

España

^aServicio de Angiología y Cirugía Vasculare, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^eServicio de Radiología Intervencionista, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caballero.borrego@gmail.com

(J. Caballero-Borrego).

✉ [@de_clinico](mailto:de_clinico)

On-line el 21 de diciembre de 2023

BIBLIOGRAFÍA

1. Salinas P, Vázquez-Álvarez ME, Jurado-Román A, Leal S, Huanca M. Experiencia inicial de trombectomía con FlowTriever en embolia aguda de pulmón. *REC Interv Cardiol*. 2023;5:142–150.

- Salinas P, Vázquez-Álvarez ME, Salvatella N, et al. Catheter-directed therapy for acute pulmonary embolism: results of a multicenter national registry. *Rev Esp Cardiol*. 2024;77:138–147.
- Sakuraya M, Hifumi T, Inoue A, Sakamoto T, Kuroda Y; SAVE-J II Study Group. Neurological outcomes and reperfusion strategies in out-of-hospital cardiac arrest patients due to pulmonary embolism who underwent venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A post-hoc analysis of a multicenter retrospective cohort study. *Resuscitation*. 2023;191:109926.
- Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, et al. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e628–e647.
- Goldberg JB, Spevack DM, Ahsan S, et al. Survival and Right Ventricular Function After Surgical Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:903–911.
- Hobohm L, Sagoschen I, Habberthuer A, et al. Clinical use and outcome of extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2022;170:285–292.

<https://doi.org/10.1016/j.recsp.2023.12.008>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resultados de un programa de cribado poblacional de amiloidosis hereditaria por transtirretina



Results of a population screening program for hereditary transthyretin amyloidosis

Sr. Editor:

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad sistémica con un patrón de transmisión autosómico dominante, y se han descrito más de 100 variantes patogénicas. La prevalencia de la ATTRv difiere entre distintas regiones, y la enfermedad es endémica en determinadas zonas geográficas debido a efectos fundadores. Por ejemplo, la variante p.Val50Met es endémica en Povo de Varzim (Portugal), Västerbotten (Suecia) y Mallorca (España)¹. La variante p.Glu109Lys es la tercera mutación más frecuente en España y se define por una edad de inicio temprana, una afección mixta cardíaca y neurológica y un mal pronóstico. En un estudio reciente se detectó un efecto fundador de la variante cuyo origen se cree en el sudeste de España^{2,3}.

La ATTRv es una enfermedad óptima para aplicar medidas de cribado por su importante repercusión en la salud, el largo periodo de latencia de la enfermedad y la disponibilidad de pruebas de cribado no invasivas y tratamientos modificadores de la enfermedad eficaces^{1,4}. A la vista de estas características, nuestro objetivo es examinar la viabilidad de aplicar un programa de cribado en el municipio de origen de la variante p.Glu109Lys.

Para ello, se diseñó un estudio prospectivo destinado a ofrecer un cribado genético para el gen de la transtirretina (*TTR*) a los habitantes de Villacarrillo con riesgo de ATTRv. Los criterios de inclusión fueron tener edad entre 40 y 70 años y al menos 1 de las siguientes señales de alerta clínicas de la ATTRv: diagnóstico de insuficiencia cardíaca no explicada por una miocardiopatía isquémica o una valvulopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo (≥ 12 mm) en la ecocardiografía, implante de marcapasos a causa de trastornos de la conducción, signos o síntomas de neuropatía periférica definidos por la presencia de parestesias, déficits sensitivos o dolor neuropático sin que hubiera ninguna otra enfermedad neurológica, síndrome del túnel carpiano y estenosis raquídea lumbar. Se excluyó a los pacientes con un estudio genético previo de *TTR* o con cualquier trastorno que les impidiera tomar una decisión informada sobre la realización de las pruebas

genéticas. La identificación de los candidatos se llevó a cabo mediante un examen a distancia de las historias clínicas electrónicas del centro de atención primaria (CAP) de Villacarrillo. El personal del CAP contactó por teléfono o durante las visitas ordinarias con los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para invitarles a participar. Los pacientes que aceptaron participar firmaron un documento de consentimiento informado, recibieron asesoramiento genético y proporcionaron una muestra de saliva para las pruebas genéticas del gen *TTR*. El personal médico del CAP entregó los resultados genéticos a los participantes.

Se incluyó a todos los habitantes de Villacarrillo registrados en el CAP en febrero de 2022 (10.233 personas). Se analizaron las historias clínicas de un total de 4.536 personas de entre 40 y 70 años de edad. Tras el examen de la historia clínica, se identificó a 294 habitantes como posibles candidatos, pero se excluyó a 6 de ellos porque ya se les había hecho pruebas genéticas de *TTR* ($n = 4$) o porque no eran capaces de tomar una decisión informada ($n = 2$). Formaron la cohorte de estudio final 288 pacientes (el 6,4% de los pacientes a los que se aplicó el cribado). La media de edad fue de $59,1 \pm 7,5$ años y 164 (56,9%) eran mujeres. Por lo que respecta a las señales de alerta clínicas, el síndrome del túnel carpiano fue la más frecuente ($n = 133$, 46,2%), seguido de hipertrofia del ventrículo izquierdo ($n = 61$, 21,2%) y estenosis raquídea lumbar ($n = 44$, 15,3%). Un total de 30 pacientes (10,4%) presentaron 2 o más señales de alerta. Se realizaron pruebas genéticas a 256 personas (88,9%), mientras que 22 participantes (7,6%) rechazaron la participación y 10 (3,5%) no fueron incluidos porque no se pudo contactar con ellos ($n = 6$, 2,1%) o fallecieron antes de haberlo hecho ($n = 4$, 1,4%). En un análisis exploratorio se observó que los pacientes que no vivían en la localidad principal del municipio tenían una mayor probabilidad de rechazar el cribado (*odds ratio* [OR] = 9,24; IC95%, 3,64–23,5; $p < 0,001$). Las pruebas genéticas de todos los pacientes resultaron satisfactorias, sin que se produjera ningún incidente, pero no se identificó a ningún portador de la variante p.Glu109Lys ni de ninguna otra variante patogénica (figura 1).

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se ha llevado a cabo un programa de cribado poblacional dirigido a una cardiopatía hereditaria dentro de una región específica de España. Nuestros resultados indican que este enfoque es viable y tiene una alta tasa de aceptación entre los posibles participantes. Consideramos que hay 2 factores que contribuyeron a producir esta alta tasa de aceptación. En primer lugar, la participación del personal médico local para contactar con los

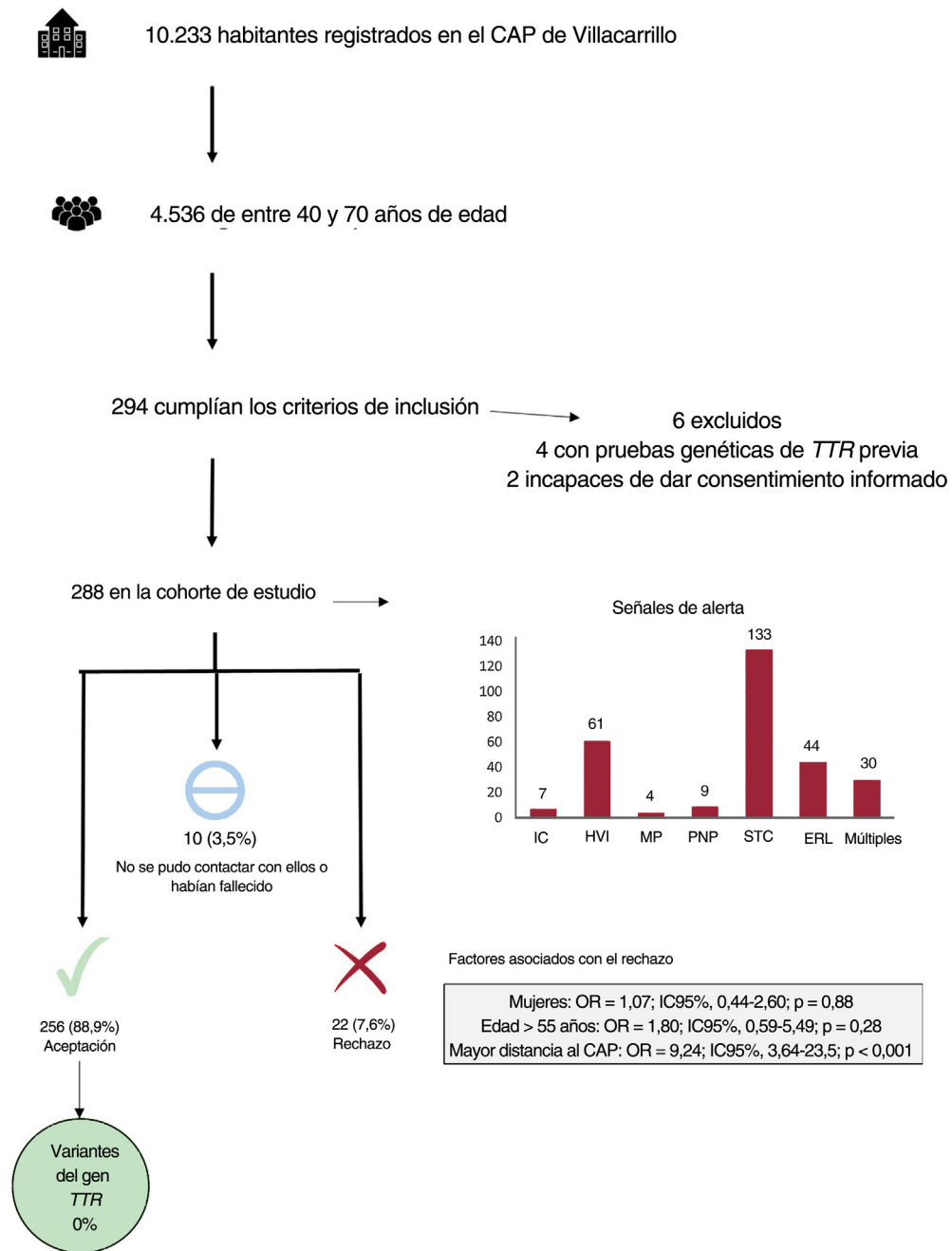


Figura 1. Diagrama de flujo de las pruebas genéticas. CAP: centro de atención primaria; ERL: estenosis raquídea lumbar; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MP: marcapasos; OR: odds ratio; PNP: polineuropatía; STC: síndrome del túnel carpiano; TTR: gen de la transtirretina.

pacientes, que puede haber generado confianza. En segundo lugar, el uso de kits para muestras de saliva, en vez de métodos de extracción de sangre, facilitó la participación. Además, nuestros resultados indican también que la proximidad desempeña un papel importante en la aceptación. Nuestro trabajo muestra también que las señales de alerta de la ATTR son muy frecuentes en la población general, ya que se dieron en un 6% de los participantes de entre 40 y 70 años. Estos resultados apuntan a que los futuros proyectos diseñados para el cribado de la ATTR en la población general podrían verse beneficiados con un enfoque más dirigido y centrado en señales de alerta más específicas o en una combinación de señales de alerta frecuentes, a fin de incrementar la especificidad y alcanzar una relación coste-efectividad favorable.

Se prevé un crecimiento exponencial de los programas de cribado genético poblacional en los próximos años, gracias al acceso a pruebas genéticas de menor coste. En términos generales, los programas piloto se centran en los recién nacidos y, aunque incluyen un gran número de enfermedades, por lo general no han incluido las cardiopatías hereditarias⁵. Se ha propuesto un cribado genético poblacional para la ATTR, en especial en los países con gran prevalencia de población negra, ya que la variante p.Val142Ile patogénica afecta a un 3-4% de las personas negras en Estados Unidos⁵. Estos programas podrían basarse en la obtención automática de gran cantidad de datos (*big data*) a partir de las historias clínicas electrónicas, con un diseño que permita detectar señales de alerta específicas.

En resumen, a pesar del resultado negativo de nuestro proyecto de cribado, nuestra experiencia aporta una perspectiva útil acerca de la viabilidad de los programas de cribado genético y los posibles obstáculos para su aplicación en situaciones de la vida real.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por una subvención de Alnylam Pharmaceuticals Inc. para una investigación iniciada por el investigador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro y el Hospital Universitario de Jaén y los participantes dieron su consentimiento informado. El sexo y el género no se tuvieron en cuenta según lo establecido en SAGER.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

F. de Frutos y I. Caraballo Ramos son ambos primeros autores. F. de Frutos y P. García-Pavía diseñaron el estudio. F. de Frutos, I. Caraballo Ramos, V. Martínez Chaves, A.M. Corral Azor y M.S. Berchíd Débdi obtuvieron los datos. F. de Frutos y P. García-Pavía elaboraron la versión inicial del manuscrito. I. Caraballo Ramos, V. Martínez Chaves, A.M. Corral Azor y M.S. Berchíd Débdi realizaron una revisión crítica del manuscrito. P. García-Pavía se encargó de la obtención de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

P. García-Pavía es editor asociado de *Rev Esp Cardiol*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la Revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito. El resto de los autores no tiene conflictos de intereses.

Fernando de Frutos^{a,b,c}, Isabel Caraballo Ramos^d, Victoria Martínez Chaves^d, Adoración María Corral Azor^d, Mohamed Solimán Berchíd Débdi^d y Pablo García-Pavía^{a,b,c,e,*}

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España

^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^dCentro de Salud de Villacarrillo, Jaén, España

^eUniversidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).

✉ @dr_pavia (P. García-Pavía).

On-line el 19 de febrero de 2024

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
- de Frutos F, Ochoa JP, Gómez-González C, et al. Phenotype and clinical outcomes of Glu89Lys hereditary transthyretin amyloidosis: a new endemic variant in Spain. *Amyloid*. 2023;30:199–207.
- Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez AJ, González-Costello J, et al. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:488–495.
- Godard B, Kate Ltn, Evers-Kiebooms G, Aymé S. Population genetic screening programmes: Principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:49–87.
- Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K, Repic Lampret B, et al. Next-Generation Sequencing in Newborn Screening: A Review of Current State. *Front Genet*. 2021;12:662254.
- Reza N, Damrauer SM. Toward Population-Based Genetic Screening for Hereditary Amyloidosis. *JACC CardioOncol*. 2021;3:562–564.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.12.016>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).