos sobre el diagnóstico genético en la miocardiopatía arritmogénica, en la bibliografía hay alguna evidencia más que sugiere que el diagnóstico genético puede suponer incluso un ahorro en términos absolutos de costes. En un trabajo Español de Sabater-Molina et al²⁴⁸ se revisan de forma sistemática todos los casos genotipados en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, centro de referencia para cardiopatías familiares. Entre los 234 casos índice incluidos hay una pequeña muestra de 18 pacientes con MA. De ellos, 14 son portadores de una mutación causal, lo que supone un rendimiento diagnóstico del 78%, muy alto para la MA, con un panel que incluía los 5 genes desmosómicos principales (PKP2, DSP, DSG2, DSC2 Y JUP). Además consiguen estudiar y genotipar a 76 familiares, con un ratio de 5 familiares estudiados por caso índice, superior al alcanzado en nuestra serie. De esta manera, descartan a un número muy

importante de familiares mediante estudio genético en el 78% de las familias, lo cual genera un ahorro neto de algo más de 9.000€. Se trata más de un análisis de costes que de coste-efectividad, pero independientemente de la unidad de efectividad que utilizásemos, siempre sería una estrategia coste-efectiva, ya que el resultado estaría en el cuadrante dominante del gráfico de coste-efectividad (ver *Conceptos fundamentales de los análisis económicos en salud*). Al analizar este elevado rendimiento diagnóstico, superior al de otras series publicadas, se debe tener en cuenta que aunque los casos índice no están emparentados se describen únicamente 8 mutaciones halladas en los 14 casos índice con resultado positivo en el estudio genético, por lo que 6 familias tienen que presentar alguna mutación repetida. A diferencia de ello, en nuestra serie hay 19 mutaciones descritas en 20 casos índice positivos, es decir, sólo dos familias comparten mutación causal, lo que da idea de una gran variabilidad genética, que a su vez puede explicar en parte la diferencia en el rendimiento del análisis genético entre los dos trabajos (49% vs 78%) lo que redundaría en una mejoría al calcular el incremento de costes del trabajo de Sabater-Molina et al. En cualquier caso, el rendimiento para el diagnóstico de mutación del 78% está alejado de lo descrito en la literatura^{115,202,264} y el hallado en nuestro trabajo es mucho más acorde. Esta diferencia junto con un número mayor de familiares estudiados que les ha permitido clasificar como no portadores a más del 50% de los familiares (40 de los 76 genotipados) explican el ahorro neto en su trabajo. Ya hemos razonado la importancia de tener una alta proporción de familiares no portadores en cuanto a que generan ahorro en el seguimiento y junto con el alto rendimiento diagnóstico, se aprecia cómo puede mejorar el sobrecoste del genotipado de forma muy importante.

Por último, para comparar datos de rentabilidad diagnóstica es muy importante tener en cuenta la heterogeneidad del fenotipo de nuestra muestra y en concreto la inclusión en el estudio de pacientes con MA izquierda. Un 32%, 13 de los 41 casos índice, no tiene un diagnóstico definitivo de MA según datos anatomopatológicos o CDR. De ellos, 5 tienen evidencia de afectación izquierda prácticamente aislada y 3 más tienen afectación biventricular con disfunción ventricular izquierda importante (FEVI<45%). En el trabajo del grupo de Londres que proponía los criterios para la definición del patrón de afectación predominante izquierda y que no está recogido en los CDR¹²⁴, el rendimiento del diagnóstico genético fue del 33% (8 casos índice de 24

familias), la mayoría con mutaciones en DSP (1 en DSG2 y otra en PKP2), lo cual difiere del espectro genético y rendimiento diagnóstico publicado en grandes series que cumplen criterios diagnósticos de MA clásica con afectación derecha^{120,146,204}. En nuestro trabajo, el diagnóstico genético nos ha permitido encontrar una mutación causal en el 23% de los probandos que no tenían diagnóstico definitivo, siendo la mayoría MA arritmogénica con afectación izquierda predominante (62%). Por tanto, aunque estos fenotipos se engloben dentro de una misma entidad nosológica, el espectro genético en la MA clásica del ventrículo derecho no es igual al de la MA con afectación predominante de ventrículo izquierdo y los criterios diagnósticos actuales para mantener su sensibilidad y especificidad, no son válidos para este último grupo. Es necesario continuar profundizando en la definición y bases genéticas de la MA arritmogénica izquierda, pero como se demuestra en nuestro trabajo, el rendimiento diagnóstico más bajo en este grupo afecta de forma negativa a la razón incremental de coste-efectividad por lo que a la hora de generalizar la realización del diagnóstico genético en la MA, seleccionar los casos que cumplen criterios diagnósticos modificados mejora el rendimiento genético y es más coste-efectivo.

Mejoría de la RICE en función del coste del estudio genético

Como decíamos previamente haciendo referencia al trabajo de Priori y Napolitano²⁵⁶ de la era pre-NGS, el coste del genotipo era determinante a la hora de evaluar el tamaño necesario a secuenciar según la patología, de tal forma que en las enfermedades con pocos genes y pequeños, era mucho más rentable realizar el estudio genético y aumentaba el grado de recomendación. En la MA, el tamaño genómico necesario para realizar el diagnóstico genético era grande y taraba la puntuación dejando la MA en ese grado intermedio de recomendación. Actualmente el tamaño genómico no influye en la rentabilidad del diagnóstico genético ni a nivel de rendimiento diagnóstico ni a nivel económico, desde la incorporación generalizada de las nuevas técnicas de secuenciación (NGS), ya que su rapidez y volumen de secuenciación es tan superior que el tamaño genómico ha dejado de ser un problema^{23,28}

La evolución tecnológica en las últimas décadas ha seguido un ritmo exponencial. El abaratamiento de los costes de la tecnología sigue un ritmo

inverso y proporcional. Esto fue plasmado en el campo de la electrónica por el ingeniero Gordon Moore en 1965 quien observó que el número de transistores por unidad de superficie en circuitos integrados se duplicaba cada 2 años. Esta ley empírica se ha cumplido hasta ahora y ha permitido comparar los ritmos de avance de diferentes tecnologías. Cuando se compara el progreso en las técnicas de secuenciación y la reducción de coste que supone con la progresión según la ley Moore, se observa que el abaratamiento del coste del genotipado supera con creces al esperado si los avances hubieran seguido dicha ley desde el momento de aparición de la tecnología NGS (**Figura 6.1**).

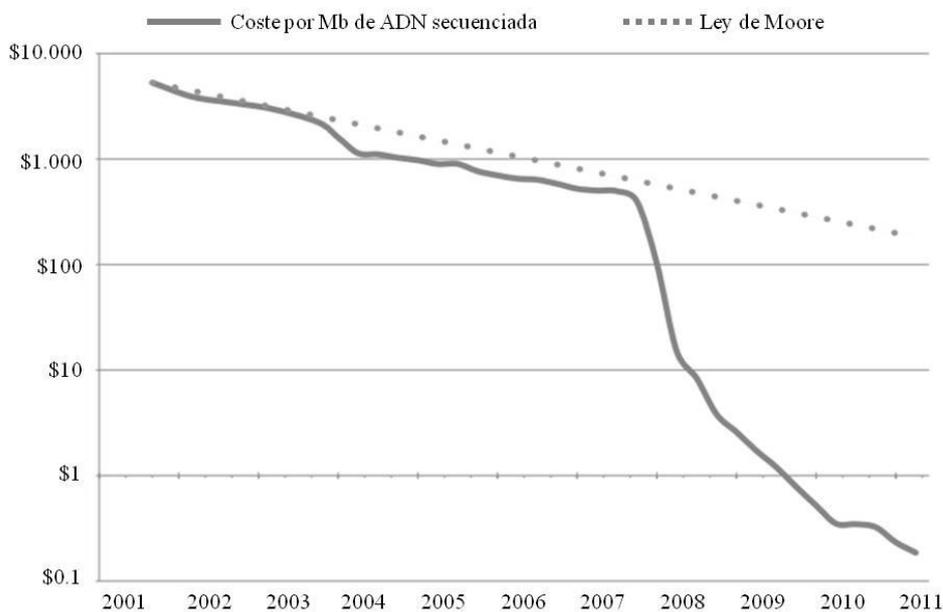


Figura 6.1: Comparación de la evolución del precio del genotipado frente a lo esperado si la tecnología de secuenciación cumpliera la Ley Moore.

A la vista de nuestro trabajo, hemos tenido un abaratamiento de casi 500€ por cada estudio en casos índice en 3 años, lo cual ha supuesto una reducción de la razón de coste-efectividad a la mitad durante el tiempo de la investigación. Estas observaciones permiten afirmar que en muy poco tiempo, el coste de los paneles actuales NGS habrán bajado por debajo de la cifra de umbral obtenida de 1074 € por cada estudio diagnóstico genético en el caso índice, por lo que la RICE de nuestra muestra entraría en el cuadrante dominante de ahorro independientemente de la unidad de efectividad utilizada (Ver **Figura 5.23**).

De hecho, actualmente el coste del exoma completo se ofrece en empresas por menos de 1000\$ (<https://www.abmgood.com/Exome-Sequencing-Service.html>) y paneles de entre 5 y 50 genes pueden costar entre 580\$ y 700\$²⁶³. En nuestra muestra, durante el tiempo de la investigación de sólo 4 años, el coste total del genotipo utilizando los precios reales y los precios teóricos de 2015 habría bajado 16.600 € (de un coste de los análisis genéticos de 86.780€ a 70.180€, reducción del 20%) lo cual conlleva una disminución de la RICE a la mitad (de los 422€ por paciente beneficiado a 181€ por paciente beneficiado con los costes de 2015). Como habíamos mencionado al exponer el trabajo sobre coste-efectividad del diagnóstico genético en cascada en la miocardiopatía hipertrófica de Ingles et al.²⁹, en este modelo la RICE final es muy sensible a los cambios en el coste del genotipo del caso índice. En nuestro trabajo también se comprueba cómo el descenso del precio del análisis genético mejora sustancialmente la RICE obtenida, con un umbral de 1074€ por cada análisis del caso índice, a partir del cual la estrategia del estudio genético en cascada se convierte en dominante con los datos de nuestra muestra. Los precios vigentes en la actualidad comienzan a rebajar ese dintel, lo cual nos permite ratificar que el diagnóstico genético en cascada es ya una estrategia coste-efectiva en el estudio familiar de la MA.

Variaciones de la RICE en función del seguimiento

Hemos visto cómo la RICE mejora de forma ostensible si el seguimiento que se realiza de forma protocolizada en los familiares es más exhaustivo. Así, si este protocolo de seguimiento añade EPS, ergometría y Holter al ECG y ecocardiograma, se pasa de 422€/PB a 96€/PB en la muestra general y de 140€/PB hasta hacerse dominante (-176€/PB) en la muestra cuyos casos índice presenta diagnóstico definitivo (ver **Figura 5.22**). La realización de pruebas complementarias innecesarias para el seguimiento de los familiares en riesgo en cualquier enfermedad encarece de forma artificial los costes del seguimiento y puede falsear la rentabilidad de una estrategia alternativa que evite estos seguimientos. De forma análoga, la realización de un número de visitas de seguimiento mayor a lo necesario encarece el seguimiento, por lo que determinar el intervalo óptimo de revisiones debe pasar por un conocimiento profundo de la historia natural de la enfermedad.

En el caso de la MA, el seguimiento clínico recomendado en los documentos de consenso se fundamenta en el ecocardiograma y el ECG en un intervalo variable de entre 2 y 5 años¹. Sin embargo, en grandes series de pacientes los seguimientos son generalmente más frecuentes y más exhaustivos, reevaluando la aparición de fenotipo generalmente con Holter de 24h y EPS. Además, fijar un intervalo de seguimiento demasiado amplio en una enfermedad con expresividad variable, penetrancia incompleta, influencia de factores ambientales y posibilidad de aparición de eventos graves como primera manifestación clínica puede ser objeto de debate. De cara a establecer el intervalo más adecuado de seguimiento, el grupo de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore ha publicado en 2014 un trabajo con una larga serie de familiares estudiados y seguidos en riesgo de sufrir MA²³⁴. Comprobaron que un 10% de familiares progresaba en la evaluación de los criterios diagnósticos revisados de 2010 relacionados con pruebas electrocardiográficas (14% en ECG, 14% en EPS y 10% en Holter) mientras que sólo 1 familiar presentaba cambios en la resonancia magnética durante un seguimiento medio de 4 años. Estos resultados son consistentes con lo publicado previamente sobre la necesidad de realización de pruebas costosas como la RM para el seguimiento de portadores de mutaciones desmosómicas, en líneas generales no aconsejado debido a su escaso incremento en el rendimiento diagnóstico¹⁷⁵. En el artículo marcan además un umbral para tiempo de seguimiento en 4 años, con un 10% de familiares que ha experimentado cambios en el fenotipo durante ese tiempo²³⁴. El intervalo entre visitas de seguimiento en nuestro trabajo se fijó en 3 años, que corresponde con lo realizado en nuestra práctica clínica diaria y que está dentro del margen que ofrecen las guías. A la vista de los resultados del estudio del grupo de Baltimore, establecer 3 años como intervalo de seguimiento no es aumentar de forma artificial las visitas de seguimiento pues evitaría diagnosticar tarde a los familiares que han experimentado evolución de la enfermedad.

Respecto al número de pruebas a realizar en el seguimiento de familiares desde la era pregenética, las grandes series de familias seguidas se han estudiado con ECG, EPS, Holter y ecocardiograma⁴¹. En la práctica clínica de nuestro centro la valoración del fenotipo de los familiares es más exhaustiva que con ECG y Ecocardiograma, aunque no realizamos EPS por el momento. De cara a justificar este seguimiento más completo de los familiares se ha

demostrado previamente que el EPS es útil para observar progresión de la enfermedad²⁶⁵ y que cuando se observan alteraciones en los potenciales tardíos se asocia con más inestabilidad eléctrica²⁶⁶. De igual forma, el Holter de 24h ha demostrado que puede mostrar cambios evolutivos en los familiares estudiados y la aparición de 500 extrasístoles en 24h es un criterio menor del documento de 2010 y un criterio utilizado por Hamid y colaboradores²⁰⁶ para definir la afectación familiar. Igualmente es una prueba rutinaria usada en el seguimiento descrito en grandes registros²³⁴. Tampoco se ha incluido en el cálculo de los costes de seguimiento mínimo el electrocardiograma de esfuerzo o ergometría, que ha demostrado poner de manifiesto alteraciones electrocardiográficas en portadores de mutaciones desmosómicas no apreciables en el ECG de reposo que además se correlacionan con la aparición de sintomatología²⁶⁷.

Respecto a otras pruebas aceptadas en el estudio inicial y que no se recomiendan en el seguimiento es importante destacar que la RM tiene un valor incremental diagnóstico sobre el ecocardiograma de hasta el 50%²⁶⁸, por lo que se podría defender su utilización en pacientes con ECG dudoso o con alteraciones inespecíficas que no cumplan criterios diagnósticos de MA (Bloqueo de rama derecha sin alteraciones de la repolarización hasta V4, ondas T negativas en cara inferior...) en los que el ecocardiograma no es diagnóstico. La RM no se ha incluido en el seguimiento ni en el cálculo de costes de seguimiento en nuestro trabajo para no sobrestimar los costes ante la falta de consenso a la hora de defender su realización sistemática, ya que en el diagnóstico familiar de MA el incremento diagnóstico de la RM no supera a las alteraciones electrocardiográficas¹⁷⁵. En conclusión, actualmente no se puede defender de forma absoluta la realización de estas pruebas de forma sistemática para el seguimiento familiar en la MA, pero en la práctica clínica real se utilizan en muchos centros. A la vista de nuestros resultados con la mejora en la RICE que supone incluir el EPS, la ergometría y el Holter, añadir más pruebas diagnósticas en el seguimiento reafirmaría aún más que el diagnóstico genético es una medida coste-efectiva. El hecho de que con el aumento de pruebas de seguimiento la RICE disminuya no debe entenderse como un objetivo en sí mismo, sino como un dato más que apoya que la estrategia de que el estudio genético en cascada es coste-efectiva, puesto que muchas de estas pruebas se realizan en muchos familiares en la vida real.

Razón incremental de coste-efectividad dominante

A modo de resumen, hemos visto cómo el aumento del rendimiento diagnóstico mejora la RICE y cómo éste aumenta con la selección de los casos índice que cumplen criterios diagnósticos. Hemos discutido también cómo afecta la bajada de precio del análisis genético de los casos índice, mejorando la RICE y qué variables familiares debemos evaluar para mejorar el rendimiento en términos de coste efectividad. Por último hemos revisado cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, pues en función de las pruebas del seguimiento puede variar de forma importante la RICE. Tras todo ello, nuestros resultados demuestran cómo con una selección cuidadosa de los casos índice, con el abaratamiento de los costes de secuenciación a corto plazo y con un seguimiento óptimo de los familiares en riesgo se consigue una RICE dominante con la incorporación del estudio genético en el diagnóstico familiar de la MA. Cualquier acción en salud que suponga un ahorro en el incremento de los costes va a ser coste-efectiva independientemente de la unidad de efectividad utilizada, salvo que se demuestre que el incremento en efectividad es también negativo (es decir, que se pierde efectividad con la acción en salud). Con los resultados de nuestro trabajo demostramos cómo se puede alcanzar una RICE dominante en la evaluación familiar con estudio genético en la MA. En nuestro conocimiento, esta afirmación no ha sido publicada en la literatura hasta la actualidad.

6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS ÍNDICE

6.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y RACIALES DE LOS CASOS ÍNDICE

Los 41 casos índice estudiados es la segunda serie más larga de MA con análisis genético reportada en nuestro país²⁵⁵. Las características demográficas en cuanto a sexo y edad muestran pacientes jóvenes, en la década

de los 40 años, mayoría varones, similar a otras series. Como es de esperar en España, el origen racial de los pacientes es caucásico, con tres excepciones: un paciente procedente del norte de África, un paciente chino y un paciente ecuatoriano. Esto también es así en series de pacientes más grandes y de países multirraciales como Francia, Estados Unidos y Holanda^{120,146}, lo que implica que más allá de la población migrante en general es una enfermedad que afecta a la raza caucásica, de forma menos frecuente a la población, oriental²⁵¹, del Norte de África y caribeña y de forma anecdótica a la población subsahariana o afroamericana.

En nuestra serie el caso índice de origen chino (paciente #56, familia #40) presenta un fenotipo de predominio izquierdo, con disfunción ventricular grave y criterios mayores de MA en las pruebas de imagen. En el análisis genético presenta heterocigosidad compuesta en el gen DSG2. Una de las variantes está descrita como mutación causal (DSG2, p.Phe531Cys) en población oriental^{118,251} y la otra (DSG2, p.Asp494Ala) está descrita en población japonesa como variante de significado incierto²⁵¹. En China la mayoría de las mutaciones en genes desmosómicos afectan a PKP2, seguido de DSG2 y DSC2 pero en muy baja frecuencia¹¹⁸. En qué medida la combinación de estas dos variantes puede justificar la severidad del fenotipo no es conocida porque no se han reportado en combinación hasta la fecha, pero sí que es frecuente encontrar afectación izquierda más grave que en otras formas de MA en los portadores de mutaciones en DSG2^{63,120} y es también más frecuente esta afectación izquierda severa en los pacientes con mutaciones múltiples¹²², por lo que la combinación de ambas circunstancias podría fácilmente potenciarse, a pesar del significado clínico incierto de la segunda variante.

El caso índice de origen magrebí (paciente #44, familia #34) presenta una mutación radical en DSP no descrita hasta la fecha, con muy pocos pacientes de origen africano en los estudios¹²⁰. El fenotipo de este paciente es severo con arritmias ventriculares mal toleradas, afectación biventricular con disfunción severa derecha y ligera izquierda. También es frecuente que las mutaciones radicales en DSP se asocien a fenotipos graves con mayor riesgo de muerte súbita²⁶⁹

Por último, el caso índice de raza india americana, procedente de Ecuador, (paciente #48, familia #8) presenta un estudio genético sin identificación de mutación causal y no se ha encontrado ningún familiar con

enfermedad. Como peculiaridad de fenotipo, a los 58 años debutó con síncope secundario a trastorno de conducción, con un ECG de 12 derivaciones diagnóstico (presencia de onda épsilon y ondas T invertidas en precordiales derechas sin bloqueo de rama derecha)²⁷⁰. Hubo dudas en la indicación de DAI por ausencia de evidencia de criterios de alto riesgo, ya que el síncope parecía en clara relación con el trastorno de la conducción. Finalmente, ante la necesidad de un dispositivo y disfunción ventricular derecha importante (FEVD =31%) se implantó un desfibrilador con necesidad de ingreso a los 30 días por descargas apropiadas y evidencia de múltiples TVS que necesitaron terapias antitaquicardia y un choque. Se realizó estudio electrofisiológico, ablación de sustrato y se añadió amiodarona al tratamiento betabloqueante con buena evolución.

6.2.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de nuestros pacientes fue una muerte súbita en el 17% (7 pacientes de los cuales 3 fue abortada) y en el 22% (9 pacientes) ocurrió una arritmia ventricular sostenida. En las primeras series descritas prácticamente todos los pacientes se presentaban con arritmias ventriculares^{37,271} puesto que el diagnóstico solía provenir del estudio de taquicardias ventriculares. El porcentaje en nuestra serie de arritmias ventriculares como primera manifestación es menor del descrito (75% en la serie de Zurich²⁷², 83% en la holandesa²⁰², 40% en la estadounidense²⁷³), si bien el número de casos índice con historia de arritmias ventriculares clínicas llega al 47% (18 pacientes, sin contar las muertes súbitas). Se podría pensar que este bajo porcentaje se debe a la presencia de un número importante de casos índice que no tienen diagnóstico definitivo, pero cuando se comparan las arritmias ventriculares clínicas en ambos grupos el porcentaje es similar (ver **Tabla 5.4**). La presentación de un 27% asintomático (11 pacientes) implica que uno de cada tres casos estudiados se han sospechado por alteraciones en pruebas complementarias de despistaje poblacional. Estas cifras son similares a la serie italiana de Pinamonti et al.²⁷⁴ con el 27% asintomáticos, no lejos de las cifras del registro Norteamericano de Dalal et al publicado en 2005 que reporta un 22% pero muy lejos del 5-10% reportado en el resto de trabajos^{120,146,202,272}. La razón puede radicar en la accesibilidad al sistema de salud en nuestro país,

con una sanidad gratuita y universal primaria y especializada, mucho más accesible que en la mayoría de los sistemas sanitarios del mundo²⁷⁵.

Respecto a la muerte súbita en particular, fue después de la descripción de las primeras series de pacientes con arritmias ventriculares cuando los grupos italianos (liderados principalmente por anatomopatólogos con amplia experiencia en necropsias) relacionaron esta enfermedad con la muerte súbita en gente joven⁵³ y deportistas²⁷⁶. En los grandes registros, la muerte es una manifestación primaria de la enfermedad pero en un porcentaje en torno al 10-20% de los casos, similar a lo descrito en nuestra serie^{142,202,272}.

6.2.3. FENOTIPO DE LOS CASOS ÍNDICE

La mayoría de los casos índice estudiados presentaban afectación izquierda (Biventricular o MAVID el 42%, afectación izquierda predominante o MAVI el 12% y el 46% afectación derecha sin evidencia de afectación izquierda o MAVD). Desde 1986 en que se describió la afectación del ventrículo izquierdo en estos pacientes²⁷⁷ las técnicas diagnósticas por imagen han evolucionado mucho, fundamentalmente gracias a la incorporación de la RM a la práctica clínica habitual y a la valoración del RTG. Esto ha permitido un diagnóstico cada vez más frecuente de afectación izquierda en pacientes con MA con afectación derecha clásica, y también la definición de la afectación izquierda predominante¹²⁴. La frecuencia con que se describe la afectación izquierda es muy variable en la literatura. En una serie española, de los tres hospitales principales de Valencia, a partir de pacientes valorados con RM cardiaca, se objetivó realce tardío de gadolinio izquierdo en más del 95% de los casos con MA estudiados y en la mayoría era el único signo de afectación izquierda (sólo 3 presentaban dilatación de VI y ninguno afectación predominante izquierda)¹²⁵. En la serie suiza de Zurich, el 42% de los pacientes presentaban anomalías en el ventrículo izquierdo²⁷² y justo el doble, se describía en la serie de Londres con el 84% de enfermos con afectación izquierda¹¹⁵. En general es común encontrar evidencia de afectación del VI asociada a MA derecha clásica. Debido a la sensibilidad y especificidad buscada en los criterios diagnósticos revisados de 2010, es difícil saber exactamente la prevalencia de MA con afectación predominante izquierda, ya que en la mayoría de estudios y registros estos pacientes no se incluyen por no

cumplir CDR (del documento de 1994¹⁶⁶ o 2010¹⁶⁹). La serie más importante, del grupo de Londres, consiguió definir los criterios diagnósticos de afectación predominante izquierda, pero no hemos encontrado en la literatura ninguna serie de control que valide la especificidad y sensibilidad de estos criterios. En nuestra serie, basándonos en una selección más amplia no restringida a los CDR, encontramos un 12% de casos índice con MA predominantemente izquierda, siendo éste el primer dato sobre la proporción de pacientes con afectación predominante izquierda dentro de una serie de MA. En estos casos puede surgir la duda de si realmente se trata de una MA o puede ser algún tipo de MD, pero como se discute más adelante, no hemos encontrado mutaciones patogénicas en este subgrupo de pacientes que hagan sospechar esta hipótesis.

La evidencia de afectación izquierda se ha tratado clásicamente como un factor de riesgo para muerte súbita³ y se utiliza a la hora de la valoración pronóstica y de plantear el implante de un DAI¹³. Debido al escaso número de pacientes en nuestra serie, el fenotipo con afectación izquierda (MAVI o MAVID) no se asoció a más eventos arrítmicos ni historia de muerte súbita familiar. Tampoco estos pacientes portaban DAI con más frecuencia. Cuando se compararon las características clínicas de los casos con MA izquierda predominante y el resto de los casos con afectación derecha, no hubo tampoco diferencias significativas. La miocardiopatía arritmogénica predominante izquierda sigue siendo una entidad difícil de definir y de comparar con los pacientes con afectación más clásica que involucra al ventrículo derecho de forma predominante y que, como ya se ha mencionado antes, parece que tiene también un espectro genético distinto.

6.3. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS ÍNDICE

Uno de los primeros resultados que llama la atención cuando se revisa el resultado del estudio genético es la gran cantidad de variantes no descritas y la gran heterogeneidad del resultado, con una única mutación repetida en 2 familias. Es posible que esto sea debido a la ausencia de grandes series

españolas que hayan descrito el espectro genético de la enfermedad en nuestro país y a la procedencia variada de la población de nuestro centro por la migración interna a nivel nacional de todos los territorios hacia la capital.

La mayoría de las mutaciones conocidas en relación a la MA son de tipo radical, cambios que alteran severamente la conformación de la proteína^{121,202}. En nuestra serie se confirma este hecho con un porcentaje del 79% de mutaciones radicales (15 de las 19 halladas). Cabe destacar el número de mutaciones radicales encontradas en el gen DSP ya que este tipo de mutaciones generan proteínas truncadas y no se encuentran en voluntarios sanos, lo cual reafirma su definición de patogénica cuando se encuentran²⁶⁹.

Además se han hallado 13 variantes de significado incierto. Entre ellas encontramos 7 no descritas previamente y todas ellas menos una son de tipo mutaciones puntuales. Debido a la ausencia de cosegregación demostrada por el pequeño número de familiares estudiados, es muy complicado asegurar que una variante puntual no descrita o descrita en baja frecuencia, es la causa de una enfermedad familiar. El estudio y seguimiento de estas familias puede hacer que lo que ahora son variables de significado incierto cobren significado patogénico a medida que se demuestre cosegregación o a medida que el conocimiento sobre la genética de esta enfermedad avanza. El registro de estas variantes y la aparición de grandes registros que incluyen información genética²⁷⁸ en los que nuestro centro participa, podrá en pocos años dar respuesta a muchas de estas variantes de significado incierto, no sólo en la miocardiopatía arritmogénica sino en otras miocardiopatías.

La proporción de mutaciones en los genes relacionados con la MA es similar a algunas series más cortas y antiguas⁴⁶ pero claramente distinta a la serie más larga, recientemente publicada, multicéntrica e internacional que presenta un porcentaje predominante de mutaciones en PKP2 con escasa representación de DSP y DSG¹⁴⁶. Las diferencias en la proporción de los genes desmosómicos hallados en las series según su distribución geográfica es marcada. En la serie francesa hay la mayor proporción de mutaciones en DSG2¹²⁰ mientras que en la de Londres el gen predominantemente afectado es DSP¹¹⁵; En el grupo holandés PKP2 es el gen predominantemente afectado, con proporciones superiores a registros de otras partes del mundo²⁰². En los Países Bajos se han descrito varias mutaciones fundadoras en PKP2²⁰⁴ pero también, más recientemente, en el gen del fosfolambán¹⁴⁰ (PLN) mientras que

en Newfoundland, Canadá, el gen TMEM43 es el responsable de casos de MA con especial mal pronóstico arrítmico y de insuficiencia cardíaca⁷⁵. En España encontramos casos aislados o pequeñas series, pero no hay a fecha de hoy un registro común y la mayoría de las mutaciones se encuentran en bases de datos privadas y no están reportadas en la bibliografía. Esto no permite comparar los resultados de nuestro trabajo con series previas pero debido a la población genéticamente heterogénea de Madrid y a la derivación de pacientes a través del sistema CSUR, consideramos que nuestra serie podría representar adecuadamente la base genética de la MA en la población Española. De forma global podríamos decir que la MA en nuestro país está causada en primer lugar por mutaciones en PKP2 (9 de 19), más de la mitad ya descritas (5 de las 9 halladas), seguido por un importante número de mutaciones radicales en DSP (7 de 19). Finalmente encontramos una pequeña representación de mutaciones en DSG2. No es frecuente encontrar mutaciones en DSC2, únicamente hemos hallado alguna VSI, así como en JUP. Análisis futuros deben explorar la prevalencia real de genes emergentes como el PLN (únicamente secuenciado en las muestras con NGS realizadas a partir de 2015), que típicamente produce formas con importante afectación izquierda. En algunos trabajos es sorprendente la prevalencia de mutaciones causales en este gen entre los enfermos con MA y análisis genético negativo inicial, que llega a alcanzar el 30% de estos pacientes¹³⁸.

En toda nuestra serie, heterogénea respecto al fenotipo de los pacientes con MA por incluir miocardiopatía con afectación izquierda, cabría la posibilidad de pensar que estas miocardiopatías realmente no son variantes de MA. El rendimiento del análisis genético baja en este subgrupo pero no hemos encontrado mutaciones patogénicas relacionadas con otras miocardiopatías. La única mutación potencialmente causal de MD (la titina truncada p.Asp14431dup) estaba presente en heterocigosis con una mutación desmosómica claramente causal (PKP2, p.Ser329ArgfsTer23) en una paciente con MA clásica de afectación derecha (#39, familia #33). Creemos que esto pone de manifiesto que probablemente haya otros genes, actualmente no conocidos, implicados en la aparición de miocardiopatía arritmogénica izquierda, más que el hecho de que la muestra heterogénea sea reflejo de una mala selección de los pacientes y se hayan incluido pacientes con otras miocardiopatías.

6.3.1. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO GENÉTICO Y SUS VARIABLES PREDICTORAS

Rendimiento diagnóstico del estudio genético

Cuando comparamos el rendimiento diagnóstico del análisis genético en nuestra población destaca la similitud con el descrito en la literatura^{114,120,205,207} si bien los principales documentos de consenso y publicaciones describen un umbral ligeramente superior (50-60%)¹¹⁴. Como se ha expuesto en los párrafos anteriores este es uno de los parámetros determinantes para inclinar la balanza hacia el beneficio en los análisis económicos realizados respecto al diagnóstico genético, puesto que de cada caso índice con una mutación aumenta exponencialmente el número de familiares estudiados y potencialmente beneficiados. Además, realizando la comparación entre la rentabilidad diagnóstica del análisis genético en los probandos con diagnóstico definitivo frente a los que no, la rentabilidad aumenta hasta el 61%, cifra muy aproximada a las series con más rentabilidad descritas en la literatura^{120,146}. Detrás de este dato subyace un mensaje que debe ser bien interpretado: la utilización del diagnóstico genético molecular con fines diagnósticos para esclarecer casos límite en los que haya dudas en el diagnóstico definitivo puede comprometer la verdadera utilidad del diagnóstico genético familiar en términos de coste-eficacia. Sin embargo, a favor de la utilidad en términos clínicos y de investigación, hemos encontrado mutaciones causales con relevancia clínica en el grupo de pacientes que no cumplían criterios diagnósticos revisados, en los que el rendimiento del diagnóstico genético no es nulo. En el análisis realizado por Den Hann en 2009²⁷³ sobre una cohorte de 100 pacientes norteamericanos, se incluyó en el estudio clínico y genético a pacientes con MA sospechada, pero que no cumplían criterios diagnósticos de MA (en aquel momento los criterios aceptados eran los de McKenna de 1994, con menos sensibilidad y especificidad). El umbral diagnóstico de mutación al realizar la secuenciación de los 5 genes desmosómicos principales era del 28%, muy similar al encontrado en nuestra serie en el subgrupo sin diagnóstico definitivo de enfermedad (23%), pese a que no habían incluido pacientes con disfunción ventricular izquierda ni afectación izquierda predominante (que debido al sesgo de selección, son una

importante proporción de los que no tienen diagnóstico definitivo en nuestra serie).

Cuando reparamos en las tres mutaciones encontradas entre los 13 casos índice que no tenían diagnóstico definitivo encontramos una gran deleción exónica de DSP en un paciente con fenotipo izquierdo aislado (paciente #55), una inserción de un residuo de Guanina en la posición 776 de PKP2 (paciente #14) y una mutación en DSG2 tipo mutación puntual (missense) encontrada en un paciente chino (#56) con dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo pero con historia arritmogénica importante y afectación de ventrículo derecho, sugerente de miocardiopatía arritmogénica, aunque sin criterios diagnósticos absolutos. Sólo esta última se había descrito previamente y las otras dos no descritas dan lugar a proteínas truncadas. En el estudio familiar no se pudo confirmar cosegregación por no haber otros familiares afectados.

Por tanto, el mensaje de realizar el diagnóstico molecular en casos índice que no tengan un diagnóstico confirmado no se puede recomendar desde un punto de vista de coste-efectividad como ya hemos apuntado, pero se puede defender en casos sugerentes de MA izquierda, dentro de programas con experiencia y específicos en cardiopatías familiares. Así, la investigación en este campo puede ayudar a esclarecer si estos fenotipos sugerentes de MA, pero que no se adaptan a los criterios diagnósticos revisados principalmente por una afectación predominante izquierda y que no tienen confirmación anatomopatológica, son realmente parte del espectro de la enfermedad producidas por mutaciones en otros genes, son fenocopias con una base fisiopatológica y genética distinta o son incluso otra entidad aún por definir.

Variables predictoras de mutación causal

Hay pocos trabajos que evalúen los parámetros clínicos que predicen el hallazgo de una mutación en el diagnóstico genético de pacientes con MA. En nuestro trabajo hemos encontrado diferentes variables que ayudan a predecir la presencia de mutación, casi todas en relación con los CDR de tal forma que las formas más evidentes de enfermedad con expresión obvia en forma de criterios mayores, nos predice de forma clara la presencia de mutación causal con una probabilidad que va desde el 18% sin criterios mayores hasta el 75% con tres criterios mayores (ver **Figura 5.7**). En la serie francesa publicada por Fressart

et al. en 2010¹²⁰ también la afectación difusa del VD y las ondas T negativas en precordiales derechas se asocian con la identificación de una mutación causal. Los criterios mayores presentes en el ECG, entre los que se encuentran las ondas T invertidas en precordiales derechas, tienen una sensibilidad del 74% y un VPN del 69% para el diagnóstico de mutación causal en nuestro trabajo. Además, Fressart y cols. encuentran una asociación significativa con la edad joven de presentación, la presencia de síntomas y la disfunción ventricular izquierda (< 45%), que no hemos hallado en nuestro trabajo, probablemente debido por un lado al menor tamaño muestral en nuestra serie y por otro a la definición de afectación izquierda, que se correspondía con la presencia de disfunción ventricular en el artículo de Fressart et al. pero que nosotros ampliamos con el RTG encontrado en la RM haciéndolo probablemente menos específico de severidad. De forma similar al trabajo mencionado y a otros^{273,279}, el antecedente familiar de MA no predice la presencia de mutación en nuestro trabajo, aunque este hecho sí ha sido reportado en portadores de PKP2 por el grupo holandés²⁰⁴.

En la MH, la historia familiar, la severidad del fenotipo y la presencia de muerte súbita en la familia se asocian en diferentes trabajos a una mayor probabilidad de encontrar una mutación sarcomérica responsable de la enfermedad^{280,281} y permiten identificar un subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar especialmente del diagnóstico en cascada y del conejo genético para obtener una mayor rentabilidad en términos de coste-efectividad. En la MA en la que está menos definida esta rentabilidad de coste-efectividad es todavía más importante saber en qué pacientes tenemos alta probabilidad de encontrar una mutación causal, que nos permita continuar el diagnóstico en cascada para la identificación y tratamiento precoz de los portadores y para evitar las revisiones innecesarias a los no portadores. Por tanto el hallazgo de variables fácilmente identificables desde el punto de vista clínico que se asocian con la presencia de mutación tiene una importante aplicación clínica, útil de cara a optimizar unos recursos limitados. Hay que remarcar que dentro de las pruebas diagnósticas, la imagen predice mejor la presencia de mutaciones causales que otros criterios mayores identificados en el ECG o por la historia clínica (antecedente familiar o arritmias). Derivado de ello, la ausencia de alteraciones morfofuncionales del ventrículo derecho es un potente predictor de encontrar un resultado genético no concluyente en el 77% de los

pacientes. Además cuanto más claro sea el fenotipo, o lo que es lo mismo, más criterios mayores se cumplan, más probabilidad de encontrar una mutación familiar.

En general no se recomienda la realización de estudio genético en pacientes con criterios menores de la enfermedad²⁸². Nuestros hallazgos apoyan todavía más la indicación del estudio genético en los casos claros de enfermedad y no utilizarlo para intentar una confirmación diagnóstica, sobre todo visto desde el punto de vista del coste-efectividad. Sin embargo, y como ya hemos discutido, algunos resultados genéticos muy relevantes en los pacientes que no tenían diagnóstico definitivo pero que se les había catalogado de MA por criterios no presentes en los CDR, mantienen la puerta abierta a la realización del diagnóstico genético en estos pacientes, valorando e individualizando las características del caso índice y de su familia, que como ya hemos visto pueden determinar una RICE más favorable en aquellas con muchos pacientes jóvenes. También, con intención investigadora en centros con alta experiencia se puede justificar la realización de estos estudios genéticos, sobre todo con el desarrollo de las nuevas técnicas de secuenciación y la llegada de la secuenciación del exoma completo, que permitirán mejorar los resultados de este tipo de investigaciones al ampliar el espectro estudiado de genes a precios más competitivos.

6.3.2. MUTACIONES CAUSALES DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

El abordaje restrictivo para considerar las variantes genéticas no descritas como patogénicas es un punto muy importante y remarcado en la literatura^{113,207} puesto que la especificidad del diagnóstico genético tiene que ser muy alta para poder descartar los seguimientos de familiares jóvenes con la seguridad de que no puedan estar afectados por la enfermedad en un futuro, con consecuencias en algún caso incluso graves. La penetrancia incompleta y la expresividad variable típica de estas patologías hace de la interpretación del resultado genético la piedra angular del éxito del diagnóstico genético y debe por tanto realizarse siempre en centros especializados²⁸³. Así, múltiples estudios ponen de manifiesto que alteraciones genéticas no sinónimas que dan lugar a cambios de aminoácido simples y que no se conocen, pueden aparecer

en voluntarios sanos en baja frecuencia sin llegar a saber si se trata de un espectro subclínico de la enfermedad o verdadera variabilidad genética^{110,111,113}.

Entre las 17 mutaciones encontradas en nuestra serie, 9 (53%) nunca se habían descrito. La descripción de nuevas mutaciones en los registros de MA no siempre se especifica y en algunas de las principales series^{120,273} reportan que entre el 25% y el 70% de todas las mutaciones patogénicas no se han descrito previamente. Se sabe también que hay una importante variabilidad geográfica en la distribución de las mutaciones en PKP2¹¹⁶ y se han descrito múltiples mutaciones fundadoras en Holanda¹⁴⁰, Canadá⁷⁵ o en la isla griega de Naxos⁵⁷ que dio nombre a la enfermedad que originalmente centró las miradas de la patogénia en el desmosoma. El hecho de que más de la mitad de las mutaciones encontradas no se hayan descrito en la literatura va a favor de que el espectro genético en nuestro país puede tener peculiaridades propias y grandes registros son necesarios para describirlo de forma rigurosa y poder sacar conclusiones más sólidas de la relación genotipo-fenotipo.

Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de las mutaciones encontradas en los registros y estudios genéticos son mutaciones radicales. En nuestro trabajo representan el 71% (12 de 19) lo cual también está en sintonía con lo descrito en la literatura¹⁴⁶.

Hemos encontrado que el gen más frecuentemente afectado es PKP2 (47%), acorde con lo conocido hasta ahora de la enfermedad, siendo este gen en el que más mutaciones causales se han descrito¹²¹. La proporción de mutaciones presentes en DSP es elevada cuando se compara con las grandes series holandesa y americana^{146,202,273}, pero es una proporción similar a lo descrito en otros países como Reino Unido, Suiza, Francia o Japón^{46,120,251,272}. No hemos podido encontrar en la literatura una razón que explique la diferente proporción en la afectación de los genes desmosómicos entre la serie estadounidense-holandesa y el resto, pero parece que en España, las pocas referencias bibliográficas sobre genética de la MA apuntan a una importante proporción de mutaciones en DSP en relación a las mutaciones en PKP2, lo cual se asocia a mayor disfunción ventricular izquierda, patrón de afectación predominante izquierda y a un peor pronóstico arrítmico y de insuficiencia cardíaca^{125,129}. Por tanto, con los resultados que arroja nuestro trabajo, podríamos decir que en España, pese a que el gen mayoritario sigue siendo

PKP2 hay una proporción elevada de mutaciones en DSP y DSG2 que confiere a nuestra población un perfil de riesgo pronóstico posiblemente más grave. La toma de decisiones terapéuticas en función del genotipo aún no tiene suficiente solidez, pero ya hay trabajos que apuntan que los pacientes con hallazgo de mutaciones radicales en DSP podrían beneficiarse de un desfibrilador de forma precoz²⁶⁹, en consonancia con lo mencionado.

No hemos encontrado ninguna mutación en la placoglobina (JUP), cuya afectación parece sobre todo restringida a la enfermedad recesiva de Naxos⁵⁷ y a casos esporádicos^{61,273}.

Mutaciones múltiples

La presencia de heterocigotos dobles y compuestos representa el 40% de los casos índice en nuestro trabajo, el 20% (6 casos) si contamos únicamente los portadores de mutación causal, algo más si contamos los dos casos que tienen múltiples VSI en genes relacionados con MA. Esta proporción es ligeramente superior a lo descrito habitualmente en otros trabajos, que suele variar entre el 2 y el 15%. Sin embargo en nuestro trabajo no hemos apreciado el espectro clínico más grave reportado en este subgrupo de pacientes, ni en cuanto a severidad de fenotipo ni en cuanto a presentación clínica o eventos^{6,46,112,120,122,202}. Llama la atención la edad al diagnóstico de los casos con mutaciones múltiples, que es mayor que la de los casos con mutación simple (58 vs 38 años). Este hecho puede que justifique la tendencia a mayor presentación de fibrilación auricular en este grupo, aunque no alcanzaba significación estadística. Y también, esta edad mayor, puede explicar que estemos viendo un sesgo de selección de los pacientes con mutaciones múltiples con mejor pronóstico, ya que en una cohorte pequeña (20 casos con mutación) temporalmente corta, podría ocurrir que los pacientes históricos con mutaciones múltiples y fenotipo más grave hubieran fallecido y por tanto sólo hemos incluido en nuestro estudio los supervivientes, con fenotipo menos grave que llegan a edades superiores.

Mutaciones radicales

En el análisis separado de los pacientes con mutaciones radicales en PKP2 y DSP (sólo hay una familia con mutación radical en DSG2) no hubo diferencias al comparar los pacientes con truncamientos en PKP2 o DSP con el

resto. Sin embargo, cuando comparamos las diferencias entre los pacientes con PKP2 truncadas y DSP truncadas observamos que las diferencias en cuanto a la afectación izquierda y disfunción ventricular, carga arrítmica, presentación como muerte súbita se inclinaban hacia los portadores de mutaciones radicales en DSP, acorde a lo descrito y que como hemos mencionado previamente, confiere a esta población un matiz especial a la hora de la estratificación pronóstica¹²⁶. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que las familias con mutaciones radicales en DSP presentan un fenotipo grave en cuanto a arritmias letales o graves y una elevada afectación y disfunción ventricular izquierda y ha llamado la atención sobre la necesidad de criterios diagnósticos ampliados para poder diagnosticar con más precisión a estos pacientes, que en ocasiones no cumplen criterios diagnósticos habituales^{284,285}. Una de las principales conclusiones de este trabajo ha sido la comunicación por primera vez de tres familias con grandes deleciones exónicas en DSP, dos de ellas compartiendo la misma mutación. Dos casos índice y sus familiares estudiados están incluidos en esta tesis doctoral y presentan grandes deleciones en DSP (familia 7, DSP del ex21-23 y familia 6, DSP del ex9-24) Hasta la fecha no se han reportado grandes deleciones en DSP causales de MA. En los tres casos se trata de casos índice con MA de predominio izquierdo o con marcada afectación del ventrículo izquierdo. Roberts et al. reportaron en 2013 deleciones genómicas que afectaban a PKP2 y remarcan en su discusión la necesidad de incorporar de forma rutinaria en la MA técnicas de diagnóstico genético diferentes a la secuenciación que puede no detectar estas grandes deleciones²⁰³. El hallazgo de este mismo tipo de deleciones genómicas en DSP amplía la recomendación con la que concluyen los autores de realizar técnicas de hibridación de forma rutinaria en la MA para evitar los falsos negativos de la secuenciación y podría justificar un número importante de casos con evidencia de afectación familiar y análisis genético sin mutación, sin buscar la causa en nuevos genes hasta ahora no involucrados en la enfermedad. También en este punto es importante destacar que el avance técnico en la secuenciación masiva NGS y en los análisis bioinformáticos permite identificar señales sugestivas de grandes reordenaciones genéticas²⁸⁶.

6.3.3. VARIANTES GENÉTICAS NO RELACIONADAS CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

Debido a la utilización de NGS para el análisis genético se han reportado un número importante de variantes en genes no relacionados directamente con la enfermedad.

Es interesante el gran número de variantes halladas en TTN y la gran cantidad de pacientes que presentan al menos 1 variante en este gen. La titina es la proteína más larga del organismo y por tanto no ha podido secuenciarse de forma rutinaria hasta el avance reciente de las técnicas de secuenciación. Por tanto la posibilidad de encontrar cambios puntuales en la pauta de lectura que den lugar a un cambio simple de un aminoácido sin consecuencias funcionales para la proteína es muy alta y la posibilidad de que estén descritos o haya información clínica de ellas muy remota. Forma parte de la estructura de la sarcómera y se la ha relacionado con la MH, con la MNC y sobre todo con la MD. En el estudio de Herman et al.²⁸⁷ quedó patente tras estudiar la prevalencia de mutaciones en TTN en un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada y compararlo con un grupo de pacientes con MH y un grupo de pacientes control que no había diferencias en la presencia de una o varias mutaciones missense entre estos tres grupos, pero que de forma significativa había un mayor número de mutaciones no-missense (que dan lugar a una proteína truncada) en el grupo de MD. La interpretación de este "ruido genético" actualmente no es posible y la evolución de la tecnología y el conocimiento en el campo de la genética asegurarán avances futuros a este respecto, pasando a interpretar patrones genéticos más que genes aislados.

En nuestra serie, con la limitación de tener un escaso número de casos índice, la presencia de variantes missense en la TTN es frecuente (30%) y sólo se ha encontrado una variante tipo inserción de un codón GAT en el residuo 4291_4293 que da lugar a un duplete de aspartato en la posición 14431, lo cual prevé un cambio conformacional de la proteína . Se trata de un caso índice con especial morbilidad arrítmica, de debut en la juventud temprana y con afectación funcional por disnea de esfuerzo. Este caso porta también una mutación causal en PKP2 tipo delección ya descrita y presenta un fenotipo clásico de MA con afectación exclusiva de ventrículo derecho. La relación de

la TTN con la MA es posible puesto que el gen está muy próximo al locus descrito en la MA 2q32 y porque la titina se ancla a los discos de unión intercelular, atravesando la sarcómera de un extremo a otro para dar estabilidad a la célula. Comienza a haber evidencia de familias portadoras de mutaciones en regiones concretas de la titina que cosegregan con la enfermedad, con un fenotipo especialmente maligno tanto en términos de muerte súbita como de evolución hacia IC avanzada que conlleve la muerte o el trasplante⁷⁷. En este trabajo 3 de los 7 casos índice tenían afectación del ventrículo izquierdo.

6.4. ESTUDIO FAMILIAR

Como ya hemos mencionado previamente en este capítulo (ver *Análisis de sensibilidad de la RICE en modelos probabilísticos*), hemos observado que en las familias con mutación hay más familiares que en las familias sin mutación identificada para el mismo número de casos índice. Si se revisa el diagrama de pacientes (**Figura 5.8**) se puede observar que en el brazo de casos índice sin mutación el ratio familiar estudiado/paciente es 2:1 y en el brazo de casos con mutación causal es de 3:1. Esto podría hacer pensar en un efecto "llamada" de la presencia de mutación que permita estudiar a más familiares por cada caso índice en familias con mutación que sin mutación. Si revisamos los resultados del estudio familiar comparando en las familias con y sin mutación (ver **Tabla 5.11**) se observa que el número de familiares en riesgo y de familiares estudiados es mayor entre estas familias. Sin embargo, no hay diferencias significativas en el porcentaje de familiares en riesgo estudiados por cada caso índice. Probablemente esto se pueda justificar porque la presencia de una mutación y el estudio en cascada familiar genera más familiares en riesgo que el estudio clínico, puesto que cada portador sin fenotipo de la mutación causal genera un número de familiares en riesgo que supera a los familiares de primer grado, ya que cada portador sin fenotipo genera a su vez familiares en riesgo que no generaría si no conociéramos su información genética. Por tanto, acorde a lo publicado en la literatura, no hay un efecto "llamada" de la mutación familiar para que se estudie más fácilmente a los familiares. En un estudio publicado sobre la prevalencia de estudio familiar en cardiopatía hipertrófica y dilatada²⁸⁸ se concluye que el número de

familiares estudiados es independiente del diagnóstico genético o de la presencia de muerte súbita en la familia, dos hechos que a priori pueden parecer importantes a la hora de motivar a una familia a estudiarse. Esta última fue la única variable que rozaba la significación a la hora de predecir qué factores influyen en la aceptación de estudio familiar, pero como digo, sin alcanzar significación estadística ($p=0,09$). Ninguna variable predijo mayor realización de análisis genético entre los familiares. Por otro lado, en publicaciones anteriores, se había descrito que el acceso al consejo genético en los familiares en riesgo de enfermos con MH se consigue en un 40% aproximadamente²⁸⁹, lo cual es bastante concordante con el porcentaje de familiares que se han estudiado en nuestras familias (45,3%).

Estudio de familiares en edad infantil o pediátrica

En nuestro trabajo 21 familiares estudiados (19%) se encontraban en edad pediátrica (menos de 16 años) en el momento de la primera valoración. Por ello, la controversia sobre la realización de estudio genético en niños menores de edad está presente en nuestro trabajo. La MA puede manifestarse por primera vez como una muerte súbita y este hecho es más frecuente en pacientes jóvenes durante la pubertad y juventud⁴⁶. Además hay un efecto claro del ejercicio físico como potencial desencadenante de arritmias, muerte súbita y desarrollo de la enfermedad, por lo que el conocimiento del estatus genético en los niños de familias con miocardiopatía arritmogénica parece aconsejable, al menos tiene una justificación mayor que en otras miocardiopatías de inicio más evidente y en las que los cambios morfológicos preceden a la aparición de arritmias además de que si no hay fenotipo severo no suele haber datos de riesgo en la estratificación pronóstica (como ejemplo la miocardiopatía hipertrófica)²⁴⁰. Sin embargo, en canalopatías hay menos controversia sobre el estudio genético infantil, puesto que las pruebas diagnósticas pueden ser impracticables, asociar importantes riesgos o ser de difícil interpretación en niños pequeños, por lo que la identificación de una mutación facilita el diagnóstico, el tratamiento y la estratificación pronóstica.

Esta cuestión está bien representada en nuestro trabajo por la familia 22²⁹⁰. Se trata de una familia en la que el caso índice y su hermano presentan un fenotipo muy severo con una clínica sincopal de debut, grave disfunción ventricular derecha (incluido un trombo apical en ambos casos) y afectación

del ventrículo izquierdo. A ambos pacientes se les implantó un DAI. El padre, un tío y una tía son portadores de una mutación causal de enfermedad en el gen PKP2. Su primo, cuya madre portadora no presenta fenotipo, fue visto por primera vez en consulta de cardiopatías familiares del Hospital Infantil Gregorio marañón cuando tenía 8 años de edad, como parte del estudio familiar. Asintomático y sin afectación fenotípica se realizó estudio genético que le diagnosticó como portador de la mutación familiar, sin duda causal (mutación radical y descrita en la literatura que cosegrega con la enfermedad en la familia). El debut clínico con síncope en relación a esfuerzo físico a los 10 años de edad es atípico por su precocidad y por tener un estudio de fenotipo rigurosamente normal. A raíz del síncope, se realizó un estudio electrofisiológico que demostró un mapa de voltaje muy patológico del ventrículo derecho con potenciales fraccionados que confirmaban una traicionera fase oculta²⁰⁹ de la enfermedad muy inquietante, pero afortunadamente infrecuente. La decisión del implante de DAI en el paciente fue difícil por su edad y dudas pronósticas¹⁰ y se tomó en sesión multidisciplinar tras una discusión pormenorizada del caso y tras informar debidamente de los riesgos y beneficios del procedimiento al paciente y a sus padres. Este caso ilustra la importancia del estudio familiar, evidencia la importancia del abordaje en centros con experiencia para el diagnóstico de casos límite, pone sobre la mesa el debate sobre la indicación del estudio genético en niños y realza la importancia de las decisiones colegiadas y multidisciplinarias (el tan mencionado ahora "Heart Team") también necesario en las miocardiopatías²⁹¹.

El diagnóstico genético en niños puede utilizarse como cribado de enfermedades a nivel poblacional o con fines diagnósticos de alguna enfermedad concreta cuyo diagnóstico suponga ofrecer un tratamiento útil a corto plazo. Entre los riesgos que supone está la reacción de los facultativos responsables del niño y de sus padres ante el resultado, ya que puede conllevar tratamientos o medidas preventivas exageradas o no demostradas que entrañen algún tipo de perjuicio para el menor sin evidencia de un claro beneficio²⁹². En el caso de la MA el cribado genético familiar permite identificar individuos sanos que potencialmente puedan desarrollar la enfermedad pero que no están enfermos y que quizá nunca lleguen a desarrollarla. No obstante, la presencia de mutación causal se ha asociado con un desarrollo más precoz de la

enfermedad¹²⁰, lo cual iría a favor de genotipar desde edades infantiles, antes de la adolescencia. Igualmente y por desgracia, en algunos casos como en el de la familia descrita, la enfermedad puede ser muy difícil de diagnosticar y la identificación de un portador de mutación causal debe conllevar la reducción de la práctica deportiva y realizar un seguimiento incluso desde la infancia, antes de la aparición de síntomas¹⁶³. En qué medida las consecuencias de estas acciones repercuten sobre el desarrollo de los niños no se conoce en la actualidad. Sabemos, que el conocimiento del diagnóstico genético no influye de forma negativa en la calidad de vida de los familiares portadores de mutación²⁹³ pero no hay trabajos que hayan evaluado esto de forma específica en niños y en sus padres. Por tanto el debate sigue abierto, pero casos como este apoyan la realización del diagnóstico genético desde la infancia, siempre en el seno de un centro con experiencia que asegure un correcto manejo de la información sobre el diagnóstico genético y sus implicaciones, para evitar los riesgos mencionados y aprovechar los beneficios desde el punto de vista del diagnóstico precoz y de la prevención del desarrollo de la enfermedad^{165,294}. Esto sin perder de vista el aspecto de la evaluación económica, más favorable como hemos demostrado con nuestros resultados en familias con individuos pediátricos, que presentan mejor relación coste-efectividad. Es lógico pensar por tanto, que a nivel poblacional al 50% de los niños estudiados el mensaje ofrecido tras la realización del diagnóstico genético será de ausencia de mutación y permitirá evitar seguimientos largos y estudios innecesarios en un número global muy alto de pacientes.

6.5. LIMITACIONES

Somos conscientes del pequeño número de casos índice de este trabajo que limita las conclusiones derivadas de los análisis de predictores de mutación causal y de predictores de RICE favorable familiar. Además, a pesar de que los pacientes se recogieron de forma consecutiva, los datos han sido recogidos de forma retrospectiva y no todos los individuos se han estudiado de forma homogénea, dificultando las conclusiones extraídas a la hora de evaluar los resultados de las pruebas diagnósticas. A este respecto, una importante limitación es que no disponemos de electrocardiograma con promediado de

señal en nuestro centro. De ahí que la sensibilidad del criterio mayor de la despolarización, el tiempo de activación distal del QRS >55 ms sea probablemente menor de lo que sería en una comparación directa con la misma medida realizada mediante EPS.

También somos conscientes del corto periodo de seguimiento, menor de 3 años de media que dificulta ver la posible evolución de la enfermedad en el fenotipo de los familiares. Además, la juventud del programa de Cardiopatías Familiares hace que muchas de las familias estén incompletas y pueda aumentar el número de familiares estudiados en los próximos años, proporcionando información importante sobre penetrancia de la enfermedad y relaciones entre genotipo-fenotipo, que no han podido ser adecuadamente investigadas en nuestro trabajo.

Otra de las limitaciones derivada del corto seguimiento es que no se han utilizado variables relacionadas con la evolución clínica como mortalidad, mortalidad evitada, coste de los tratamientos para prevención de muerte súbita, costes de la hospitalización a consecuencia de la evolución de la enfermedad...y un largo etc. La utilización de un modelo probabilístico del tipo árbol de decisión o modelo de Markov, permitiría valorar estas variables con un gran número de pacientes y realizar análisis de sensibilidad para identificar las variables que más modificarían esa RICE obtenida. Además, añadir los parámetros de evolución a largo plazo permitiría el cálculo de AVAC y una comparación más sencilla con otros trabajos de coste-efectividad (o más correctamente denominados de coste-utilidad).

6.6. APLICACIÓN CLÍNICA

Los resultados de este trabajo permiten afirmar que el estudio genético en el diagnóstico familiar de miocardiopatía arritmogénica aporta un beneficio clínico superior al sobre coste económico que genera.

Hemos identificado predictores clínicos fácilmente identificables que pueden ayudar a seleccionar al grupo de candidatos a tener una mutación causal y también predictores relacionados con el caso índice o su familia que nos ayudan a identificar las familias con una relación de coste-efectividad más favorable, de tal forma que pueden ser utilizados para una mejor optimización

de recursos económicos, finitos y escasos en los tiempos actuales. Además el progresivo abaratamiento de los estudios genéticos asegura a muy corto plazo que la realización de la estrategia genética para el estudio familiar puede suponer incluso un ahorro neto.

El fin último del análisis genético es el diagnóstico precoz de los familiares para prevenir muertes súbitas evitables (bien con adecuación de hábitos de vida, medicación o implante de desfibriladores) pero no hay que perder de vista que el beneficio a los pacientes y a las familias, tomadas como sujeto global, se desarrolla en muchas áreas, desde el consejo genético-reproductivo hasta el consejo deportivo o profesional.

Por todo lo anterior, defendemos el coste-efectividad del estudio genético para el diagnóstico familiar de MA y creemos que debe realizarse en los servicios de referencia nacional (CSUR) para enfermedades hereditarias cardiacas, con formación específica y experiencia en estas enfermedades, en genética y consejo genético. Así podremos asegurar una mejor utilización del diagnóstico genético a todos los niveles.

A continuación se expone un algoritmo de manejo de un caso índice de miocardiopatía arritmogénica y del estudio familiar incorporando el diagnóstico genético en cascada.

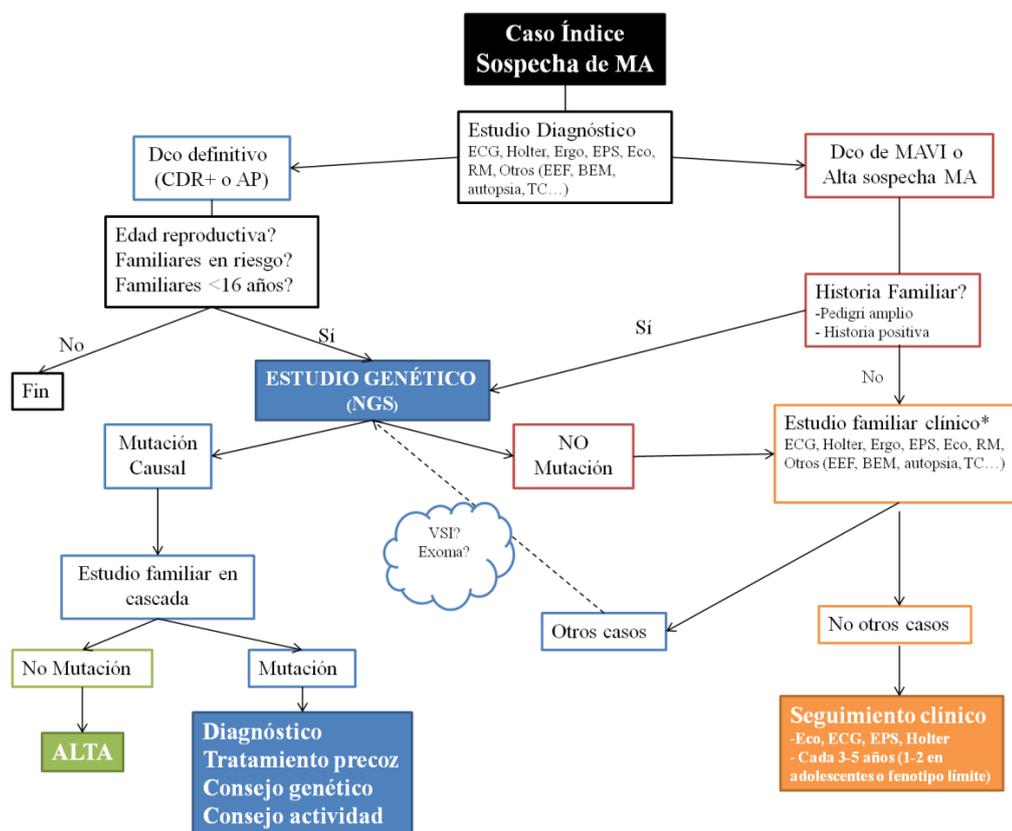


Figura 6.2: Algoritmo de diagnóstico familiar en la miocardiopatía arritmogénica. La línea discontinua marca la posibilidad de que una variante de significado incierto se convierta en mutación causal tras el estudio familiar si se comprueba cosegregación con la enfermedad en la familia y otros datos epidemiológicos y computacionales apoyan su patogenicidad. MA: Miocardiopatía arritmogénica. ECG: Electrocardiograma; Ergo: Ergometría; EPS: Electrocardiograma con promediado de señal, Eco: Ecocardiograma, RM: Resonancia magnética; EEF: Estudio electrofisiológico; BEM: Biopsia endomiocárdica; TC: Tomografía computarizada; MAVI: Miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante de ventrículo izquierdo; NGS: Técnicas de secuenciación de nueva generación; VSI: Variante de significado incierto;

7. CONCLUSIONES

A continuación se enumeran las conclusiones de nuestro trabajo:

- La utilización del diagnóstico genético como estrategia para realizar el estudio familiar en cascada es coste-efectiva en la miocardiopatía arritmogénica, asumiendo un umbral de aceptación de pago de 422€ por cada paciente beneficiado o de 222€ por cada área de beneficio ofrecida con la información genética.
- La razón incremental de coste-efectividad mejora cuando seleccionamos las familias cuyo caso índice tiene diagnóstico definitivo, cuando baja el coste de los estudios genéticos y cuando se realizan seguimientos más completos a los familiares estudiados, llegando a suponer un ahorro neto con razones de coste-efectividad dominantes.
- La presencia de familiares pediátricos en riesgo y el número de criterios diagnósticos mayores que cumple el caso índice permiten predecir las familias con mejor razón incremental de coste-efectividad. Además se establece una interacción entre ambas variables, siendo más importante la presencia de familiares pediátricos en la familia cuando el diagnóstico en el caso índice es menos manifiesto para predecir una razón incremental de coste-efectividad favorable.
- El rendimiento del diagnóstico genético para la identificación de mutaciones causales en miocardiopatía arritmogénica en nuestra muestra es del 49%, similar al descrito en grandes series internacionales. Este rendimiento aumenta hasta el 61% cuando se seleccionan los pacientes con diagnóstico definitivo, por criterios diagnósticos revisados o confirmación anatomopatológica.
- Tener un diagnóstico definitivo de la enfermedad y el número de criterios mayores que cumple el caso índice permiten predecir qué casos índice van a ser portadores de una mutación genética causante de enfermedad.

- Entre los criterios diagnósticos actuales, los criterios morfofuncionales de las pruebas de imagen predicen con mayor precisión los casos índice en los que se identificará una mutación patogénica.
- La mayoría de las mutaciones patogénicas encontradas no se habían descrito previamente en la literatura, lo cual apoya la existencia de un espectro genético propio en nuestro país. El gen más frecuentemente afectado por una mutación causal es PKP2 aunque la proporción mutaciones en DSP es importante, siendo mayor que en otras series.
- Por primera vez se reportan grandes deleciones en el gen DSP como causa de miocardiopatía arritmogénica. La búsqueda de este tipo de grandes deleciones debe realizarse de forma rutinaria en estos pacientes, al menos en los genes PKP2 y DSP.

8. BIBLIOGRAFÍA

1 Charron, P. *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* **31**, 2715-2726, doi:10.1093/eurheartj/ehq271 (2010).

2 Saguner, A. M. *et al.* Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging* **7**, 230-239, doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000210 (2014).

3 Corrado, D. *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* **108**, 3084-3091, doi:10.1161/01.cir.0000103130.33451.d2 (2003).

4 Link, M. S. *et al.* Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* **64**, 119-125, doi:10.1016/j.jacc.2014.04.035 (2014).

5 Bhonsale, A. *et al.* Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**, 569-578, doi:10.1161/circep.113.000233 (2013).

6 Rigato, I. *et al.* Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* **6**, 533-542, doi:10.1161/circgenetics.113.000288 (2013).

7 Bhonsale, A. *et al.* Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary

prevention. *J Am Coll Cardiol* **58**, 1485-1496, doi:10.1016/j.jacc.2011.06.043 (2011).

8 Saguner, A. M. *et al.* Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict long-term adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **111**, 250-257, doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.025 (2013).

9 Wichter, T. *et al.* Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* **109**, 1503-1508, doi:10.1161/01.CIR.0000121738.88273.43 (2004).

10 Migliore, F. *et al.* Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**, 167-176, doi:10.1161/CIRCEP.111.974881 (2013).

11 Santangeli, P. *et al.* Fragmented and delayed electrograms within fibrofatty scar predict arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a prospective risk stratification study. *Heart Rhythm* **9**, 1200-1206, doi:10.1016/j.hrthm.2012.03.057 (2012).

12 Saguner, A. M. *et al.* Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* **113**, 1728-1734, doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.031 (2014).

13 Corrado, D. *et al.* Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* **132**, 441-453, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944 (2015).

14 Maron, B. J. *et al.* 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* **113**, 1807-1816, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287 (2006).

15 Elliott, P. *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* **29**, 270-276, doi:10.1093/eurheartj/ehm342 (2008).

16 Priori, S. G. *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* **10**, 1932-1963, doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.014 (2013).

17 Choquet, H. & Meyre, D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Current Genomics* **12**, 169-179, doi:10.2174/138920211795677895 (2011).

18 Armel, S. R. *et al.* The effectiveness of family history questionnaires in cancer genetic counseling. *Journal of genetic counseling* **18**, 366-378, doi:10.1007/s10897-009-9228-x (2009).

19 Sen-Chowdhry, S., Jacoby, D. & McKenna, W. J. The Implications of Inheritance for Clinical Management. *Circulation: Cardiovascular Genetics* **5**, 467-476, doi:10.1161/circgenetics.110.959361 (2012).

20 Murff, H. J., Byrne, D. & Syngal, S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med* **27**, 239-245, doi:10.1016/j.amepre.2004.05.003 (2004).

21 Crick, F. Central dogma of molecular biology. *Nature* **227**, 561-563 (1970).

22 Sanger, F. & Coulson, A. R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* **94**, 441-448 (1975).

23 Metzker, M. L. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* **11**, 31-46, doi:10.1038/nrg2626 (2010).

24 Mardis, E. R. Next-generation DNA sequencing methods. *Annual review of genomics and human genetics* **9**, 387-402, doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164359 (2008).

25 Meder, B. *et al.* Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* **4**, 110-122, doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958322 (2011).

26 Choi, M. *et al.* Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 19096-19101, doi:10.1073/pnas.0910672106 (2009).

27 Andreassen, C. *et al.* New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *Eur J Hum Genet* **21**, 918-928, doi:10.1038/ejhg.2012.283 (2013).

28 Ware, J. S., Roberts, A. M. & Cook, S. A. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalised medicine: implications for the next generation cardiologist. *Heart* **98**, 276-281, doi:10.1136/heartjnl-2011-300742 (2012).

29 Ingles, J., McGaughran, J., Scuffham, P. A., Atherton, J. & Semsarian, C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **98**, 625-630, doi:10.1136/heartjnl-2011-300368 (2012).

30 Perez, M. V., Kumarasamy, N. A., Owens, D. K., Wang, P. J. & Hlatky, M. A. Cost-effectiveness of genetic testing in family members of patients with long-QT syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **4**, 76-84, doi:10.1161/circoutcomes.110.957365 (2011).

31 Ackerman, M. J. State of postmortem genetic testing known as the cardiac channel molecular autopsy in the forensic evaluation of unexplained sudden cardiac death in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* **32 Suppl 2**, S86-89, doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02393.x (2009).

32 Chiu, R. W. *et al.* Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* **342**, c7401, doi:10.1136/bmj.c7401 (2011).

33 Alfirevic, Z., Sundberg, K. & Brigham, S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003252, doi:10.1002/14651858.CD003252 (2003).

- 34 Taylor, M. R. *et al.* Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* **41**, 771-780 (2003).
- 35 Simon, T. *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* **360**, 363-375, doi:10.1056/NEJMoa0808227 (2009).
- 36 Janssens, A. C. & van Duijn, C. M. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet* **17**, R166-173, doi:10.1093/hmg/ddn250 (2008).
- 37 Marcus, F. I. *et al.* Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* **65**, 384-398 (1982).
- 38 Michalodimitrakis, M., Papadomanolakis, A., Stiakakis, J. & Kanaki, K. Left side right ventricular cardiomyopathy. *Medicine, science, and the law* **42**, 313-317 (2002).
- 39 De Pasquale, C. G. & Heddle, W. F. Left sided arrhythmogenic ventricular dysplasia in siblings. *Heart* **86**, 128-130, doi:10.1136/heart.86.2.128 (2001).
- 40 Corrado, D. *et al.* Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* **296**, 1593-1601, doi:10.1001/jama.296.13.1593 (2006).
- 41 Nava, A. *et al.* Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* **36**, 2226-2233, doi:10.1016/S0735-1097(00)00997-9 (2000).
- 42 Peters, S., Trummel, M. & Meyners, W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* **97**, 499-501, doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.037 (2004).
- 43 Rampazzo, A. *et al.* The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* **3**, 959-962 (1994).
- 44 Sen-Chowdhry, S., Syrris, P. & McKenna, W. J. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**, 927-935, doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40842.x (2005).

- 45 Rampazzo, A. *et al.* Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* **71**, 1200-1206, doi:10.1086/344208 (2002).
- 46 Quarta, G. *et al.* Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* **123**, 2701-2709, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936 (2011).
- 47 Basso, C. *et al.* Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* **29**, 2760-2771, doi:10.1093/eurheartj/ehn415 (2008).
- 48 Lancisi, G. *De motu cordis et aneurysmatibus. Caput V. Naples: excudebat Felix-Carolus Musca.* (1736).
- 49 Laennec, R. *De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur. Paris: Brosson & Chaudé.*, (1819).
- 50 Slama, R., Motte, G., Labrousse, J., Touze, J. & Birkui, P. [Auricularization syndrome of the right ventricle and recurrent ventricular tachycardia]. *Coeur Med Interne* **8**, 423-428 (1969).
- 51 Froment, R., Perrin, A., Loire, R. & Dalloz, C. [Papyraceous right ventricle in the young adult caused by congenital dystrophy. Apropos of 2 anatomo-clinical cases and 3 clinical cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* **61**, 477-503 (1968).
- 52 Nava, A. *et al.* Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* **12**, 1222-1228 (1988).
- 53 Thiene, G., Nava, A., Corrado, D., Rossi, L. & Pennelli, N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* **318**, 129-133, doi:10.1056/NEJM198801213180301 (1988).
- 54 Protonotarios, N. *et al.* Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* **56**, 321-326 (1986).

- 55 Ruiz, P. *et al.* Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol* **135**, 215-225 (1996).
- 56 Coonar, A. S. *et al.* Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* **97**, 2049-2058 (1998).
- 57 McKoy, G. *et al.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* **355**, 2119-2124, doi:10.1016/S0140-6736(00)02379-5 (2000).
- 58 Carvajal-Huerta, L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* **39**, 418-421 (1998).
- 59 Norgett, E. E. *et al.* Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* **9**, 2761-2766 (2000).
- 60 Kaplan, S. R. *et al.* Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol* **13**, 26-32, doi:10.1016/S1054-8807(03)00107-8 (2004).
- 61 Asimaki, A. *et al.* A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* **81**, 964-973, doi:10.1086/521633 (2007).
- 62 Gerull, B. *et al.* Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* **36**, 1162-1164, doi:10.1038/ng1461 (2004).
- 63 Pilichou, K. *et al.* Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **113**, 1171-1179, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583674 (2006).
- 64 Syrris, P. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal

gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* **79**, 978-984, doi:10.1086/509122 (2006).

65 Tansey, D. K., Aly, Z. & Sheppard, M. N. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* **46**, 98-104, doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02054.x (2005).

66 Thiene, G. *et al.* Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* **12 Suppl D**, 22-25 (1991).

67 Angelini, A., Basso, C., Nava, A. & Thiene, G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* **132**, 203-206 (1996).

68 Tabib, A. *et al.* Circumstances of Death and Gross and Microscopic Observations in a Series of 200 Cases of Sudden Death Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and/or Dysplasia. *Circulation* **108**, 3000-3005, doi:10.1161/01.cir.0000108396.65446.21 (2003).

69 Marcus, F. I. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* **31**, 806-814, doi:10.1093/eurheartj/ehq025 (2010).

70 Basso, C. *et al.* Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* **27**, 1847-1854, doi:10.1093/eurheartj/ehl095 (2006).

71 Delmar, M. & McKenna, W. J. The Cardiac Desmosome and Arrhythmogenic Cardiomyopathies: From Gene to Disease. *Circulation Research* **107**, 700-714, doi:10.1161/circresaha.110.223412 (2010).

72 Tiso, N. *et al.* Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* **10**, 189-194 (2001).

73 Beffagna, G. *et al.* Regulatory mutations in transforming growth factor- β 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. Vol. 65 (2005).

74 Rampazzo, A. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. *Eur J Hum Genet* **11**, 69-76, doi:10.1038/sj.ejhg.5200914 (2003).

75 Merner, N. D. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* **82**, 809-821, doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.010 (2008).

76 van Tintelen, J. P. *et al.* Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm* **6**, 1574-1583, doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.041 (2009).

77 Taylor, M. *et al.* Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* **124**, 876-885, doi:10.1161/circulationaha.110.005405 (2011).

78 DeWitt, M. M., MacLeod, H. M., Soliven, B. & McNally, E. M. Phospholamban R14 deletion results in late-onset, mild, hereditary dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **48**, 1396-1398, doi:10.1016/j.jacc.2006.07.016 (2006).

79 Haghghi, K. *et al.* A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 1388-1393, doi:10.1073/pnas.0510519103 (2006).

80 Kirchhof, P. *et al.* Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* **114**, 1799-1806, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624502 (2006).

81 Li, D. *et al.* Restrictive loss of plakoglobin in cardiomyocytes leads to arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* **20**, 4582-4596, doi:10.1093/hmg/ddr392 (2011).

82 Garcia-Gras, E. *et al.* Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* **116**, 2012-2021, doi:10.1172/JCI27751 (2006).

- 83 Asimaki, A. & Saffitz, J. E. Gap junctions and arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **9**, 992-995, doi:10.1016/j.hrthm.2011.11.024 (2012).
- 84 Li, J. *et al.* N-cadherin haploinsufficiency affects cardiac gap junctions and arrhythmic susceptibility. *J Mol Cell Cardiol* **44**, 597-606, doi:10.1016/j.yjmcc.2007.11.013 (2008).
- 85 Sato, P. Y. *et al.* Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res* **105**, 523-526, doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.201418 (2009).
- 86 Sato, P. Y. *et al.* Interactions between ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ Res* **109**, 193-201, doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.247023 (2011).
- 87 Basso, C., Bauce, B., Corrado, D. & Thiene, G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* **9**, 223-233 (2012).
- 88 Bowles, N. E., Ni, J., Marcus, F. & Towbin, J. A. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **39**, 892-895 (2002).
- 89 Calabrese, F., Basso, C., Carturan, E., Valente, M. & Thiene, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* **15**, 11-17, doi:10.1016/j.carpath.2005.10.004 (2006).
- 90 Basso, C. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* **94**, 983-991 (1996).
- 91 Pilichou, K. *et al.* Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2*-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med* **206**, 1787-1802, doi:10.1084/jem.20090641 (2009).
- 92 Bonny, A. *et al.* C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia. *Cardiol Res Pract* **2010**, doi:10.4061/2010/919783 (2010).

- 93 Campian, M. E. *et al.* Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **37**, 2079-2085, doi:10.1007/s00259-010-1525-y (2010).
- 94 Asimaki, A. *et al.* Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **4**, 743-752, doi:10.1161/CIRCEP.111.964890 (2011).
- 95 d'Amati, G., di Gioia, C. R., Giordano, C. & Gallo, P. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* **124**, 287-290, doi:10.1043/0003-9985(2000)124<0287:MT>2.0.CO;2 (2000).
- 96 Lombardi, R. *et al.* Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* **104**, 1076-1084, doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.196899 (2009).
- 97 Gittenberger-de Groot, A. C., Vrancken Peeters, M.-P. F. M., Mentink, M. M. T., Gourdie, R. G. & Poelmann, R. E. Epicardium-Derived Cells Contribute a Novel Population to the Myocardial Wall and the Atrioventricular Cushions. *Circulation Research* **82**, 1043-1052, doi:10.1161/01.res.82.10.1043 (1998).
- 98 Sommariva, E. *et al.* Cardiac mesenchymal stromal cells are a source of adipocytes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *European Heart Journal* **37**, 1835-1846, doi:10.1093/eurheartj/ehv579 (2016).
- 99 Arenal, A. *et al.* Do the spatial characteristics of myocardial scar tissue determine the risk of ventricular arrhythmias? *Cardiovasc Res* **94**, 324-332, doi:10.1093/cvr/cvs113 (2012).
- 100 van Hengel, J. *et al.* Mutations in the area composita protein alphaT-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* **34**, 201-210, doi:10.1093/eurheartj/ehs373 (2013).
- 101 van der Zwaag, P. A. *et al.* Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* **14**, 1199-1207, doi:10.1093/eurjhf/hfs119 (2012).

102 Paul, M., Schulze-Bahr, E., Breithardt, G. & Wichter, T. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy--status quo and future perspectives. *Z Kardiol* **92**, 128-136, doi:10.1007/s00392-003-0892-9 (2003).

103 Tamargo, J. TGF β 3 mutations cause arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and open the door to understanding the biological role of TGF β 3 (where there's a will, there's a way). *EXPERT'S PERSPECTIVE* **96**, 188-190, doi:10.1093/cvr/cvs231 (2012).

104 Nattel, S. & Schott, J.-J. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and mutations in transforming growth factor β 3 gene regulatory regions: a breakthrough? *Cardiovascular Research* **65**, 302-304, doi:10.1016/j.cardiores.2004.11.023 (2005).

105 Severini, G. M. *et al.* A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* **31**, 193-200 (1996).

106 Rampazzo, A. *et al.* ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* **45**, 259-263, doi:10.1006/geno.1997.4927 (1997).

107 Li, D. *et al.* The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. *Am J Hum Genet* **66**, 148-156, doi:10.1086/302713 (2000).

108 Matolweni, L. O. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 6 (ARVC6): support for the locus assignment, narrowing of the critical region and mutation screening of three candidate genes. *BMC Medical Genetics* **7**, 29-29, doi:10.1186/1471-2350-7-29 (2006).

109 Melberg, A. *et al.* Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* **46**, 684-692 (1999).

110 Christensen, A. H., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Haunso, S. & Svendsen, J. H. Missense variants in plakophilin-2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients--disease-causing or innocent bystanders? *Cardiology* **115**, 148-154, doi:10.1159/000263456 (2010).

111 Posch, M. G., Posch, M. J., Perrot, A., Dietz, R. & Ozcelik, C. Variations in DSG2: V56M, V158G and V920G are not pathogenic for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* **5**, E1, doi:10.1038/ncpcardio1434 (2008).

112 Xu, T. *et al.* Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **55**, 587-597, doi:10.1016/j.jacc.2009.11.020 (2010).

113 Kapplinger, J. D. *et al.* Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* **57**, 2317-2327, doi:10.1016/j.jacc.2010.12.036 (2011).

114 Ackerman, M. J. *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* **13**, 1077-1109, doi:10.1093/europace/eur245 (2011).

115 Sen-Chowdhry, S. *et al.* Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* **115**, 1710-1720, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241 (2007).

116 Jacob, K. A. *et al.* Geographical distribution of plakophilin-2 mutation prevalence in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Neth Heart J* **20**, 234-239, doi:10.1007/s12471-012-0274-x (2012).

117 Dalal, D. *et al.* Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular

dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **48**, 1416-1424, doi:10.1016/j.jacc.2006.06.045 (2006).

118 Bao, J. *et al.* Correlation of ventricular arrhythmias with genotype in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* **6**, 552-556, doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000122 (2013).

119 Dalal, D. *et al.* Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation* **113**, 1641-1649, doi:10.1161/circulationaha.105.568642 (2006).

120 Fressart, V. *et al.* Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* **12**, 861-868, doi:10.1093/europace/euq104 (2010).

121 van der Zwaag, P. A. *et al.* A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Human mutation* **30**, 1278-1283, doi:10.1002/humu.21064 (2009).

122 Bauce, B. *et al.* Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* **7**, 22-29, doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.070 (2010).

123 Norman, M. *et al.* Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **112**, 636-642, doi:10.1161/circulationaha.104.532234 (2005).

124 Sen-Chowdhry, S. *et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* **52**, 2175-2187, doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019 (2008).

125 Igual, B. *et al.* [Arrhythmogenic cardiomyopathy. Patterns of ventricular involvement using cardiac magnetic resonance]. *Rev Esp Cardiol* **64**, 1114-1122, doi:10.1016/j.recesp.2011.07.014 (2011).

126 Bhonsale, A. *et al.* Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* **36**, 847-855, doi:10.1093/eurheartj/ehu509 (2015).

- 127 Heuser, A. *et al.* Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* **79**, 1081-1088, doi:10.1086/509044 (2006).
- 128 Bhuiyan, Z. A. *et al.* Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study. *Circ Cardiovasc Genet* **2**, 418-427, doi:10.1161/circgenetics.108.839829 (2009).
- 129 Garcia-Pavia, P. *et al.* Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinicopathological study. *Heart* **97**, 1744-1752, doi:10.1136/hrt.2011.227967 (2011).
- 130 Vite, A. & Radice, G. L. N-cadherin/catenin complex as a master regulator of intercalated disc function. *Cell Commun Adhes* **21**, 169-179, doi:10.3109/15419061.2014.908853 (2014).
- 131 Bengtsson, L. & Otto, H. LUMA interacts with emerin and influences its distribution at the inner nuclear membrane. *J Cell Sci* **121**, 536-548, doi:10.1242/jcs.019281 (2008).
- 132 Ahmad, F. *et al.* Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* **98**, 2791-2795 (1998).
- 133 Christensen, A. H., Andersen, C. B., Tybjaerg-Hansen, A., Haunso, S. & Svendsen, J. H. Mutation analysis and evaluation of the cardiac localization of TMEM43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet* **80**, 256-264, doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01623.x (2011).
- 134 Baskin, B. *et al.* TMEM43 mutations associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in non-Newfoundland populations. *Hum Genet* **132**, 1245-1252, doi:10.1007/s00439-013-1323-2 (2013).
- 135 Hodgkinson, K. A. *et al.* Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in TMEM43 Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **9**, doi:10.1161/circep.115.003589 (2016).

136 Minamisawa, S. *et al.* Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* **304**, 1-4 (2003).

137 Schmitt, J. P. *et al.* Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science (New York, N.Y.)* **299**, 1410-1413, doi:10.1126/science.1081578 (2003).

138 Groeneweg, J. A. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to revised 2010 task force criteria with inclusion of non-desmosomal phospholamban mutation carriers. *Am J Cardiol* **112**, 1197-1206, doi:10.1016/j.amjcard.2013.06.017 (2013).

139 van Rijsingen, I. A. *et al.* Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* **7**, 455-465, doi:10.1161/circgenetics.113.000374 (2014).

140 van der Zwaag, P. A. *et al.* Recurrent and founder mutations in the Netherlands-Phospholamban p.Arg14del mutation causes arrhythmogenic cardiomyopathy. *Neth Heart J* **21**, 286-293, doi:10.1007/s12471-013-0401-3 (2013).

141 Lopez-Ayala, J. M. *et al.* Phospholamban p.arg14del mutation in a Spanish family with arrhythmogenic cardiomyopathy: evidence for a European founder mutation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **68**, 346-349, doi:10.1016/j.rec.2014.11.012 (2015).

142 Dalal, D. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* **112**, 3823-3832, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266 (2005).

143 Marcus, F. I. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm* **6**, 984-992, doi:10.1016/j.hrthm.2009.03.013 (2009).

144 Nava, A. *et al.* Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* **35**, 195-206; discussion 207-199 (1992).

- 145 Te Riele, A. S. *et al.* Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J* **37**, 755-763, doi:10.1093/eurheartj/ehv387 (2016).
- 146 Groeneweg, J. A. *et al.* Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet* **8**, 437-446, doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.001003 (2015).
- 147 Camm, C. F. *et al.* Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **10**, 1661-1668, doi:10.1016/j.hrthm.2013.08.032 (2013).
- 148 Chu, A. F., Zado, E. & Marchlinski, F. E. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **106**, 720-722, doi:10.1016/j.amjcard.2010.04.031 (2010).
- 149 Saguner, A. M. *et al.* Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* **78**, 2854-2861 (2014).
- 150 Hulot, J. S., Jouven, X., Empana, J. P., Frank, R. & Fontaine, G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* **110**, 1879-1884, doi:10.1161/01.cir.0000143375.93288.82 (2004).
- 151 Corrado, D. *et al.* Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* **30**, 1512-1520 (1997).
- 152 Rao, B. H., Reddy, I. S. & Chandra, K. S. Familial occurrence of a rare combination of dilated cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and curly hair. *Indian Heart J* **48**, 161-162 (1996).
- 153 Protonotarios, N. & Tsatsopoulou, A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* **13**, 185-194, doi:10.1016/j.carpath.2004.03.609 (2004).

154 Whittington, R. J. & Cook, R. W. Cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Poll Hereford cattle: electrocardiographic findings in affected and unaffected calves. *Aust Vet J* **65**, 341-344 (1988).

155 Simpson, M. A. *et al.* A mutation in NFkappaB interacting protein 1 causes cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Poll Hereford cattle. *Animal genetics* **40**, 42-46, doi:10.1111/j.1365-2052.2008.01796.x (2009).

156 Corrado, D., Basso, C. & Thiene, G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* **50**, 399-408 (2001).

157 Marcus, F., Basso, C., Gear, K. & Sorrell, V. L. Pitfalls in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* **105**, 1036-1039, doi:10.1016/j.amjcard.2009.11.033 (2010).

158 Pinamonti, B. *et al.* Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* **123**, 711-724 (1992).

159 Bauce, B. *et al.* Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm* **8**, 1686-1695, doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026 (2011).

160 Bauce, B. *et al.* Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol* **102**, 1252-1257, doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.054 (2008).

161 Maceira, A. M., Prasad, S. K., Khan, M. & Pennell, D. J. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* **27**, 2879-2888, doi:10.1093/eurheartj/ehl336 (2006).

162 Tabib, A., Miras, A., Taniere, P. & Loire, R. Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during

occasional sport activity. A report of 80 cases. *Eur Heart J* **20**, 900-903, doi:10.1053/euhj.1998.1403 (1999).

163 Ruwald, A.-C. *et al.* Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopat.... Vol. 36 (2015).

164 Fontaine, G. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* **50**, 17-35, doi:10.1146/annurev.med.50.1.17 (1999).

165 James, C. A. *et al.* Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, 1290-1297, doi:10.1016/j.jacc.2013.06.033 (2013).

166 McKenna, W. J. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* **71**, 215-218 (1994).

167 Cox, M. G. P. J. *et al.* Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria: Impact of New Task Force Criteria. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* **3**, 126-133, doi:10.1161/circep.109.927202 (2010).

168 Protonotarios, N. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia on the basis of the revised diagnostic criteria in affected families with desmosomal mutations. *Eur Heart J* **32**, 1097-1104, doi:10.1093/eurheartj/ehr043 (2011).

169 Marcus, F. I. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* **31**, 806-814, doi:10.1093/eurheartj/ehq025 (2010).

170 Tandri, H. *et al.* Role of magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: insights from the North

American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study. *Am Heart J* **155**, 147-153, doi:10.1016/j.ahj.2007.08.011 (2008).

171 Tandri, H. *et al.* Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **45**, 98-103, doi:10.1016/j.jacc.2004.09.053 (2005).

172 Tandri, H. *et al.* Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol* **48**, 2277-2284, doi:10.1016/j.jacc.2006.07.051 (2006).

173 Dalal, D. *et al.* Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics-magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* **53**, 1289-1299, doi:10.1016/j.jacc.2008.12.045 (2009).

174 Etoom, Y. *et al.* Importance of CMR Within the Task Force Criteria for the Diagnosis of ARVC in Children and Adolescents. *Journal of the American College of Cardiology* **65**, 987-995, doi:10.1016/j.jacc.2014.12.041 (2015).

175 te Riele, A. S. *et al.* Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* **62**, 1761-1769, doi:10.1016/j.jacc.2012.11.087 (2013).

176 Zatarain, E., Revilla, A. & San Román, J. A. Infiltración grasa: resonancia o TC multidetector. *Revista Española de Cardiología* **64**, 1193-1193 (2011).

177 Tandri, H., Bomma, C., Calkins, H. & Bluemke, D. A. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging* **19**, 848-858, doi:10.1002/jmri.20078 (2004).

178 Turrini, P. *et al.* Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **103**, 3075-3080 (2001).

- 179 Peters, S. & Trummel, M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **8**, 238-245 (2003).
- 180 Nasir, K. *et al.* Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* **110**, 1527-1534, doi:10.1161/01.CIR.0000142293.60725.18 (2004).
- 181 Zhang, L., Liu, L., Kowey, P. R. & Fontaine, G. H. The Electrocardiographic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Current Cardiology Reviews* **10**, 237-245, doi:10.2174/1573403X10666140514102928 (2014).
- 182 Peters, S., Trummel, M., Koehler, B. & Westermann, K. U. Mechanisms of syncope in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy beyond monomorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* **106**, 52-54, doi:10.1016/j.ijcard.2004.12.057 (2006).
- 183 Hodgkinson, K. A. *et al.* The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet* **83**, 321-331, doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x (2013).
- 184 Steriotis, A. K. *et al.* Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **103**, 1302-1308, doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.017 (2009).
- 185 Fontaine, G. *et al.* [Duration of QRS complexes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A new non-invasive diagnostic marker]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* **42**, 399-405 (1993).
- 186 Kukla, P., Jastrzebski, M. & Kurdzielewicz, W. [Higher right precordial leads and Fontaine leads: the better detection of QRS fragmentation and epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy]. *Kardiol Pol* **70**, 958-959 (2012).
- 187 Wang, J. *et al.* Epsilon waves detected by various electrocardiographic recording methods: in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* **37**, 405-411 (2010).

- 188 Santucci, P. A., Morton, J. B., Picken, M. M. & Wilber, D. J. Electroanatomic mapping of the right ventricle in a patient with a giant epsilon wave, ventricular tachycardia, and cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* **15**, 1091-1094, doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03708.x (2004).
- 189 Marcus, F. I. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* **95**, 1070-1071, doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.060 (2005).
- 190 Peters, S., Peters, H. & Thierfelder, L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* **71**, 243-250 (1999).
- 191 Fontaine, G. *et al.* [Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Arch Mal Coeur Vaiss* **77**, 872-879 (1984).
- 192 Jain, R. *et al.* Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* **120**, 477-487, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838821 (2009).
- 193 Peters, S., Trummel, M. & Koehler, B. Special features of right bundle branch block in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* **157**, 102-103, doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.070 (2012).
- 194 DePaula, R. S. *et al.* Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. *Cardiology* **108**, 111-116, doi:10.1159/000095950 (2007).
- 195 Bastiaenen, R. *et al.* The ventricular ectopic QRS interval (VEQSI): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with incomplete disease expression. *Heart Rhythm* **13**, 1504-1512, doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.039 (2016).
- 196 Cain ME, A. J., Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL. Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* **27**, 238-249 (1996).

- 197 Marcus, F. I., Zareba, W. & Sherrill, D. Evaluation of the normal values for signal-averaged electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* **18**, 231-233, doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00685.x (2007).
- 198 Kamath, G. S. *et al.* Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* **8**, 256-262, doi:10.1016/j.hrthm.2010.10.007 (2011).
- 199 Paul, M. *et al.* Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study analyzing 161 diagnostic procedures. *JACC Cardiovasc Interv* **4**, 1142-1148, doi:10.1016/j.jcin.2011.06.015 (2011).
- 200 Sen-Chowdhry, S., Morgan, R. D., Chambers, J. C. & McKenna, W. J. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med* **61**, 233-253, doi:10.1146/annurev.med.052208.130419 (2010).
- 201 Asimaki, A. *et al.* A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* **360**, 1075-1084, doi:10.1056/NEJMoa0808138 (2009).
- 202 Cox, M. G. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study. *Circulation* **123**, 2690-2700, doi:10.1161/circulationaha.110.988287 (2011).
- 203 Roberts, J. D. *et al.* Detection of genomic deletions of PKP2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet* **83**, 452-456, doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01950.x (2013).
- 204 van Tintelen, J. P. *et al.* Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* **113**, 1650-1658, doi:10.1161/circulationaha.105.609719 (2006).
- 205 Teekakirikul, P., Kelly, M. A., Rehm, H. L., Lakdawala, N. K. & Funke, B. H. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics

and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn* **15**, 158-170, doi:10.1016/j.jmoldx.2012.09.002 (2013).

206 Hamid, M. S. *et al.* Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* **40**, 1445-1450 (2002).

207 Sen-Chowdhry, S., Syrris, P. & McKenna, W. J. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **50**, 1813-1821, doi:10.1016/j.jacc.2007.08.008 (2007).

208 Boulos, M., Lashevsky, I., Reisner, S. & Gepstein, L. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* **38**, 2020-2027 (2001).

209 Corrado, D. *et al.* Three-Dimensional Electroanatomical Voltage Mapping and Histologic Evaluation of Myocardial Substrate in Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 731-739, doi:10.1016/j.jacc.2007.11.027 (2008).

210 Corrado, D. *et al.* Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* **111**, 3042-3050, doi:10.1161/circulationaha.104.486977 (2005).

211 Asimaki, A. & Saffitz, J. E. The role of endomyocardial biopsy in ARVC: looking beyond histology in search of new diagnostic markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* **22**, 111-117, doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01960.x (2011).

212 Kanoupakis, E. M. *et al.* Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol* **55**, 2753-2759, doi:10.1016/j.jacc.2010.02.040 (2010).

213 Corrado, D., Basso, C., Rizzoli, G., Schiavon, M. & Thiene, G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* **42**, 1959-1963 (2003).

214 Saberniak, J. *et al.* Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *European Journal of Heart Failure* **16**, 1337-1344, doi:10.1002/ejhf.181 (2014).

215 McMurray, J. J. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **33**, 1787-1847, doi:10.1093/eurheartj/ehs104 (2012).

216 Karakikes, I. *et al.* Correction of human phospholamban R14del mutation associated with cardiomyopathy using targeted nucleases and combination therapy. *Nature communications* **6**, 6955, doi:10.1038/ncomms7955 (2015).

217 Marcus, G. M. *et al.* Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Report from the North American ARVC Registry. *Journal of the American College of Cardiology* **54**, 609-615, doi:10.1016/j.jacc.2009.04.052 (2009).

218 Wichter, T., Borggrefe, M., Haverkamp, W., Chen, X. & Breithardt, G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* **86**, 29-37 (1992).

219 T; W., T.M., P. & L., E. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz* **30**, 91-101 (2005).

220 Mehra, M. R. *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* **35**, 1-23, doi:10.1016/j.healun.2015.10.023 (2016).

221 Tedford, R. J. *et al.* Cardiac Transplantation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* **59**, 289-290, doi:10.1016/j.jacc.2011.09.051 (2012).

222 Mufti, H. N., Rajda, M. & Legare, J. F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: use of a left ventricular assist device as a bridge to transplantation? *J Artif Organs* **16**, 498-500, doi:10.1007/s10047-013-0716-2 (2013).

223 Bottio, T., Bejko, J., Tarzia, V. & Gerosa, G. HeartWare LVAD implantation in a patient with a rare ARVD: Carvajal syndrome. *Int J Artif Organs* **37**, 563-566, doi:10.5301/ijao.5000331 (2014).

224 Wu, L. *et al.* Intracardiac thrombosis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* **25**, 1359-1362, doi:10.1111/jce.12501 (2014).

225 Arbelo, E. & Josephson, M. E. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* **21**, 473-486, doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01694.x (2010).

226 Dalal, D. *et al.* Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **50**, 432-440, doi:10.1016/j.jacc.2007.03.049 (2007).

227 Verma, A. *et al.* Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* **111**, 3209-3216, doi:10.1161/circulationaha.104.510503 (2005).

228 Corrado, D. *et al.* Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* **122**, 1144-1152, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871 (2010).

229 Regitz-Zagrosek, V. *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **32**, 3147-3197, doi:10.1093/eurheartj/ehr218 (2011).

230 Hodes, A. R. *et al.* Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*, doi:10.1136/heartjnl-2015-308624 (2015).

231 Doyle, N. M., Monga, M., Montgomery, B. & Dougherty, A. H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillator placement in pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* **18**, 141-144, doi:10.1080/14767050500226500 (2005).

232 Bauce, B., Daliento, L., Frigo, G., Russo, G. & Nava, A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **127**, 186-189, doi:10.1016/j.ejogrb.2005.10.011 (2006).

233 Stec, S., Krynski, T., Baran, J. & Kulakowski, P. "Rescue" ablation of electrical storm in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pregnancy. *BMC cardiovascular disorders* **13**, 58, doi:10.1186/1471-2261-13-58 (2013).

234 te Riele, A. S. J. M. *et al.* Yield of Serial Evaluation in At-Risk Family Members of Patients With ARVD/C. *Journal of the American College of Cardiology* **64**, 293-301, doi:10.1016/j.jacc.2014.04.044 (2014).

235 Weinstein, M. C. *et al.* Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health* **6**, 9-17, doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x.

236 Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ* **346**, f1049, doi:10.1136/bmj.f1049 (2013).

237 Catalá-López, F. *et al.* The quality of reporting methods and results of cost-effectiveness analyses in Spain: a methodological systematic review. *Systematic Reviews* **5**, 1-11, doi:10.1186/s13643-015-0181-5 (2016).

238 Wordsworth, S. *et al.* DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* **31**, 926-935, doi:10.1093/eurheartj/ehq067 (2010).

239 Phillips, K. A., Ackerman, M. J., Sakowski, J. & Berul, C. I. Cost-effectiveness analysis of genetic testing for familial long QT

syndrome in symptomatic index cases. *Heart Rhythm* **2**, 1294-1300, doi:10.1016/j.hrthm.2005.08.026 (2005).

240 Elliott, P. M. *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* **35**, 2733-2779, doi:10.1093/eurheartj/ehu284 (2014).

241 Ezzat, V. A. *et al.* A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* **2**, doi:10.1136/openhrt-2014-000198 (2015).

242 Tomzik, J., Koltermann, K. C., Zabel, M., Willich, S. N. & Reinhold, T. Quality of Life in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator: A Systematic Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **2**, 34, doi:10.3389/fcvm.2015.00034 (2015).

243 Sears, S. F. & Conti, J. B. QUALITY OF LIFE AND PSYCHOLOGICAL FUNCTIONING OF ICD PATIENTS. *Heart* **87**, 488-493 (2002).

244 Goldman , L. Cost-Effectiveness in a Flat World — Can ICDs Help the United States Get Rhythm? *New England Journal of Medicine* **353**, 1513-1515, doi:doi:10.1056/NEJM2e058214 (2005).

245 Sanders , G. D., Hlatky , M. A. & Owens , D. K. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter–Defibrillators. *New England Journal of Medicine* **353**, 1471-1480, doi:doi:10.1056/NEJMsa051989 (2005).

246 Cox, M. G. *et al.* Activation delay and VT parameters in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of diagnostic ECG criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* **19**, 775-781, doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01140.x (2008).

247 Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **16**, 233-270, doi:10.1093/ehjci/jev014 (2015).

- 248 Sabater-Molina, M. *et al.* Cost-effectiveness of genetic studies in inherited heart diseases. *Cardiogenetics* **3**, doi:10.4081/cardiogenetics.2013.e5 (2013).
- 249 Cobo-Marcos, M. *et al.* Usefulness of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy in real-world practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **66**, 746-747, doi:10.1016/j.rec.2013.04.003 (2013).
- 250 ZÁRATE, V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Revista médica de Chile* **138**, 93-97 (2010).
- 251 Ohno, S. *et al.* Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* **77**, 1534-1542 (2013).
- 252 Nishio, Y. *et al.* D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* **54**, 812-819, doi:10.1016/j.jacc.2009.06.005 (2009).
- 253 Marjamaa, A. *et al.* Common candidate gene variants are associated with QT interval duration in the general population. *J Intern Med* **265**, 448-458, doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02026.x (2009).
- 254 Chevalier, P. *et al.* Torsades de pointes complicating atrioventricular block: evidence for a genetic predisposition. *Heart Rhythm* **4**, 170-174, doi:10.1016/j.hrthm.2006.10.004 (2007).
- 255 Lopez-Ayala, J. M. *et al.* Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* **12**, 766-773, doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.001 (2015).
- 256 Priori, S. G. & Napolitano, C. Role of Genetic Analyses in Cardiology. *Part I: Mendelian Diseases: Cardiac Channelopathies* **113**, 1130-1135, doi:10.1161/circulationaha.105.563205 (2006).
- 257 Gimenez, E., Rovira, J., Gonzalez, J. D. & Aguiar, R. [Ten years of the cost-effectiveness threshold]. *Farm Hosp* **37**, 85-87, doi:10.7399/fh.2013.37.2.376 (2013).
- 258 Sacristán, J. A., Oliva, J., Llano, J. D., Prieto, L. & Pinto, J. L. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria* **16**, 334-343 (2002).

259 Gallego, C. J. *et al.* Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol* **33**, 2084-2091, doi:10.1200/jco.2014.59.3665 (2015).

260 Balmana, J. *et al.* Genetic counseling program in familial breast cancer: analysis of its effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio. *Int J Cancer* **112**, 647-652, doi:10.1002/ijc.20458 (2004).

261 Antonanzas, F. *et al.* Genetic testing in the European Union: does economic evaluation matter? *Eur J Health Econ* **13**, 651-661, doi:10.1007/s10198-011-0319-x (2012).

262 te Riele, A. S., Tandri, H. & Bluemke, D. A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* **16**, 1-15, doi:10.1186/s12968-014-0050-8 (2014).

263 Sabatini, L. M. *et al.* Genomic Sequencing Procedure Microcosting Analysis and Health Economic Cost-Impact Analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics* **18**, 319-328, doi:10.1016/j.jmoldx.2015.11.010.

264 Corrado, D. & Thiene, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* **113**, 1634-1637, doi:10.1161/circulationaha.105.616490 (2006).

265 Turrini, P. *et al.* Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **83**, 1214-1219 (1999).

266 Bauce, B., Basso, C. & Nava, A. Signal-averaged electrocardiographic parameter progression as a marker of increased electrical instability in two cases with an overt form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* **25**, 362-364 (2002).

267 Perrin, M. J. *et al.* Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **62**, 1772-1779, doi:10.1016/j.jacc.2013.04.084 (2013).

268 Borgquist, R. *et al.* The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* **15**, 1219-1225, doi:10.1093/ehjci/jeu109 (2014).

269 Lopez-Ayala, J. M. *et al.* Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace* **16**, 1838-1846, doi:10.1093/europace/euu128 (2014).

270 Bruña, V., Díez-Villanueva, P., Martínez-Sellés, M., Datino, T. & Fernández-Avilés, F. Trastorno de conducción auriculoventricular como primera manifestación de displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Revista Española de Cardiología* **69**, 1222-1224 (2016).

271 Blomstrom-Lundqvist, C., Sabel, K. G. & Olsson, S. B. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* **58**, 477-488 (1987).

272 Lemola, K. *et al.* Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* **91**, 1167-1172, doi:10.1136/hrt.2004.038620 (2005).

273 den Haan, A. D. *et al.* Comprehensive desmosome mutation analysis in north americans with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* **2**, 428-435, doi:10.1161/circgenetics.109.858217 (2009).

274 Pinamonti, B. *et al.* Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* **32**, 1105-1113, doi:10.1093/eurheartj/ehr040 (2011).

275 Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Los Sistemas Sanitarios

en los Países de la UE: características e indicadores de salud, 2013. Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/home.htm>.

- 276 Corrado, D., Thiene, G., Nava, A., Rossi, L. & Pennelli, N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* **89**, 588-596 (1990).
- 277 Webb, J. G., Kerr, C. R., Huckell, V. F., Mizgala, H. F. & Ricci, D. R. Left ventricular abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* **58**, 568-570 (1986).
- 278 Elliott, P. *et al.* European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **37**, 164-173, doi:10.1093/eurheartj/ehv497 (2016).
- 279 Syrris, P. *et al.* Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **113**, 356-364, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561654 (2006).
- 280 Ingles, J. *et al.* Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* **15**, 972-977, doi:10.1038/gim.2013.44 (2013).
- 281 Van Driest, S. L., Ommen, S. R., Tajik, A. J., Gersh, B. J. & Ackerman, M. J. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* **80**, 739-744, doi:10.1016/s0025-6196(11)61527-9 (2005).
- 282 Akdis, D., Brunckhorst, C., Duru, F. & Saguner, A. M. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrical and Structural Phenotypes. *Arrhythm Electrophysiol Rev* **5**, 90-101, doi:10.15420/AER.2016.4.3 (2016).
- 283 Ackerman, M. J., Marcou, C. A. & Tester, D. J. Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias. *Revista Española de Cardiología* **66**, 298-307, doi:10.1016/j.recesp.2012.12.010 (2013).
- 284 Zatarain, E., Espinosa-Castro, MA., Mendez-Fernandez, I., Cuenca-Parra, S., Tamargo-Delpon, M., Medrano-Lopez, C., Alvarez-Gonzalez-Rodes, R., Yotti-Alvarez, R., Fernandez-Aviles, F. Novel mutations in DSP codifying truncated proteins. *European Heart Journal* **37**, 570-571, doi:10.1093/eurheartj/ehw432 (2016).

- 285 Tamargo-Delpon, M., Zatarain-Nicolas, E., Espinosa-Castro, MA., Mendez-Fernandez, I., Cuenca-Parra, S., Vazquez-Aguilera, N., Yotti-Alvarez, R., Fernandez-Aviles, F. . *Rev Esp Cardiol Supl 1* (2016).
- 286 Zhao, M., Wang, Q., Wang, Q., Jia, P. & Zhao, Z. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC Bioinformatics* **14**, S1, doi:10.1186/1471-2105-14-s11-s1 (2013).
- 287 Herman, D. S. *et al.* Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* **366**, 619-628, doi:10.1056/NEJMoa1110186 (2012).
- 288 Miller, E. M., Wang, Y. & Ware, S. M. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. *Journal of genetic counseling* **22**, 258-267, doi:10.1007/s10897-012-9544-4 (2013).
- 289 Christiaans, I., Birnie, E., Bonsel, G. J., Wilde, A. A. & van Langen, I. M. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* **16**, 1201-1207, doi:10.1038/ejhg.2008.92 (2008).
- 290 Cuenca. S, A. R., Espinosa. M.A, Mendez. I, Zatarain. E, Tamargo. M, Atienza. F, Medrano. C, Yotti. R, Fernandez-Aviles. F. Clinical cases from the ESC Cardiologists of Tomorrow. *European Heart Journal* **37**, 1426, doi:10.1093/eurheartj/ehw437 (2016).
- 291 Steggerda, R. & ten Berg, J. Septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: outcomes in the past, the present and the future. *Heart*, doi:10.1136/heartjnl-2016-309999 (2016).
- 292 Ross, L. F., Saal, H. M., David, K. L. & Anderson, R. R. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* **15**, 234-245 (2013).
- 293 Ingles, J. *et al.* Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol* **165**, 448-453, doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.083 (2013).

294 Nava, A. *et al.* Juvenile sudden death and effort ventricular tachycardias in a family with right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* **21**, 111-126 (1988).

295 Posch, M. G. *et al.* A missense variant in desmoglein-2 predisposes to dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* **95**, 74-80, doi:10.1016/j.ymgme.2008.06.005 (2008).

296 Philips, B. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis: distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 230-236, doi:10.1161/circep.113.000932 (2014).

297 Christensen, A. H. *et al.* Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet* **47**, 736-744, doi:10.1136/jmg.2010.077891 (2010).

298 Yu, C. C. *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical characteristics and identification of novel desmosome gene mutations. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* **107**, 548-558, doi:10.1016/s0929-6646(08)60168-0 (2008).

299 Pugh, T. J. *et al.* The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* **16**, 601-608, doi:10.1038/gim.2013.204 (2014).

300 La Gerche, A. *et al.* Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart* **96**, 1268-1274, doi:10.1136/hrt.2009.189621 (2010).

301 Elliott, P. *et al.* Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* **3**, 314-322, doi:10.1161/circgenetics.110.937805 (2010).

302 Barahona-Dussault, C. *et al.* Role of genetic testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Clin Genet* **77**, 37-48, doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01282.x (2010).

303 Syrris, P. *et al.* Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-

phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J* **28**, 581-588, doi:10.1093/eurheartj/ehl380 (2007).

304 Lahtinen, A. M. *et al.* Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **8**, 1214-1221, doi:10.1016/j.hrthm.2011.03.015 (2011).

305 Te Riele, A. S. *et al.* Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* **24**, 1311-1320, doi:10.1111/jce.12222 (2013).

9. ANEXO

Tabla 9.1: Variantes genéticas halladas en genes relacionados con miocardiopatía arritmogénica

Famili a	GEN	CC	AA	Tipo	Cosegregación	Nº casos descritos	Frecuencia Alélica	Descrita	Descripción	Cita
1	PKP2	g.604_605dup	p.Val202GlyfsTer14	Inserción	SI	0	NC	NO	Patogénica	-
2	DSG2	g.1014+1G>A		Intrónica	SI	1	NC	SI	VSI ⁽¹⁾	295
4	PKP2	g.2167_2170delACAG	p.Thr723LeufsTer22	Delección	SI	0	NC	NO	Patogénica	-
6	DSP	g.del ex9-24		Gran delección	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
7	DSP	g.del ex21-23		Gran delección	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
10,20	PKP2	g.1643_1644delG	p.Gly548ValfsTer15	Delección	SI	14	NC	SI	Patogénica	5.120,159,173,267,273
11	PKP2	g.1368_1369delA	p.Lys456TrpfsTer3	Delección	NC	1	NC	SI	Patogénica	5.112,119,273
12	PKP2	g.776_777insG	p.Glu259GlyfsTer77	Inserción	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
14	DSG2	g.1003A>G	p.Thr335Ala	Puntual	NC	21	NC	SI	Patogénica	5.46,129,165,202,273,296,297
15	PKP2	g.1378G>A	p.Asp460Asn	Puntual	SI	3	NC	SI	Patogénica	202
18	DSP	g.8991_8992insTGCT	p.Leu2764LeufsTer23	Inserción	SI	0	NC	NO	Patogénica	-
22	PKP2	g.2203C>T	p.Arg735*	Sinsentido	SI	4	NC	SI	Patogénica	62,118
43	PKP2	g.2293G>T	p.Glu765*	Sinsentido	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
28	DSP	g.5851C>T	p.Arg1951*	Sinsentido	SI	0	NC	NO	Patogénica	-
30	DSP	g.4009_4010delG	p.Glu1337ArgfsTer12	Delección	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
33	PKP2	g.987_988delIT	p.Ser329ArgfsTer23	Delección	NC	3	NC	SI	Patogénica	120
34	DSP	g.6253C>T	p.Gln2085*	Sinsentido	NC	0	NC	NO	Patogénica	-
40	DSG2	g.1592T>G	p.Phe531Cys	Puntual	NC	7	NC	SI	Patogénica	118,251,298
29	DSP	g.2290_2291insG	p.Leu764CysfsTer3	Inserción	NC	0	NC	NO	Patogénica	-

Continúa

Familia	GEN	CC	AA	Tipo	Cosegregación	Nº casos descritos	Frecuencia Alélica	Descrita	Descripción	Cita
-2	DSG2	g.470C>T	p.Pro157Leu	Puntual	NC	1	NC	SI	VSI	121
-4	PKP2	g.1469G>A	p.Arg490Gln	Puntual	NC	0	1/1.2991	SI	VSI	120
-7	DSC2	g.928C>G	p.Gln310Glu	Puntual	NC	0	NC	NO	VSI	-
-17	DSP	g.5218G>A	p.Glu1740Lys	Puntual	NC	2	NC	SI	VSI	202,299
-24	PKP2	g.505G>A	p.Ser169Gly	Puntual	NC	2	2/400	SI	VSI	300-302
-26	DSG2	g.1013A>T	p.Lys338Met	Puntual	NC	0	NC	NO	VSI	-
-26	DSG2	g.473A>T	p.Val158Gly	Puntual	NC	10	4/360	SI	VSI	5,46,111,202,295,303,304
-26	DSP	g.4372C>G	p.Arg1458Gly	Puntual	NC	1	NC	SI	VSI	202,299
-32	DES	g.170C>T	p.Ser57Leu	Puntual	NC	0	15/8.064	NO	VSI	-
-32	PKP2	g.1502A>G	p.Asp501Gly	Puntual	NC	0	NC	NO	VSI	-
-37	DSG2	g.523+4A>G		Intrónica	NC	0	NC	NO	VSI	-
-41	JUP	g.1024C>T	p.Pro342Ser	Puntual	NC	0	NC	NO	VSI	-
-45	DSP	g.6452G>C	p.Arg2151Pro	Puntual	NO	0	NC	NO	VSI	-
-1	PKP2	g.1759G>A	p.Val587Ile	Puntual	NO	0	67/12.387	SI	Benigna	46,70,113,129,273,302,305
-14	DSP	g.6208G>A	p.Asp2070Asn	Puntual	NC	0	NC	SNP	Benigna	-
-26	DSC2	g.857G>T	p.Gly286Val	Puntual	NC	0	2/10.000	SNP	Benigna	-
-36	PKP2	g.76G>A	p.Asp26Asn	Puntual	NO	2	60/12.284	SNP	Benigna	-
-40	DSG2	g.1481A>C	p.Asp494Ala	Puntual	NC	1	0	SNP	Benigna	-

PKP2: Gen de la placoflina 2; DSP: Gen de la desmoplina 2; DSG2: Gen de la desmoplina 2; DSC2: Gen de la desmoplina 2; DES: Gen de la desmoplina 2; JUP: Gen de la placoglobina; CC: Cambio de nucleótido; AA: Cambio de aminoácido; N°: Número; NC: No conocido; VSI: Variante de significado incierto; SNP: polimorfismo simple de nucleótido. VSI: Variantes de significado incierto. (1)VSI descrita en un caso aislado de miocardiopatía arritmogénica. Esta variante se ha considerado patogénica en nuestro estudio con la información familiar (Familia #2).

Tabla 9.2: Variantes genéticas identificadas en genes no relacionados con miocardiopatía arritmogénica

Familia	Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo
25	ANK2	g.4456G>C	p.Val1486Leu	Puntual
32	ANK2	g.10881T>G	p.His3627Gln	Puntual
33	ANK2	g.6713A>G	p.Glu2238Gly	Puntual
17	CACNB2	g.641G>C	p.Ser214Thr	Puntual
35	CRYAB	g.460G>A	p.Gly154Ser	Puntual
18	DMD	g.4233+2C>T		Intrónica
22	DMD	g.4428G>A	p.Met1476Ile	Puntual
43	GLA	g.937G>T	p.Asp313Tyr	Puntual
41	HCN4	g.2339C>T	p.Ala780Val	Puntual
41	KCNE1	g.253G>A	p.Asp85Asn	Puntual
45	KCNE2	g.229C>T	p.Arg77Trp	Puntual
38	KCNH2	g.1039C>T	p.Pro347Ser	Puntual
12	LMNA	g.953C>T	p.Ala318Trp	Puntual
12	MYBPC3	g.3535G>A	p.Glu1179Lys	Puntual
32	MYH6	g.643-5C>T		Intrónica
40	MYH6	g.4359+5A>G		Intrónica
23	PDLIMB3	g.169A>G	p.Thr57Ala	Puntual
37	PRKAG2	g.1304A>G	p.Asn435Ser	Puntual
13	RYR2	g.12919C>T	p.Arg4307Cys	Puntual
22	RYR2	g.256G>A	p.Val86Met	SNP
18	TGFBR2	g.986C>T	p.Ala329Val	Puntual
1	TTN	g.52341A>C	p.Glu17447Asp	Puntual
2	TTN	g.97825G>A	p.Val32609Met	Puntual
2	TTN	g.81613A>T	p.Ile27205Leu	Puntual
26	TTN	g.35986T>A	p.Ser11996Thr	Puntual
7	TTN	g.62042T>G	p.Val20681Gly	Puntual
7	TTN	g.87147T>A	p.Asp29050Glu	Puntual
14	TTN	g.2629C>A	p.Pro977Thr	Puntual
14	TTN	g.87711C>A	p.Phe29237Leu	Puntual
13	TTN	g.41915C>T	p.Thr13972Ile	Puntual
17	TTN	g.90590C>G	p.Ala30197Gly	Puntual
25,18	TTN	g.71522G>A	p.Arg23841His	Puntual
32	TTN	g.13484C>T	p.Thr4495Ile	Puntual
32	TTN	g.43010G>A	p.Arg14337His	Puntual

33	TTN	g.43291_43293dup	p.Asp14431dup	Inserción
35	TTN	g.47435T>C	p.Ile15812Thr	Puntual
35	TTN	g.19500G>G	p.Asn6500Lys	Puntual
36	TTN	g.93800G>A	p.Arg31267His	Puntual
36	TTN	g.62117G>A	p.Gly20706Asp	Puntual
14	TTN	g.90056G>A	p.Arg30019His	Puntual
45	TTN	g.49942A>G	p.Ile16648Val	Puntual
23	TTN	g.73201G>A	p.Val24401Ile	Puntual
23	TTN	g.45741A>G	p.Ile15247Met	Puntual
11	TTN	g.9157G>A	p.Val3053Met	Puntual
23	TTN	g.9958G>A	p.Ala3320Thr	Puntual
11	VCL	g.1237G>A	p.Ala413Thr	Puntual
40	VCL	g.3258+5G>T		Intrónica

ANK2: Ankirina 2, CACNB2: Canal de calcio Beta 2; CRYAB: Cristalina Alfa B; DMD: Distrofina; GLA: Galactosidasa; HCN4: Canal de sodio 4; KCNE1: Subunidad E1 del canal de potasio; KCNE2: Subunidad E2 del canal de potasio; KCNH2: Subunidad H2 del canal de potasio; LMNA: Lamina; MYBPC3: Proteína fijadora de miosina C3, MYH6: cadena pesada de la miosina 6; PDLIMB3: Dominio PDZ y LIM 3 ; PRKAG2: Subunidad No catalítica Beta3 de la protein-kinasa activada por AMP. RYR2: Rianodina 2; TGFB2: Factor de crecimiento tumoral B2; VCL: Vinculina

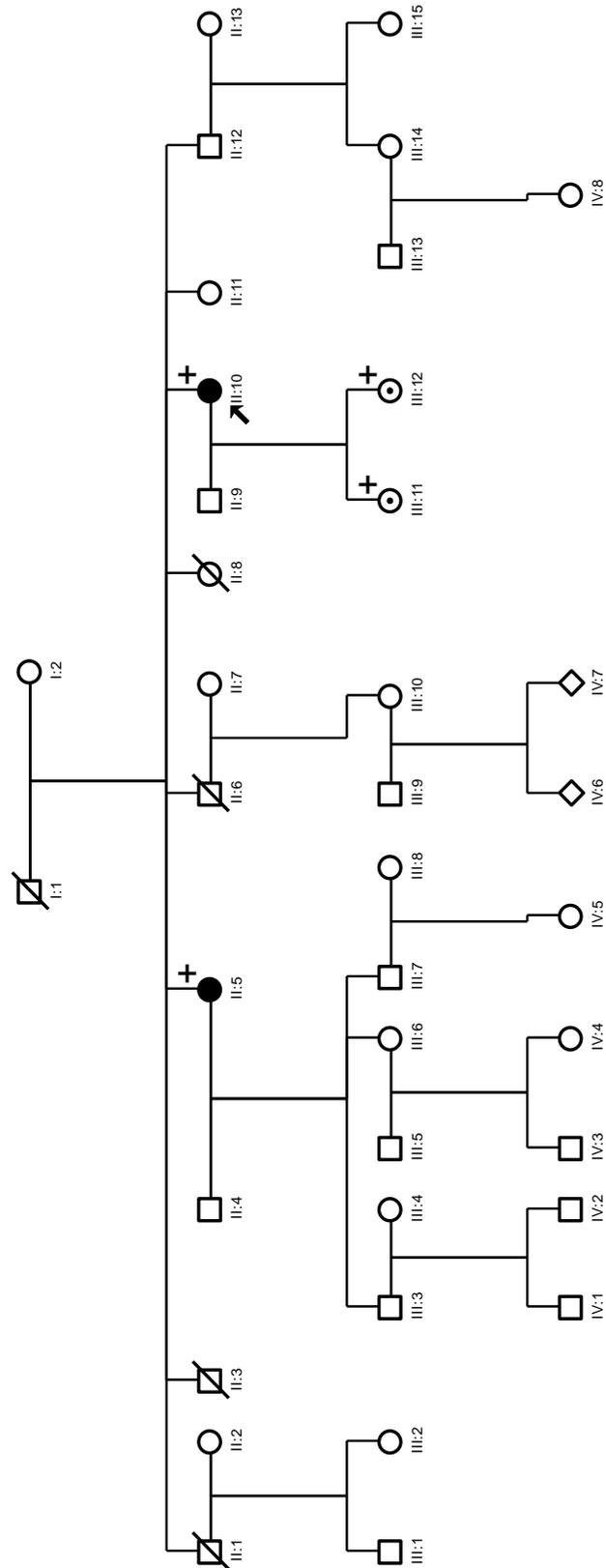


Figura 9.1: Familia #1. Mutación en PKP2, g.604_605dup; p.Val202GlyfsTer14. Variante de significado incierto PKP2, g.1759G>A, p.Val587Ile.

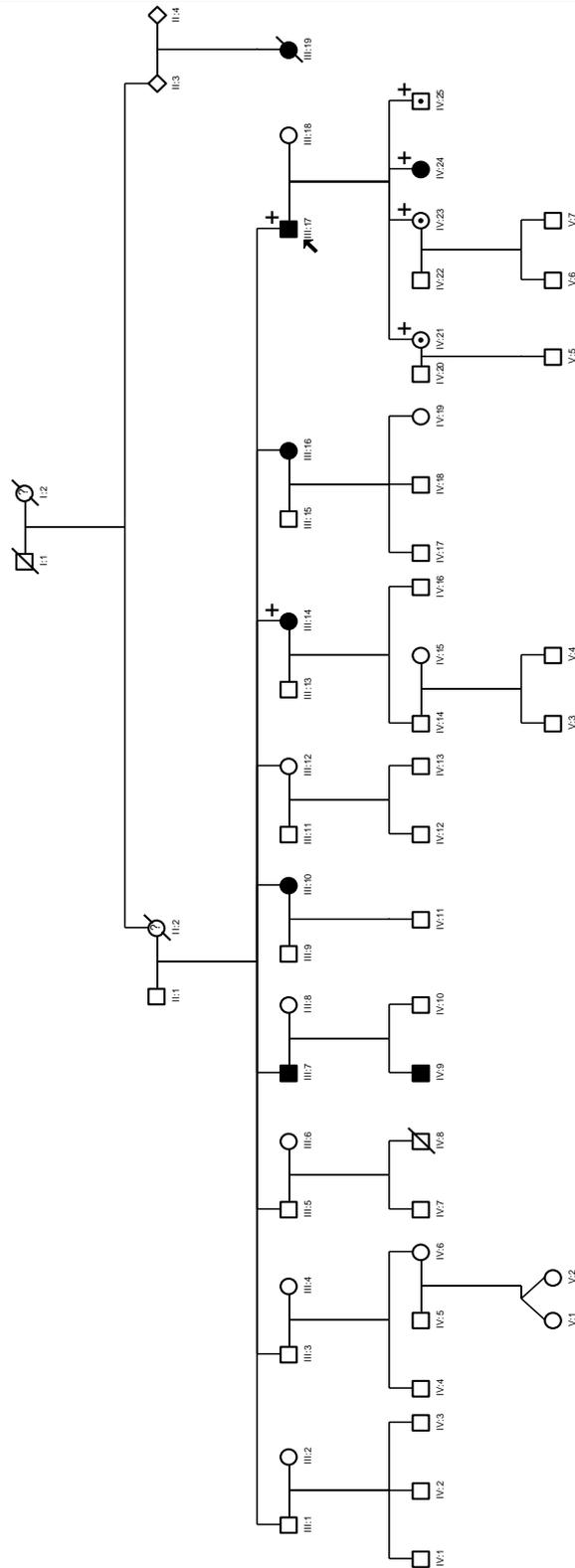


Figura 9.2: Familia #2. Mutación en DSG2, g.1014+1G>A; Variante de significado incierto DSG2, g.470C>T, p.Pro157Leu. El caso índice necesitó trasplante cardiaco y la enfermedad se comprobó en la pieza de cardiectomía.

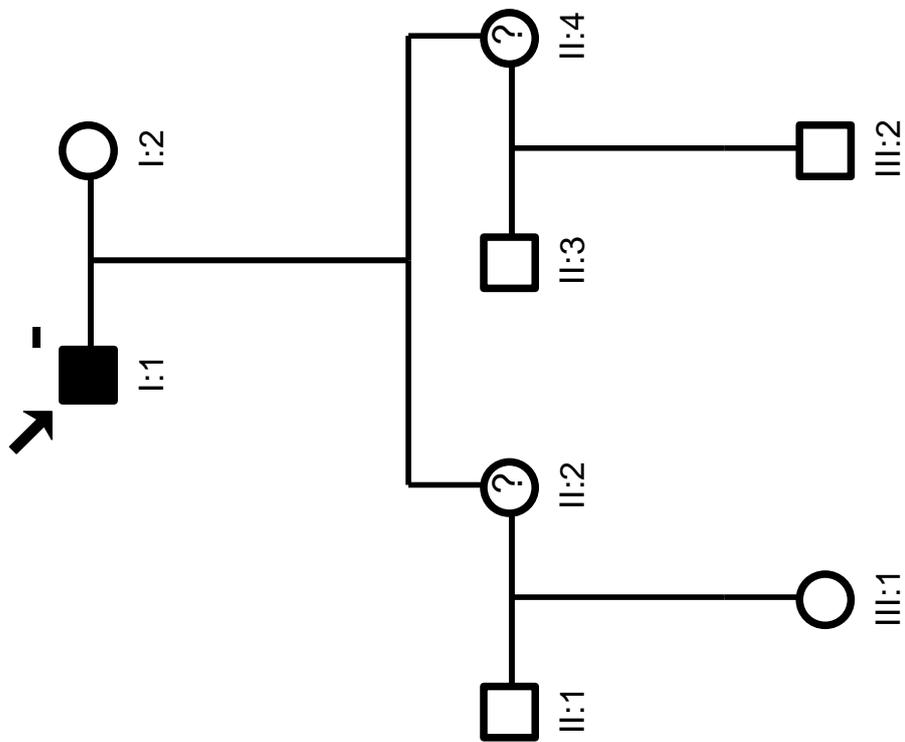


Figura 9.3: Familia #3. Estudio genético sin mutación

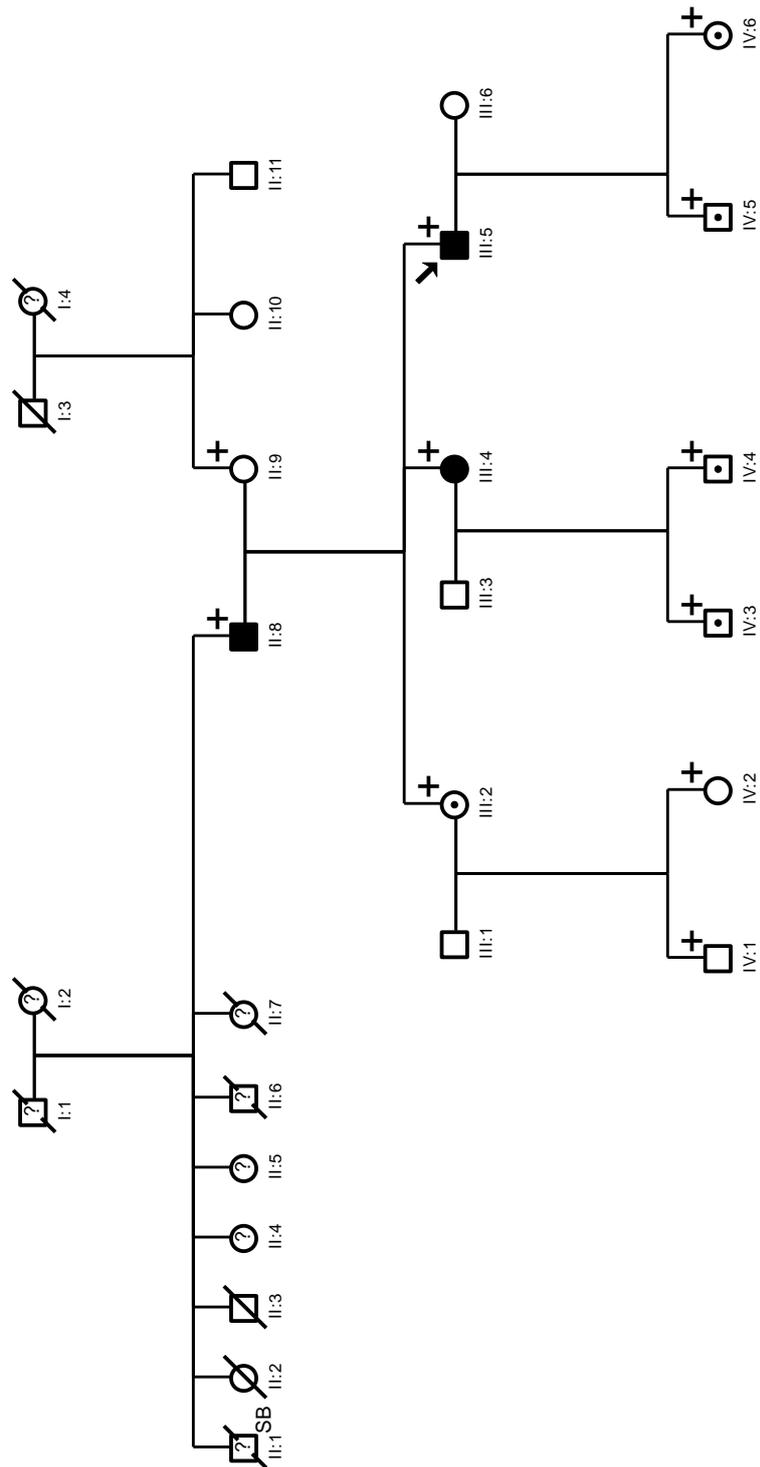


Figura 9.4: Familia #4. Mutación patogénica PKP2, g.2167_2170delACAG, p.Thr723LeufsTer22. Variante de significado incierto PKP2, g.1469G>A, p.Arg490Gln.

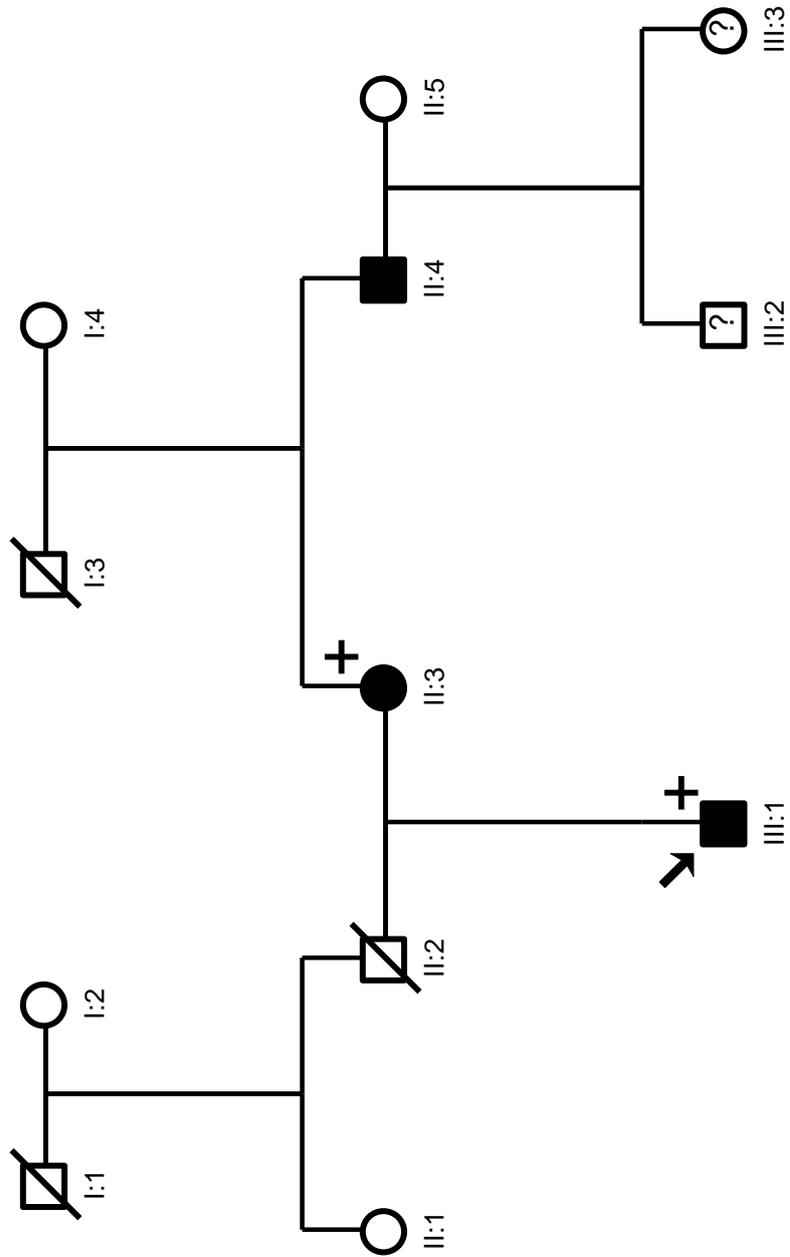


Figura 9.5: Familia #6. Mutación patogénica DSP g.del ex9-24.

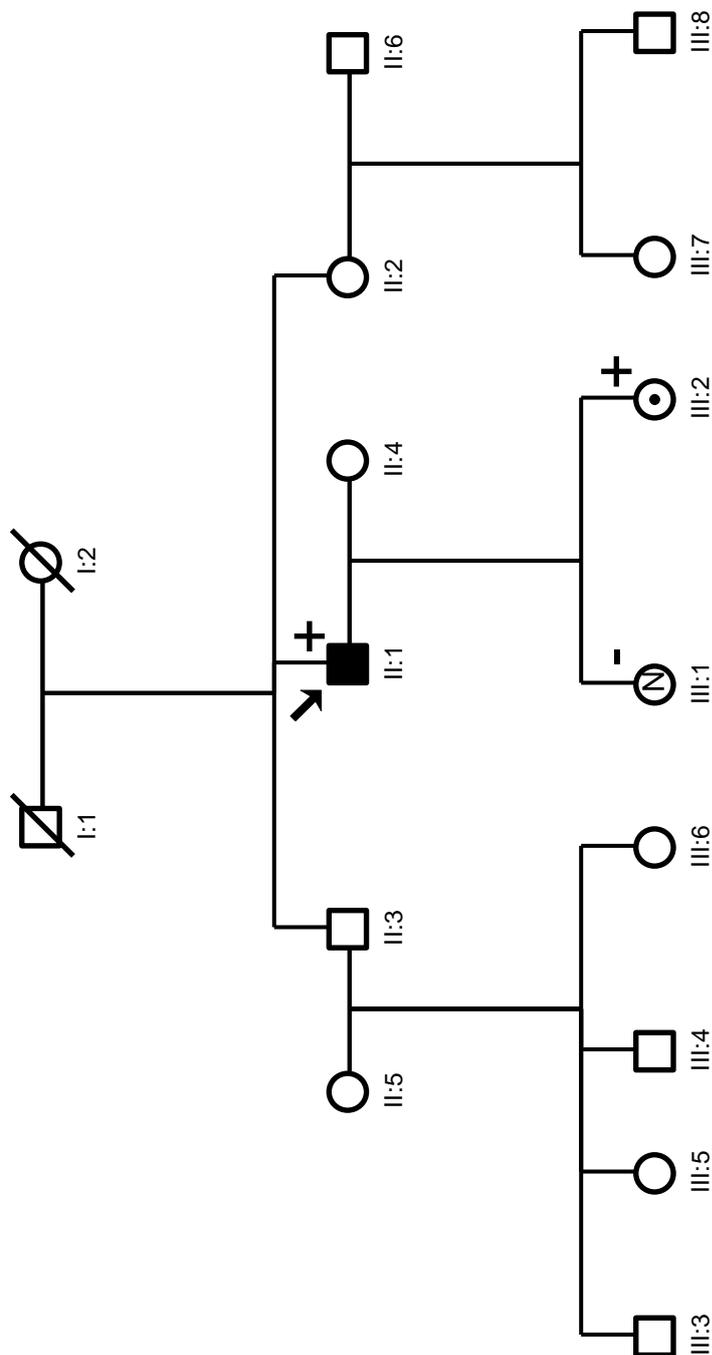


Figura 9.6: Familia #7. Mutación patogénica DSP del ex21-23. Variante de significado incierto DSC2, g.928C>G, p.Gln310Glu.

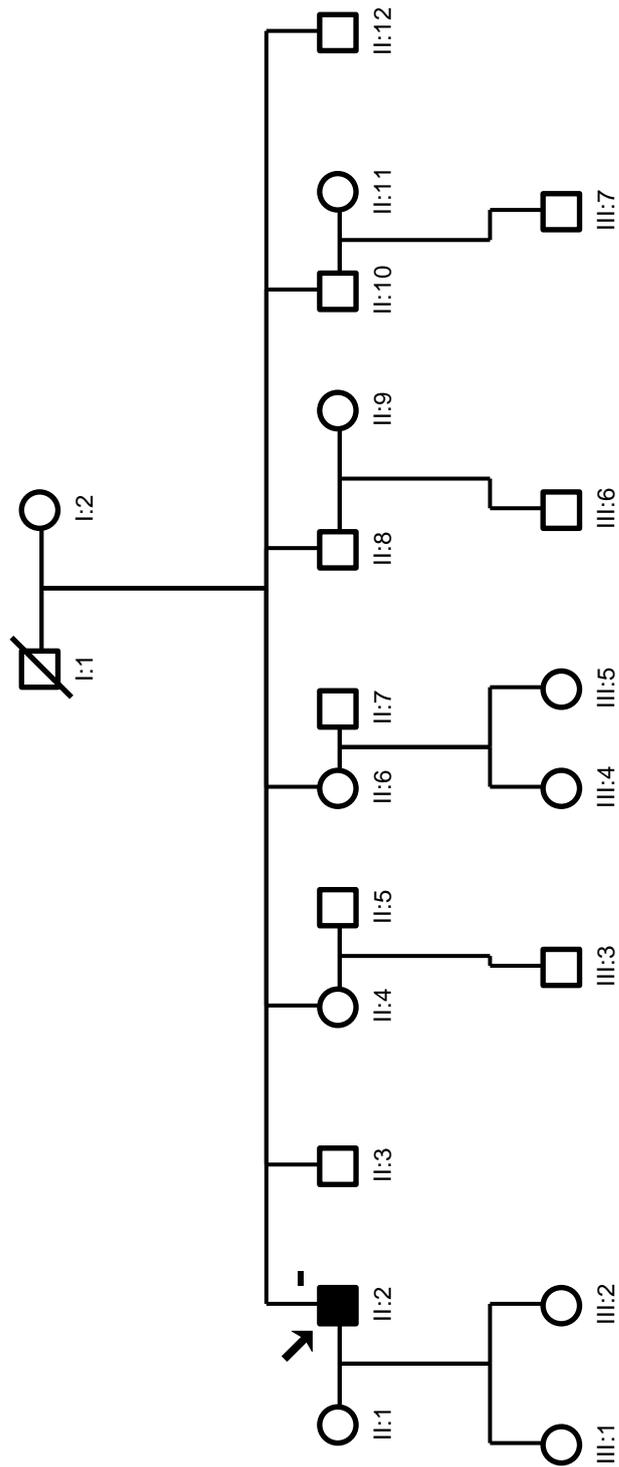


Figura 9.7: Familia #8. Estudio genético sin mutación.

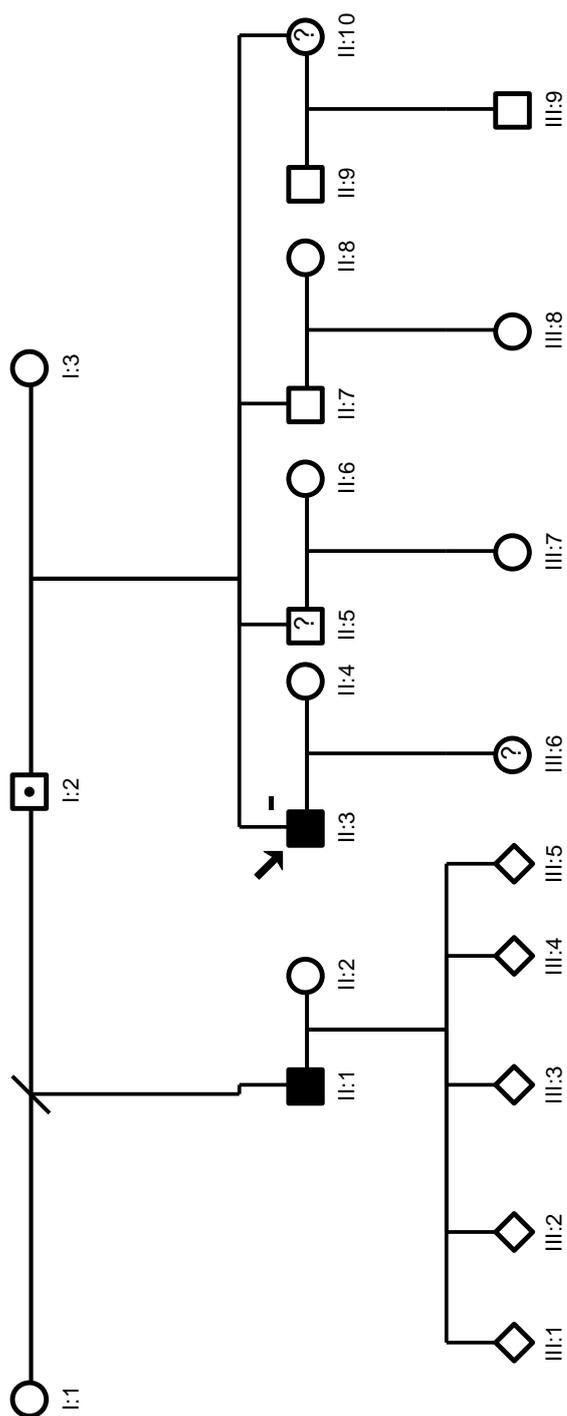


Figura 9.8: Familia #9. Estudio genético sin mutación

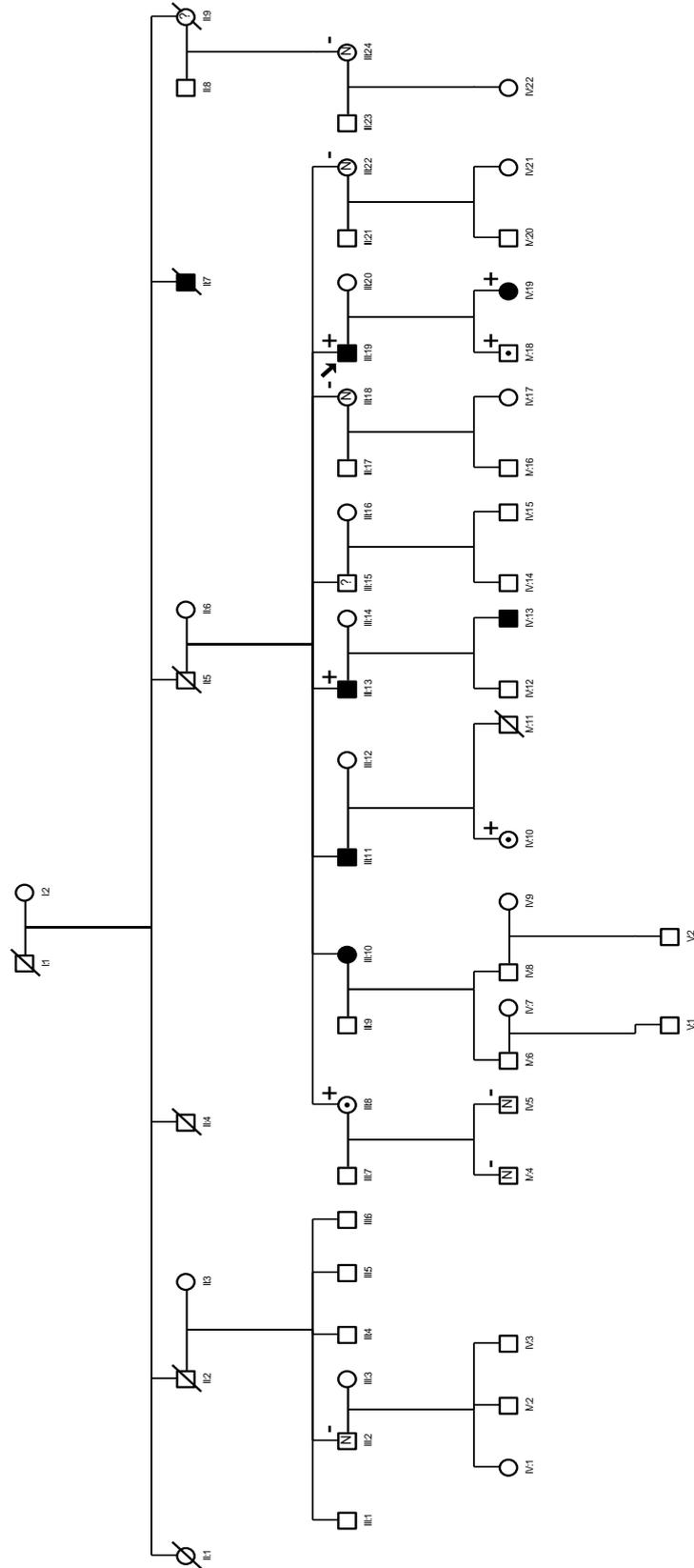


Figura 9.9; Familia #10. Mutación patológica PKP2, g.1643_1644delG, p.Gly548ValfsTer15.

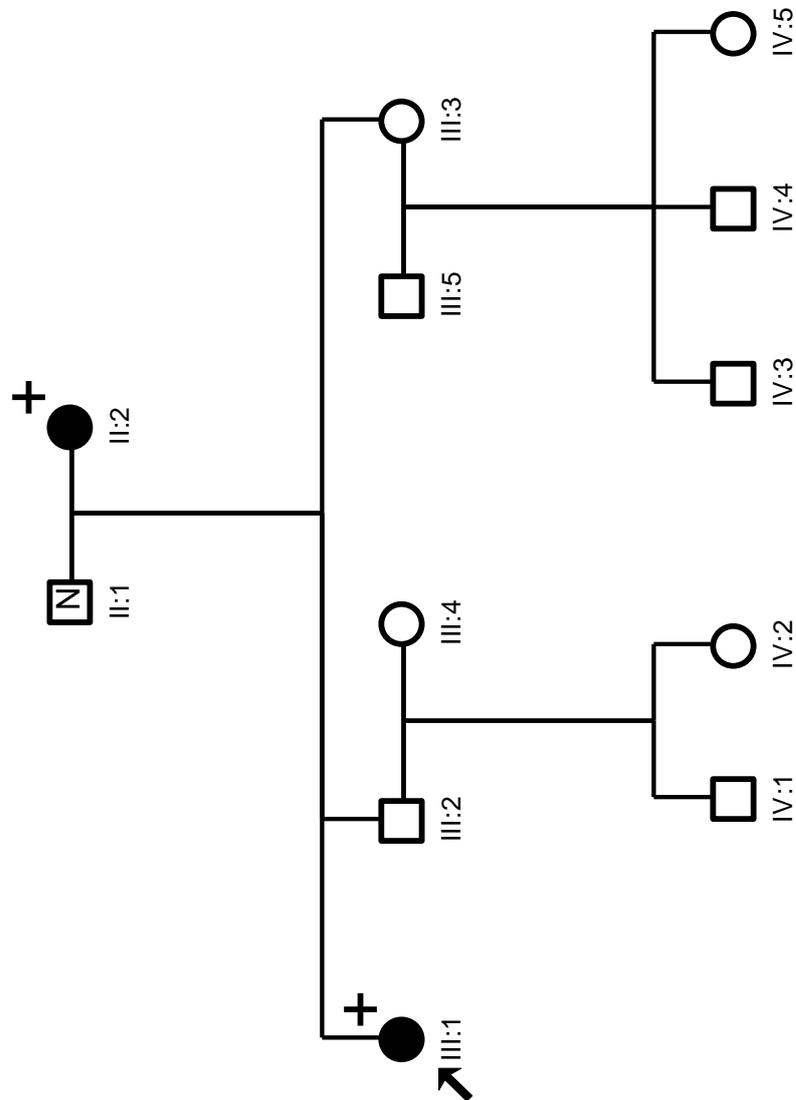


Figura 9.10: Familia #11. Mutación patogénica. PKP2, g.1368_1369delA, p.Lys456TrpfsTer3. El caso índice necesitó trasplante cardíaco y la enfermedad se comprobó en la pieza de cardiectomía.

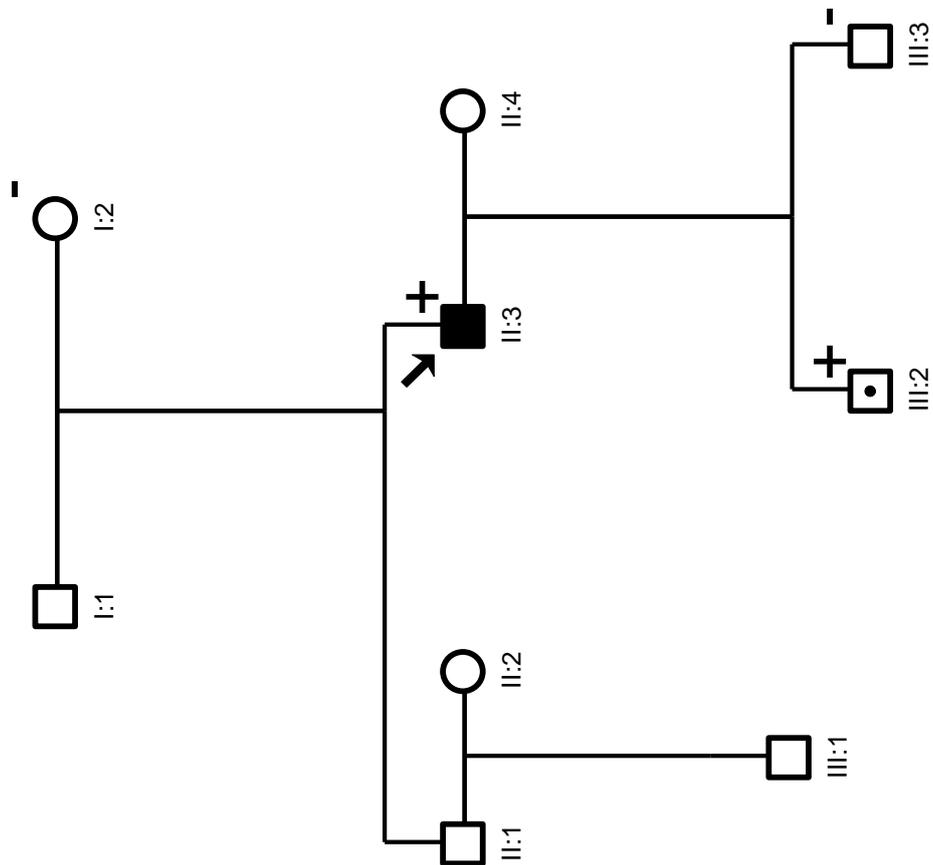


Figura 9.11: Familia #12. Mutación patológica PKP2, g.776_777insG. p.Glu259GlyfsTer77

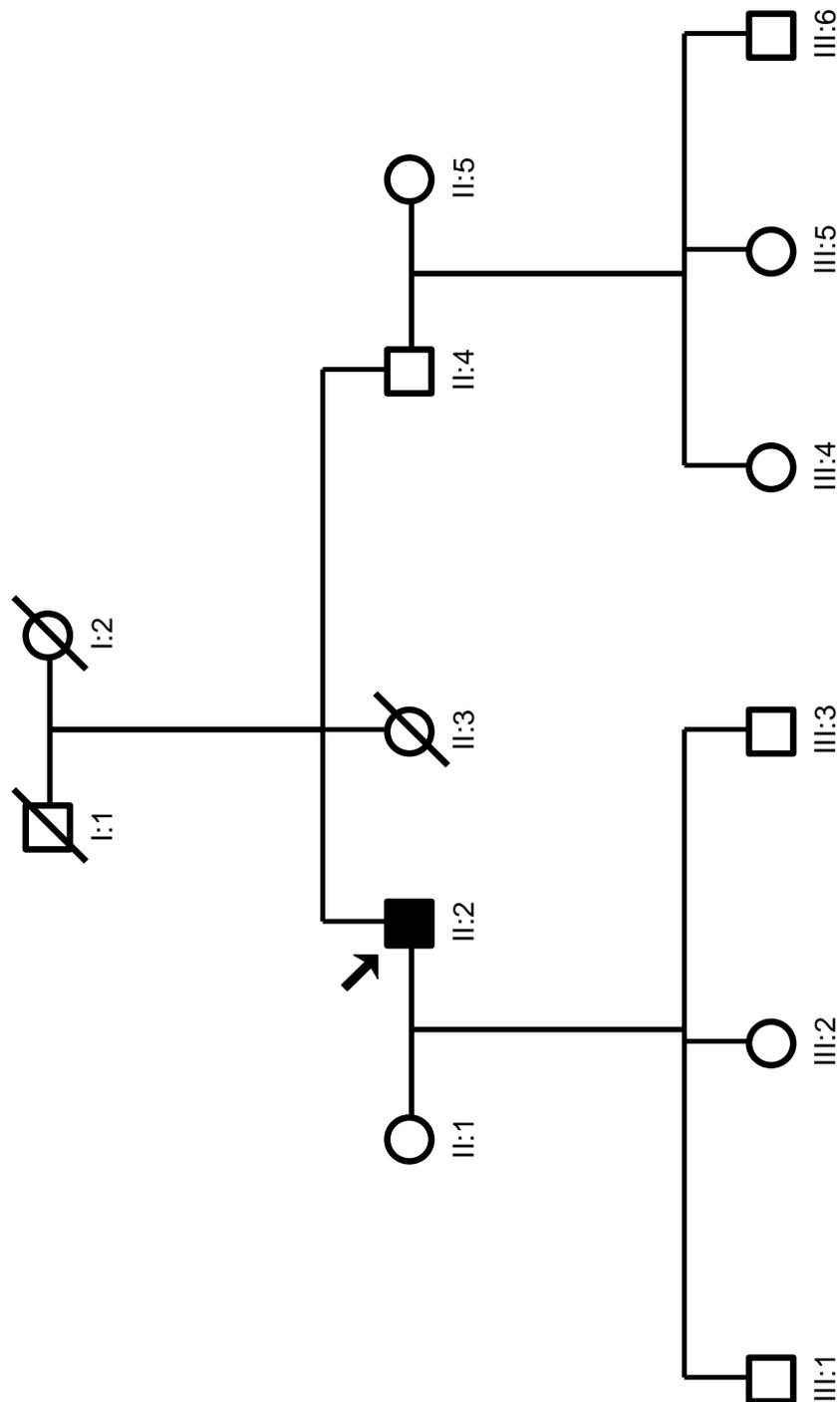


Figura 9.12: Familia #13. Estudio genético sin mutación

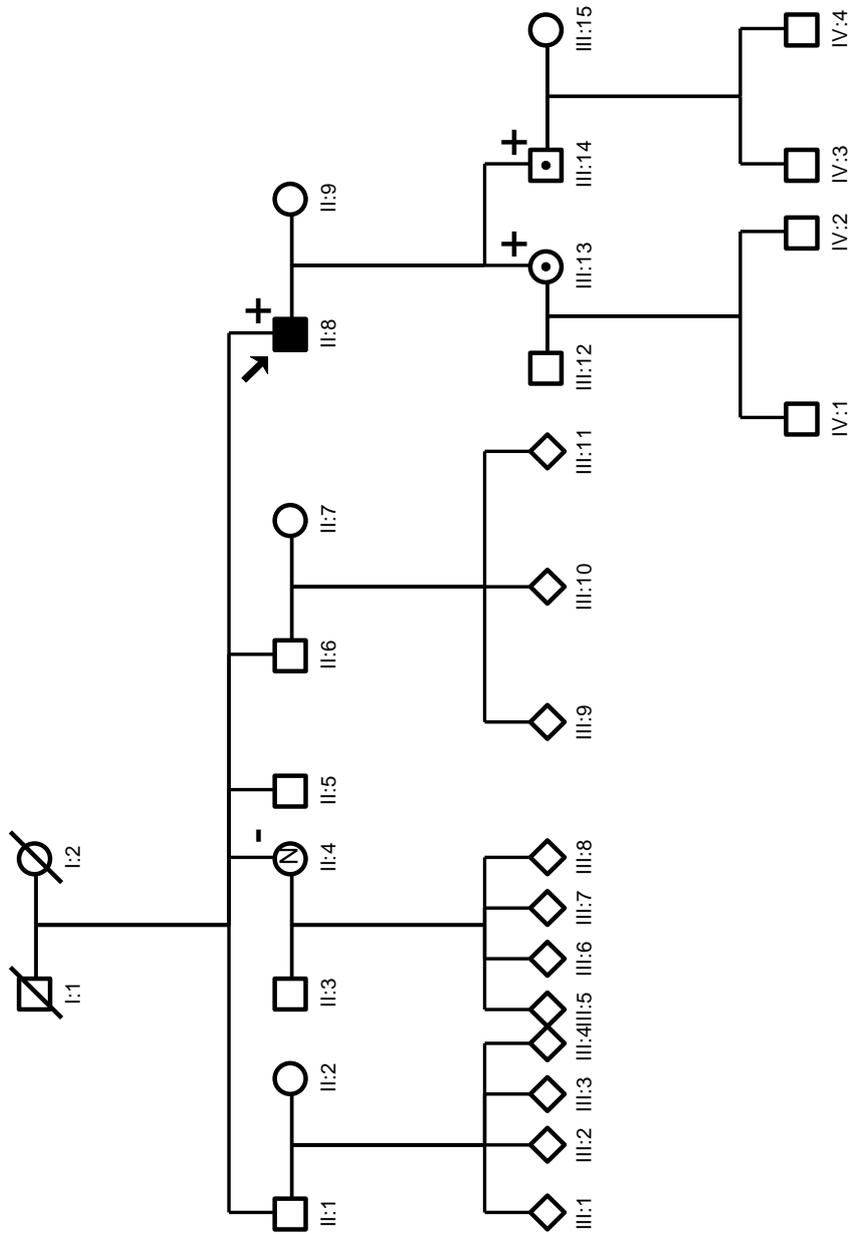


Figura 9.13: Familia #14. Mutación patogénica DSG2, g.1003A>G, p.Thr335Ala. Variante de significado incierto DSP, g.6208G>A, p.Asp2070Asn.

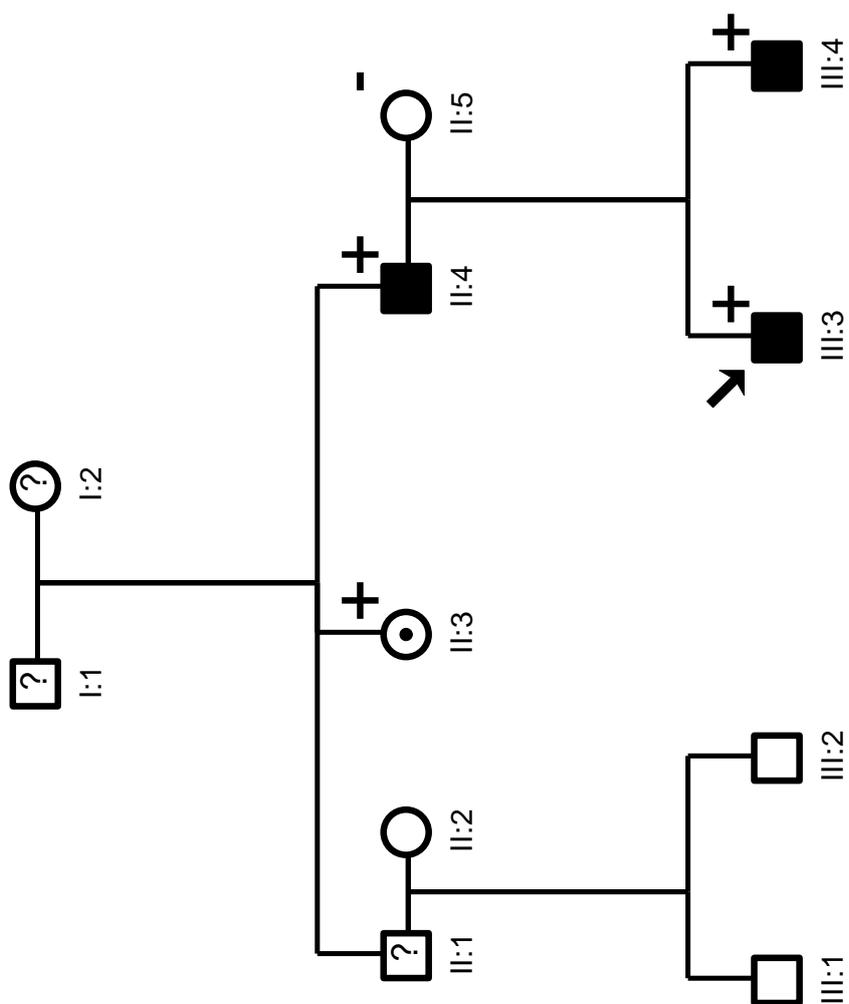


Figura 9.14: Familia #15. Mutación patológica PKP2, g.1378G>A, p.Asp460Asn

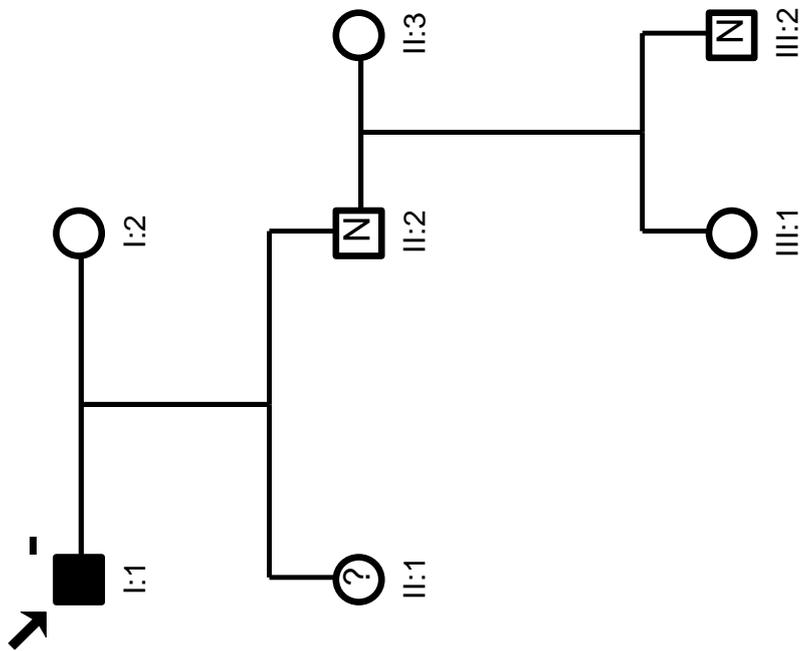


Figura 9.15: Familia #16. Estudio genético sin mutación.

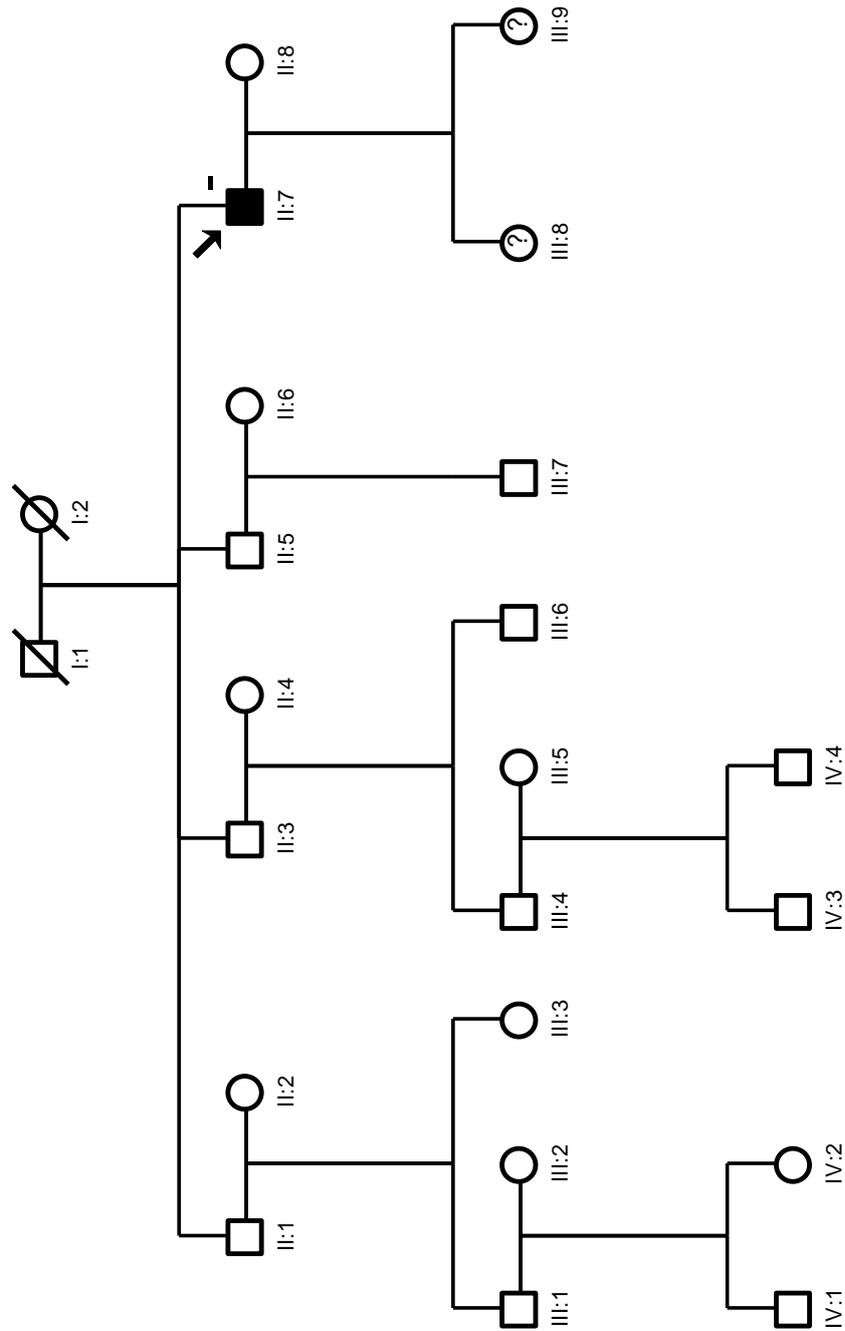


Figura 9.16: Familia #17. Variante de significado incierto DSP, g.5218G>A, p.Glu1740Lys

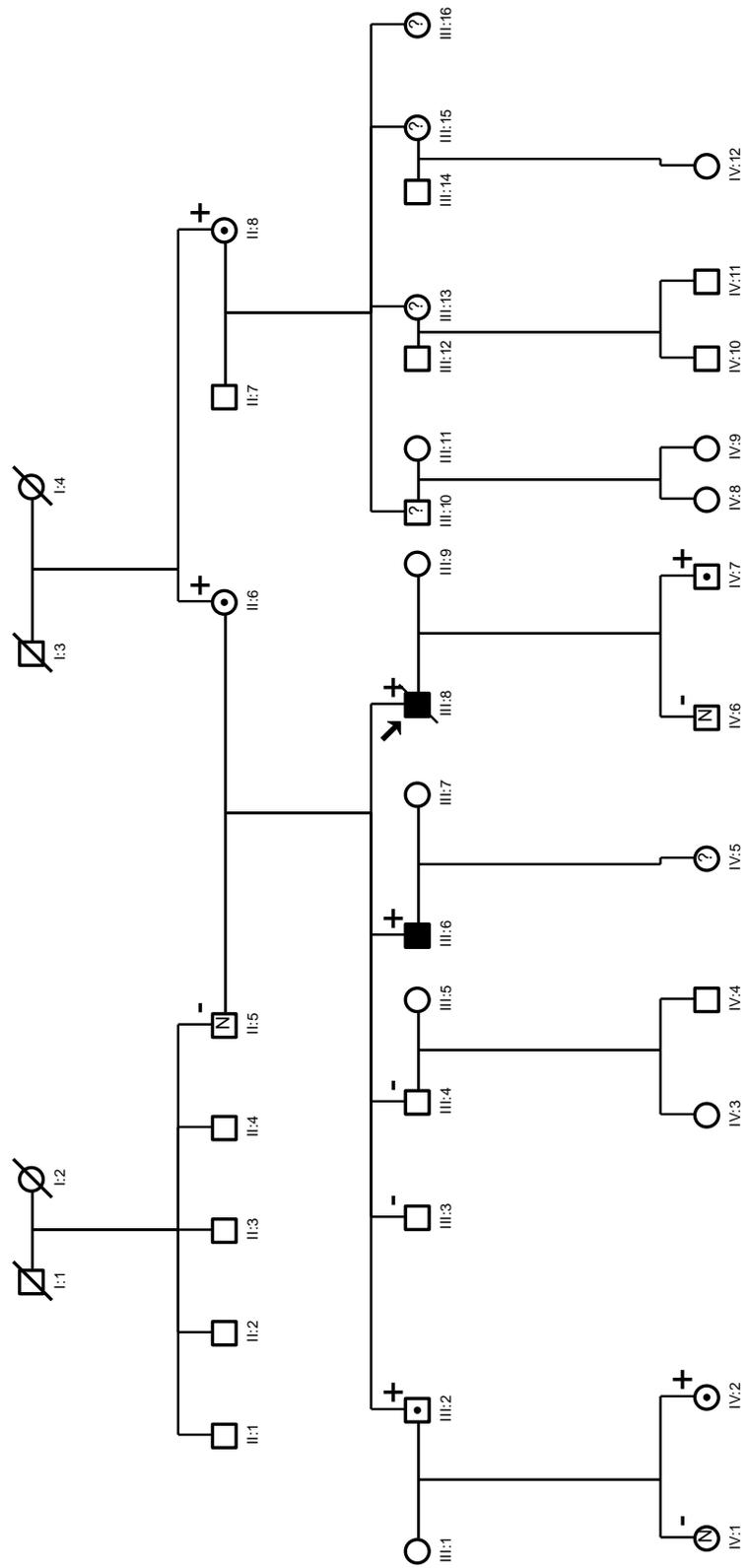


Figura 9.17: Familia #18. Mutación patológica DSP, g.8991_8992insTGCT, p.Leu2764LeufsTer23.

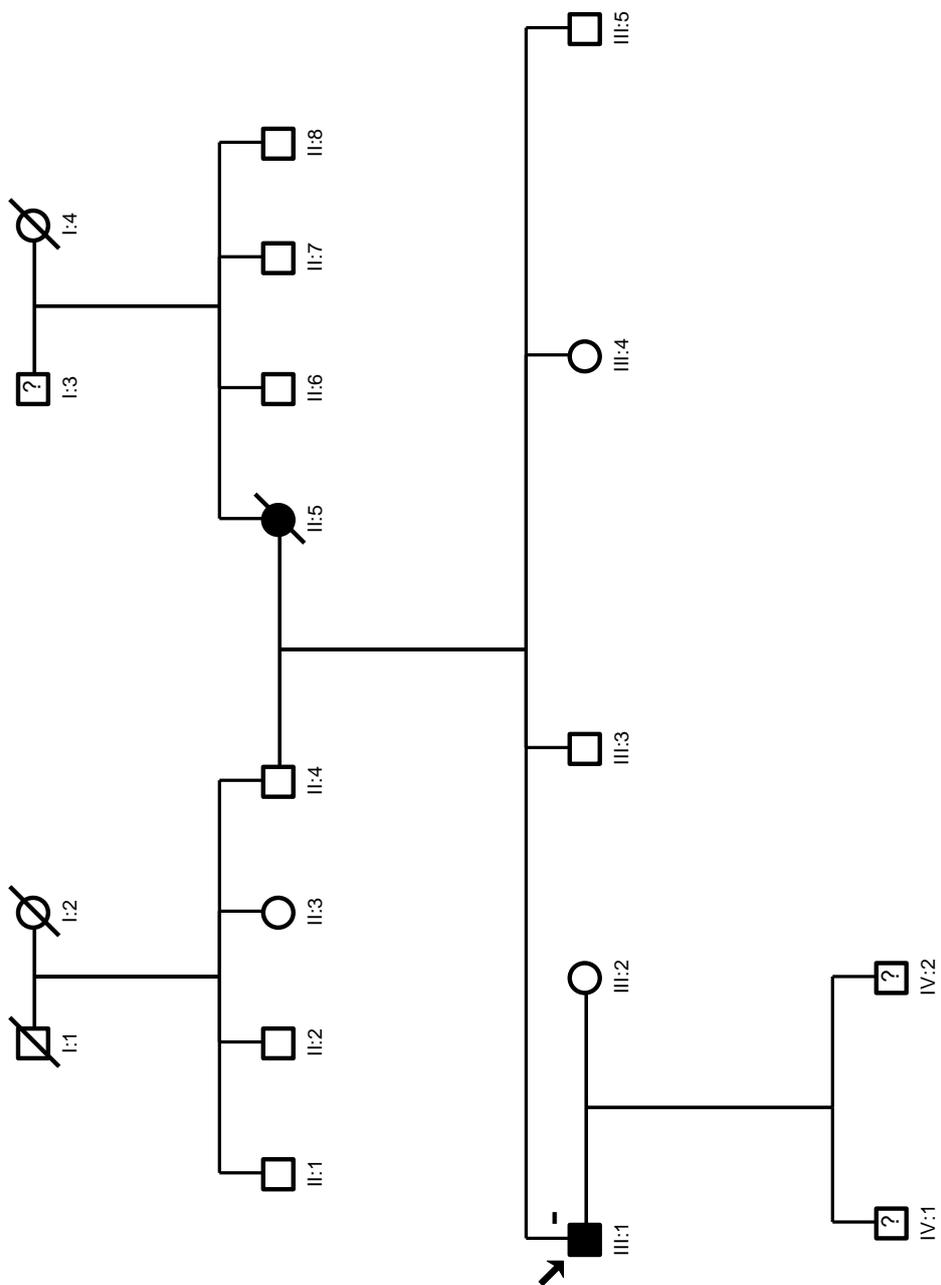


Figura 9.18: Familia #19. Estudio genético sin mutación.

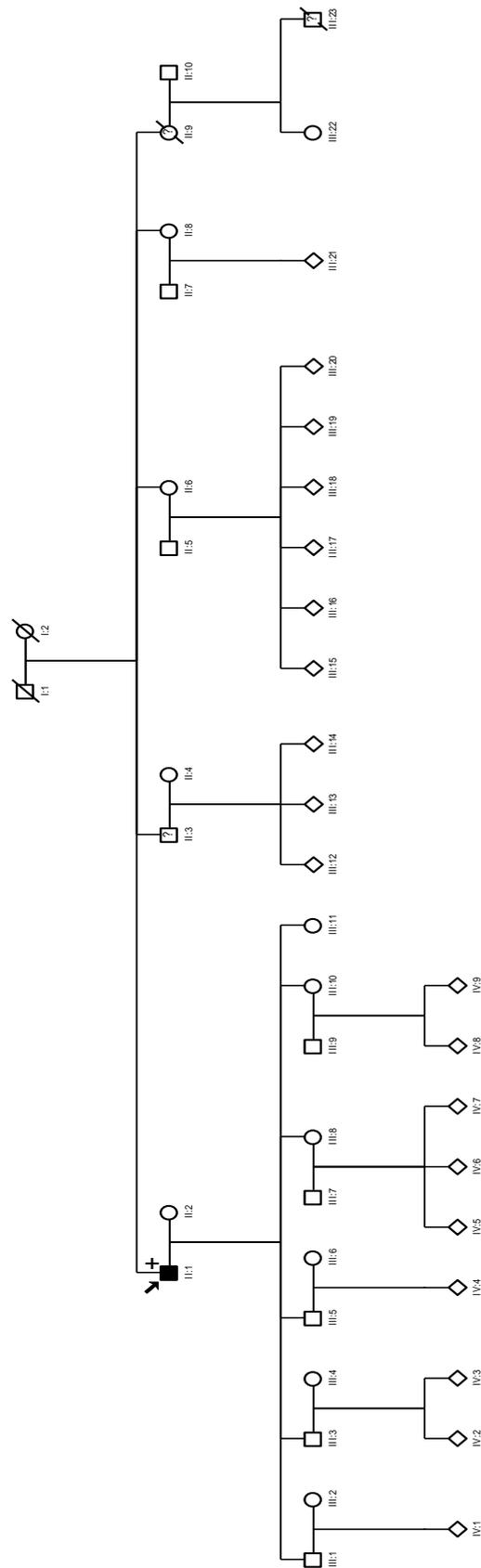


Figura 9.19: Familia #20. Mutación patológica PKP2, g.1643_1644delG, p.Gly548ValfsTer15.

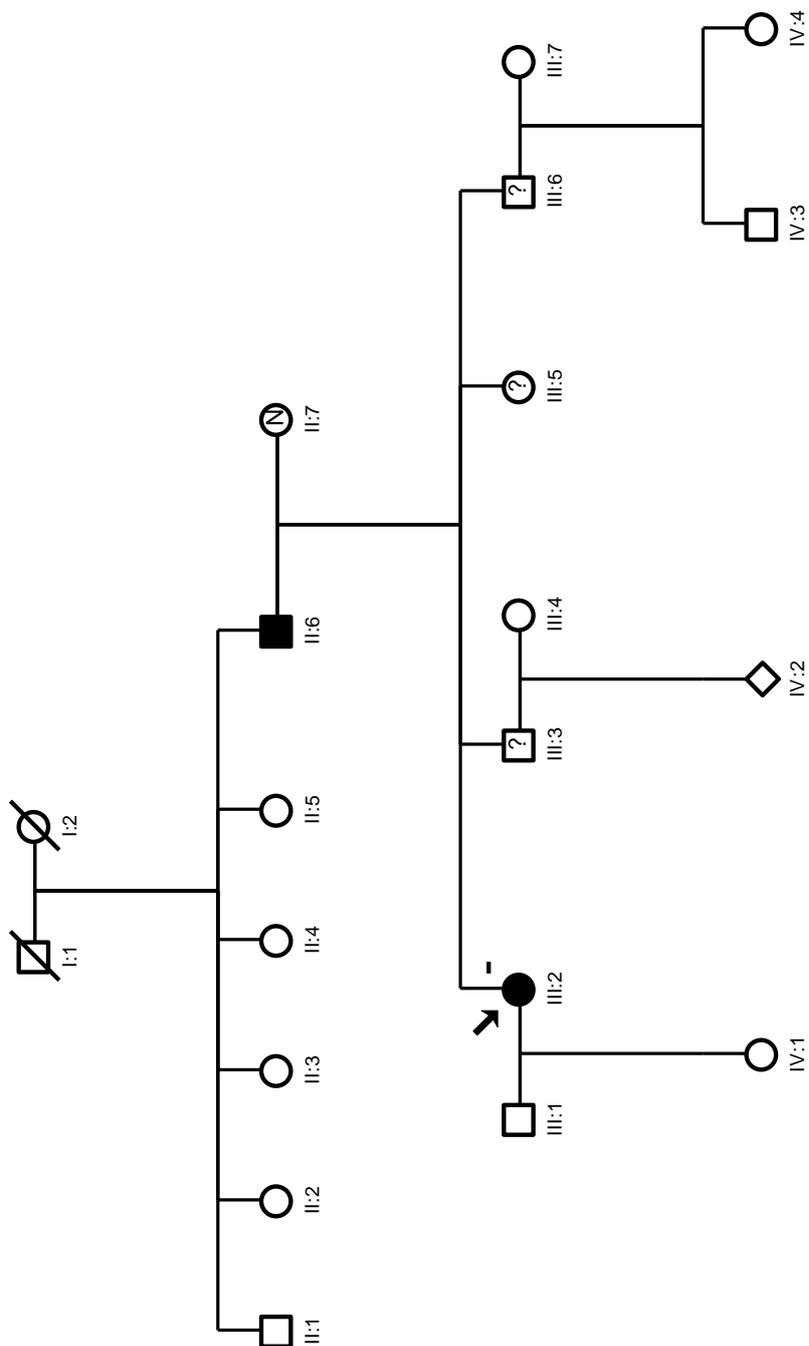


Figura 9.20: Familia #21. Estudio genético sin mutación

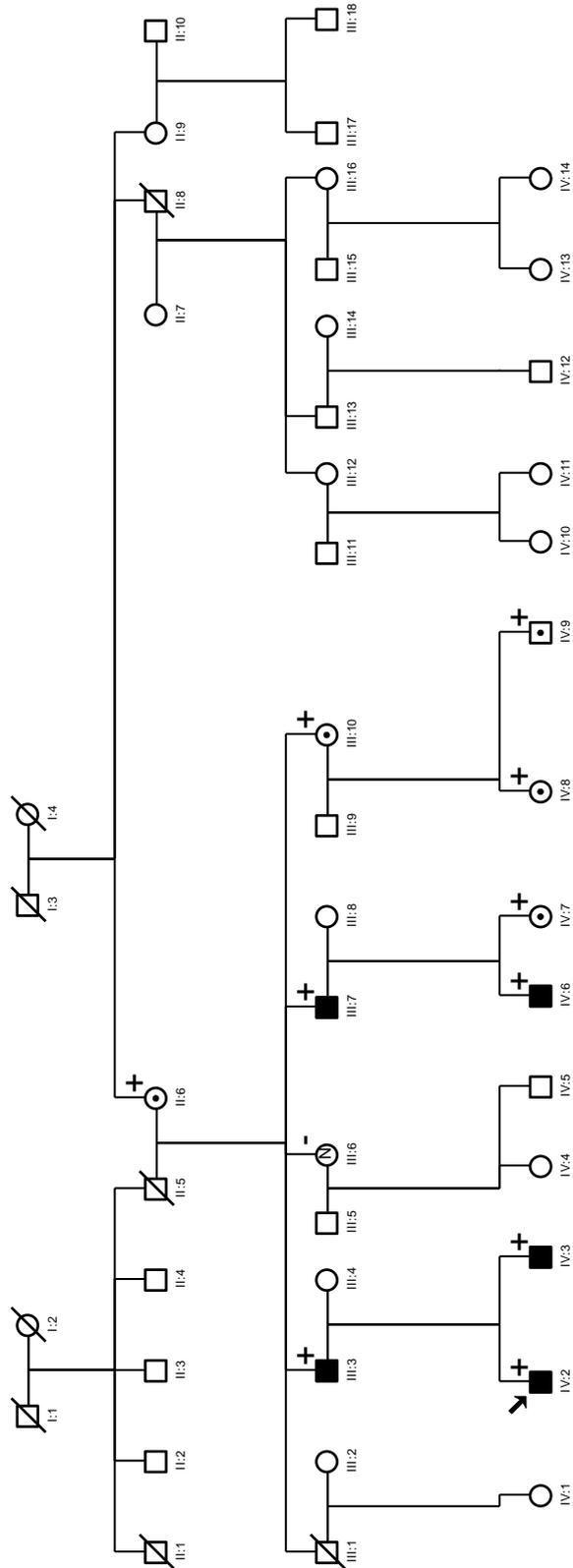


Figura 9.21: Familia #22. Mutación patogénica PKP2, g.2203C>T, p.Arg735*

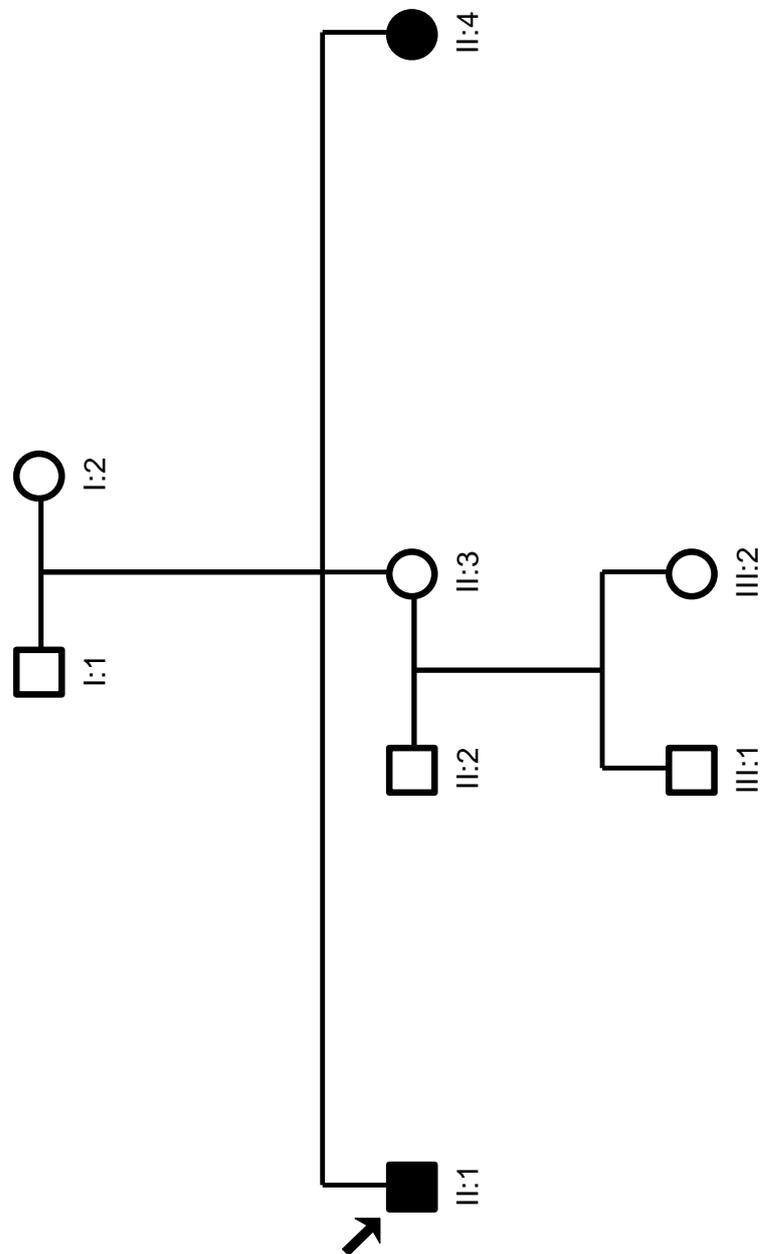


Figura 9.22: Familia #23. Estudio genético sin mutación.

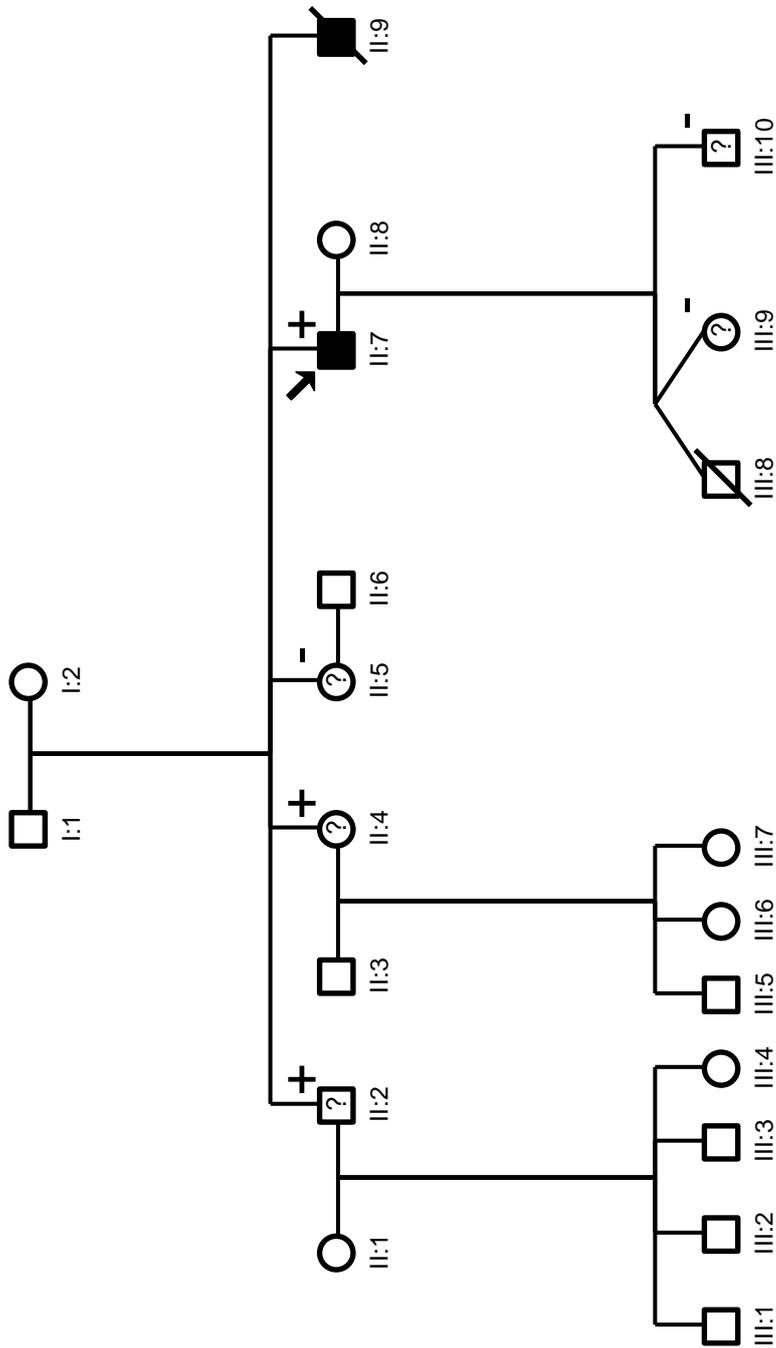


Figura 9.23: Familia #24. Variante de significado incierto PKP2, g.505G>A, p.Ser169Gly.

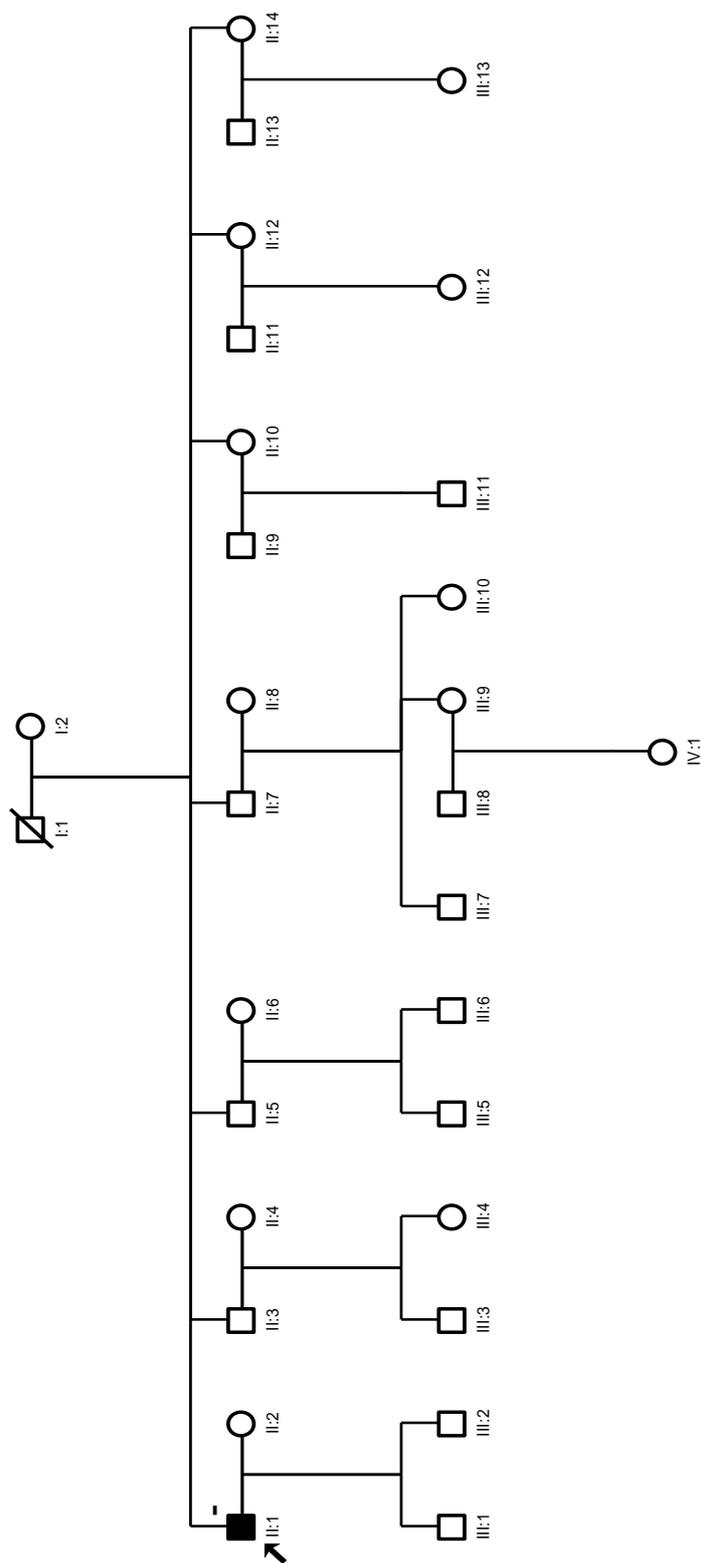


Figura 9.24: Familia #25. Estudio genético sin mutación.

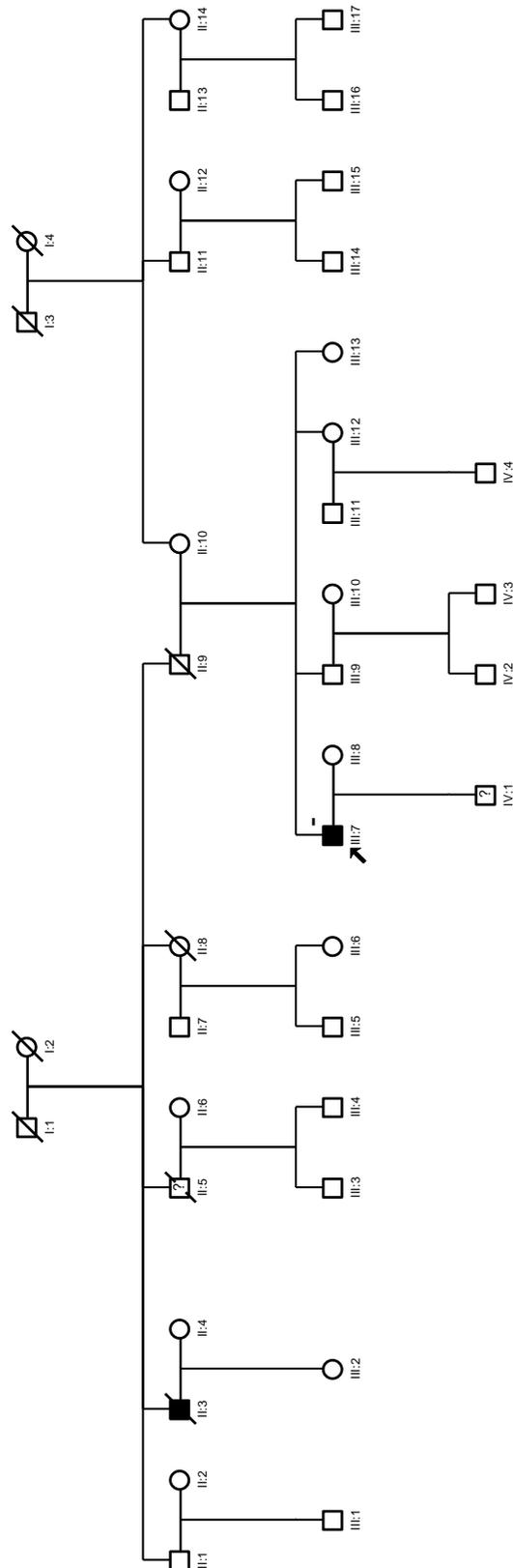


Figura 9.25: Familia #26. Estudio genético sin mutación. Variantes de significado incierto DSG2, g.1013A>T, p.Lys338Met; DSG2, g.473A>T, p.Val158Gly; DSP, g.4372C>G, p.Arg1458Gly; DSC2, g.857G>T, p.Gly286Val.

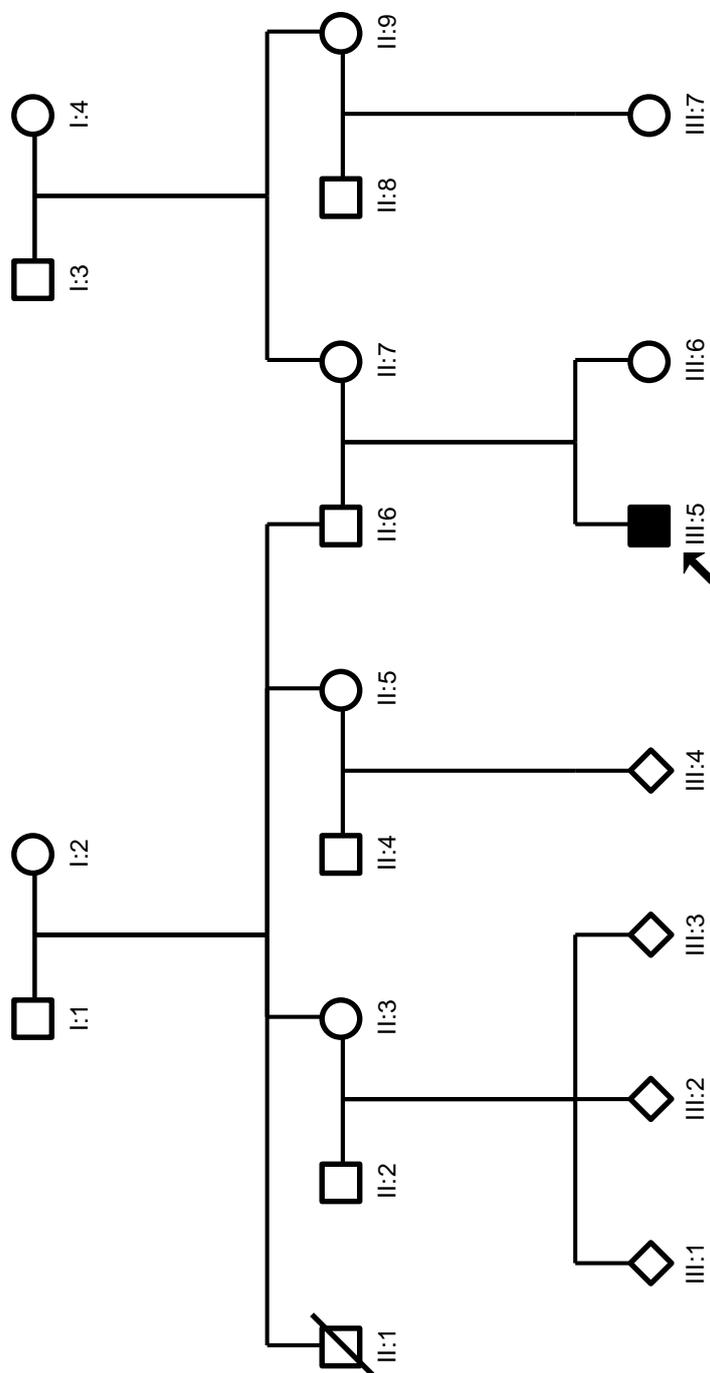


Figura 9.26: Familia #27: Estudio genético sin mutación

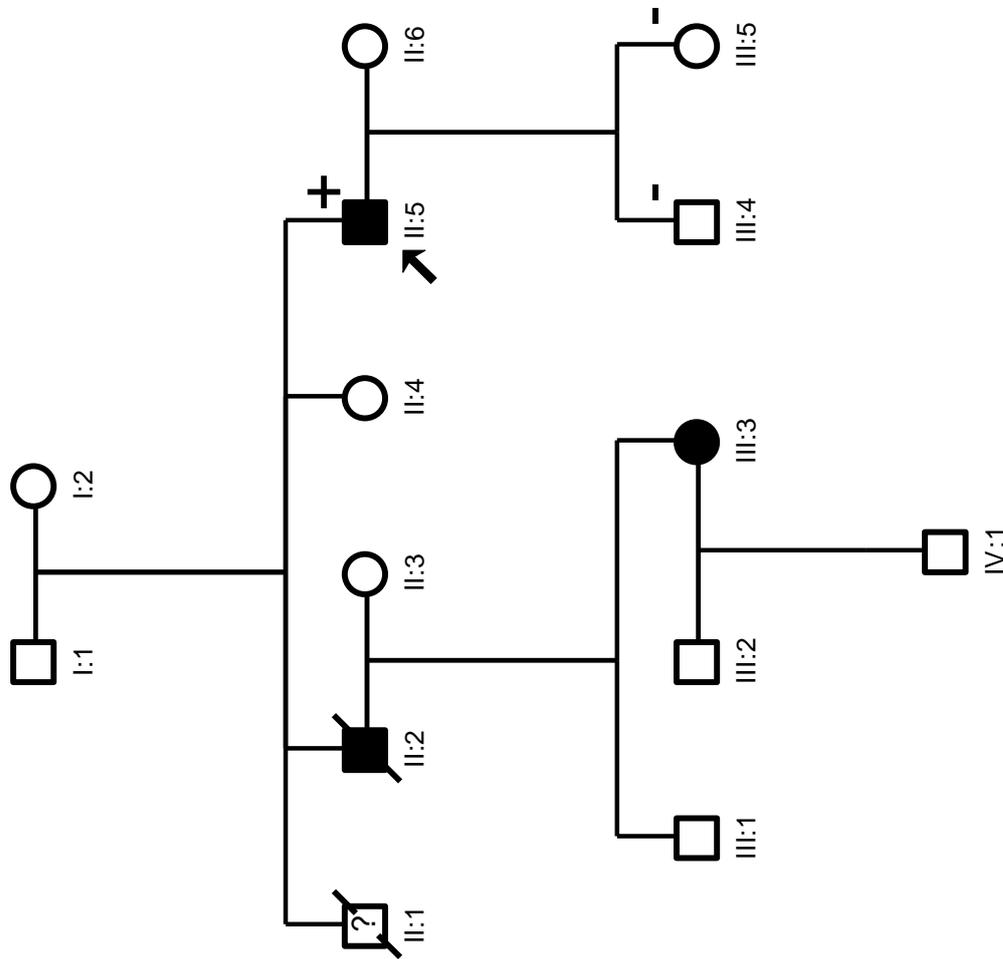


Figura 9.27: Familia #28. Mutación patogénica DSP, g.5851C>T, p.Arg1951*.

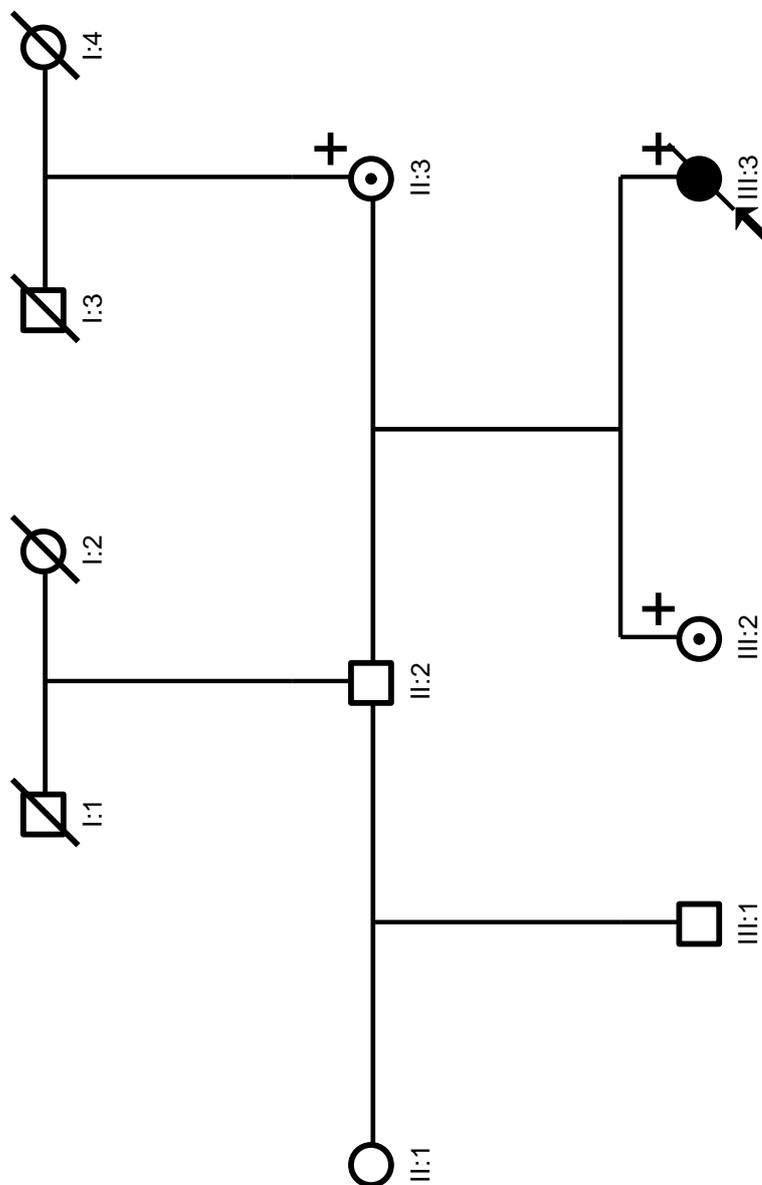


Figura 9.28: Familia #29. Mutación patológica DSP, g.2290_2291insG, p.Leu764CysfsTer3.

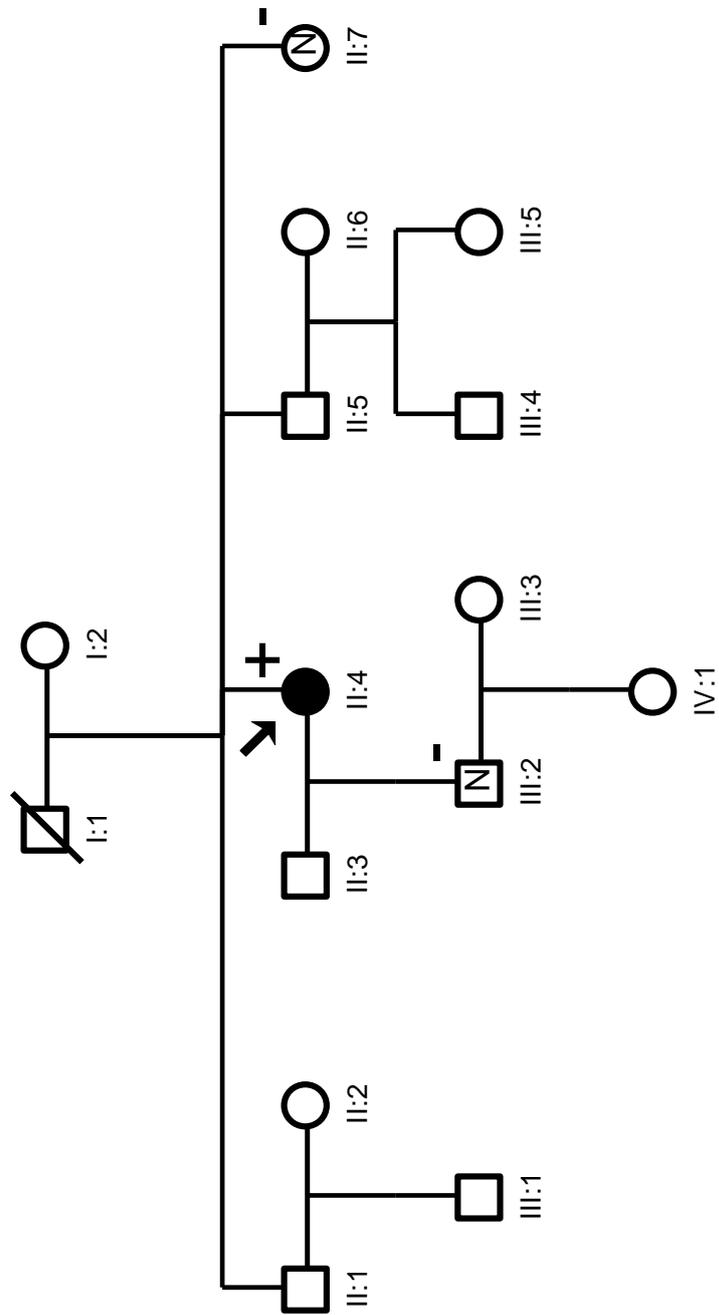


Figura 9.29: Familia #30. Mutación patogénica DSP, g.4009_4010delG, p.Glu1337ArgfsTer12.

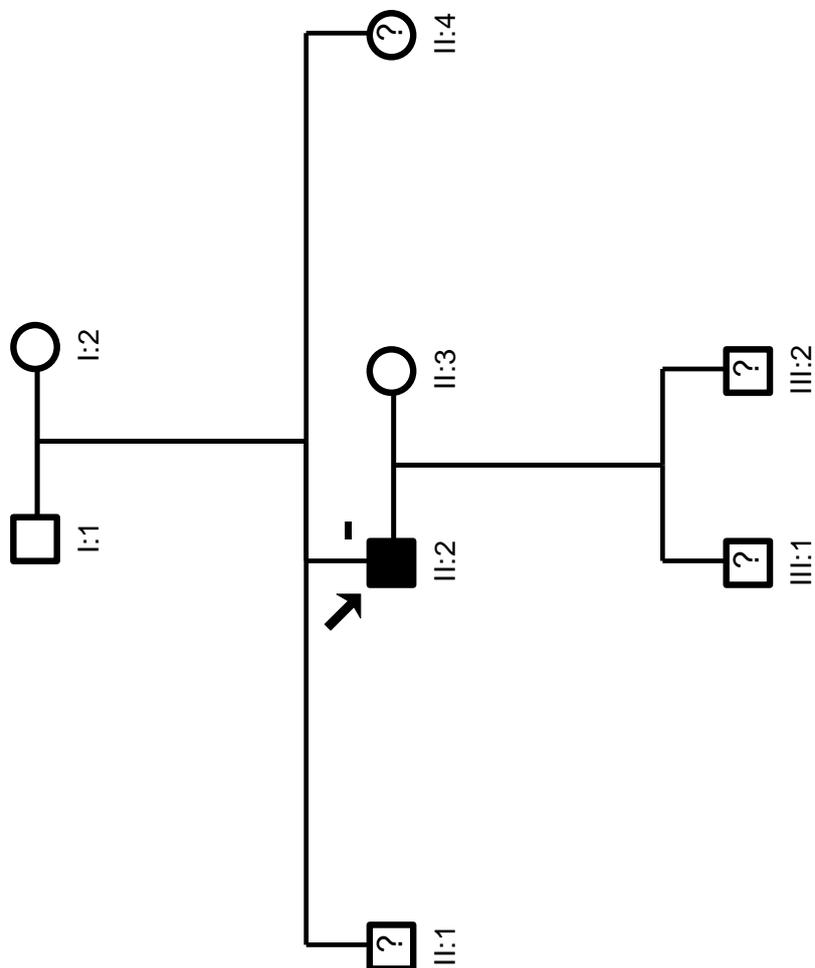


Figura 9.30: Familia #32. Estudio genético sin mutación. Variantes de significado incierto DES, g.170C>T, p.Ser57Leu; PKP2, g.1502A>G, p.Asp501Gly.

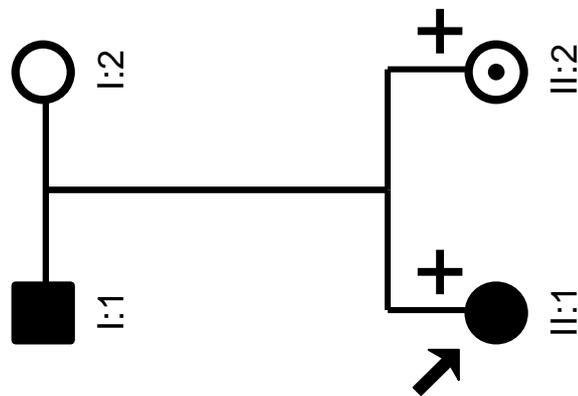


Figura 9.31: Familia #33. Mutación patológica PKP2, g.987_988delT, p.Ser329ArgfsTer23. Variante de significado incierto TTN, g.43291_43293dup, p.Asp14431dup.

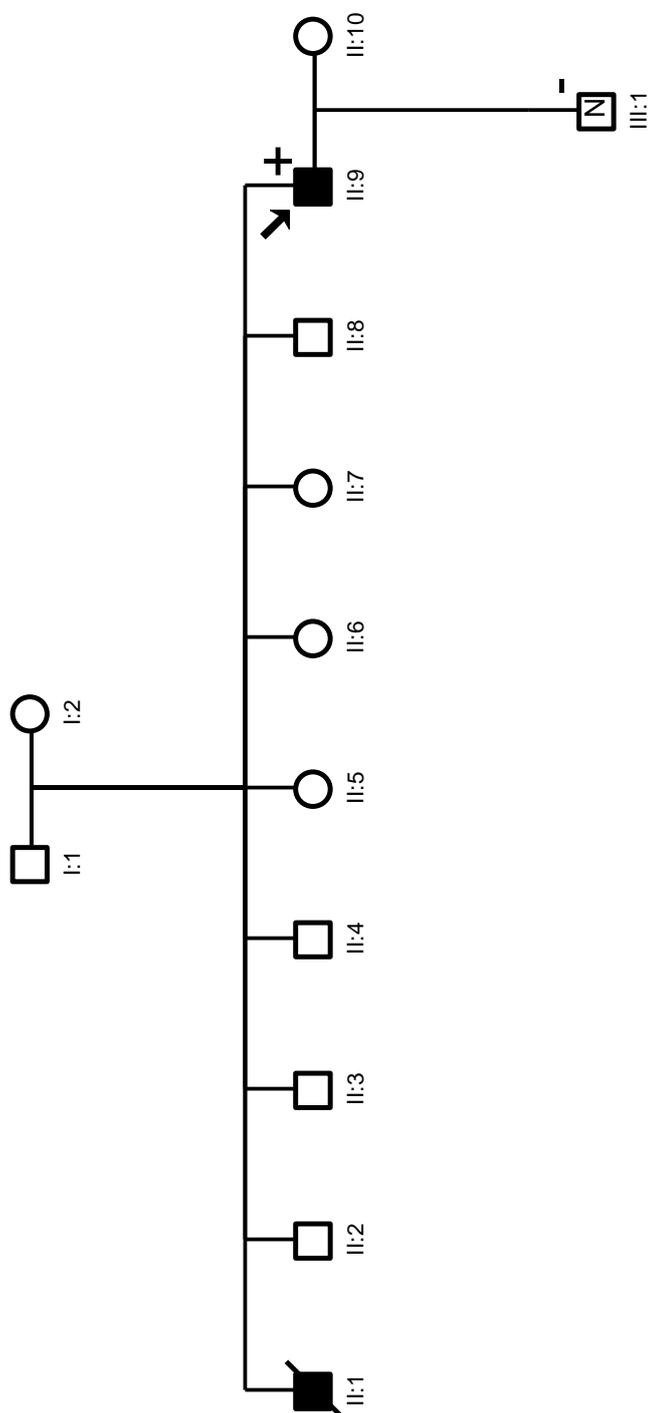


Figura 9.32: Familia #34. Mutación patológica DSP, g.6253C>T, p.Gln2085*.

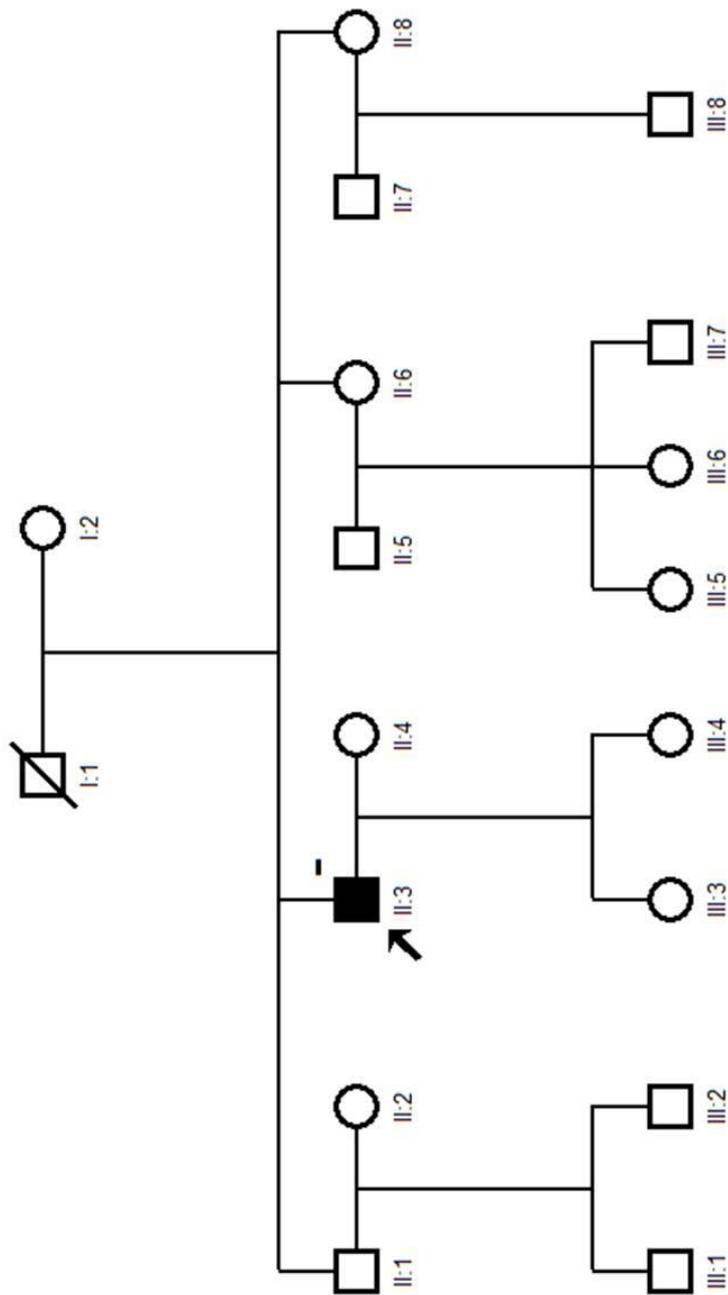


Figura 9.33: Familia #35. Estudio genético sin mutación.

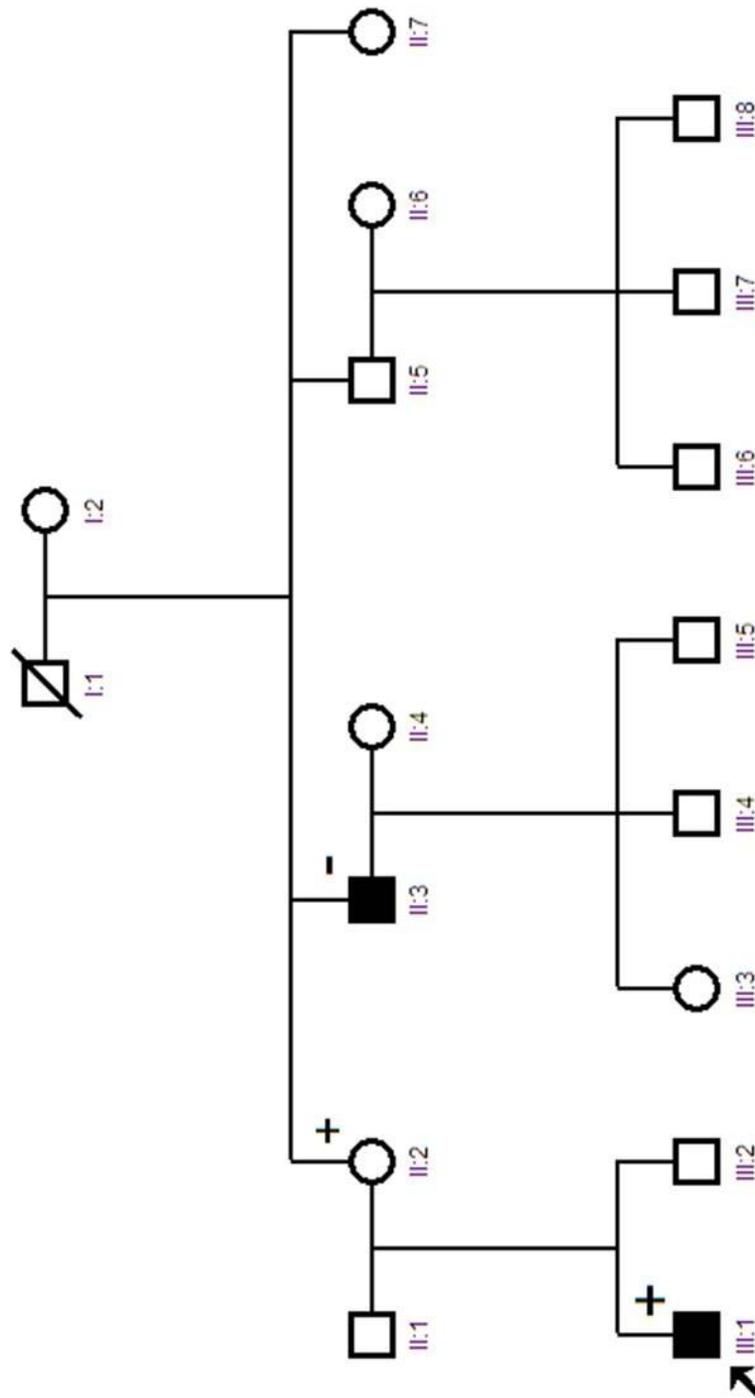


Figura 9.34: Familia #36. Estudio genético sin mutación. Variante de significado incierto PKP2, g.76G>A , p.Asp26Asn.

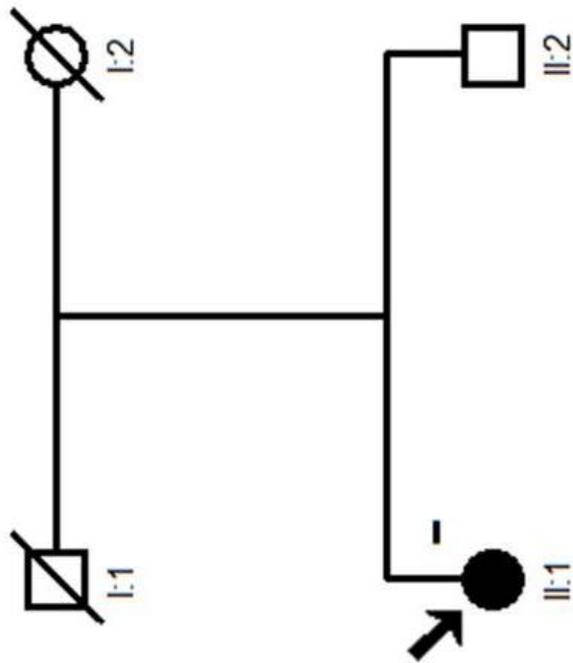


Figura 9.35: Familia #37. Estudio genético sin mutación. Variante de significado incierto DSG2, g.523+4A>G.

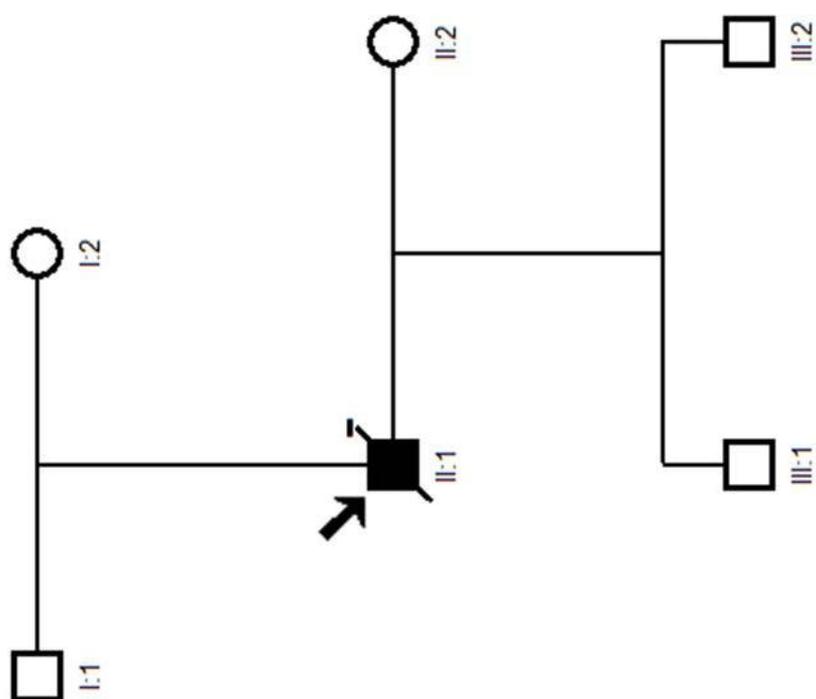


Figura 9.36: Familia #38. Estudio genético sin mutación.

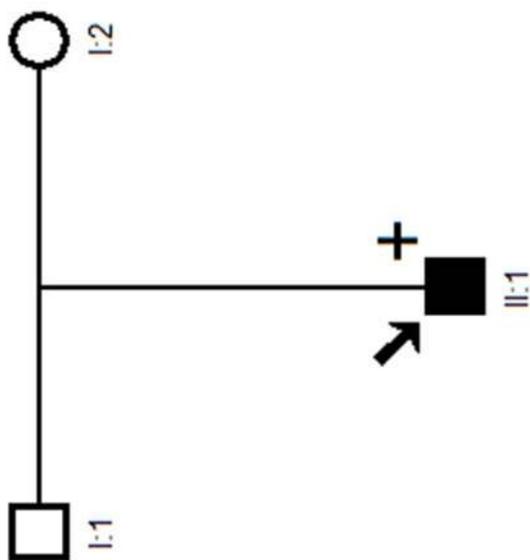


Figura 9.37: Familia #40. Mutación patogénica DSG2, g.1592T>G, p.Phe531Cys. Variante de significado incierto DSG2, g.1481A>C, p.Asp494Ala.

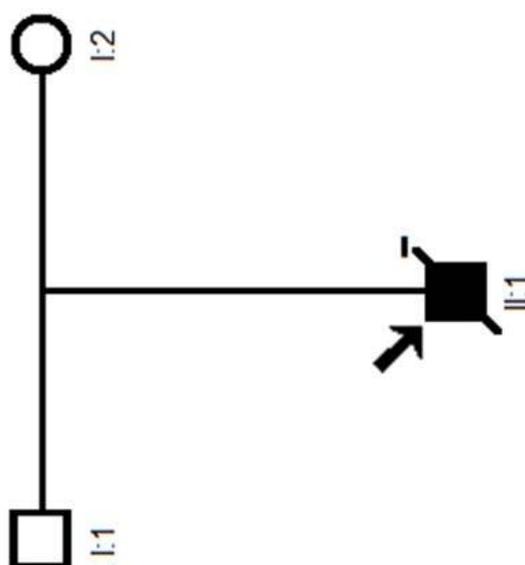


Figura 9.38:Familia #41. Estudio genético sin mutación. Variante de significado incierto JUP, g.1024C>T, p.Pro342Ser.

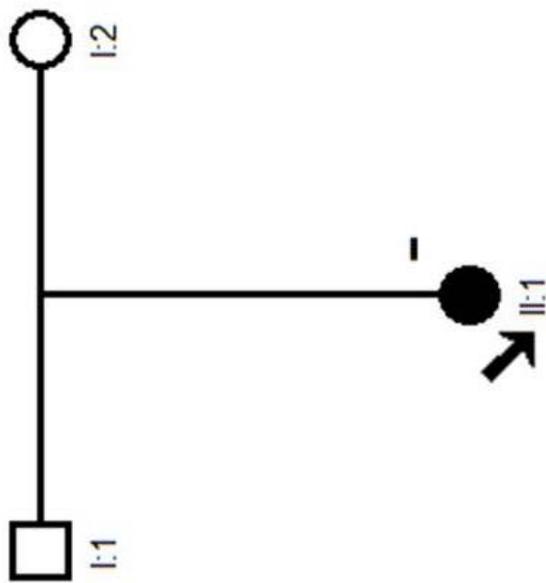


Figura 9.39: Familia #42. Sin mutación patogénica. El caso índice necesitó trasplante cardiaco y la enfermedad se comprobó en la pieza de cardiectomía.

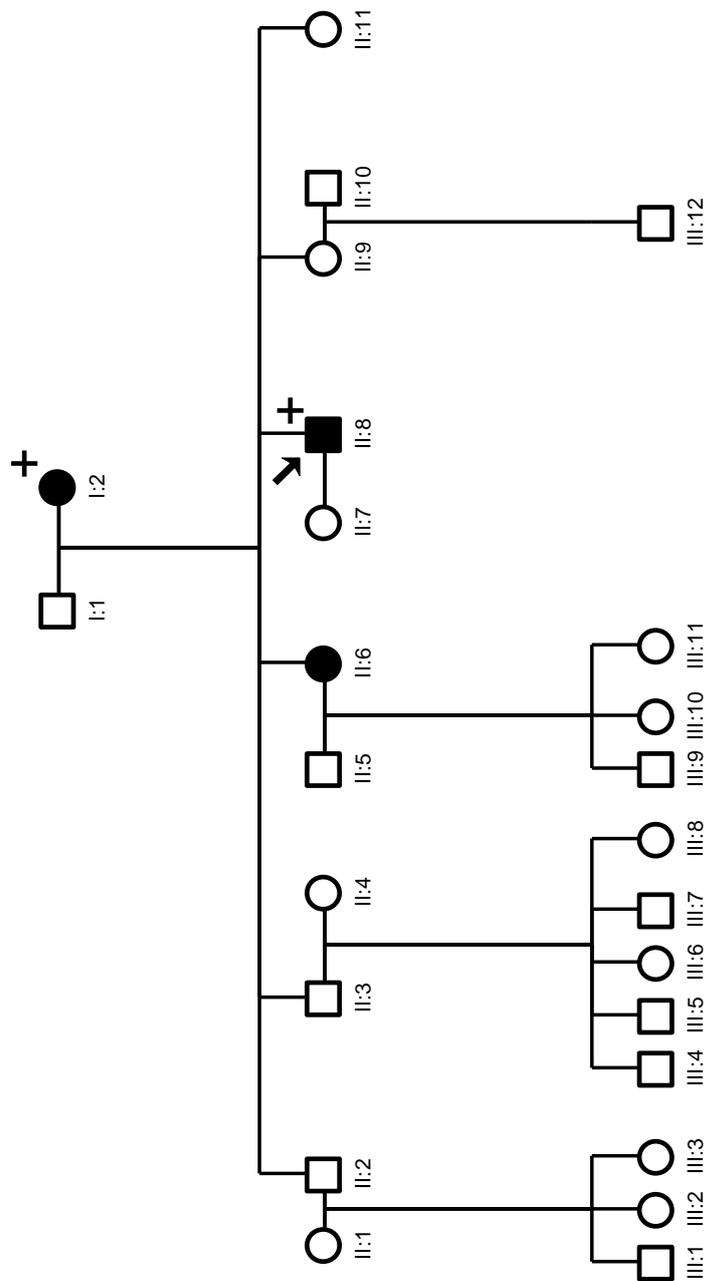


Figura 9.40: Familia #43. Mutación patológica PKP2, g.2293G>T, p.Glu765*.

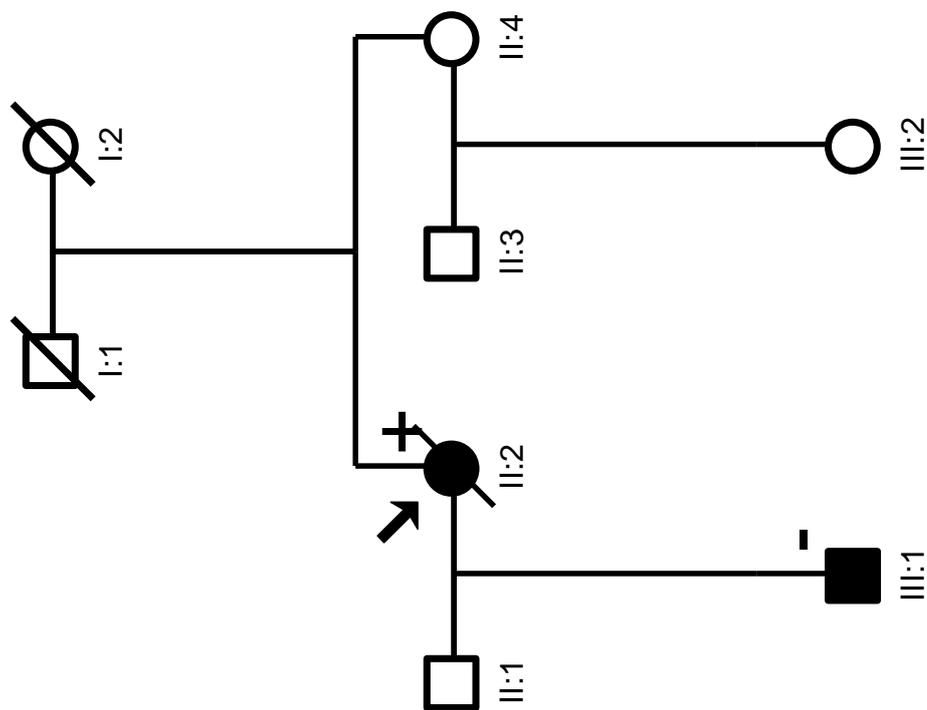


Figura 9.41: Familia #45. Estudio genético sin mutación. Variante de significado incierto DSP, g.6452G>C, p.Arg2151Pro que no cosegrega con la enfermedad.

