

Tabla 2 (Continuación)

Parámetros evaluados en espirometría forzada, prueba de marcha de 6 min y ergoespirometría, antes y después del programa de rehabilitación cardiopulmonar

	Antes de RC	Después de RC	p
Puntuación PedsQL padres	1.700 (1.550-1.900)	1.775 (1.175-2.075)	0,144
Número de cuestionarios SF-36 adultos jóvenes	14	15	
Puntuación SF-36 adultos jóvenes	103 (94-110)	103 (87-115)	0,779

CVF: capacidad vital forzada; FC: frecuencia cardiaca; OUES: pendiente de eficiencia del consumo de O₂; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*, cuestionario de calidad de vida pediátrico módulo cardiaco versión 4,0 dirigido en nuestro estudio a los pacientes pediátricos (entre 8 y 18 años) y sus padres; PET CO₂: presión parcial de CO₂ en el aire espirado; PO₂: pulso de oxígeno; RC: rehabilitación cardiopulmonar; RV: reserva ventilatoria; SF-36: *Short Form Health Survey*; UA: umbral anaeróbico; VCO₂: producción de dióxido de carbono; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VO₂: consumo de oxígeno; VE: ventilación por minuto.

* Se excluyó de este análisis al paciente n.º 9 por tratarse de un paciente con circulación de Fontan (la interpretación de este parámetro difiere entre los pacientes cianóticos y los no cianóticos).

además una evaluación exhaustiva con ergoespirometría. Como principales limitaciones, la muestra es pequeña y heterogénea y falta un grupo de control. La implementación de este programa supuso un reto, al encontrar dificultades para que la administración entendiera que la RC debe orientarse hacia unidades integrales de prevención abiertas al conjunto de enfermedades cardíacas, y no exclusivamente a pacientes coronarios. Mostramos que, a pesar de estas dificultades, la RC podría ser una herramienta coste-eficaz y capaz de mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en CC complejas. En nuestra experiencia, la RC ha servido para afianzar a nuestros pacientes y sus familias y les ha permitido conocer sus propios límites y promover la mejora de su capacidad funcional.

FINANCIACIÓN

Proyecto de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1369/A/16) y el CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Luisa García-Cuenllas Álvarez^{a,*}, Fernando del Campo Bujedo^b, Carmen Oreja Sánchez^c, María Ángela Centeno Garrido^c, Juan Ignacio Castillo Martín^d y Pedro L. Sánchez^b

^aServicio de Pediatría y Cardiología Pediátrica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

^bServicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, CIBERCV, Salamanca, España

^cServicio de Rehabilitación y Fisioterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

^dServicio de Rehabilitación y Fisioterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre-IIS i+12, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: luisa.cuenllas@gmail.com

(L. García-Cuenllas Álvarez).

On-line el 18 de enero 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:1034–1065.
- Gonzalez-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro-Murga R, Pose-Becerra C, Martín-Arribas MC. The Spanish version of the Health-Related Quality of Life Questionnaire for children and adolescents with heart disease (PedsQLTM). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:249–257.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. The Spanish version of the short form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit.* 2005;19:135–150.
- Alonso-Gonzalez R. Advanced heart failure in congenital heart disease: role of heart transplant and ventricular assist devices. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:285–287.
- Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A, Rodriguez-Gonzalez F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:44–50.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.12.019>
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Miocardopatía dilatada asociada a variantes tipo truncamiento en titina: no solo recuperación de la FEVI, también mantenimiento



Truncating titin variants in dilated cardiomyopathy: not only LVEF recovery, but also maintenance

Sr. Editor:

Las variantes tipo truncamiento en titina (*truncating titin variants* [TTNtv]) son la principal causa genética de miocardopatía dilatada (MCD)¹. Estas variantes se han asociado con una forma leve y tratable de MCD² (incluso se ha señalado que es necesaria

una «segunda agresión», como la quimioterapia o el abuso de bebidas alcohólicas)³, pero también con mayor riesgo de arritmias/muerte súbita^{4,5}. Esto último ha suscitado inquietudes sobre un umbral más bajo para el implante de desfibrilador, como se practica en otras formas genéticas de MCD.

El gen de la titina (*TTN*) codifica 364 exones que sufren un empalme (*splicing*) alternativo y producen varias isoformas. En el miocardio adulto se expresan, sobre todo, 2 isoformas principales de *TTN*, N2BA y N2B. La mayoría de las variantes tipo truncamiento en *TTN* afectan a estas isoformas cardíacas de la titina, que se encuentran principalmente en la banda A.

Se presenta un estudio retrospectivo de cohortes de un único centro de referencia que explora el fenotipo y el pronóstico de

Tabla 1
Características demográficas y clínicas

	Todos n = 45	Con TTNtv n = 23	Sin TTN n = 22	p
Mujeres	18 (40)	11 (47)	7 (32)	0,27
Edad al diagnóstico (años)	48 ± 16	53 ± 16	43 ± 13	0,02*
Seguimiento	62 [22-131]	75 [22-135]	54 [21-124]	0,67
NYHA ≥ 3 basal	24 (53)	12 (52)	12 (55)	0,87
FEVI inicial (%)	28 [21-37]	28 [20-37]	26 [21-36]	0,78
Hipertensión	13 (29)	8 (35)	5 (23)	0,37
Dislipemia	12 (27)	10 (44)	2 (9)	< 0,01*
Diabetes mellitus	2 (4,4)	2 (9)	0	
Coronariopatía	3 (14)	3 (7)	0	
Insuficiencia renal crónica	7 (16)	4 (17)	3 (14)	0,72
Bloqueadores beta	44 (98)	23 (100)	21 (96)	0,30
IECA/ARA-II	44(98)	22(96)	22 (100)	0,32
ARM	34 (76)	17 (74)	17 (77)	0,79
INRA	13 (29)	4 (17)	9 (41)	0,08
TMO	45 (98)	22 (96)	21 (96)	0,97
Anomalías de la conducción	28 (62)	11 (47)	17 (77)	0,04*
BRIHH	15 (33)	5 (21)	10 (45)	0,09
RMC realizada	22 (49)	10 (44)	12 (55)	
LGE	10 (46)	4 (40)	6 (50)	0,61
TRC	12 (27)	4 (17)	8 (38)	0,12
EBv (%)	99	97,5	99	
FEVI después de TRC (%)	15 ± 18	21,25 ± 13	11,9 ± 21	0,43
DCI	18 (39)	5 (22)	13 (59)	0,01*
Prevencción primaria	11	4	7	
Prevencción secundaria	7	1	6	
APM	11 (25)	2 (10)	9 (41)	0,02*
Total de muertes	3	1	2	
Causa cardíaca	2	0	2	

APM: arritmia potencialmente mortal; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; EBv: electroestimulación biventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; LGE: realce tardío de gadolinio; RMC: resonancia magnética cardíaca; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: tratamiento de resincronización cardíaca; TTN, titina.

Los valores expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Se utilizó un valor de $p \leq 0,05$ como punto de corte para la significación estadística.

pacientes con MCD asociada con TTNtv frente a un grupo de control bien definido, compuesto por portadores de variantes de otros genes relacionados con la MCD.

Se seleccionó a 129 pacientes adultos con MCD/miocardiopatía no dilatada hipocinética y estudio genético. De estos, 47 resultaron positivos (es decir, variante patógena o probablemente patógena según la guía del *American College of Medical Genetics and Genomics*), 56 fueron negativos y 26, no concluyentes. Se excluyó a 2 portadores de variantes patógenas dobles, con un resultado final de 45 pacientes: 19 probandos con TTNtv, 4 familiares con fenotipo positivo y 22 probandos sin TTNtv.

Para las comparaciones, la muestra se dividió en pacientes con TTNtv (probandos y familiares con fenotipo positivo, $n = 23$) y pacientes sin TTN ($n = 22$).

Las características demográficas y clínicas se muestran en la [tabla 1](#).

Por lo que respecta a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) después del diagnóstico y el tratamiento, se establecieron 2 posibles respuestas: a) comportamiento favorable, en pacientes con un aumento considerable de la FEVI (un aumento de al menos el 10% y FEVI > 30% después que se lograra la mejora, o pacientes con los primeros 2 valores de FEVI > 40%), y

b) comportamiento desfavorable si no se observaba el comportamiento favorable descrito.

El criterio principal de valoración fue el empeoramiento de la FEVI. El tiempo de empeoramiento se definió como FEVI < 40% o, por lo menos, el 10% por debajo del mejor valor de cada paciente con un comportamiento favorable. En pacientes con comportamiento desfavorable, el tiempo de empeoramiento se estableció en el segundo ecocardiograma transtorácico. Durante una mediana de 62 meses de seguimiento, los pacientes sin TTN presentaron un riesgo 3,6 veces mayor de empeoramiento de la FEVI frente a los pacientes con TTNtv (1,28-10,39; $p < 0,01$) ([figura 1 A](#)). Cuando solo se analizó a pacientes con un comportamiento favorable (el 82%; el 91% con TTNtv frente al 72% del grupo sin TTN), las diferencias continuaron: los pacientes sin TTN presentaron un riesgo 3,98 veces mayor de empeoramiento (1,01-15,64; $p = 0,03$) ([figura 1 B](#)). El tiempo hasta el empeoramiento de la FEVI fue claramente diferente entre ambos grupos: a los 5 años de seguimiento, la FEVI se mantuvo en todos los pacientes con TTNtv y comportamiento favorable y solo en el 63% de los pacientes sin TTN (con un comportamiento favorable).

Los objetivos secundarios fueron: a) objetivo clínico compuesto: los pacientes sin TTN mostraron un riesgo de muerte,

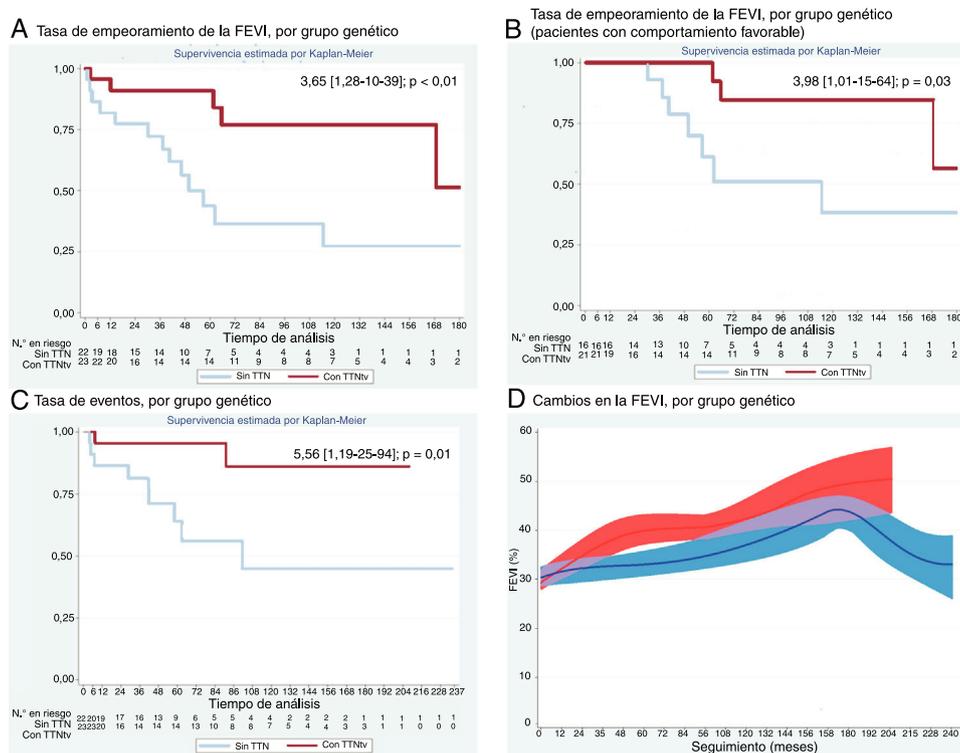


Figura 1. Resultados en la miocardiopatía dilatada asociada con TTNv. Con TTNv, en rojo; sin TTN, en azul. Análisis de supervivencia. A: empeoramiento de la FEVI. B: empeoramiento de la FEVI en pacientes con comportamiento favorable. C: eventos mayores (muerte, trasplante cardiaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda). D: cambios en la FEVI, por gen. Para el análisis de empeoramiento de la FEVI, se excluyeron los valores atípicos y el seguimiento se acotó a 180 meses. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TTNv: variantes tipo truncamiento en titina.

trasplante cardiaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda 5,56 veces mayor (1,19-25,94; $p = 0,01$) (figura 1 C), y *b*) un aumento importante de la FEVI después del diagnóstico y el tratamiento. La FEVI mejoró en la mayoría de los pacientes (el 73% en todo el mundo; el 83% con TTNv frente al 64% del grupo sin TTN; $p = 0,15$). Las tendencias de la FEVI se representaron mediante curvas de Loess en subgrupos de genes y se analizaron utilizando un modelo lineal mixto para mediciones repetidas, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ellos (figura 1D).

A diferencia de trabajos anteriores, no se encontraron diferencias importantes en la recuperación de la FEVI entre los pacientes con TTNv y sin TTN. Aunque ello puede deberse al tamaño de la muestra, nuestra definición más restrictiva también podría haber desempeñado un papel importante. La mejora de la FEVI se estableció como un objetivo exclusivamente estructural y solo se tuvieron en cuenta los aumentos de más del 10% si la FEVI final era $> 30\%$. En nuestra opinión, este umbral del 30% es necesario porque algunos cambios de la FEVI en el área gravemente deprimida podrían no ser de interés clínico.

Además, no se comparó la MCD asociada con TTNv con la MCD idiopática. Este término cajón de sastre podría distorsionar los resultados cuando se pretende correlacionar un genotipo concreto con algunas manifestaciones fenotípicas. Se ha preferido llevar a cabo una comparación con un grupo de control bien definido, que comprende otros casos de MCD confirmados genéticamente.

Del mismo modo, no se observó que los pacientes con MCD asociada con TTNv presentaran una forma inicial más leve: nuestros pacientes tenían una FEVI semejante (28 en TTNv frente a 26) y la clase funcional de la *New York Heart Association* en el momento del diagnóstico (el 52% de los pacientes por encima de la clase II frente al 55% respectivamente). Sin embargo, se observó

que, con un tratamiento médico óptimo, los pacientes con MCD asociada con TTNv eran mucho más propensos a mantener la recuperación de la FEVI que habían alcanzado, lo cual, hasta donde sabemos, no se había descrito con anterioridad.

Se ha propuesto la hipótesis de un miocardio en estado compensado, que no tolera el estrés adicional y relaciona la etiopatogenia de la MCD asociada con TTNv con la degradación del ARN mensajero mediada por mutación terminadora (NMD)⁶. También parece factible que el perfil de la expresión de la isoforma de *TTN* cambie en el miocardio con la modificación de las condiciones de carga. La pérdida de un alelo de la isoforma N2B más rígida podría afectar a la relación de expresión y, en consecuencia, a las características de elasticidad del miocardio, de la misma manera que el tratamiento médico podría ser un factor clave para prevenir la lesión del miocardio con TTNv.

Todos estos datos muestran la MCD asociada con TTNv no como una forma más leve de la enfermedad, sino como una entidad más maleable, con una respuesta de la FEVI más duradera y una progresión menos grave en cuanto a los eventos cardiacos mayores. Estos resultados, junto con las respuestas de la MCD asociada con TTNv previamente comunicadas, respaldan la idea de un tratamiento basado en la genética, con umbrales concretos para determinadas terapias o dispositivos, un seguimiento menos estrecho y, por último, pero no menos importante, un mensaje con un pronóstico tranquilizador para estos pacientes con MCD asociada con TTNv.

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente la participación de todos los miembros de las familias incluidas en esta investigación y el trabajo de nuestras enfermeras: Begoña Navarro y Natalia Maganto.

María Valverde-Gómez^{a,b,c,d,*}, Rafael Salguero-Bodes^{a,b,c},
Cristina Martín-Arriscado^b, Juan Delgado-Jiménez^{a,b,c,d},
Fernando Arribas-Ynsaurriaga^{a,b,c,d} y Julián Palomino-Doza^{a,b,c,d}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bInstituto de Investigación i + 12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

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

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mariavalverdegomez@hotmail.com
(M. Valverde-Gómez).

On-line el 10 de marzo 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:619-628.
2. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512-521.
3. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2293-2302.
4. Verdonschot JA, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39:864-873.
5. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Truncating Variants in Titin Independently Predict Early Arrhythmias in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2466-2468.
6. Schafer S, De Marvao A, Adami E, et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat Genet*. 2017;49:46-53.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2019.12.024>

0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico y tratamiento de la obstrucción al flujo en dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo. Un problema infrecuente



Flow obstruction of continuous-flow ventricular assist devices. Diagnosis and treatment of an uncommon problem

Sr. Editor:

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) representan un hito en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, pero la incidencia de eventos adversos limita su uso. Una de las complicaciones más graves es la trombosis del dispositivo. La tasa de incidencia de trombosis con los dispositivos de tercera generación es de entre 1,35 y 0,5/100 pacientes/mes, y es más frecuente que suceda dentro de la propia bomba. Los avances tecnológicos han permitido disminuir la incidencia de trombosis en el dispositivo¹. Sin embargo, la obstrucción al flujo del DAVI puede suceder también, con menos frecuencia, a nivel del injerto de salida, por torsión, trombosis o estenosis de este (el 4% de las trombosis)².

Se presenta el caso de un varón de 72 años con insuficiencia cardíaca avanzada en INTERMACS 3, tratado con un HeartWare HVAD (Medtronic, Estados Unidos) como tratamiento de destino.

El implante del DAVI se realizó mediante toracotomía lateral izquierda y miniesternotomía superior. El injerto de salida se anastomosó en la aorta ascendente. Se inició la anticoagulación con heparina sódica en las primeras 24 h tras el implante y después se inició la anticoagulación oral con acenocumarol. Para la antiagregación se usó ácido acetilsalicílico 150 mg/día. Al alta, los parámetros del HeartWare HVAD eran: velocidad 2.700 rpm, potencia 3,6 W y flujo estimado 3,9 l/min; el ecocardiograma mostraba apertura intermitente de la válvula aórtica.

La evolución clínica inmediata del paciente fue favorable. A partir del cuarto mes, el paciente comenzó a presentar eventos relacionados con la hemocompatibilidad: 2 episodios de anemización grave secundarios a hemorragia digestiva oculta, que obligaron a interrumpir transitoriamente la antiagregación y la anticoagulación, buscar una INR objetivo en la franja 2-2,5 e iniciar tratamiento crónico con ocreotida de liberación prolongada, y un accidente isquémico transitorio en territorio de la arteria cerebral media derecha.

En el seguimiento del DAVI, se observaron los siguientes datos: descenso progresivo del flujo estimado con potencia estable a pesar de la optimización de la volemia, disminución de la pulsatilidad de la onda de flujo y datos de hemólisis con aumento progresivo de las cifras de lactato deshidrogenasa y consumo de haptoglobina a pesar de un buen control de la INR fuera de los episodios de hemorragia. En el ecocardiograma se observaron

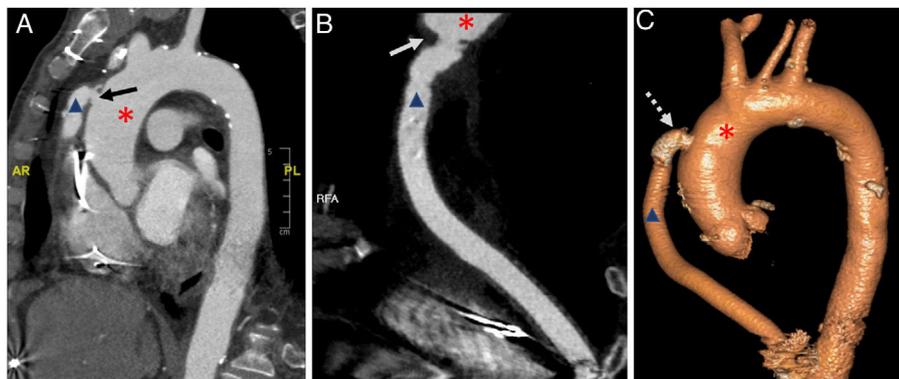


Figura 1. A y B: tomografía computarizada de tórax que muestra la estenosis localizada (flecha continua) a nivel de la anastomosis de injerto de salida (triángulo) y la aorta ascendente (asterisco). C: reconstrucción tridimensional de la tomografía computarizada que muestra el *stent* implantado tras el procedimiento (flecha discontinua).