

Fenocopia de Brugada: surgimiento de un nuevo concepto. Respuesta

Brugada Phenocopy Emerging as a New Concept. Response

Sra. Editora:

Los autores agradecemos el interés por el caso clínico publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA acerca de la observación de patrón de electrocardiografía (ECG) de Brugada relacionado con hiperpotasemia¹. Apreciamos igualmente la introducción del concepto fenocopia, con el que nuestro hallazgo es compatible^{2,3}. Creemos igualmente necesario recalcar que tanto el último consenso sobre diagnóstico mediante ECG de síndrome de Brugada como la introducción del término «fenocopia» son más recientes que la publicación de nuestro caso²⁻⁴. Las definiciones de patrones de ECG típicos de Brugada y simulados de Brugada en diselectrolitismias son posteriores a nuestra publicación.

Nos parece interesante resaltar por qué motivo atribuimos a la hiperpotasemia la alteración del ECG observada en lugar de a la acidosis y la hiponatremia también documentadas en nuestro paciente. En los casos publicados de fenocopia de Brugada asociada a hiponatremia y acidosis, se ha descrito la aparición de pseudoondas J en el QRS y descenso del ST en otras derivaciones que las precordiales derechas. Precisamente estos aspectos permiten diferenciar este patrón ECG del patrón tipo I de Brugada^{5,6}. Por lo que se refiere a otras causas (hiperglucemia, fármacos, fiebre e isquemia miocárdica), quedaron descartadas en el caso clínico que presentamos.

En todo caso, agradecemos toda contribución que ayude a la comprensión de los mecanismos implicados en la inducción de patrones de ECG simulados de Brugada (fenocopias) y otros patrones, como la repolarización precoz, que puedan estar igualmente asociados a riesgo de muerte súbita⁷.

Por último, coincidimos con el Dr. Anselm en la importancia de realizar el test de provocación con flecainida para descartar el síndrome de Brugada. Hasta que no conozcamos el pronóstico de

los pacientes que se presentan con fenocopia de Brugada, parece prudente la realización de test de provocación farmacológica y, en según qué casos, de inducción de arritmias ventriculares mediante estudio electrofisiológico.

Lluís Recasens, Oona Meroño*, Víctor Bazan y Nuria Ribas

Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: 98605@parcdesalutmar.cat (O. Meroño).

On-line el 10 de julio de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. Recasens L, Meroño O, Ribas N. Hiperpotasemia simulando un síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol. 2013;66:309.
2. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AA, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2012;17:299-314.
3. Ansel DD, Baranchuk A. Brugada Phenocopy: redefinition and updated classification. Am J Cardiol. 2013;111:453.
4. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. J Electrocardiol. 2012;45:433-42.
5. Tamene A, Sattiraju S, Wang K, Benditt DG. Brugada-like electrocardiography pattern induced by severe hyponatremia. Europace. 2010;12:905-7.
6. Kovacic JC, Kuchar DL. Brugada pattern electrocardiographic changes associated with profound electrolyte disturbance. Pacing Clin Electrophysiol. 2004;27:1020-3.
7. Junttila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, Anttonen O, Huikuri HV, Myerburg RJ. Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. Eur Heart J. 2012;22:2639-43.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.04.011>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.004>

RASopatías: del síndrome de Noonan al síndrome LEOPARD

RASopathies: From Noonan to LEOPARD Syndrome

Sra. Editora:

Hemos leído con interés el artículo de Carcavilla et al¹ «Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica», publicado recientemente; sin embargo, quisiéramos añadir algunos comentarios que consideramos de interés.

El síndrome LEOPARD (SL) (OMIM 151100) y el síndrome de Noonan (SN) (OMIM 163950) son dos enfermedades incluidas en el grupo de las «RASopatías», una familia recientemente clasificada de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones en la línea germinal en componentes de la vía de transducción de señal RAS-MAPK (proteincinasas activadas por mitógenos)² involucrada en la proliferación, la supervivencia y la diferenciación normal de las células.

Aunque el diagnóstico del SL es clínico, ninguno de los hallazgos es patognomónico, debemos ser cautelosos y no sobrevalorar los artículos publicados en la era pre-molecular. De hecho, durante la primera infancia, el fenotipo del SL puede ser típico de SN; sin embargo, con la edad pueden aparecer otros hallazgos clínicos

característicos del SL, como lentigos, miocardiopatía hipertrófica (MCH) y pérdida de la audición. Por este motivo, las alteraciones clínicas más fiables son las descritas en pacientes molecularmente confirmados.

Genéticamente, ambos síndromes comparten mutaciones del gen *PTPN11* (no receptor tipo 11 de proteína-tirosina fosfatasa) en el cromosoma 12q24, en su mayoría mutaciones de sentido erróneo heterocigotas del *PTPN11* (el 90% en los pacientes con SL y el 50% en los pacientes con SN). De igual modo, se han descrito mutaciones del gen *RAF1* (homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina v-Raf-1) en el cromosoma 3p25.2 y mutaciones en el gen *BRAF* (homólogo B1 del oncogén viral de sarcoma murino v-Raf) en el cromosoma 7q34. Sin embargo, las mutaciones puntuales identificadas en el gen *PTPN11* que se asocian al SN son distintas (por lo tanto, con propiedades bioquímicas diferentes) de las descritas en el SL: las mutaciones de ganancia de función en el *PTPN11* son más frecuentes en los pacientes con SN^{3,4}, mientras que las mutaciones de pérdida de función o negativas dominantes del *PTPN11* son más prevalentes en los pacientes con SL^{5,6}. Por lo tanto, estas mutaciones de ganancia o pérdida de función podrían explicar las diferencias de fenotipos entre ambos síndromes.

Aunque no está incluida en el acrónimo LEOPARD, la MCH es la alteración cardíaca más frecuente (la tiene el 80% de los pacientes con SL y cardiopatía) y se caracteriza por ser asimétrica, sobre todo

afectando el tabique interventricular, progresiva y con obstrucción significativa del tracto de salida del ventricular izquierdo en el 40% de los casos^{7,8}. Aunque el algoritmo terapéutico de los pacientes con SL e hipertrofia ventricular izquierda es similar a la de los pacientes con MCH familiar debido a su analogía (pese a no hay medicina basada en la experiencia que lo avale), parece claro que la fisiopatología y la dinámica de la MCH en el SL difieren de la hipertrofia ventricular por otras causas. Por el contrario, la manifestación cardíaca más frecuente en el SN es la estenosis de la válvula pulmonar debida a displasia valvular, seguida a distancia de la MCH, la estenosis mitral y las comunicaciones interauriculares, interventriculares y auriculoventriculares o, excepcionalmente, el ventrículo derecho con doble salida.

Hasta la fecha, no está claro si el genotipo puede influir en el curso clínico de los pacientes con SL que presentan MCH, especialmente teniendo en cuenta que muchos de los pacientes afectos descritos en la literatura son niños y no hay estudios de seguimiento con el número de pacientes necesario. Sin embargo, los artículos previamente publicados aportan la suficiente evidencia para poder afirmar que el pronóstico a largo plazo parece benigno en los pacientes con SL que tienen tan solo anomalías cardíacas leves, mientras que cuando se combina con MCH la mortalidad cardíaca es mayor, tal como ocurre en la MCH primaria⁹.

Efrén Martínez-Quintana^{a,*} y Fayna Rodríguez-González^b

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

^bServicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: efrencardio@gmail.com (E. Martínez-Quintana).

On-line el 5 de julio de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:350-6.
2. Lauriol J, Kontaridis MI. PTPN11-associated mutations in the heart: has LEOPARD changed its RASpots? *Trends Cardiovasc Med*. 2011;21:97-104.
3. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillesen-Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:201-6.
4. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet*. 2006;38:294-6.
5. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, Barford D, Neel BG. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. *J Biol Chem*. 2006;281:6785-92.
6. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Corceddu V, et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78:279-90.
7. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. LEOPARD syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:13.
8. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol*. 2012;3:145-57.
9. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabrò P, Digilio MC, Maddaloni V, et al. Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:620-8.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.09.017>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.006>

Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular: resultados e implicaciones del estudio ROCKET

New Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Findings and Implications of the ROCKET Study

Sra. Editora:

En relación con el artículo «Resultados e implicaciones del estudio ROCKET»¹, estamos de acuerdo con López-Sendón et al en que los resultados del estudio ROCKET² justificaron que las agencias reguladoras de medicamentos aprobaran el uso de rivaroxabán^{3,4} y en que dichos resultados podrían contribuir a cambiar la estrategia de prevención del ictus y la embolia sistémica en el contexto de la fibrilación auricular, dado que los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en la terapéutica. Sin embargo, varios aspectos tienen especial repercusión a la hora de valorar las implicaciones clínicas del estudio ROCKET, y merecen revisión.

El primero de ellos está relacionado con la eficacia de rivaroxabán frente a warfarina. Respecto a este punto, hemos detectado una contradicción en el texto. Mientras que en el apartado «Resultados del estudio ROCKET» se dice que en el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el objetivo de eficacia, en «Implicaciones clínicas del estudio ROCKET» se dice que, por su mayor eficacia y su facilidad de administración, los nuevos anticoagulantes deberían desplazar a la warfarina en la prevención del ictus secundario a fibrilación auricular en la mayoría de los casos, si el coste que implica lo permite. Entendemos que, independientemente de los costes que conlleva, esto resulta una incongruencia si se tiene en cuenta que rivaroxabán no se ha demostrado superior a warfarina.

Por otra parte, respecto al riesgo de complicaciones hemorrágicas, estamos de acuerdo con los autores en que rivaroxabán

no aumentó el riesgo de hemorragias graves o clínicamente relevantes frente a warfarina y redujo significativamente las hemorragias intracraneales y fatales. Sin embargo, echamos en falta la alusión al incremento de las hemorragias gastrointestinales graves en el grupo tratado con rivaroxabán respecto a warfarina (*odds ratio* = 1,60; intervalo de confianza del 95%, 1,29-1,98)⁵.

Además, aunque es cierto que los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en terapéutica, no podemos olvidar sus limitaciones. De hecho, aunque no necesitar monitorización se considera una ventaja, la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, este aspecto cobra especial importancia, ya que los olvidos de dosis pueden afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento⁶. Una baja adherencia podría anular el beneficio clínico de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K e incluso aumentar el riesgo de ictus o embolia sistémica. Como se observó en el estudio ROCKET, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con rivaroxabán, en comparación con los que suspendieron la warfarina, presentaron mayor incidencia de ictus o embolia sistémica². Asimismo, otras limitaciones nada desdeñables para el uso de los nuevos anticoagulantes orales son la ausencia de un antídoto específico que permita revertir su efecto y la poca experiencia existente en el manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con estos fármacos⁷. Por último, como ocurre con cualquier fármaco nuevo, la información disponible sobre su seguridad es, a día de hoy, escasa.

Por todo lo expuesto, no estamos de acuerdo con los autores cuando consideran que los nuevos anticoagulantes orales deberían desplazar a la warfarina en la mayoría de los casos si el coste lo permite. Queda claro que el coste directo del tratamiento con los nuevos anticoagulantes es ostensiblemente superior al del tratamiento con antagonistas de la vitamina K⁸. Sin embargo, no