

de la probando, puesto que inicialmente no se disponía de esta última para el estudio genético. Se identificó la mutación ACTC1^{I289T} heterocigota y se realizó estudio genético familiar en cascada. No se identificó ninguna otra mutación en el resto de los genes analizados. En la *tabla* se presentan los resultados del estudio en los individuos afectados (II:4, III:4, III:6 y IV:1) y no afectados (no se pudo estudiar a ningún otro familiar).

La secuenciación génica reveló la mutación ACTC1^{I289T} heterocigota, que no constaba en la lista del *National Center for Biotechnology* de los polimorfismos de un solo nucleótido en el gen ACTC1. Aunque se han identificado centenares de variantes en los genes sarcoméricos y desmosómicos, se han descrito solo unos pocos polimorfismos y < 30 mutaciones en el gen ACTC1 causantes de algún tipo de miocardiopatía, lo cual indica que los cambios que se producen en este gen ACTC1 son mal tolerados. La actina es esencial para la morfología, la adhesión y la migración celular. Esta nueva variante altera un residuo aminoacídico conservado (I289) de la proteína y sustituye un aminoácido no polar (isoleucina) por otro polar y sin carga eléctrica (treonina), con lo que da lugar a modificaciones moderadas de sus propiedades fisicoquímicas relacionadas con la hidrofugacidad, la carga eléctrica, la polaridad y la masa de la proteína (distancia de Grantham, 89 [0-215]). La predicción de los análisis *in silico* (SIFT [Sorting Intolerant from Tolerant], Polyphen-2 y Pmut) no confirmó ni descartó su patogenicidad (resultados no concluyentes con bajo nivel de confianza). El residuo aminoacídico conservado I289 se sitúa en un subdominio 3, que es importante para la estabilidad y la polimerización de los filamentos de actina⁶ y está próximo al lugar de unión de la miosina, alterado posiblemente por la presencia de la mutación ACTC1^{I289T}. Además, esta mutación ACTC1^{I289T} mostró una cosegregación perfecta con el fenotipo de MNCVI, con una penetrancia del 100% en los individuos que se pudo estudiar.

Hay que reconocer que un estudio genético más exhaustivo podría haber incluido otros muchos genes. No obstante, se dio por terminado por lo que respecta a su relación coste-eficacia por tres razones: a) los resultados de este estudio concordaban con los de un estudio previo que relacionó la MNCVI y los defectos septales debidos a una mutación de ACTC1⁴; b) la variante mostraba una fuerte cosegregación con el fenotipo, y c) se consideró probablemente patogénicas a las consecuencias moleculares de la variante. Otros datos funcionales obtenidos de modelos animales pueden ser útiles para confirmar el papel causal de la mutación ACTC1^{I289T}.

En resumen, se presenta la descripción fenotípica de una familia con MNCVI causada por una nueva mutación de ACTC1^{I289T} heterocigota con una elevada penetrancia. Es de destacar que en la literatura científica esta es la tercera mutación de la ACTC1 causante de MNCVI junto con comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* en algunos de los familiares afectados.

Agradecimientos

Damos las gracias a los pacientes que participaron en el estudio y a Biobanco La Fe por su apoyo técnico (PT13/0010/0026).

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (PI11/00019, CP09/00065 y RD12/0042/0029), la *Generalitat Valenciana* (PROMETEO 2011/027), y la *Agence Nationale de la Recherche* (ANR-13-BSV1-0023-03).

María Rodríguez-Serrano^{a,b}, Diana Domingo^{a,b,c}, Begoña Igual^d, Ana Cano^e, Pilar Medina^c y Esther Zorio^{a,c,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^bDepartamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^cGrupo Acreditado en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vasculat, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^dUnidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Valencia, España

^eSección de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: zorio_est@gva.es (E. Zorio).

On-line el 5 de septiembre de 2014

BIBLIOGRAFÍA

- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32:1446-56.
- Monserrat Iglesias L. Miocardiopatía no compactada: una enfermedad en busca de criterios. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:112-5.
- Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, Van der Smagt JJ, Pfefferkorn JE, et al. The importance of genetic counseling. DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:232-9.
- Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953-61.
- Ackerman MJ1, Marcou CA, Tester DJ. Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:298-307.
- Mundia MM, Demers RW, Chow ML, Perieteanu AA, Dawson JF. Subdomain location of mutations in cardiac actin correlate with type of functional change. *PLoS One*. 2012;7:e36821.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.015>

Mejoría hemodinámica y de la contractilidad con la estimulación multipunto del ventrículo izquierdo en la terapia de resincronización cardíaca



Improvement in Hemodynamics and Contractility With Multipoint Left Ventricular Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy

Sra. Editora:

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades con mayor morbimortalidad en países occidentales. El uso de un marcapasos

biventricular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se remonta a los años noventa¹. Durante la última década, han aparecido ensayos aleatorizados^{2,3} que han demostrado el beneficio de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y han contribuido a establecer sus indicaciones. Se ha demostrado que la TRC incrementa la supervivencia y disminuye las hospitalizaciones de pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y QRS ancho, en particular con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His⁴. Desafortunadamente, una proporción significativa de pacientes (30-40%) no responden a la TRC⁵. Diversas razones justificarían la falta de respuesta a la TRC, como una selección inapropiada del lugar de estimulación, una programación subóptima del dispositivo o la ausencia de

Tabla
Características de la muestra (n=8)

Mujeres	3 (37,5)
Edad (años)	63 ± 8
Cardiopatía de base	
Miocardiopatía dilatada	7 (87,5)
Miocardiopatía isquémica	1 (12,5)
FRCV	
HTA	4 (50)
Dislipemia	6 (75)
Diabetes mellitus	4 (50)
Tabaquismo	4 (50)
FEVI (%)	22,5 ± 8
Tratamiento	
Diuréticos del asa	7 (87,5)
Bloqueadores beta	6 (75)
IECA/ARA-II	7 (87,5)
Antagonistas de la aldosterona	6 (75)
Antiarrítmicos	1 (12,5)
CF NYHA	
II	2 (25)
III	5 (62,5)
IV	1 (12,5)
Ritmo de la base ECG	
Ritmo sinusal	7 (87,5)
Fibrilación auricular	1 (12,5)
Anchura del QRS (ms)	162 ± 20
Conducción intraventricular	
BCRIHH	6 (75)
Alteración inespecífica	1 (12,5)
Ritmo ventricular por marcapasos	1 (12,5)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His; CF NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

asincronía basal en la contracción del VI⁵. Otra posible limitación sería la incapacidad de la estimulación desde un único punto del VI para generar una activación mecánica coordinada. La disponibilidad de cables tetrapolares permitiría la estimulación del VI desde dos puntos lo suficientemente alejados entre sí para reducir el tiempo de activación y la asincronía del VI. Recientemente, se ha

comercializado un dispositivo (QUADRA ASSURA, St. Jude Medical) que permite la estimulación multipunto en el VI empleando un cable tetrapolar. Los primeros resultados de la estimulación multipunto muestran un beneficio hemodinámico adicional al de la TRC convencional⁶. Nuestro objetivo es describir el primer uso de la estimulación multipunto en nuestro país, evaluando mediante ecocardiografía su beneficio sobre la TRC convencional.

Incluimos a 8 pacientes con indicación convencional de TRC, a los que se implantó el dispositivo entre noviembre de 2013 y marzo de 2014 tras firmar el consentimiento informado. Se implantó un desfibrilador automático implantable-TRC de St. Jude Medical capaz de realizar estimulación desde varios polos del cable ventricular izquierdo. Se comparó la situación basal (sin estimulación ventricular), la estimulación desde un punto del VI (grupo convencional) y la estimulación desde dos puntos del VI (grupo MPP). La configuración seleccionada para la estimulación multipunto fue la anatómica, estimulando desde los polos distal y proximal del cable de VI (separados 47 mm) con el objetivo de capturar la máxima masa miocárdica posible. Se programó el dispositivo en AAI a 90 lpm (grupo basal) y DDD a 90 lpm (grupos convencional y MPP) para evitar el efecto de la frecuencia cardíaca en la variación del gasto cardíaco. La evaluación hemodinámica la realizó, mediante un ecocardiograma transtorácico (IE33, Philips®) al menos 1 mes después del implante, un ecocardiografista desconocedor de la programación. El mismo operador repitió las mediciones de manera enmascarada, para determinar la variabilidad. Se calculó la fracción de eyección por el método de Simpson y el gasto cardíaco mediante la integral tiempo-volumen. Se calcularon estadísticos descriptivos. Para determinar la variabilidad intraobservador, se empleó el coeficiente de correlación intraclase. Por el reducido tamaño muestral, se realizó test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Las variables con distribución normal se analizaron mediante ANOVA (corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples); las que violaban el supuesto de normalidad se compararon mediante el test de Kruskal-Wallis. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics 18, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Las características de los pacientes se resumen en la tabla. Durante el implante no aparecieron complicaciones ni se detectó dislocación posterior del electrodo. La variabilidad de los cálculos ecocardiográficos fue baja (coeficiente de correlación intraclase = 0,965). Presentaron mejoría hemodinámica al activar la resincronización 7 pacientes (88%); de ellos, 6 (86%) obtuvieron mayor mejora con estimulación multipunto. El gasto cardíaco medio fue de $4,8 \pm 0,8$, $5,3 \pm 0,9$ y $5,6 \pm 1,2$ l/min en los grupos basal, convencional y multipunto respectivamente. Estudiamos el incremento relativo del gasto cardíaco de los pacientes con TRC, y se

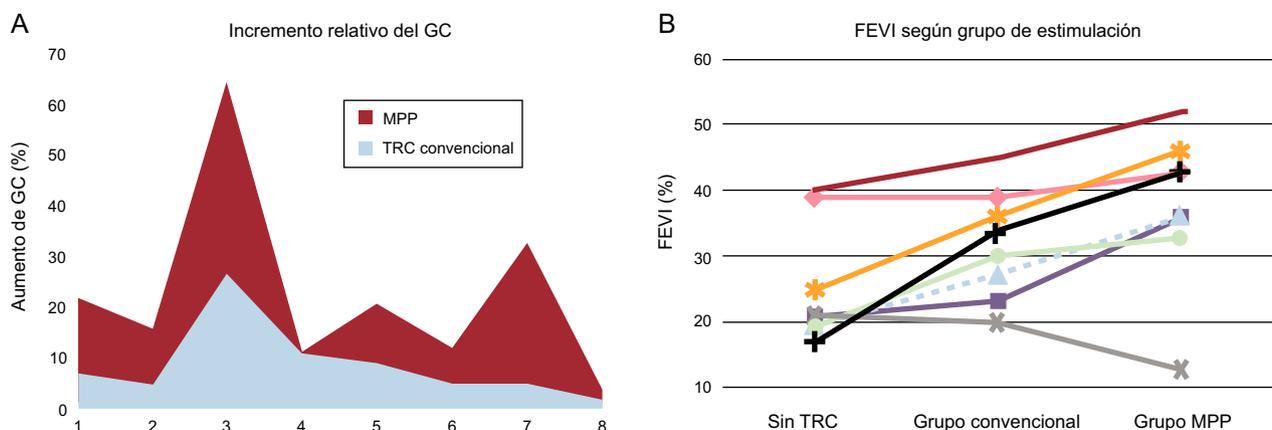


Figura. A: incremento del gasto cardíaco en relación con el tipo de estimulación. B: cambio en la FEVI según el grupo de estimulación. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC: gasto cardíaco; MPP: estimulación multipunto; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

apreciaron mayores incrementos en el grupo MPP (el 10,4 frente al 16,7%; $p = 0,2$), pero sin significación estadística (figura A). Finalmente, estudiamos la influencia de la estimulación multipunto en la fracción de eyección del VI, comparando los grupos convencional, basal y MPP (el $25,1 \pm 3,2$, el $31,8 \pm 3$ y el $37,8 \pm 4,2\%$ respectivamente). El incremento medio en la fracción de eyección del VI con respecto a la basal fue mayor en el grupo MPP que en el convencional: el 12,7% ($p = 0,055$) frente al 6,7% ($p = 0,58$) (figura B).

Este estudio unicéntrico y prospectivo describe el primer uso de la estimulación multipunto en nuestro país. Los datos hemodinámicos obtenidos con la estimulación multipunto son positivos, pues mejora los resultados obtenidos con la resincronización tradicional. El uso de la estimulación simultánea desde varios puntos del VI podría suponer una disminución en la tasa de pacientes no respondedores y una mejora adicional para quienes sí respondan.

La principal limitación es el pequeño tamaño muestral, por lo que se requieren ulteriores validaciones en estudios a mayor escala. Además, se trata de un estudio realizado con datos hemodinámicos agudos, por lo que se requiere un seguimiento a medio-largo plazo para estimar el beneficio clínico de la estimulación multipunto.

Pau Alonso*, Ana Andrés, Joaquín Osca, Oscar Cano, María José Sancho-Tello de Carranza y José Olagüe de Ros

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pau_i_au@hotmail.com (P. Alonso).

On-line el 25 de septiembre de 2014

BIBLIOGRAFÍA

1. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:294-300.
2. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
3. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-32.
4. Acena M, Regoli F, Auricchio A. Terapia de resincronización cardiaca. Indicaciones y contraindicaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:843-9.
5. Birnie DH, Tang AS. The problem of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:20-6.
6. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden LC, Ryu K, et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014;11:394-401.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.06.008>

Enfermedad aórtica familiar no síndrómica: una entidad infradiagnosticada



Nonsyndromic Familial Aortic Disease: an Underdiagnosed Entity

Sra. Editora:

Se presenta el caso de una paciente de 55 años, sin antecedentes de interés, que en agosto de 2008 tuvo una disección aórtica tipo B. La tomografía computarizada mostró una amplia puerta de entrada de la disección después de la salida de la subclavia izquierda extendiéndose hasta la bifurcación iliaca. La aorta torácica descendente estaba dilatada (60 mm) con trombosis parcial de la falsa luz. La válvula aórtica era trivalva y normofuncionante, y la aorta ascendente era de tamaño normal. Ante la ausencia de complicaciones agudas, se decidió tratamiento con bloqueadores beta y se planteó diferir el tratamiento endovascular. Dado que el arco aórtico tenía un ángulo agudo y la distancia entre las arterias subclavia y la carótida izquierda era corta, no existía un cuello suficiente para el implante proximal de la endoprótesis, por lo que se indicó una intervención en dos tiempos: un *bypass* aortobicarotídeo y después el tratamiento endovascular. En febrero de 2010 se procedió al *bypass* aortobicarotídeo, complicado con una disección retrógrada de aorta ascendente desde el punto de pinzamiento, por lo que se recambió la aorta ascendente media y distal con una prótesis vascular Hemashield 28. El seguimiento mostró dilatación progresiva de la aorta torácica descendente (figura 1), a pesar de la cual la paciente se negó a intervención alguna.

En agosto de 2011, la paciente refirió que el hijo de un primo segundo, de 38 años, había tenido una disección aórtica tipo B. Se trataba de un varón sin antecedentes de interés que había ingresado en otro centro por una disección aórtica con origen tras la salida de la subclavia izquierda y progresión hasta la bifurcación iliaca. En el momento de la disección, había una dilatación ligera de la aorta torácica descendente (39 mm), con una válvula aórtica trivalva y

normofuncionante y sin dilatación del resto de los segmentos aórticos. Se reorientó el caso como enfermedad aórtica familiar; se realizó una exploración física minuciosa de ambos pacientes, que no mostró estigmas de síndrome de Marfan ni Loays-Dietz y se solicitó análisis genético del gen *ACTA2* (que codifica la isoforma 2 de la actina alfa en células musculares lisas vasculares) del segundo paciente. El análisis mostró una mutación en heterocigosis (c.253G>A) con cambio de aminoácido (p.Glu85Lys) no descrita previamente. La misma mutación se detectó también en el caso índice y en el padre, el tío paterno y la hija del segundo caso y en la hermana, la tía paterna, las hijas y la sobrina del caso índice (figura 2). Ninguno de los portadores de la mutación en *ACTA2* presentaba *iris flocculi* o *livedo reticularis*, hallazgos descritos previamente¹. Ante la enfermedad aórtica familiar y la fragilidad aórtica evidenciada durante el acto quirúrgico, se decidió evitar tratamiento endovascular y se sometió a la paciente a cirugía abierta para recambio de la aorta torácica descendente por un tubo protésico con reimplantación de los troncos viscerales.

A pesar de que la mayoría de las disecciones aórticas tipo B se presentan en pacientes de mediana edad con hipertensión arterial y/o arteriosclerosis, existe una proporción no despreciable de pacientes con presentación precoz de probable base genética no bien conocida. En ausencia de un síndrome identificable, hasta el 21,5% de los pacientes con aneurismas de aorta tienen antecedentes familiares; se identifican mutaciones genéticas en un 20%², y la mutación en *ACTA2* es la más frecuente (10-14%)³. Esta mutación se asocia a enfermedad aórtica con una penetrancia del 48% y expresividad variable, más frecuentemente en forma de disecciones aórticas tipo A, incluso con diámetros aórticos no avanzados, y casos aislados de disecciones tipo B⁴; también se ha asociado a enfermedad coronaria y cerebrovascular prematura¹.

A pesar de que el cribado familiar con técnicas de imagen de familiares de primer grado de pacientes con enfermedad aórtica prematura puede ser razonable, las indicaciones para el análisis genético no están bien establecidas. La guía de práctica clínica de la