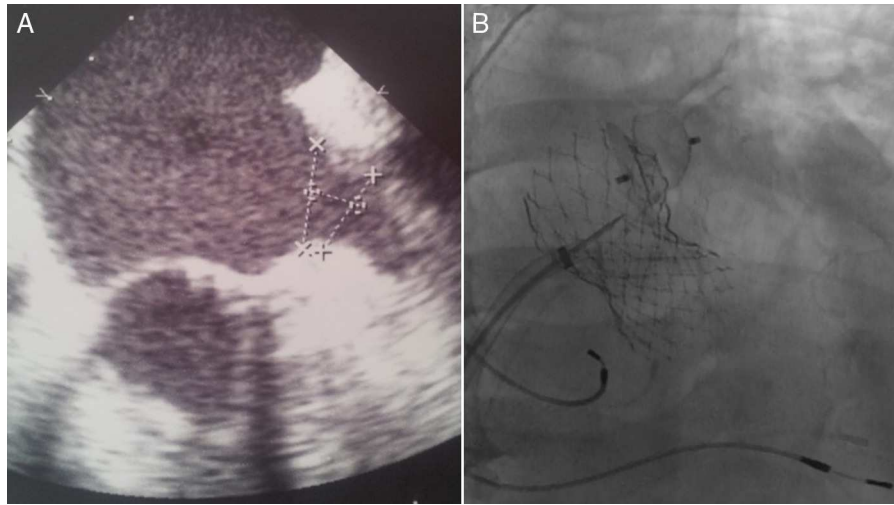




**Figura 2.** A: orejuela auricular izquierda visualizada mediante ecoendoscopio. B: liberación del Amplatzer Cardiac Plug visualizada mediante angiografía.

Manuel Marina Breysse<sup>a,\*</sup>, Ignacio Sánchez Pérez<sup>b</sup>,  
Alfonso Jurado Román<sup>b</sup>, María T. López Lluva<sup>a</sup>,  
Natalia Pinilla Echeverri<sup>b</sup> y Fernando Lozano Ruiz-Poveda<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup>Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>c</sup>Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM), Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [manuel.marina.breysse@hotmail.com](mailto:manuel.marina.breysse@hotmail.com)

(M. Marina Breysse).

On-line el 15 de noviembre de 2014

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination:

recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:921–64.

2. Granger CB, Armaganjian LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:159–64.
3. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
4. Freixa Xavier, Martín-Yuste Victoria. Cierre percutáneo de la orejuela izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:919–22.
5. Baran J, Stec S, Pilichowska-Paszkiel E, Zaborska B, Sikora-Frac M, Kryński T, et al. Intracardiac echocardiography for detection of thrombus in the left atrial appendage: comparison with transesophageal echocardiography in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: the Action-Ice I Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1074–81.
6. Eloubeidi MA, Tamhane A, Lopes TL, Morgan DE, Cerfolio RJ. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:53–6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.07.022>

## Una nueva mutación en el gen del receptor de la rianodina (RyR2 C2277R) como causa de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica



### A New Mutation in the Ryanodine Receptor 2 Gene (RyR2 C2277R) as a Cause Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

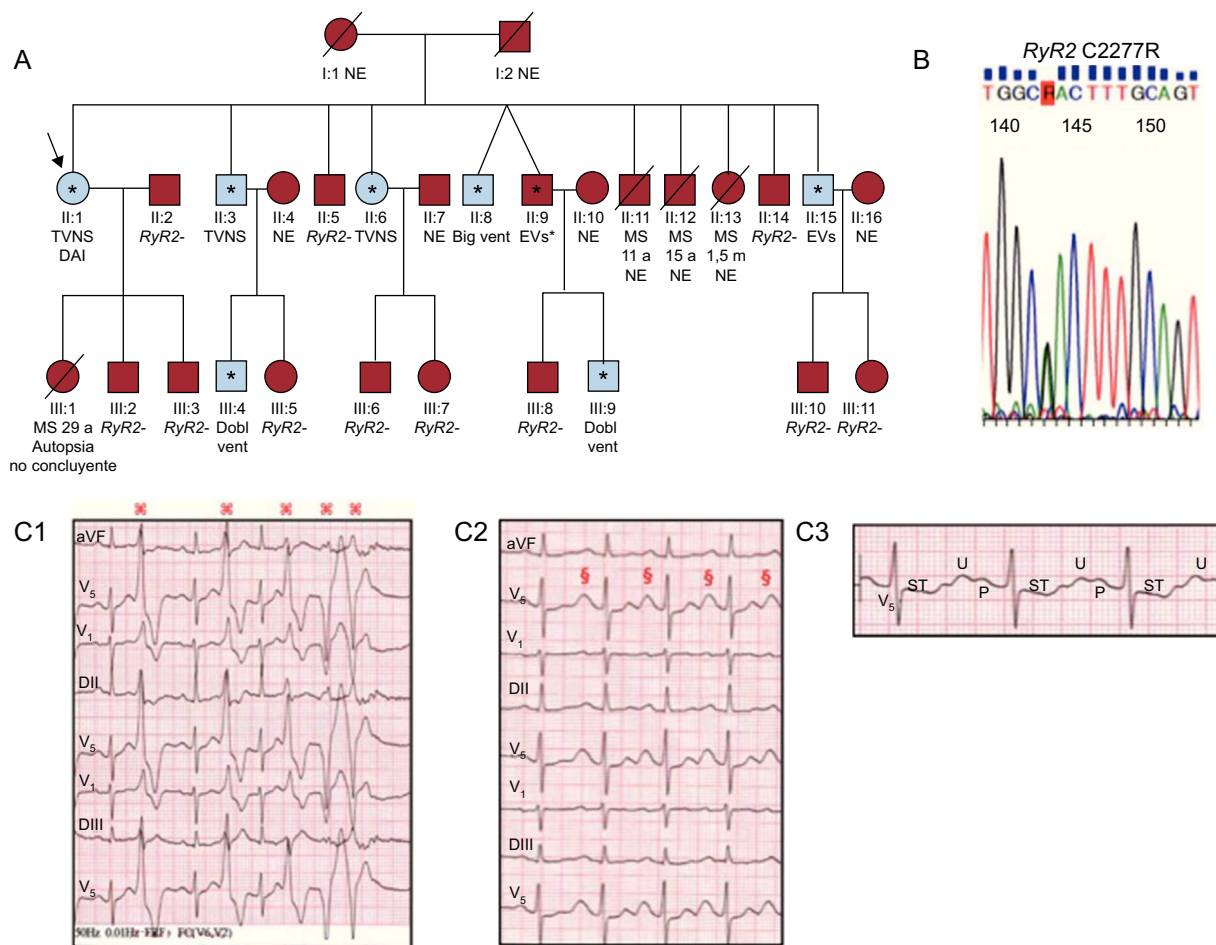
Sra. Editora:

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una cardiopatía hereditaria caracterizada por la aparición de taquicardia ventricular polimórfica durante el esfuerzo, las emociones o la perfusión de catecolaminas<sup>1</sup>. A esta cardiopatía se la considera una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/10.000 habitantes, y es una entidad altamente letal (el 30% de muertes súbitas en menores de 40 años sin bloqueadores beta)<sup>2</sup>. Suele ser de herencia autosómica dominante, con penetrancia del 80%, y las mutaciones frecuentemente afectan al gen del receptor de la rianodina (RyR2)<sup>3</sup>. Para el diagnóstico

suelen ser necesarios la prueba de esfuerzo (PE) o la de adrenalina<sup>4–6</sup>.

Nuestro objetivo es describir una familia de 19 miembros vivos (figura A), con 4 muertes súbitas, 8 portadores de la mutación nueva RyR2 C2277R (genotipo+) (figura B) y 7 de ellos con el fenotipo de TVPC desenmascarado por la PE (fenotipo+).

La probando (II:1), de 56 años, consultó por síncope y palpitaciones. Refería la muerte súbita de tres hermanos con 11 y 15 años (por ejercicio físico y una discusión) y con 1,5 meses de vida, así como de una hija de 29 años mientras bailaba (con síncope previos de esfuerzo), aunque solo a esta se le practicó autopsia, que resultó no concluyente. Aplicamos el protocolo de estudio familiar tras muerte súbita sin causa aclarada aprobado por nuestro comité ético, y cada individuo firmó el consentimiento informado. En la probando, el electrocardiograma y el ecocardiograma resultaron normales. Su PE (protocolo de Bruce) mostró arritmias ventriculares a partir de 100 lpm y fue diagnóstica de TVPC (figura C). Este diagnóstico se definió por la presencia de dobletes ventriculares, taquicardias ventriculares sostenidas o taquicardias ventriculares no sostenidas polimórficas o > 10 extrasístoles ventriculares/min durante la PE o el test de



**Figura.** A: árbol familiar; la flecha apunta a la probando; los símbolos azules representan a pacientes con fenotipo+ de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y los asteriscos destacan el estado de portador heterocigoto de la mutación *RyR2* C2277R. B: electroferograma del fragmento del exon 45 del gen *RyR2* que contiene la mutación. C: registros consecutivos (C1-C3) del primer minuto de la recuperación de la prueba de esfuerzo de la probando, que demuestra arritmias ventriculares polimórficas (C1, ) y fusión de onda U marcada con la onda P posterior (C2, §). a: años; Big vent: bigeminismo ventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; Dobl vent: dobletes ventriculares; EVs: extrasístoles ventriculares; MS: muerte súbita; NE: no evaluado; m: meses; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica.

adrenalina<sup>6</sup>. Otros 6 miembros, de los 19 evaluados, presentaron una respuesta similar, con diferentes grados de complejidad de las arritmias ventriculares (figura A, tabla). Ante la sospecha de TVPC autosómica dominante, secuenciamos los 33 exones más fre-

cuentemente afectados en el gen de *RyR2* en la probando. Identificamos una variante *missense* en heterocigosis en el exón 45 (C2277R), no descrita previamente en la literatura, localizada en un *hot spot* que codifica parte del dominio de unión a la proteína

#### Tabla

Características clínicas de la cohorte de ocho familiares portadores de la mutación en *RyR2*

| Caso            | Sexo | Edad diagnóstico (años) | Síntomas previos        | ECG basal     | Arritmia máxima en la PE inicial | Tratamiento <sup>a</sup>     | Eventos evolución <sup>b</sup> |
|-----------------|------|-------------------------|-------------------------|---------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| II:1 (probando) | M    | 56                      | Síncope y palpitaciones | BS, U marcada | EV, Big, D, TVNS <sup>c</sup>    | Nadolol 20 mg/24 h + F + DAI | Presíncopes                    |
| II:3            | V    | 53                      | No                      | Normal        | EV, Big, TVNS                    | Nadolol 80 mg/24 h + F       | No                             |
| II:6            | M    | 43                      | No                      | Normal        | EV, Big, TVNS                    | Atenolol 50 mg/12 h + F      | No                             |
| II:8            | V    | 55                      | No                      | BS            | EV, Big, D                       | Nadolol 80 mg/24 h + F       | No                             |
| II:9            | V    | 50                      | Palpitaciones           | Normal        | EV <sup>d</sup>                  | Atenolol 100 mg/12 h         | No                             |
| II:15           | V    | 49                      | No                      | Normal        | EV, Big, Trig                    | Atenolol 100 mg/12 h + F     | No                             |
| III:4           | V    | 35                      | No                      | Normal        | EV, Big, D                       | Nadolol 20 mg/24 h + F       | No                             |
| III:9           | V    | 27                      | Síncope y palpitaciones | BS            | EV, Big, D                       | Nadolol 10 mg/día            | No                             |

Big: bigeminismo; BS: bradicardia sinusal; D: dobletes; DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; EV: extrasístola ventricular; F: flecainida; M: mujer; PE: prueba de esfuerzo; Trig: trigeminismo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida con cambio de eje de 180°; V: varón.

<sup>a</sup> Tratamiento al final del seguimiento cuando se remitió el manuscrito.

<sup>b</sup> Muerte súbita, síntomas arrítmicos o descarga apropiada del desfibrilador. Seguimiento medio, 34 ± 4 meses.

<sup>c</sup> La prueba de esfuerzo inicial se realizó con tratamiento con bloqueadores beta.

<sup>d</sup> Extrasístola ventricular no diagnóstica de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

calstabina, que se catalogó como mutación probablemente asociada con la enfermedad. La mutación cosegregó con el fenotipo de TVPC, aunque en un caso de genotipo+ (II:9), en quien también realizamos un test de adrenalina (protocolo de la Clínica Mayo), las arritmias ventriculares no alcanzaron el criterio diagnóstico. Así, obtuvimos una cohorte de 8 sujetos con genotipo+, 7 de ellos con fenotipo+, desenmascarado durante la PE (penetrancia del 87,5%). El 75% de los sujetos con genotipo+ eran varones, con media de edad de  $46 \pm 10$  años; el 37% refería síntomas arrítmicos previos y el 100% presentaba electrocardiograma normal en reposo (frecuencia cardíaca,  $63 \pm 10$  lpm; QTc,  $400 \pm 27$  ms). En la PE inicial, la frecuencia cardíaca máxima fue de  $150 \pm 15$  lpm y la duración,  $9 \pm 2$  min, y el diagnóstico se estableció a una frecuencia cardíaca de  $132 \pm 11$  lpm.

Los sujetos con genotipo+ fueron tratados con bloqueadores beta a la dosis máxima tolerada y, aunque en 3 (37%) desaparecieron las arritmias ventriculares en la PE evolutiva, en 5 (63%) persistió una carga arrítmica suficiente (extrasístoles ventriculares frecuentes, bigeminismo, dobletes, taquicardia ventricular no sostenida) para agregar flecainida, tal y como se ha propuesto en la literatura<sup>1</sup> (tabla). En la probando se implantó un desfibrilador porque presentó presíncopes con taquicardia ventricular no sostenida en la PE a pesar del tratamiento con bloqueadores beta máximo (antes del inicio del uso de flecainida en este contexto clínico<sup>1</sup>). Finalmente, a los  $34 \pm 4$  meses de seguimiento, todos los pacientes estaban asintomáticos, sin carga arrítmica ni eventos clínicos destacables (muerte súbita, síncope o descarga apropiada del desfibrilador).

En definitiva, describimos por primera vez la mutación RyR2 C2277R, causante de TVPC, en una familia con una alta letalidad en jóvenes, con un buen rendimiento diagnóstico de la PE y una excelente respuesta al tratamiento con bloqueadores beta con y sin flecainida.

#### Agradecimientos

Agradecemos la amable colaboración de los pacientes y del grupo del trabajo de muerte súbita infantil de la Asociación Española de Pediatría, así como el soporte técnico del Biobanco La Fe (PT13/0010/0026).

#### FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI14/01477 y RD12/0042/0029), Prometeo 2011/027, Sociedad Española de Cardiología (beca Pedro Zarco) y Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-BSV1-0023-03).

Diana Domingo<sup>a,b,c</sup>, Raquel López-Vilella<sup>a</sup>, Miguel Ángel Arnau<sup>a</sup>, Óscar Cano<sup>a,b</sup>, Elena Fernández-Pons<sup>b</sup> y Esther Zorio<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [zorio\\_est@gva.es](mailto:zorio_est@gva.es) (E. Zorio).

On-line el 27 de noviembre de 2014

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace*. 2012;14:175-83.
2. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:278-86.
3. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932-63.
4. Domingo D, Neco P, Fernández-Pons E, Zissimopoulos S, Molina P, Olagüe J, et al. Rasgos no ventriculares, clínicos y funcionales de la mutación RyR2<sup>R420Q</sup> causante de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Esp Cardiol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.025>
5. López-Pérez M, Jiménez-Jáimez J, Gil Jiménez T, Macías-Ruiz R, Álvarez-López M, Tercedor-Sánchez L. Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: una entidad de diagnóstico difícil. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:229-31.
6. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB, Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:413-21.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.07.023>

#### Adherencia a la dieta mediterránea de los pacientes con cardiopatía isquémica



#### Adherence to the Mediterranean Diet in Patients With Coronary Artery Disease

##### Sra. Editora:

La dieta forma parte del tratamiento en la prevención secundaria del paciente con cardiopatía isquémica (CI). Habitualmente las guías de sociedades científicas americanas recomiendan la adopción de una dieta baja en grasas saturadas, mientras que las europeas incluyen además la adopción de un patrón alimentario basado en la dieta mediterránea (DMed), pero esta solo se cita explícitamente como tal en la guía del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

Recientemente, el ensayo clínico PREDIMED<sup>1</sup>, realizado en población española sin enfermedad coronaria pero con alto riesgo cardiovascular, ha demostrado la superior eficacia de la DMed suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos, frente a una dieta baja en grasas, contra la morbilidad cardiovascular. En dicho estudio, se validó el cuestionario de adherencia a la DMed

de 14 ítems (MEDAS-14), y se demostró buena correlación con ella<sup>2</sup>. En prevención secundaria, el ensayo clínico *Lyon Diet Heart Study*<sup>3</sup> demostró el beneficio de una dieta cercana al patrón mediterráneo en la reducción de los reinfartos y las manifestaciones clínicas de la CI. Estudios realizados en cohortes de pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo observaron beneficios clínicos asociados a la mayor adherencia a la DMed, incluida una reducción de la mortalidad total<sup>4</sup>.

Nos planteamos conocer la adherencia a la DMed de los pacientes con CI atendidos en un centro de atención primaria, mediante la aplicación del cuestionario MEDAS-14.

Estudiamos a 110 pacientes seleccionados del total de los atendidos en el centro de atención primaria diagnosticados de CI, por orden ascendente de antigüedad en la fecha de codificación del diagnóstico, con edades comprendidas entre 55 y 80 años. Se excluyó a los institucionalizados o con problemas de salud que condicionaran una esperanza de vida corta o con incapacidad para responder a un cuestionario. Los pacientes respondieron al cuestionario MEDAS-14 y completaron el protocolo de recogida de datos, que incluía variables sociodemográficas, hábitos domésticos, actividad física, factores de riesgo cardiovascular y prescripción de fármacos cardioprotectores.