

unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos eran de 262 ± 21 , 155 ± 19 , 60 ± 14 y 227 ± 41 mg/dl respectivamente, que pasaron a 150 ± 33 , 61 ± 23 , 58 ± 19 y 153 ± 63 mg/dl al final del seguimiento. Todos los pacientes alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl, con reducciones porcentuales entre el 45 y el 76% (figura 1).

El uso del fármaco no se relacionó con la aparición de efectos secundarios específicos, como reacciones locales en la zona de inyección o prurito. Tampoco se detectaron alteraciones en el perfil hepático o en los valores de creatinina. Ningún paciente presentó fluctuaciones inexplicadas en las concentraciones sanguíneas de los fármacos inmunosupresores, episodios de rechazo del injerto ni infecciones. Solo hubo una interrupción del tratamiento por voluntad propia (paciente 2). El paciente 3 presentó 2 infartos agudos de miocardio sin onda Q a los 2 y a los 7 meses del inicio del iPCSK9, y un ictus isquémico a los 12 meses. Hay que destacar que 3 años antes había ingresado por angina inestable, en la coronariografía presentó EVI con afeción de un vaso, que fue revascularizado. Además, desde el inicio de alirocumab 75 mg/14 días, el paciente se mantuvo únicamente con ezetimiba 10 mg/día por intolerancia a las estatinas, y persistieron las cifras de cLDL > 100 mg/dl hasta el tercer evento cardiovascular. En ese momento se decidió iniciar pitavastatina 1 mg/día, lo que permitió alcanzar el objetivo de cLDL < 100 mg/dl transcurridos 4 meses de tratamiento, con buena tolerancia y ausencia de nuevos eventos adversos.

En resumen, se presenta la primera serie en nuestro país de pacientes receptores de TxC en tratamiento con un iPCSK9. Hasta la fecha solo se han publicado 2 series similares, una con 6 pacientes con un seguimiento medio de 9 meses⁵, y otra con 10 pacientes con un seguimiento medio de 10 meses⁶. Nuestra serie aporta un tiempo de seguimiento más prolongado (cercano a los 16 meses).

Estos resultados indican la potencial eficacia y seguridad de los iPCSK9 para el tratamiento de la hipercolesterolemia en receptores de TxC, si bien se necesitan estudios de mayores tamaño muestral y seguimiento que ratifiquen esta hipótesis y evalúen su efecto en términos de morbimortalidad cardiovascular.

FINANCIACIÓN

Trabajo cofinanciado con Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER), a través del Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

María del Val Groba-Marco^a, Samuel del Castillo-García^b, Gonzalo Barge-Caballero^{c,d,e,*}, Eduardo Barge-Caballero^{c,d,e}, David Couto-Mallón^{c,d,e} y María G. Crespo-Leiro^{c,d,e}

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^bServicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^cUnidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^dInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

On-line el 3 de julio de 2019

BIBLIOGRAFÍA

1. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, Marzoa-Rivas R, et al. Clinical evaluation of rosuvastatin in heart transplant patients with hypercholesterolemia and therapeutic failure of other statin regimens: short-term and long-term efficacy and safety results. *Transpl Int*. 2015;28:1034–1041.
2. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, et al. Pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;333:621–627.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–956.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
5. Moayedi Y, Kozusko S, Knowles J, et al. Safety and efficacy of PCSK9 inhibitors after heart transplantation. *Can J Cardiol*. 2019;35:104e1–104e3.
6. Kuhl M, Binner C, Jozwiak J, et al. Treatment of hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibitors in patients after cardiac transplantation. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210373.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.014>
0300-8932/

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

Amiloidosis cardíaca por transtiretina causada por la mutación Val122Ile en homocigosis en varón de raza blanca



Transthyretin Cardiac Amyloidosis Due to Homozygous Val122Ile Mutation in a Caucasian Man

Sr. Editor:

Varón de 57 años con artropatía de columna y síndrome del túnel carpiano bilateral intervenido se presentó por cuadro de anorexia, pérdida de peso y episodios ocasionales de dolor epigástrico, náuseas y vómitos. En el último año había comenzado con disnea de esfuerzo. La exploración física era anodina.

El electrocardiograma mostraba bajos voltajes y el ecocardiograma, hipertrofia del ventrículo izquierdo grave y asimétrica, con predominio septal (19 mm); el ventrículo izquierdo era de tamaño normal, la función sistólica estaba conservada (fracción de

eyección del ventrículo izquierdo del 54%) y el patrón de la función diastólica era seudonormal (figura 1A-B).

Con la sospecha de enfermedad por depósito, se realizó un estudio analítico; el hemograma y la bioquímica resultaron normales, sin proteinuria. El patrón electroforético en suero era normal y las cadenas kappa y lamda libres, negativas. La resonancia magnética cardíaca con gadolinio mostró áreas extensas de realce subendocárdico en ambos ventrículos y la aurícula izquierda, compatible con amiloidosis (figura 1C). En el estudio gammagráfico con ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico, se observó depósito del radiotrazador en el ventrículo izquierdo, con intensidad mayor que la del hueso (figura 1D). No se detectó amiloide en las biopsias de grasa subcutánea y rectal. Se realizó valoración neurológica y estudio de neuroconducción sensitivo-motora, que no mostró alteraciones, excepto afeción del nervio mediano bilateral.

A los 5 meses, el paciente acudió a urgencias en edema agudo de pulmón. En el ecocardiograma el ventrículo izquierdo no dilatado presentaba disfunción moderada (fracción de eyección del

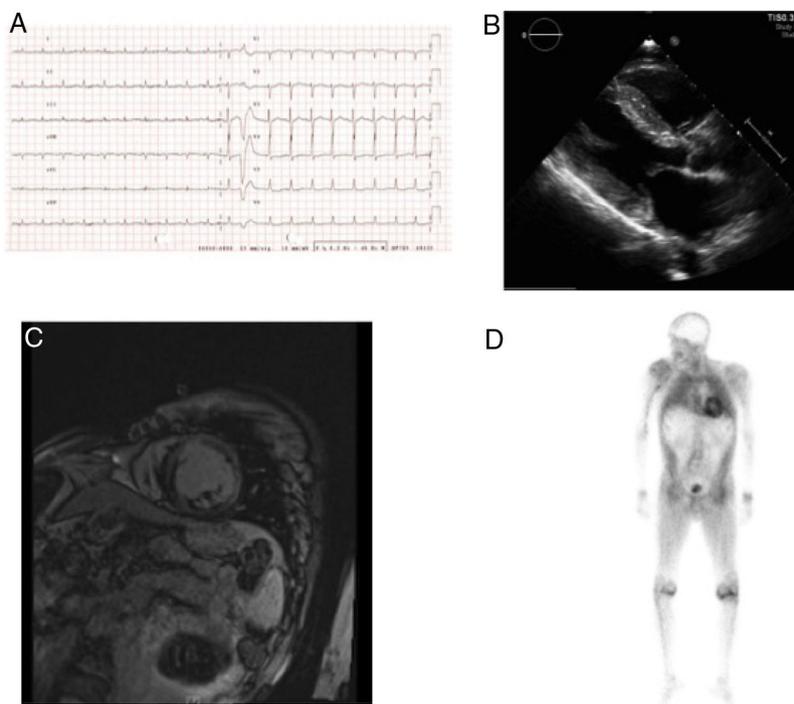


Figura 1. A: electrocardiograma de bajo voltaje en las extremidades. B: ecocardiograma con hipertrofia ventricular izquierda. C: resonancia magnética cardiaca con realce tardío subendocárdico extenso. D: gammagrafía con ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; mayor captación miocárdica que en hueso.

ventrículo izquierdo del 38%) y función diastólica con patrón restrictivo. La fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral fue 14,879 pg/ml.

El estudio genético, para determinar si se trataba de amiloidosis por depósito de transtiretina tipo salvaje (*wild type*) o la forma

hereditaria, confirmó mutación en homocigosis Val142Ile (clásicamente Val122Ile) del gen de la transtiretina (figura 2A). En la evaluación familiar (figura 2B) no se conocen ancestros de raza negra; los padres, fallecidos, eran primos. La madre no tenía antecedentes cardiológicos conocidos y el padre tuvo una

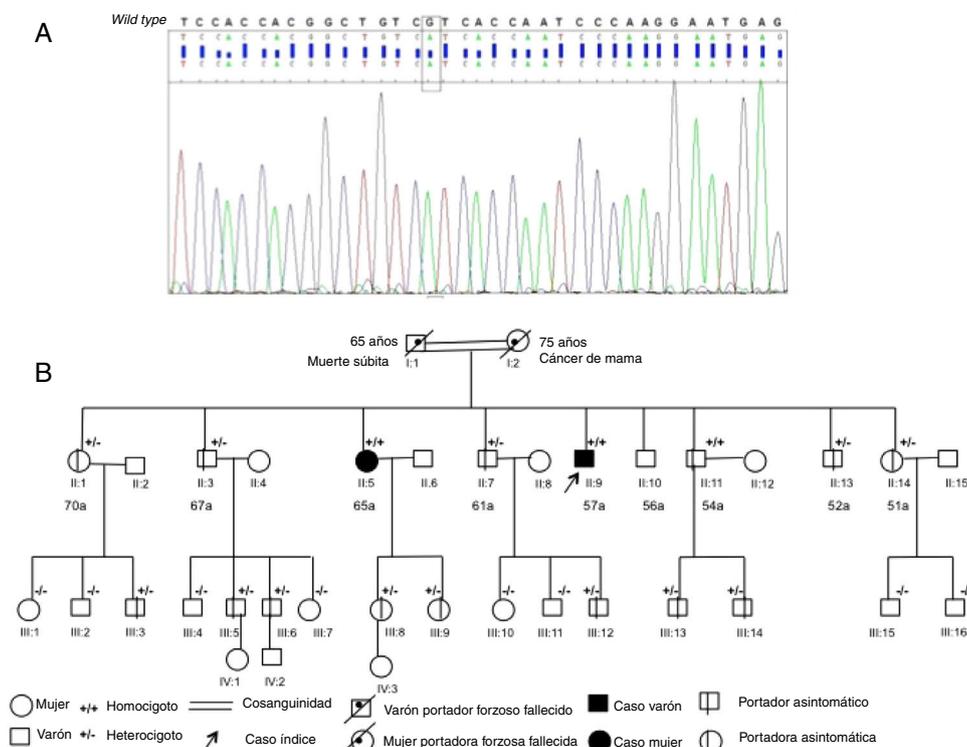


Figura 2. A: espectro inmunofluorométrico del pico en homocigosis en posición Val142Ile. B: árbol familiar.

enfermedad cardiaca sin precisar desde los 40 años y falleció súbitamente a los 65 años. Estudiados 7 de 8 hermanos, se hallaron 2 homocigotos, todos sin síntomas; el electrocardiograma y el ecocardiograma fueron normales en todos, excepto en una de las hermanas con la mutación en homocigosis y electrocardiograma normal, síndrome del túnel carpiano bilateral, ecocardiograma con hipertrofia moderada (septo de 14 mm) y gammagrafía con captación en ventrículo izquierdo similar a la del hueso. Entre los sobrinos se encontraron 8 portadores asintomáticos, con electrocardiograma y ecocardiograma sin alteraciones.

Con el diagnóstico de amiloidosis cardiaca hereditaria por mutación en el gen de la transtiretina, se derivó al paciente a un centro de referencia para trasplante hepático y cardiaco, que se realizaron con éxito.

Las mutaciones en la transtiretina constituyen la causa más frecuente de amiloidosis, y originan neuropatía y con frecuencia afección cardiaca. Se conocen múltiples mutaciones que generan diferentes fenotipos¹.

La mutación encontrada (Val122Ile) produce amiloidosis cardiaca en mayores de 60 años con fenotipo similar a transtiretina *wild type*, asociada ocasionalmente con síndrome del túnel carpiano. Entre un 3 y un 4% de los individuos de raza negra en Estados Unidos son portadores heterocigotos de esta mutación², que es rara en población blanca. Pese a que se ha considerado una mutación bastante indolente, con cardiomiopatía a edad tardía, varios estudios la relacionan con mayor morbimortalidad respecto a la forma salvaje³. Si se considera la presentación en homocigosis, este riesgo aumenta y aparece insuficiencia cardiaca más precoz y grave⁴.

Nuestro paciente manifestó un fenotipo grave, con rápida progresión a insuficiencia cardiaca, clase funcional II/IV de la *New York Heart Association*, disfunción ventricular izquierda e importante elevación de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral.

El estudio genético no solo fue de utilidad en el diagnóstico de amiloidosis hereditaria, sino que ayudó a comprender la rápida evolución, al encontrarse en homocigosis.

Se han desarrollado nuevos tratamientos con el objetivo de detener o retrasar el depósito amiloideo por transtiretina que actúan a diferentes niveles⁵. Algunos ya han mostrado su efectividad en ensayos clínicos aleatorizados y han sido aprobados por las agencias reguladoras. Algunos de estos fármacos ya aprobados actúan inhibiendo la expresión hepática de transtiretina mediante ácido ribonucleico de interferencia (patisirán) o mediante oligonucleótidos antisentido (inotersén). Otros fármacos actúan estabilizando la molécula de transtiretina e impidiendo su disociación y depósito. A este grupo pertenece tafamidis, del que se ha demostrado reducción en la mortalidad y disminución de

ingresos de causa cardiovascular⁶. Existen otros estabilizadores en desarrollo. Por último, se espera que sea posible eliminar depósitos de amiloide mediante anticuerpos dirigidos contra la transtiretina o mediante moléculas como la doxiciclina. Actualmente están en marcha varios ensayos que evalúan estos compuestos⁵.

El cribado genético permitió identificar a 15 portadores que requieren seguimiento estrecho y se podrán beneficiar de los nuevos tratamientos precozmente, para frenar el desarrollo de la enfermedad y mejorar el pronóstico.

En nuestro caso un diagnóstico temprano habría permitido iniciar el tratamiento farmacológico eficaz y evitar la fase terminal que condujo al trasplante. Afortunadamente los portadores identificados, en especial la hermana con la enfermedad en fase precoz, se beneficiarán de los tratamientos disponibles.

Natalia Marrero Negrín^{a,*}, José María Medina Gil^a,
María Loida García Cruz^b y Francisco Jiménez Cabrera^a

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

^bUnidad de Genética Clínica, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nmarreron@gmail.com (N. Marrero Negrín).

On-line el 6 de agosto de 2019

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzic C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797-808.
- Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med*. 1997;336:466-473.
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The transthyretin amyloidosis cardiac study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164:222-228e1.
- Reddi HV, Jenkins S, Theis J, et al. Homozygosity for the V122I mutation in transthyretin is associated with earlier onset of cardiac amyloidosis in the African American population in the seventh decade of life. *J Mol Diagn*. 2014;16:68-74.
- González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991-1004.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.009>
0300-8932/

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

Reparación percutánea de comunicación interauricular tipo seno venoso superior y drenaje venoso pulmonar anómalo parcial con técnica de doble stent en chimenea



Transcatheter Repair of Superior Sinus Venous Atrial Septal Defect With Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage With the Chimney Double Stent Technique

Sr. Editor:

La comunicación interauricular tipo seno venoso superior (CIA-SVS) es un defecto infrecuente del tabique interauricular que se suele acompañar de drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (DVPAP) de las venas pulmonares lobulares superiores derechas en la vena cava superior (VCS). El tratamiento es la corrección

quirúrgica mediante el cierre del defecto con parche y reconexión de las venas pulmonares a la aurícula izquierda (AI). Recientemente se ha descrito el cierre percutáneo mediante la interposición de stent recubierto en la VCS¹. Se presenta el primer caso de cierre percutáneo comunicado en nuestro país mediante una técnica modificada de doble stent en chimenea.

Se presenta el caso de un paciente de 58 años con obesidad mórbida que refería disnea de esfuerzo progresiva. El ecocardiograma mostró sobrecarga de volumen en cavidades derechas. La resonancia magnética cardiaca y la tomografía computarizada (TC) confirmaron el diagnóstico de CIA-SVS con DVPAP con Qp:Qs = 2,1:1 y presión pulmonar normal (figura 1A-C), además de una VCS izquierda persistente. Debido a la comorbilidad, se decidió realizar el cierre percutáneo. Se imprimió un modelo