



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Programa: AVANCES EN MEDICINA INTERNA

TESIS DOCTORAL

**DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA
CATECOLAMINÉRGICA.**

**ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA FAMILIA DE GRAN CANARIA
CON ALTA INCIDENCIA DE MUERTE SÚBITA.**

AUTOR: Pablo M. Ruiz Hernández

DIRECTORES: Fernando Wangüemert Pérez

José Manuel García Castellano

AUTORIZACIÓN DIRECTORES DE TESIS

Fernando Wangüemert Pérez y José Manuel García Castellano,

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral: “DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA FAMILIA DE GRAN CANARIA CON ALTA INCIDENCIA DE MUERTE SÚBITA”, presentada por PABLO M. RUIZ HERNÁNDEZ, para aspirar al grado de DOCTOR EN MEDICINA, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Fernando Wangüemert Pérez

José Manuel García Castellano

Las Palmas de Gran Canaria, 18 de Mayo de 2013

TESIS DOCTORAL

**DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR
POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA FAMILIA DE
GRAN CANARIA CON ALTA INCIDENCIA DE MUERTE SÚBITA.**

Autor: Pablo M. Ruiz Hernández

Directores: Dr. Fernando Wangüemert Pérez

Dr. José Manuel García Castellano

Firma del Tribunal Calificador:

Firma

Presidente:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Secretario:

Calificación:

Las Palmas de Gran Canaria, a de de .

para Sara, la mitad de todo...

para José María, codo a codo en todas las batallas...

para mi Padre, sin el que nada habría sido posible...

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por muchos años más.

A Marcos, Ivon y familia, que también son mi familia.

A Jorge, a Pablo Alexis, a Fernando H., a C. Brito, a Aldo, a Alberto, a Leandro...
amigos como ya no quedan.

A Chema y Rayco, y a todos los compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Insular de Gran Canaria, que me han ayudado a convertirme en médico.

Al Dr. José Manuel García Castellano, por abrirme el apetito de investigar.

Al Dr. Fernando Wangüemert Pérez, por dedicar tanto tiempo y poner tanto empeño en mejorar cada día el cuidado de los pacientes con TV polimórfica Catecolaminérgica.

A la Dra. Almudena Sánchez, por su ayuda con el análisis estadístico.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- **TVPC:** Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.
- **RYR2:** Gen del Receptor cardiaco (tipo 2) de la Rianodina.
- **CASQ2:** Gen de la Calsecuestrina.
- **TRDN:** Gen de la Triadina.
- **Genotipo TVPC:** Espectro de mutaciones en los genes RYR2, CASQ2 y TRDN relacionadas con la TVPC. Además puede entenderse como aquel sujeto con una de estas mutaciones. Finalmente, teniendo en cuenta que probablemente existan más mutaciones causales de la TVPC, no descritas aún, éstas también estarían incluidas en esta definición.
- **Fenotipo TVPC:** Reproducibilidad de arritmias ventriculares con el esfuerzo o con la infusión de catecolaminas, como elemento característico, definitorio y diagnóstico de TVPC.
- **TV:** Taquicardia(s) Ventricular(es).
- **MS:** Muerte Súbita.
- **RE:** Retículo Endoplásmico Liso o Retículo Sarcoplásmico (término anglosajón).
- **EV:** Extrasístole(s) Ventricular(es).
- **DAI:** Desfibrilador Automático Implantable.
- **AV:** Cualquier Arritmia Ventricular: EV, dupletas, tripletas, TVNS o TVS.
- **AVC:** Arritmia Ventricular Compleja: dupletas, tripletas, TVNS o TVS (excluidos los EV).

ÍNDICE

| | | |
|------|---|--|
| I. | Portada | |
| II. | Contraportada | |
| III. | Autorización del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas | |
| IV. | Autorización de los Directores de Tesis | |
| V. | Dedicatoria | |
| VI. | Agradecimientos | |
| VII. | Acrónimos y Abreviaturas | |

| | |
|--------------------------|----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
|--------------------------|----------|

| | |
|------------------------------|----------|
| REVISIÓN CRÍTICA..... | 4 |
|------------------------------|----------|

| | |
|---|---|
| A. El Problema de la Muerte Súbita..... | 4 |
|---|---|

| | |
|--------------------------|---|
| B. Las Canalopatías..... | 5 |
|--------------------------|---|

| | |
|---|---|
| 1. Bases fisiológicas de los canales iónicos cardiacos..... | 7 |
|---|---|

| | |
|------------------------------|----|
| 2. Síndrome de QT Largo..... | 10 |
|------------------------------|----|

| | |
|-----------------------------|----|
| 3. Síndrome de Brugada..... | 12 |
|-----------------------------|----|

| | |
|------------------------------|----|
| 4. Síndrome de QT Corto..... | 13 |
|------------------------------|----|

| | |
|----------------------------|----|
| 5. Otras Canalopatías..... | 15 |
|----------------------------|----|

| | |
|---|----|
| C. La Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.... | 16 |
|---|----|

| | |
|----------------------|----|
| 1. Introducción..... | 16 |
|----------------------|----|

| | |
|----------------------|----|
| 2. Antecedentes..... | 16 |
|----------------------|----|

| | |
|-------------------------|----|
| 3. Bases Genéticas..... | 26 |
|-------------------------|----|

| | |
|--------------|----|
| I. RYR2..... | 26 |
|--------------|----|

| | |
|-----------------------|----|
| II. CASQ2 y TRDN..... | 27 |
|-----------------------|----|

| | | |
|------|--|----|
| III. | Otros Genes..... | 27 |
| IV. | Ciclo del Calcio en el Miocardiocito..... | 28 |
| V. | Arritmogénesis mediada por el Calcio..... | 29 |
| VI. | Células de Purkinje..... | 30 |
| 4. | Presentación Clínica..... | 31 |
| 5. | Diagnóstico..... | 31 |
| I. | Definición..... | 32 |
| II. | Umbral Diagnóstico de Arritmias Ventriculares..... | 34 |
| III. | Infusión de Catecolaminas..... | 34 |
| IV. | La Patogenicidad de las Mutaciones RYR2..... | 35 |
| 6. | Tratamiento..... | 36 |
| I. | Betabloqueantes..... | 36 |
| II. | Desfibrilador Automático Implantable..... | 37 |
| III. | Flecainida..... | 37 |
| IV. | Calcioantagonistas..... | 38 |
| V. | Denervación Simpática..... | 38 |
| VI. | Otros..... | 38 |
| 7. | Pronóstico..... | 39 |

D.Una gran Familia en Gran Canaria con alta incidencia de Muerte

| | |
|--|----|
| Súbita..... | 42 |
| 1. Estudio Genealógico..... | 42 |
| 2. Mutación RYR2 p.G357S..... | 43 |
| 3. Protocolo de Seguimiento y Tratamiento..... | 44 |

| | |
|--|-----------|
| HIPÓTESIS..... | 45 |
| OBJETIVOS..... | 43 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 47 |
| A. Planteamiento Metodológico..... | 47 |
| B. Población Objeto de Estudio..... | 47 |
| C. Protocolo Clínico..... | 48 |
| D. Definición de Variables..... | 50 |
| 1. Tratamiento..... | 50 |
| 2. Definición y Cuantificación de Arritmias Ventriculares..... | 50 |
| E. Definición de Resultados..... | 52 |
| F. Seguimiento..... | 52 |
| G. Análisis Estadístico..... | 53 |
| H. Tratamiento de la Bibliografía..... | 53 |
| RESULTADOS | 54 |
| A. Características Basales de los Sujetos Objeto de Estudio..... | 54 |
| B. Diagnóstico de TVPC..... | 56 |
| C. Evaluación Prospectiva de las Intervenciones Terapéuticas.. | 58 |
| 1. Desfibrilador Automático Implantable..... | 58 |
| 2. Eventos durante el seguimiento..... | 58 |
| 3. Síntomas durante el seguimiento..... | 60 |
| 4. Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante..... | 61 |

| | |
|--|------------|
| 5. Holter..... | 66 |
| 6. Betabloqueantes..... | 67 |
| 7. Otros Tratamientos..... | 68 |
| D. Factores Pronósticos..... | 68 |
| DISCUSIÓN..... | 75 |
| A. Hallazgos Principales..... | 76 |
| B. Consideraciones Metodológicas..... | 77 |
| C. Características Basales de los Sujetos Objeto de Estudio..... | 79 |
| D. Diagnóstico de TVPC..... | 82 |
| E. Evaluación Prospectiva de las Intervenciones Terapéuticas.. | 83 |
| 1. Desfibrilador Automático Implantable..... | 83 |
| 2. Eventos durante el seguimiento..... | 85 |
| 3. Síntomas durante el seguimiento..... | 85 |
| 4. Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante..... | 86 |
| 5. Holter..... | 87 |
| 6. Betabloqueantes..... | 87 |
| 7. Otros Tratamientos..... | 89 |
| F. Factores Pronósticos..... | 92 |
| G. Implicaciones en el manejo de la TVPC..... | 92 |
| LIMITACIONES..... | 94 |
| CONCLUSIONES..... | 95 |
| REFERENCIAS..... | 96 |
| ANEXOS..... | 108 |

INTRODUCCIÓN

La Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por arritmias ventriculares desencadenadas en situaciones de estrés físico o mental, que causan síncope, arritmias cardíacas y MS en individuos jóvenes con corazón estructuralmente normal.

Aunque esta enfermedad fue descrita inicialmente por Coumel y cols. en 1978 y Leenhardt y cols. en 1995, sus bases genéticas no se descubrieron hasta 2001. Las mutaciones en los genes que codifican el receptor cardíaco de la rianodina (RYR2), la calsecuestrina 2 (CASQ2) y la triadina (TRDN) han sido identificadas y son reconocidas como causantes de las formas autosómicas dominantes y recesivos de la TVPC. Hasta el 60% de los pacientes TPVC tienen mutaciones en el receptor de rianodina cardíaco, codificada por el gen RYR2.

El diagnóstico clínico de los pacientes TPVC es un reto ya que el electrocardiograma (ECG) en reposo, la ecocardiografía, el estudio electrofisiológico y el resto de estudios suelen ser normales. Sólo una prueba de esfuerzo puede ser útil y puede revelar latidos ventriculares prematuros frecuentes o una taquicardia ventricular bidireccional de la morfología característica. Durante el ejercicio, hay un empeoramiento gradual en la complejidad de arritmias con el aumento de la carga de trabajo (a partir de extrasístoles ventriculares hasta taquicardia ventricular polimórfica). Clásicamente el diagnóstico de la TVPC ha estado basado en la presencia de estas arritmias ventriculares reproducibles en test de esfuerzo. Sin embargo, se ha publicado de forma consistente que pacientes con TVPC que no presentan arritmias o no han presentado síntomas, o ambos, tienen un riesgo de eventos cardíaco significativo.

El tratamiento de la TVPC se basa principalmente en el uso de betabloqueantes, aunque existe controversia sobre su eficacia a largo plazo. Los supervivientes a un episodio de MS y los pacientes que presentan síncope recurrente y/o taquicardia ventricular (TV) a pesar de una dosis óptima de betabloqueantes se consideran

candidatos a recibir un desfibrilador automático Implantable (DAI). La utilidad de los betabloqueantes a largo plazo en sujetos asintomáticos, el tipo de betabloqueante y la posología/titulación del tratamiento no han sido establecidos.

El desarrollo de la genética está permitiendo el acceso a las poblaciones de portadores asintomáticos positivos para una mutación en el gen para el receptor cardiaco de rianodina. Es un reto interpretar las implicaciones clínicas de una mutación en este gen. No existen estudios que hoy en día puedan establecer los marcadores clínicos o electrocardiográficos para saber qué portadores tienen un peor pronóstico, más allá de aquellos sujetos que hayan presentado un episodio de MS previa, descargas apropiadas del DAI y síncope, sobre todo a edad temprana. Asimismo, no hay ensayos clínicos que incluyan varias mutaciones en el mismo paciente en TVPC, o que demuestren las diferencias en el pronóstico de las distintas mutaciones del receptor de rianodina. En definitiva, es un reto encontrar marcadores pronósticos que ayuden a tomar decisiones en los portadores de una mutación asociada a TVPC.

Es necesaria la aplicación de protocolos sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en esta enfermedad con el objetivo de establecer elementos pronósticos. En este sentido, sólo se han publicado pequeñas series que abarcan múltiples mutaciones en varias familias.

El propósito de esta tesis doctoral es realizar una aportación en relación al diagnóstico, al pronóstico y al tratamiento de la TVPC.

Se presenta una gran familia con origen en la isla de Gran Canaria, con alta incidencia de MS en jóvenes con corazón estructuralmente normal. Posteriormente se identificaron una gran cantidad de portadores de una mutación relacionada con la TVPC.

El estudio realizado consta de tres partes diferenciadas:

- Un estudio retrospectivo y comparativo de las características de 3 grupos: los fallecidos por MS, los portadores vivos y un grupo control compuesto por familiares no portadores de la mutación.
- Un estudio comparativo y transversal sobre el diagnóstico de la TVPC, evaluando la prueba de esfuerzo y el Holter de 24 horas en portadores vivos y controles en test basales.
- Un estudio prospectivo en el que en base a la hipótesis de que un seguimiento riguroso, frecuente y centralizado del tratamiento con betabloqueantes, titulándolos en base a los resultados de la prueba de esfuerzo, se ha desarrollado y aplicado un protocolo para el seguimiento y tratamiento de los portadores de una mutación relacionada con la TVPC. Los objetivos fundamentales fueron optimizar el tratamiento y disminuir la incidencia de eventos cardíacos y síntomas, además de disminuir las arritmias ventriculares y estudiar los determinantes pronósticos de esta enfermedad.

REVISIÓN CRÍTICA

A.El Problema de la Muerte Súbita

La Muerte Súbita (MS) se define como aquella que ocurre de manera inesperada e imprevista en la primera hora de inicio de los síntomas, sin origen accidental.

La MS de origen cardiaco, supone del orden del 80% del total de los casos de MS, y es una de las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados. En los Estados Unidos, entre 180,000 y 450,000 personas mueren cada año de MS[1] (según la variabilidad en la definición de MS y otros factores, en 6 grandes estudios), siendo la cardiopatía isquémica la causa subyacente más frecuente.

En España se estima que el 12% de las muertes naturales lo son por MS[2], y de ellas el 88% por MS de origen cardiaco[2]. La mayoría de los casos de MS se presenta en la población general aparentemente sana, aunque su incidencia relativa es muy baja[3](FIGURA 1).

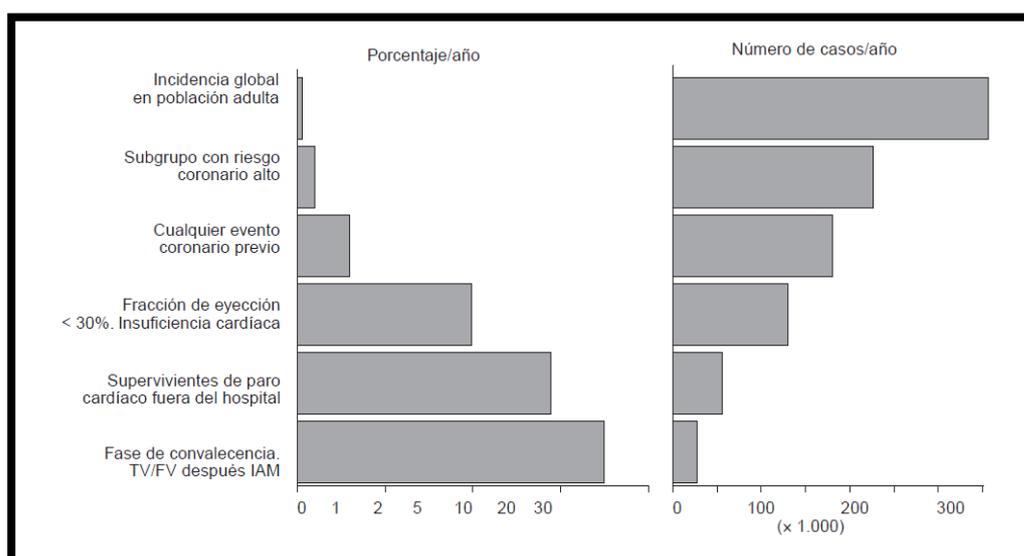


Figura 1. La incidencia de Muerte Súbita en poblaciones específicas y el número de MS totales en dicha población. La mayoría de las MS ocurren en el grupo de más población, que a su vez es el grupo de menor riesgo[3].

La fibrilación ventricular (FV), secundaria o no a taquicardia ventricular (TV), que degenera en asistolia/actividad eléctrica sin pulso, parece ser la cascada fisiopatológica más frecuente envuelta en las arritmias cardiacas fatales[4][5].

La MS presenta una incidencia en jóvenes (≤ 35 años) de 8.5/100,000 pacientes-año[6]. La mayoría son atribuidas a cardiopatía estructural, aunque aproximadamente un 30% de las autopsias son negativas o “blancas”[6]. Existe además evidencia de agregación familiar de casos de MS en jóvenes, presentando por tanto los familiares de jóvenes fallecidos súbitamente un elevado riesgo de MS[7].

B. Las Canalopatías

No fue hasta el inicio de la década de los noventa cuando se comenzaron a desvelar los mecanismos genéticos-ultraestructurales que estaban detrás de estas MS de agregación familiar en jóvenes con “autopsias blancas”. Se identificaron una serie de genes que estaban relacionados con canales iónicos transmembrana en las células cardiacas[8][9][10–13] que comenzaron a explicar las causas y la asociación familiar del fenómeno de la MS en jóvenes con “autopsia blanca” (TABLA 1)[14]. Estos síndromes de transmisión genética caracterizados por arritmias cardiacas potencialmente heredables y sin cardiopatía estructural han venido a llamarse con el tiempo bajo el término “Canalopatías”[15] e incluye al Síndrome de Brugada, Síndrome de QT corto, Síndrome de QT largo y la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC), y síndromes relacionados.

En relación a la frecuencia de TVPC en “autopsias blancas”, en una serie de la Clínica Mayo de 28 pacientes referidos a autopsia molecular por ahogamiento, sin datos de patología en la autopsia, y sólo examinando las 3 zonas de mayor prevalencia de mutaciones en RYR2 (Hotspots) –estudiando por tanto sólo 1 gen, y no completo, lo que según Cerrone y cols. excluye al 14% de las mutaciones RYR2[16]; además de las mutaciones CASQ2, TRN y otras potenciales-, se encontró que el 21% (6) fueron

positivos para mutaciones sugestivas de TVPC[17], lo que refleja la posible infradetección de esta patología en la población general, y en los fallecidos con “autopsia blanca” en particular.

| Type | Gene | Protein | Functional Alteration |
|----------------------------------|----------------------|---|-----------------------|
| LQTS | | | |
| LQT1 | KCNQ ₁ | <i>I</i> _{Ks} potassium channel α -subunit | Loss of function |
| LQT2 | KCNH ₂ | <i>I</i> _{Kr} potassium channel α -subunit | Loss of function |
| LQT3 | SCN ₅ A | <i>I</i> _{Na} cardiac sodium channel α -subunit | Gain of function |
| LQT4 | ANK ₂ | Ankyrin-B | Loss of function |
| LQT5 | KCNE ₁ | <i>I</i> _{Ks} potassium channel β -subunit | Loss of function |
| LQT6 | KCNE ₂ | <i>I</i> _{Kr} potassium channel β -subunit | Loss of function |
| LQT7 | KCNJ ₂ | <i>I</i> _{K1} potassium channel subunit | Loss of function |
| LQT8 | CACNA ₁ C | Calcium channel α -subunit | Gain of function |
| Short QT syndrome | | | |
| S4T1 | KCNH ₂ | <i>I</i> _{Kr} potassium channel α -subunit | Gain of function |
| S4T2 | KCNQ ₁ | <i>I</i> _{Ks} potassium channel α -subunit | Gain of function |
| S4T3 | KCNJ ₂ | <i>I</i> _{K1} potassium channel subunit | Gain of function |
| Brugada syndrome | | | |
| BrS1 | SCN ₅ A | <i>I</i> _{Na} sodium channel α -subunit | Loss of function |
| BrS2 | GPD1L | G-3PD 1— | Altered function |
| BrS3 | CACNA1C | <i>I</i> _{Ca} calcium channel α -subunit | Loss of function |
| BrS4 | CACNB2b | <i>I</i> _{Ca} calcium channel β -subunit | Loss of function |
| BrS other | ANKRYN-B | Ankyrin-B | Altered function |
| Catecholaminergic polymorphic VT | | | |
| | RYR ₂ | Cardiac ryanodine receptor | Gain of function |
| | CASQ ₂ | Calsequestrin | Gain of function |
| Idiopathic sick sinus syndrome | | | |
| | HCN ₄ | <i>I</i> _f pacemaker channel subunit | Loss of function |
| | SCN ₅ A | <i>I</i> _{Na} cardiac sodium channel α -subunit | Loss of function |
| Cardiac conduction disease | | | |
| | SCN ₅ A | <i>I</i> _{Na} cardiac sodium channel α -subunit | Loss of function |
| Familial atrial fibrillation | | | |
| | KCNQ ₁ | <i>I</i> _{Ks} potassium channel α -subunit | Gain of function |
| | KCNE ₂ | <i>I</i> _{Kr} potassium channel β -subunit | Gain of function |
| | KCNJ ₂ | <i>I</i> _{K1} potassium channel subunit | Gain of function |
| | KCNH ₂ | <i>I</i> _{Kr} potassium channel α -subunit | Gain of function |

Tabla 1. Diferentes genes relacionados con MS y Canalopatías, las proteínas asociadas y la alteración funcional[14].

1. Bases Fisiológicas de los canales iónicos cardiacos

El análisis de las bases moleculares de las arritmias hereditarias ha llevado a la identificación de los canales iónicos que generan el potencial de acción transmembrana. La mayoría actúa como parte de grandes complejos macromoleculares, presentando una gran heterogeneidad en su estructura. Los genes que codifican todos los grandes canales iónicos han sido clonados y secuenciados.

La secuencia de contracción cardiaca, primero las aurículas y tras una pausa los ventrículos, es el resultado de un complejo mecanismo de propagación de la actividad eléctrica a través del sistema de conducción cardiaco, a través de unas vías preferentes, fuertemente reguladas por el sistema nervioso vegetativo, que permiten una acción mecánica sincronizada. La transmisión del potencial de acción transmembrana a lo largo del miocardiocito (canales iónicos) y entre miocardiocitos adyacentes (uniones intercelulares) juega un papel central en el correcto funcionamiento; y es tan esencial que mutaciones en alguno de los puntos de conducción dan lugar a un número considerable de patologías.

El potencial de acción cardiaco presenta ciertas particularidades con respecto al músculo estriado. La fase inicial (0) supone la rápida despolarización de la membrana, fundamentalmente mediado por la acción de los canales rápidos de sodio (I_{Na}), y esta velocidad es fundamental en la velocidad de transmisión del impulso. Posteriormente, se inicia una fase de rápida repolarización (1) caracterizada por el cierre de los canales rápidos de sodio y la apertura de canales de potasio (I_{to} e I_{Kur}) de acción hiperpolarizante. La siguiente fase es la característica de las células cardiacas, la fase de meseta (2) en la que a las fuerzas repolarizadoras de los canales de potasio le contrarresta la entrada de calcio desde el espacio extracelular pero sobre todo desde el retículo endoplásmico (RE) liso. En la siguiente fase (3) el calcio disminuye su concentración intracelular rápidamente, mediante un mecanismo dependiente de energía, y permite la vuelta a valores de polarización basales (Aprox: -90 mV en una célula miocárdica normal) en la última fase (4), que en algunas células, fundamentalmente las de mayor automatismo, presenta una corriente de

despolarización lenta (I_f) capaz de llevar el potencial de acción al umbral de despolarización y reiniciar el ciclo[14] (FIGURA 2).

Por tanto hay tres tipos de iones que juegan un papel fundamental en este proceso, Sodio, Potasio y Calcio, y defectos en el funcionamiento de estos canales darán lugar a las denominadas Canalopatías. Se resumen los diferentes canales iónicos cardiacos y sus características en la tabla 2[14].

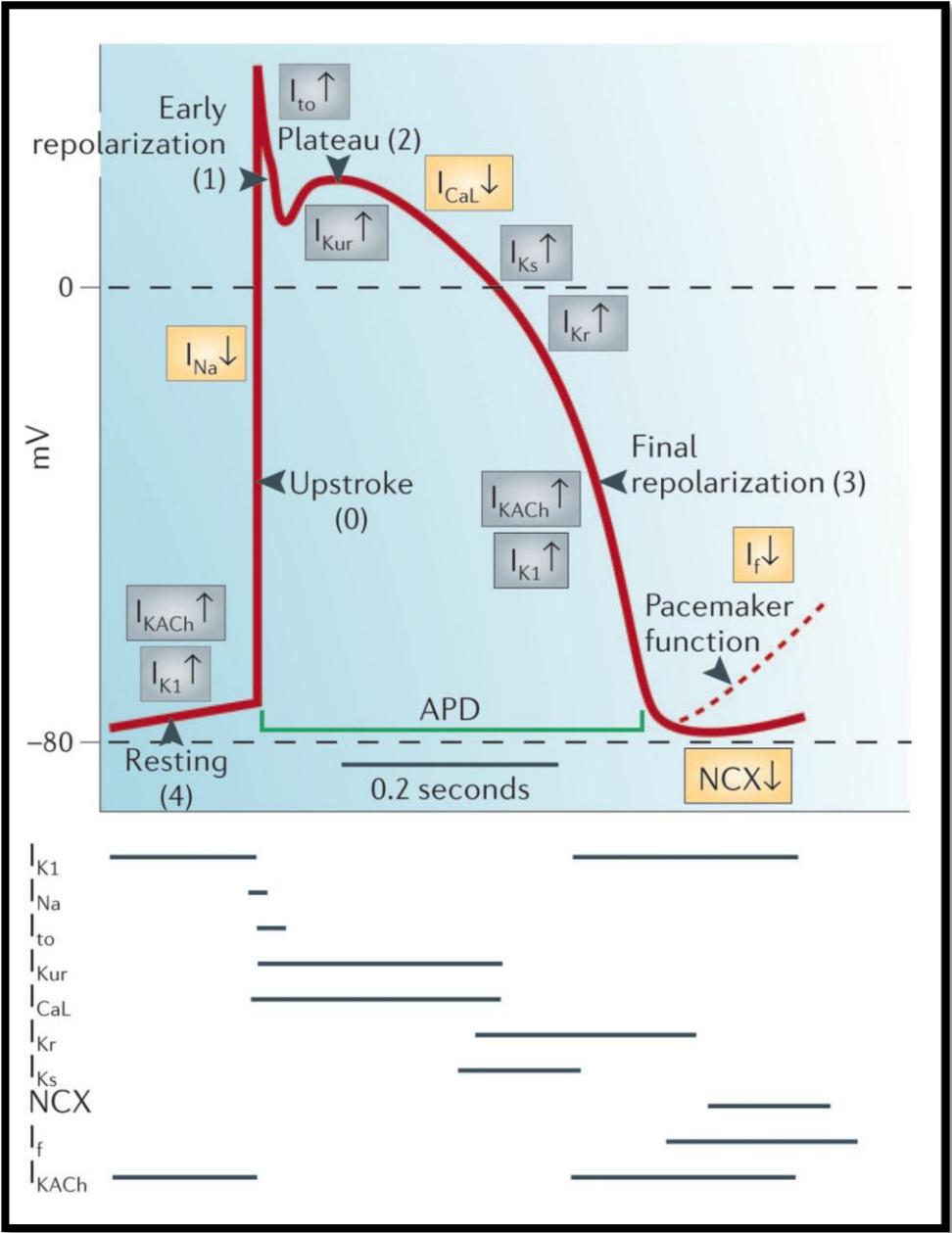


Figura 2. Ilustración de la acción de los distintos canales iónicos, y superposición al potencial de acción transmembrana cardíaco[14].

| CORRIENTE | DESCRIPCIÓN | FASE POTENCIAL DE ACCIÓN | MECANISMO DE ACTIVACIÓN | CLON | GEN |
|---|--|---------------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| Subunidad α de canales con Corrientes iónicas de entrada | | | | | |
| <i>I_{Na}</i> | Corriente de sodio | Fase 0 | Despolarización dependiente de voltaje | Nav1.5 | SCN5A |
| <i>I_{Ca,L}</i> | Corriente de Calcio tipo L | Fase 2 | Despolarización dependiente de voltaje | Cav1.2 | CACNA1C |
| <i>Ca,T</i> | Corriente de Calcio tipo T | Fase 2 | Despolarización dependiente de voltaje | Cav3.1/3.2 | CACNA1G |
| Subunidad α de canales con Corrientes iónicas de salida | | | | | |
| <i>I_{to,f}</i> | Corriente de salida transitoria rápida | Fase 1 | Despolarización dependiente de voltaje | KV 4.2/4.3 | KCND2/3 |
| <i>I_{to,s}</i> | Corriente de salida transitoria lenta | Fase | Despolarización dependiente de voltaje | KV 1.4/1.7/3.4 | KCNA4 KCNA7 KCNC4 |
| <i>I_{Kur}</i> | Rectificador retrasado, ultrarrápido | Fase 1 | Despolarización dependiente de voltaje | KV 1.5/3.1 | KCNA5 KCNC1 |
| <i>I_{Kr}</i> | Rectificador retrasado, rápido | Fase 3 | Despolarización dependiente de voltaje | HERG | KCNH2 |
| <i>I_{Ks}</i> | Rectificador retrasado, lento | Fase 3 | Despolarización dependiente de voltaje | KVLQT1 | KCNQ1 |
| <i>I_{K1}</i> | Rectificador de entrada | Fase 3 y 4 | Despolarización dependiente de voltaje | Kir 2.1/2.2 | KCNJ2/12 |
| <i>I_{KATP}</i> | Corriente de potasio activada por ADP | Fase 1 y 2 | [ADP]/[ATP]↑ | Kir 6.2 (SURA) | KCNJ11 |
| <i>I_{KAch}</i> | Corriente de Potasio liberada por muscarínicos | Fase 4 | Acetilcolina | Kir 3.1/3.4 | KCNJ3/5 |
| <i>I_{KP}</i> | Corriente de fondo | Todas las fases | Metabolismo, Estiramiento | TWK-1/2 TASK-1 TRAAK | KCNK1/6 KCNK3 KCNK4 |
| <i>I_F</i> | Corriente Marcapasos | Fase 4 | Hiperpolarización dependiente de voltaje | HCN2/4 | HCN2/4 |

Tabla 2. Acción y características de los distintos canales iónicos[14].

2. QT Largo

El Síndrome de QT largo (SQTL) familiar es la canalopatía cardíaca más frecuente, 1:7,000 aproximadamente en la población estadounidense[18]. Se caracteriza por un aumento del riesgo de MS debida a arritmias potencialmente mortales en relación a la prolongación del intervalo QT corregido[19]. Existen 12 subgrupos (LQT1-12), que exhiben mecanismos convergentes que conducen a una prolongación del QTc y enlentecimiento de la repolarización ventricular (FIGURA 3)[18].

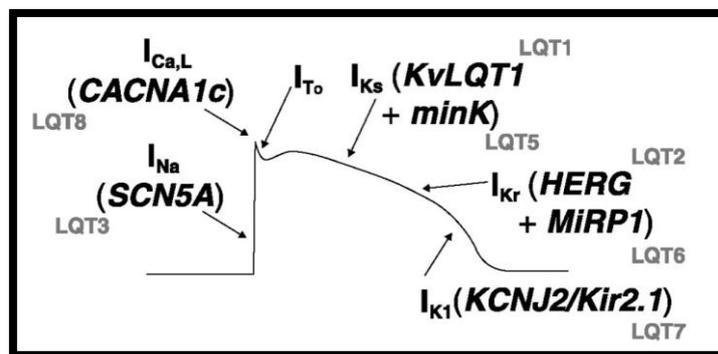


Figura 3. Ilustración de la acción de los distintos canales iónicos relacionados con los SQTL 1-8, y superposición del momento del potencial de acción transmembrana cardíaco donde influye[18].

Existen una serie de similitudes entre diferentes tipos de Síndromes de QT largo y la TVPC. En relación con el síncope en ejercicio, también se encuentran típicamente en la variante LQT1 de síndrome de QT largo. Debido a que la penetrancia es incompleta en el LQT1, algunas personas pueden presentar un intervalo QT normal y por lo tanto pueden simular la típica presentación de TVPC clínica (síncope relacionado con el ejercicio y ECG normal). Sin embargo, los individuos con LQT1 por lo general no muestran ninguna arritmia inducible durante el ejercicio gradual (prueba de esfuerzo).

De entre los diferentes tipos de SQTL, y cara a la personalización del tratamiento (TABLA 3)[20], parece contrastada la eficacia de la respuesta de los pacientes a los betabloqueantes en el LQT1 (de forma más acusada) y LQT2[21], el acortamiento del QTc mediante de los bloqueadores de los canales de sodio en al menos algunos pacientes con LQT3 (ganancia de corriente de sodio)[22–24] – y alguna experiencia

positiva con el LQT8 (ganancia de función en la corriente de calcio, Síndrome de Timothy)[25]-, y la importancia de mantener niveles adecuados de potasio en plasma en pacientes con LQT2[26], [27]. Es de destacar la reciente publicación que evidencia una mayor reducción del intervalo QTc en los pacientes con Síndrome LQT, fundamentalmente aquellos con LQT1, con Propranolol en comparación con Metoprolol[28].

| Table Inherited LQTS | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|----------------|--|----------------------------|--|---|--|
| Locus Name | Chromosomal Locus | Gene Symbol | Protein (Symbol) | Current | In Vitro Characterization | Gene-Specific Therapy* | |
| LQT1 | 11p15.5 | <i>KCNQ1</i> | I _{Ks} potassium channel α -subunit (KvLQT1) | ↓ IKs | Dominant negative suppression, trafficking defect, abnormal gating, reduced response to β -AR signal | β -blockers, † potassium channel openers† | |
| LQT2 | 7q35-q36 | <i>KCNH2</i> | I _{Kr} potassium channel α -subunit (HERG) | ↓ IKr | Dominant negative suppression, trafficking defect, abnormal gating | β -blockers, † potassium supplement, † potassium channel openers, fexofenadine and thapsigargin | |
| LQT3 | 3p21 | <i>SCN5A</i> | Cardiac sodium channel α -subunit (Nav 1.5) | ↑ INa | Abnormal gating: sustained current, slower inactivation, faster recovery, increased window current | Sodium channel blockers (mexiletine)† | |
| LQT4 | 4q25-q27 | <i>ANK2</i> | Ankyrin B, (ANKB) | ↓ Ncx1, Na/K ATPase, InsP3 | Loss of expression and mislocalization | None proposed | |
| LQT5 | 21q22.1-q22.2 | <i>KCNE1</i> | I _{Ks} potassium channel β -subunit (MinK) | ↓ IKs | Dominant negative suppression, abnormal gating, reduced response to β -AR signal | β -blockers, potassium supplement, potassium channel openers | |
| LQT6 | 21q22.1-q22.2 | <i>KCNE2</i> | I _{Kr} potassium channel beta subunit (MiRP) | ↓ IKr | Reduced current density and abnormal channel gating | β -blockers, potassium supplement, potassium channel openers, fexofenadine and thapsigargin | |
| LQT7/Andersen | 17q23.1-q24.2 | <i>KCNJ2</i> | I _{K1} potassium channel (Kir2.1) | ↓ IK1 | Dominant negative suppression, nonfunctional channels, trafficking defect, abnormal gating | None proposed | |
| LQT8/Timothy | 12p13.3 | <i>CACNA1c</i> | Voltage-gated calcium channel, CaV1.2 | ↑ ICa | Loss of inactivation | Calcium channel blockers† | |
| LQT9 | 3p25 | <i>CAV3</i> | Caveolin-3 | ↑ INa | Increased late INa | Sodium channel blockers (mexiletine) | |
| LQT10 | 11q23 | <i>SCN4B</i> | Cardiac sodium channel β -4 subunit | ↑ INa | Increased late INa | Sodium channel blockers (mexiletine) | |
| LQT11 | 7q21-22 | <i>mAKAP</i> | A-kinase anchoring proteins | ↓ IKs | Reduced phosphorylation of the IKs channel | β -blockers | |
| LQT12 | 20q11.2 | <i>SNTA1</i> | Syntrophin | ↑ INa | Increased late INa | Sodium channel blockers (mexiletine) | |

NCx indicates sodium calcium exchanger; Na/K ATPase, sodium potassium ATP pump; InsP3, inositol 3-phosphate receptor; β -AR, β -adrenergic receptor.
 *Possible gene/mechanism-specific therapies are reported based on known pathophysiology.
 †Experimentally or clinically tested therapies.

Tabla 3. Mecanismos de acción de los distintos canales iónicos relacionados con los SQT 1-12, y orientación teórica de los posibles tratamientos más apropiados[20].

Datos más recientes centran el interés en un posible paralelismo entre la TVPC y el Síndrome de Andersen-Tawil (LQT7), un trastorno hereditario arritmogénico causado por mutaciones en el gen *KCNJ2*[29–31]. El Síndrome de Andersen-Tawil se caracteriza por manifestaciones cardíacas (prolongación del intervalo QT, ondas U prominentes) y manifestaciones extracardíacas (Hay algunas alteraciones físicas, afectando a cabeza, cara y miembros; estas características frecuentemente incluyen micrognatia, orejas de implantación baja y clinodactilia). Se ha observado que algunos

individuos con Síndrome de Andersen-Tawil pueden desarrollar TV bidireccional[32], [33]. Sin embargo, el Síndrome de Andersen-Tawil actualmente se considera como un trastorno clínico claramente diferenciado, y que puede superponerse con la TVPC en casos raros, pues la presencia de manifestaciones extracardíacas, el riesgo baja de muerte súbita, y la falta de una correlación de las arritmias y la activación adrenérgica lo distingue de la TVPC.

3. Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada se caracteriza por una anomalía electrocardiográfica, que consiste en una elevación del segmento ST en las derivaciones V1 -V3, asociado con bloqueo incompleto o completo de rama derecha y onda T negativa[8][34]. Los síntomas incluyen síncope, arritmias ventriculares, mareos y muerte súbita. La prevalencia de este síndrome se sitúa en torno a 1 de cada 2000 personas, y sus síntomas suelen aparecer alrededor de los 40 años.

Se ha descrito una gran variabilidad geográfica, de forma que el síndrome parece ser mucho más frecuente en Asia que en Europa occidental o Norteamérica. De hecho, se considera que el síndrome es endémico en ciertas regiones del sudeste asiático, donde clásicamente se conoce como síndrome de la muerte súbita inexplicada (*sudden unexplained death syndrome* [SUDS]), también llamado *bangungot* (en Filipinas), *pokkuri* (en Japón) o *lai tai* (en Tailandia)[35].

Hasta un 30% de los casos están asociados con una mutación en el gen que codifica los canales de sodio (SCN5A)[36] (FIGURA 4).

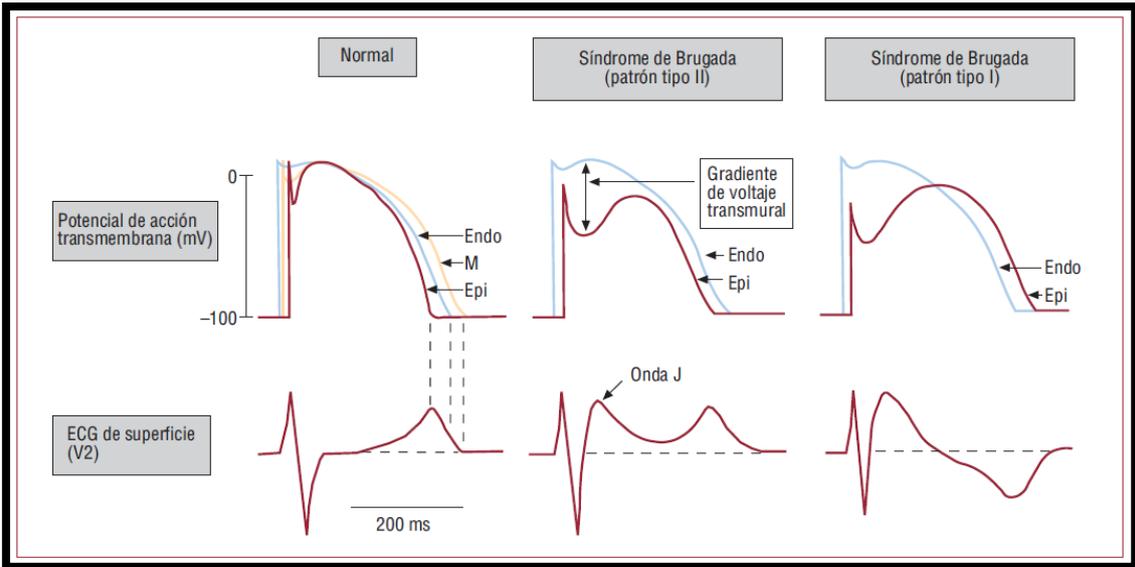


Figura 4. Ilustración del potencial de acción transmembrana sobre el endocardio (Endo), Epicardio (Epi) y Miocardio (M) en pacientes sanos y en el Síndrome de Brugada, y su implicación en el ECG[37].

4. QT Corto

Desde finales del siglo XX se sospechaba la existencia de el Síndrome de QT corto[38][39]. Se ha relacionado con la presencia de fibrilación auricular familiar, síncope y muerte súbita[40], con alta incidencia en la infancia y adolescencia. Se demostró la causalidad genética en mutaciones que suponen la ganancia de función de canales de potasio[40] o pérdida de función en canales de calcio tipo L[41] (FIGURA 5).

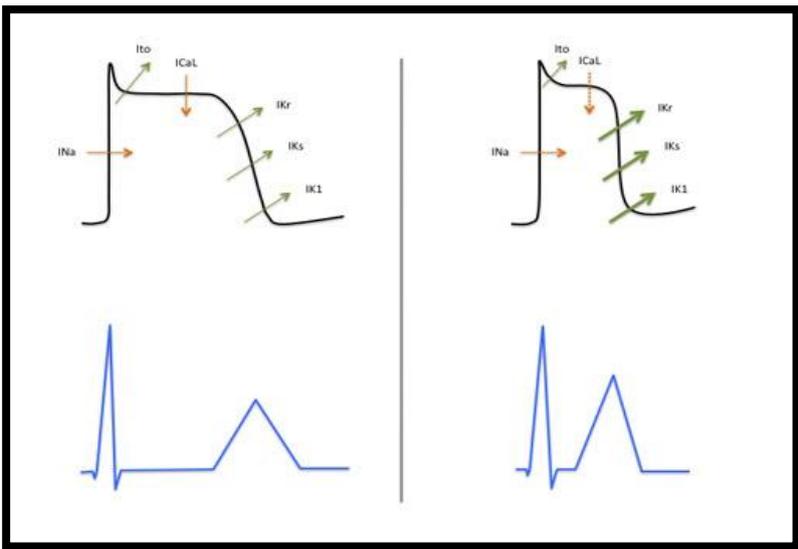


Figura 5. Ilustración de la acción de los distintos canales iónicos relacionados con los SQTC, y superposición del momento del potencial de acción transmembrana cardiaco donde influye, y el resultado en el ECG[42].

5. Otras Canalopatías

➤ Síndrome de Repolarización Precoz

Recientemente se ha relacionado un patrón electrocardiográfico clásicamente considerado como benigno, la repolarización precoz (elevación del punto J de más de 0,1 mV en derivaciones inferiores o laterales)(FIGURA 6), con la FV idiopática[43], lo que permitiría la explicación de un número no despreciable de fallecimientos por MS con “autopsia blanca”. Además, se ha comunicado una aumento de la incidencia de arritmias ventriculares en pacientes con Angina Vasoespástica[44], Infarto de Miocardio[45] y en general en relación a eventos coronarios[46], en aquellos sujetos con elevación del punto J.

Esta enfermedad presenta un alto grado de solapamiento con el Síndrome de Brugada, y esto ha llevado a algunos autores a agruparlos bajo el término de “Síndrome de la onda J”, que incluiría además a pacientes con FV idiopática y a pacientes con Cardiopatía estructural que presenten este patrón[47], a la espera que posteriores investigaciones diluciden los puntos clave que permitan aclarar las diferencias y las similitudes fisiopatológicas de estas enfermedades.

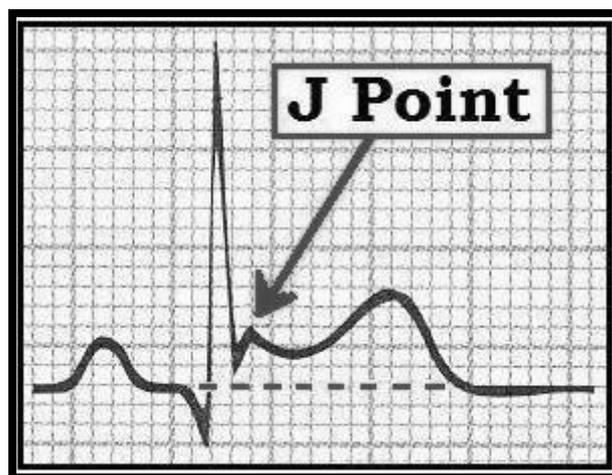


Figura 6. Imagen electrocardiográfica característica de una elevación significativa del punto J, en una derivación inferolateral.

➤ Fibrilación Auricular Familiar

Se ha reportado una asociación familiar de alta incidencia de Fibrilación Auricular, sobre todo de inicio en personas jóvenes[48], en relación a mutaciones en los canales de potasio[49]. La prevalencia de esta asociación familiar es, sin embargo, muy baja[50].

➤ Disfunción del Nodo Sinusal

Mutaciones en genes que codifican canales iónicos cardiacos (SCN5A –Ina current-, HCN4 –If current-, KCNQ1 –Iks current-, GJA5 –Uniones GAP-, ANK2 –ankirina- y EMD-emerina-) han sido asociadas con formas familiares de Disfunción del Nodo Sinusal, muchas de las cuales muestran una propensión a la Fibrilación Auricular[51–54].

➤ Defectos del sistema de conducción

Han sido descritas formas raras de asociación familiar de Bloqueo Auriculoventricular, en relación a mutaciones en los genes SCN5A y KCNJ2. Además, mutaciones en el gen PRKAG2 han sido descritas en pacientes con Wolf-Parkinson-White y Bloqueo AV[55], [56].

➤ Extrasistolia multifocal asociada a las fibras de Purkinje

Muy recientemente se ha propuesto como nueva canalopatía asociada a mutaciones en el gen SCN5A un fenotipo caracterizado por un ritmo de la unión de QRS estrecho y ritmo sinusal que compiten con frecuentes extrasístoles ventriculares con morfología de bloqueo de rama derecha y/o izquierda en 21 individuos. 6 presentaban Miocardiopatía Dilatada, 9 arritmias auriculares y 5 presentaron MS. Los EEF demostraron origen en las fibras de Purkinje y buena respuesta a la quinidina[57].

C. La Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica

1. Introducción

La Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad genéticamente determinada que desencadena arritmias ventriculares caracterizadas por TV polimórficas o bidireccionales inducidas por esfuerzo físico o estrés emocional[58], [59], que eventualmente pueden causar síncope, parada cardiaca y MS en individuos con corazón estructuralmente sano[60].

Tiene la particularidad de presentar un ECG en reposo normal, y se desencadenan arritmias progresivamente más complejas con el aumento de la intensidad del esfuerzo o la emoción[60]. La prevalencia de la TVPC se ha estimado en 1:10,000[61].

2. Antecedentes

En 1975 Reid y cols. publicaron el caso de una niña que presentaba TV bidireccionales de repetición en situaciones de estrés o esfuerzo[62]. Estas taquicardias tan particulares habían sido relacionadas desde 1922 al uso de la digoxina[63], y reportadas en múltiples ocasiones en este contexto[64], [65] una condición en la que los pacientes presentan una sobrecarga intramiocárdica de calcio. Posteriormente Coumel y cols. en 1978[66], mediante la descripción de 4 casos, sentaron las bases de la identificación de esta patología como una entidad diferenciada. Dado su alto grado de malignidad, no fue adecuadamente caracterizada hasta 1995, por el grupo del Prof. Coumel[60]. En 7 años de media de seguimiento hubo 2 muertes en 21 pacientes. Se señalaba ya en este estudio varios elementos de gran interés: la ausencia de cardiopatía estructural, la normalidad de las pruebas

diagnósticas en reposo, la reproducibilidad de las arritmias ventriculares como único elemento diagnóstico (diagnosticadas mediante monitorización Holter, todos presentaron rachas de TV), la estimulación simpática de cualquier origen como elemento causal central (se usó infusión de catecolaminas de forma sistemática), la relación entre la edad del primer síncope y la severidad de la enfermedad, la necesidad de que el paciente (el niño, en el artículo) y los familiares comiencen a tomar betabloqueantes, la ineficacia de la amiodarona, la existencia de algunos pacientes que llegan a edad adulta avanzada sin síntomas durante toda su vida, y la constatación de cierto solapamiento con el Síndrome de QT largo (incluso comentan fenotipos intermedios). Otros elementos que se sugieren en el artículo que posteriormente no serán aceptados como característicos son: -la presencia de síncope desde los 3 años; -la realización del diagnóstico con Holter (en ocasiones realizaban test de esfuerzo o de infusión de isoproterenol, de forma complementaria); -que el tratamiento betabloqueante no tenga efecto en el retraso de la aparición de las arritmias con el esfuerzo; -que a pesar de que los dos pacientes que fallecieron tomaban betabloqueantes (Nadolol) el tratamiento lo consideran eficaz y no se vieron emplazados a tomar la decisión de implantar DAI, aunque a la vez comentan que “aumentar la dosis no supone un resultado terapéutico más completo sin efectos secundarios”[60].

En 1999 se identificó un locus genético asociado a esta enfermedad[67], el 1q42-43, pero no fue hasta 2001 cuando, en este locus, el grupo de la Dra. S. Priori estableció por primera vez la base genética de esta enfermedad[68], reportando mutaciones en el gen cardíaco de la Rianodina como elemento causal de la TVPC, en base a la liberación inapropiada de calcio al espacio intracelular que potencialmente puede generar postpotenciales tardíos. Como tercer elemento de causalidad argumentan la patogenicidad de mutaciones en el gen del receptor de músculo estriado de la Rianodina (RYR1), como causantes de la Hipertermia Maligna Familiar y la Miopatía de Core Central, ampliamente evidenciado en la literatura[69].

Hasta un 60% de los pacientes con TVPC presentan mutaciones en el receptor cardíaco de la Rianodina[70], codificado por el gen RYR2, que se hereda de forma autosómica dominante. Posteriormente se han identificado mutaciones en el gen de la

Calsecuestrina 2 (CASQ2)[71] y el de la Triadina[72], ambas con patrón de herencia autosómica recesiva.

En los años siguientes el conocimiento sobre esta enfermedad fue poco a poco aumentando, en particular gracias a la publicación de varias series con amplio seguimiento que aportaron luz a elementos clave.

En 2002 el grupo de la Dra. Priori publicó una serie de 50 meses de seguimiento de media en 30 pacientes con TVPC[73]. Lo primero reseñable, es que todos los afectos lo eran en base a sus arritmias en ejercicio de forma reproducible. Se estudió a 118 familiares asintomáticos y se constató que 9 presentaban arritmias ventriculares reproducibles, y 3 presentaron síncope en el seguimiento. Existían antecedentes de MS en jóvenes en 1 de cada 3 familias (19 casos en total), y en la mayoría, la autopsia era “blanca”. Se constata una asociación del sexo masculino al mal pronóstico. A todos se les administró betabloqueantes, aunque se señala que la protección fue incompleta en base a la persistencia de arritmias en la prueba de esfuerzo, y a estos pacientes se les implantó un DAI, que en el seguimiento realizó descargas apropiadas en el 50% de ellos. Se constata la penetrancia incompleta de esta enfermedad en base a que 4 de 23 (17%) de los genotipados positivos no presentaban un fenotipo con arritmias.

Con el objetivo de establecer el papel del análisis genético en esta enfermedad, Bauce y cols. [74] examinaron a 81 sujetos en familias con mutaciones conocidas en RYR2. Encontraron 43 positivos, y de ellos, arritmias en la prueba de esfuerzo en un 65%. Es interesante que encontraran 2 familias, con sujetos positivos para mutaciones, en las que nadie presentó arritmias en la prueba de esfuerzo y sin embargo hubo casos de síncope y MS, sugiriendo que la MS podría ser la primera manifestación de la enfermedad. Este trabajo presenta la controversia de encontrar alteraciones ecocardiográficas en casi el 40% de los sujetos, sin que este hecho se haya corroborado antes ni después en la literatura.

Posteriormente Sumitomo y cols. [75] estudiaron a 29 niños de 10 años de media con TVPC, fundamentalmente diagnosticados por síncope (79%), y en menor medida por MS recuperada (7%), con un 24% de mortalidad en 6 años de seguimiento.

Observaron una tendencia a la bradicardia sinusal en el ECG basal. El 19 % presentaron taquicardias bidireccionales. Reportan un 100% de inducibilidad con el test de ejercicio y un 75% con la infusión de catecolaminas, pero no aporta datos metodológicos de ningún tipo.

En 2005, Krahn y cols. publicaron un artículo sobre la utilidad de la infusión de adrenalina en supervivientes de MS sin causa aparente[76], lo que permitiría además diagnosticar SQT. Utilizan un umbral diagnóstico para TVPC de más de 10 Extrasístoles Ventriculares (EV) en 1 minuto o arritmias ventriculares más complejas o una prolongación de >65 ms del QTc para el SQT. Bajo estas premisas, un total de 18 pacientes se sometieron al procedimiento. Previamente habían realizado una prueba de esfuerzo sobre tapiz rodante (Protocolo de Bruce) y 7 mostraron EV polimórficos, ninguno arritmias complejas. Tras la infusión de adrenalina, 9 pacientes presentaron TV no sostenidas (TVNS) (de ellos, 4 habían presentado EV en la ergometría) y uno TV sostenida y descarga del DAI, con recurrencia posterior y control con Metoprolol iv. Finalmente reportan que diagnostican a un 56% (10) de TVPC y ninguno de SQT. El estudio se refiere a grupos control en la literatura para elaborar sus conclusiones[77]. Concluyen, sin hablar de la seguridad, que esta prueba es útil en este contexto clínico para el diagnóstico de la TVPC[76].

Postma y cols. reportaron igualmente en 2005 una menor frecuencia cardiaca en el ECG basal en sujetos positivos para una mutación RYR2, en comparación con controles ajustados a sexo y edad[78].

En 2009 el grupo de Leenhardt[79], continuador de los trabajos iniciados en la década de los 70 por Coumel en Francia, publican el que es posiblemente el artículo que más información ha aportado sobre esta enfermedad, fundamentalmente en relación al pronóstico y al tratamiento. En un grupo de 50 pacientes con TVPC sintomática y mutación genética (estudiaron 57 de los 105 exones en RYR y los 11 de la CASQ2), y 51 familiares de los cuales 29 presentaban mutación y 22 no. Todos los probandos y 40 familiares hicieron prueba de esfuerzo, y para 38 (42%) la consideran positiva porque presentan EV (sin arritmias más complejas), aunque este criterio no se ajusta al criterio diagnóstico que referencian[60] - el usado en su estudio de 1995 -

donde el umbral diagnóstico en los métodos son arritmias ventriculares más complejas y en el que todos los pacientes presentaron TV en el Holter. (FIGURA 7).

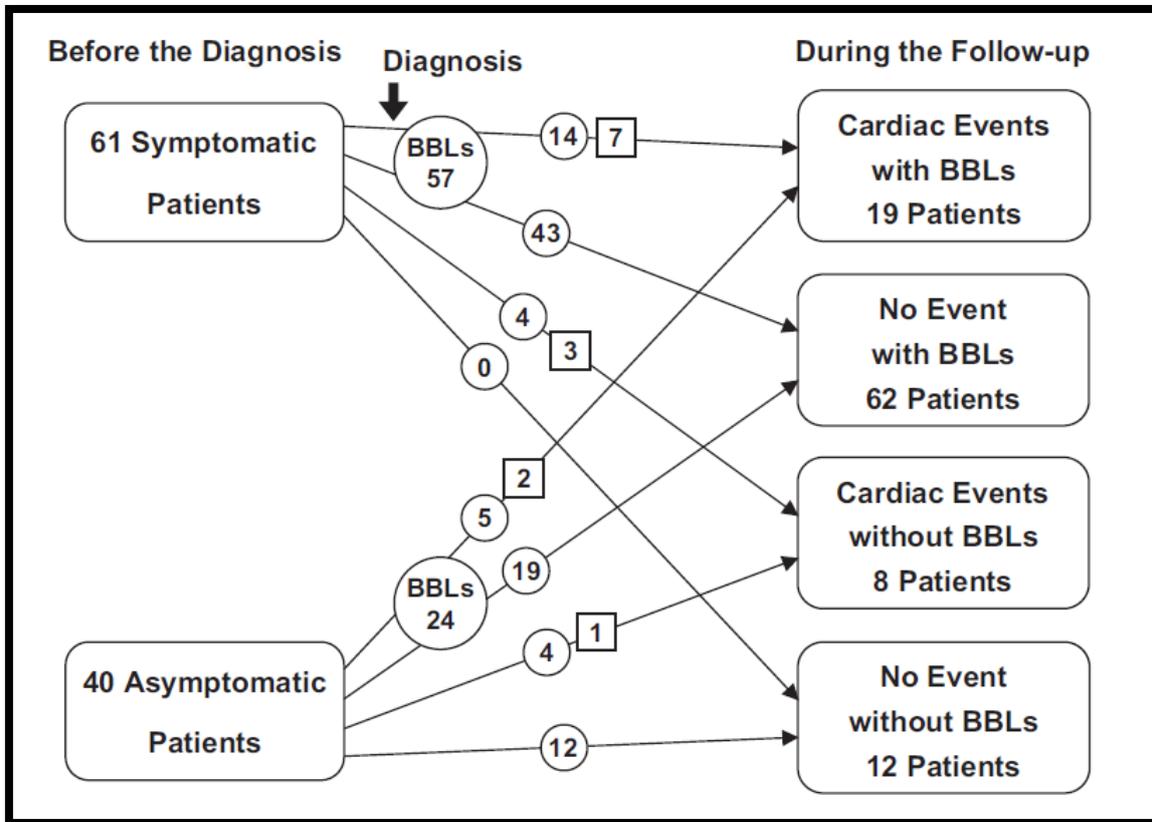


Figura 7. Figura del estudio de Hayashi y Cols. donde describen los resultados del seguimiento de los sujetos de su estudio en función de sus síntomas previos, de su tratamiento y de si presentaron finalmente eventos o no. Los números en cada círculo indican en número de sujetos en cada apartado, y los números en un cuadrado, los que presentaron MS, recuperada o no. [79].

El pronóstico de la cohorte completa para presentar eventos cardiacos (en los que incluyen síncope) fue de 12% y 32% a 4 y 8 años. Excluyendo síncope y descargas apropiadas, el porcentaje es del 4% y de 13% (FIGURA 8). No hubo diferencias entre ser o no del grupo de los familiares (P=0,58 y P=0,86, para 4 y 8 años, respectivamente). El tratamiento Betabloqueante (81 sujetos) redujo la incidencia de eventos cardiacos totales (8% y 27%, Vs 33% y 58%, P=0,01- a 4 y 8 años -) y de MS/MS recuperada (1% y 11%, Vs 18% y 25%, P=0,05 - a 4 y 8 años -)(FIGURA 9), lo que supone una clara mejoría del pronóstico, con protección incompleta. Reportan como factores de mal pronóstico la ausencia de tratamiento con betabloqueantes (y dentro de ellos, de mal pronóstico el uso de betabloqueantes distintos al Nadolol –comentan que se

debe usar a dosis altas, >1,5-1,8 mg/Kg-), edad temprana al diagnóstico, y la presencia de MS recuperada previa. Se implantaron 16 DAI, con una tasa de descargas apropiadas del 25% y de descargas inapropiadas del 38%. Realizan el análisis de la última prueba de esfuerzo antes de presentar un evento cardiaco, y observan arritmias ventriculares tipo dupletas o más complejas en un 62%, por un 33% de los demás (P=0,03). Además, resaltan que positivos para alguna mutación, pero asintomáticos, presentaron eventos cardiacos en el seguimiento – de forma concordante con la bibliografía -, por lo que igualmente recomiendan el tratamiento betabloqueante en esta población.

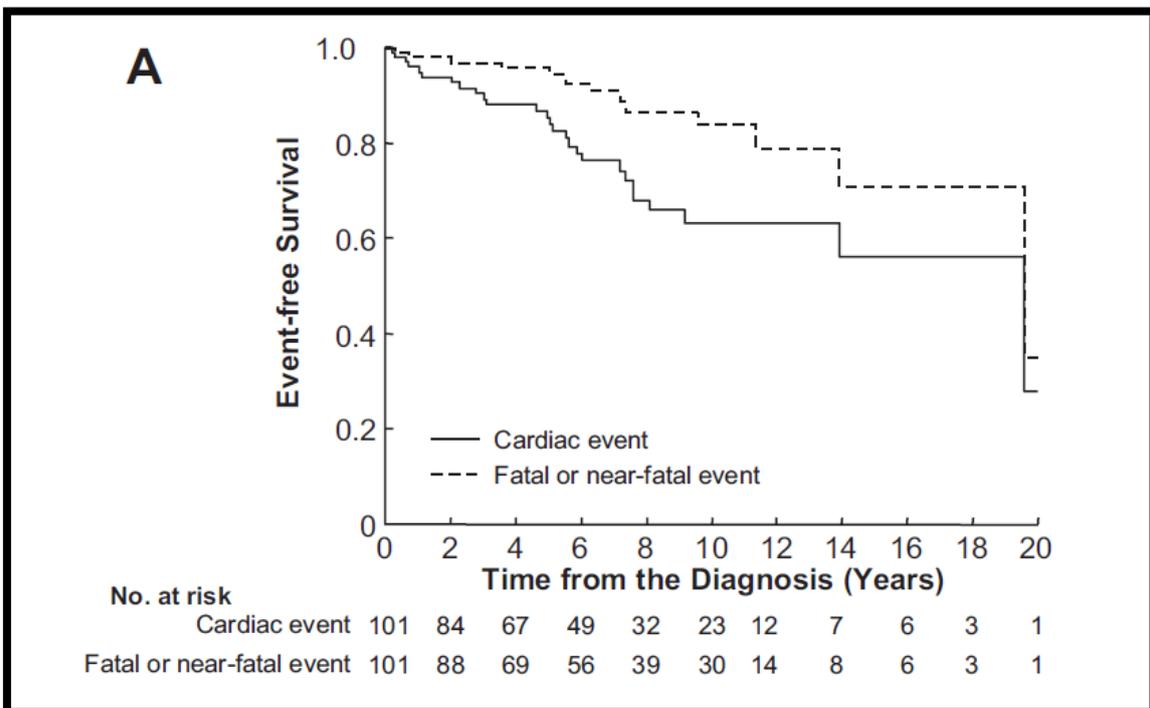


Figura 8. Figura del estudio de Hayashi y Cols. donde describen los resultados del seguimiento del total de los sujetos de estudio, reflejando la densidad de incidencia de MS recuperada o no (Fatal or near fatal event) o la incidencia de síncope, descarga apropiada del DAI o MS recuperada o no (Cardiac event). [79].

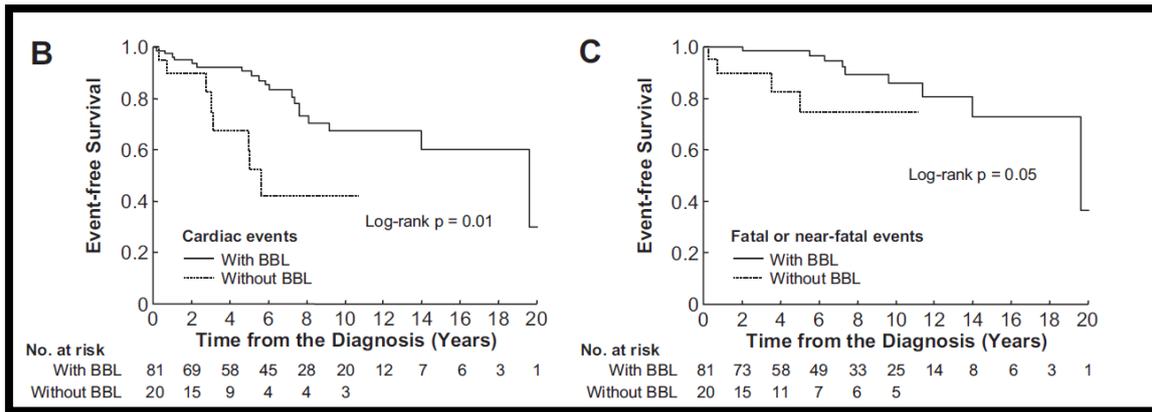


Figura 9. Figura del estudio de Hayashi y Cols. donde describen, en función del uso o no de betabloqueantes: **A**. La densidad de incidencia de MS, recuperada o no (Fatal or near fatal events) y **B**: La densidad de incidencia de síncope, descarga apropiada de DAI o MS, recuperada o no (Cardiac events). [79].

La principal limitación es que en este estudio el tratamiento no está randomizado, estandarizado ni protocolizado. Además, tal y como reflejan en sus limitaciones, la participación de familiares es voluntaria, lo que supone un sesgo potencial, quizás, al tener sujetos más sintomáticos o con familiares próximos con MS.

Estudiando a familiares de pacientes con TVPC, Haugaa y colaboradores[80] encontraron una alta prevalencia de arritmias inducidas por el ejercicio en bicicleta (excepto ergometría en tapiz rodante en 4 menores de 13 años), con hasta un 77% de pacientes con arritmias ventriculares en la prueba basal (cualquier arritmia ventricular), demostrando la utilidad de un programa de screening genético en familiares de pacientes con TVPC. Además, constataron una disminución de la cantidad y complejidad de las arritmias, y de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo, con el uso de betabloqueantes (aunque no reportan más que los datos de la prueba pre y post betabloqueantes). En 30 sujetos positivos familiares de pacientes con TVPC, 8 habían presentado síncope de esfuerzo previamente, 2 estaban diagnosticados de epilepsia y la mitad no habían presentado síntomas. Falleció de MS un paciente en el seguimiento, el único que tomaba Propranolol, aunque no aportan más datos. Implantaron DAI a 3 pacientes y ninguno presentó descargas apropiadas, aunque uno presentó 3 descargas inapropiadas[80].

En 2012, nuevamente por el grupo de Leenhardt en Francia, se publicó un artículo sobre el valor de la prueba de esfuerzo como pronóstico de eventos en 32 portadores de mutaciones de TVPC asintomáticos[81]. Se observó un peor pronóstico en pacientes con arritmias en la ergometría en relación a los que no las presentaban (35% Vs 16%, $p=0,16$, FIGURA 10), independientemente de que estuvieran tratados o no con betabloqueantes (FIGURA 11 A y B), aunque éstos las disminuían y mejoraban claramente el pronóstico.

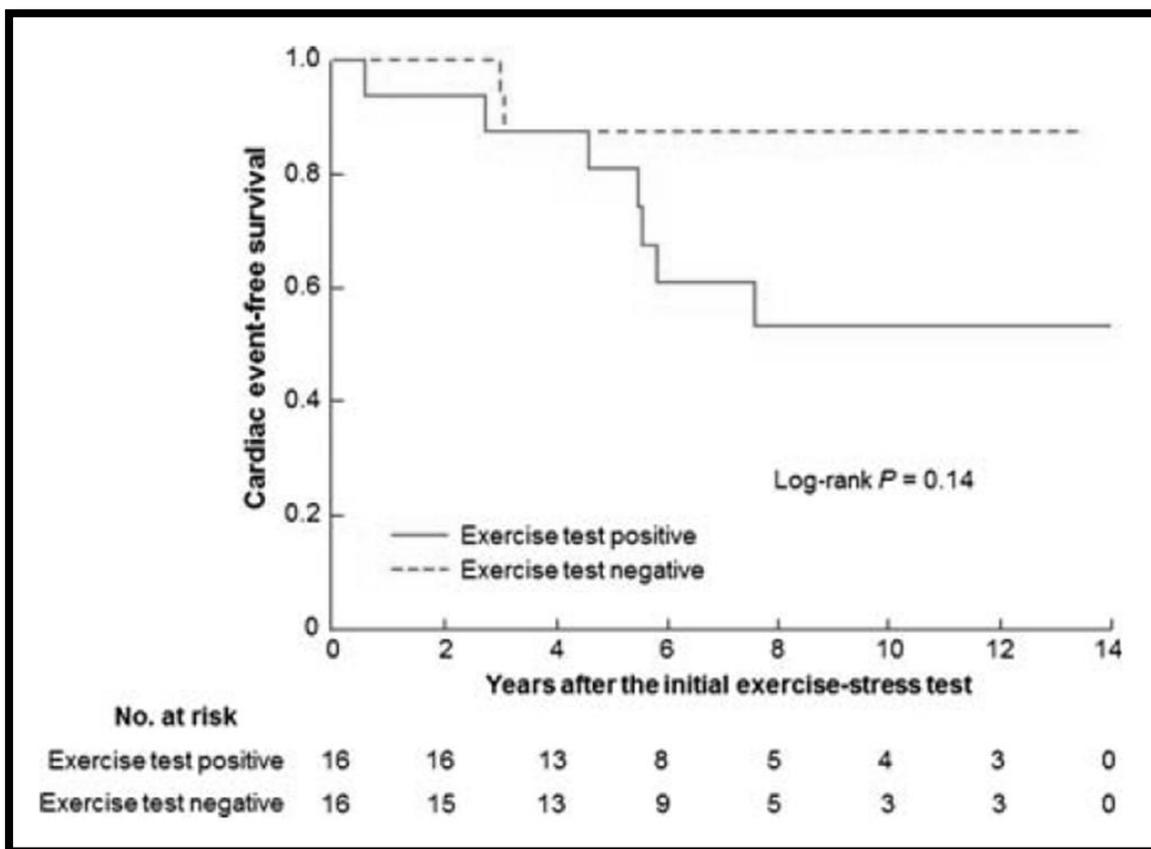


Figura 10. Figura del estudio de Hayashi y Cols. donde describen los resultados del seguimiento de los sujetos de su estudio en función de la presencia de arritmias en el test de esfuerzo basal. La densidad de incidencia de síncope, descarga apropiada de DAI o MS, recuperada o no (Cardiac events) está representada [81].

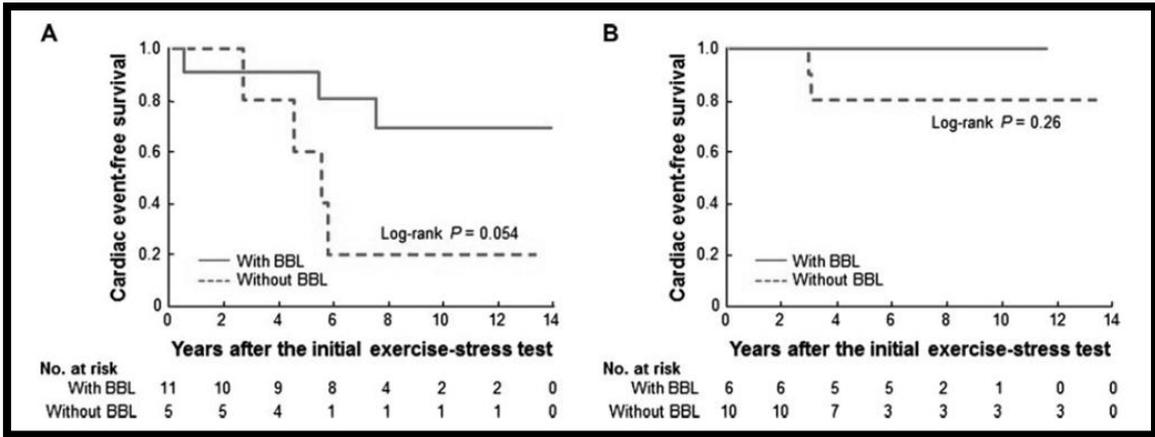


Figura 11. Figura del estudio de Hayashi y Cols. donde describen los resultados del seguimiento de los sujetos de su estudio con (A) o sin (B) arritmias en el test de esfuerzo basal en función de si estaban o no tratados con betabloqueantes. La densidad de incidencia de síncope, descarga apropiada de DAI o MS, recuperada o no (Cardiac events) está representada [81].

Este estudio centra certeramente el foco de atención sobre la utilidad de la prueba de esfuerzo en el diagnóstico de la TVPC, que cifran en un 25% de los genotipados positivos, y entran en la discusión del umbral de arritmias en la prueba de esfuerzo, que ellos consideran óptimo en la presencia de alguna arritmia compleja (bigeminismo, dupletas o TV), con una Sensibilidad del 50% y una Especificidad del 97%, en contra de los estudios iniciales que se limitaban a taquicardias reproducibles, que en este estudio fue presentada por 2 de los 9 sujetos asintomáticos que posteriormente presentaron eventos[81]. Abogan sin embargo por no incluir los EV, en base a una reducción de la especificidad del diagnóstico del 97 al 91%. Además, comentan que 2 portadores asintomáticos presentaron eventos en el seguimiento con una prueba basal sin arritmias.

En contra de la repetidamente nombrada – pero no sólidamente evidenciada – utilidad de la infusión de catecolaminas para el diagnóstico de la TVPC[82], en 2012 se publicaron 2 estudios que comunicaron escasa utilidad de la infusión de catecolaminas debido a una muy baja sensibilidad[83][84] y especificidad[84] para el diagnóstico de la TVPC, en comparación con el test de esfuerzo.

Es de destacar que a pesar de la recomendación de implante de DAI en pacientes con TVPC y síncope o TV sostenida documentada a pesar de tratamiento

betabloqueante[85], varios artículos han publicado casos de ineficacia del DAI para el tratamiento de arritmias malignas[86], y su posible efecto deletéreo y proarrítmico en caso de descargas inapropiadas[87], [88].

Para finalizar esta revisión crítica de la bibliografía, es de resaltar un artículo de 2012 por A. Leenhardt y cols., que supone la revisión más reciente y exhaustiva sobre la TVPC[82]. Como elementos a destacar, que se asumen como ciertos en base a la literatura previamente descrita, destaca la definición de la TVPC en función de la reproducibilidad de arritmias ventriculares con el esfuerzo o con la infusión de catecolaminas (lo que podríamos denominar el Fenotipo TVPC) – por tanto asumiendo un papel cierto de dichas infusiones; además, a pesar de describir holgadamente el papel de la genética en esta enfermedad -, resaltando la evidencia de un pequeño grupo de pacientes sin fenotipo TVPC pero que presentan mutaciones asociadas a la TVPC (lo que podríamos denominar el Genotipo TVPC), lo que no implica una protección de la TV polimórficas y la MS. Sobre el tratamiento destaca el posible papel del Nadolol como betabloqueante de elección (referencia además en un Adendum un estudio en ratas que muestra una posible mejor respuesta del Carvedilol en comparación con el Metoprolol o el Bisoprolol[89]), pero destacando que debe ser a dosis altas y cuidar el cumplimiento terapéutico – comenta la necesidad de evaluación de la efectividad del tratamiento betabloqueante en series más amplias -. Recomienda así mismo los betabloqueantes en familiares asintomáticos con genotipo TVPC incluso sin arritmias en la prueba de esfuerzo. Sugiere que la completa supresión de EV no es necesaria, y que sólo sería necesario incrementar el tratamiento si aparecen en la prueba de esfuerzo o Holter (no queda claro) dupletas o arritmias ventriculares más complejas.

3. Bases Genéticas

En 2001, el receptor cardíaco de Rianodina (RyR2) fue identificado como el gen que está vinculado a la TVPC[68] Poco después, se demostró que la Calsequestrina (CASQ2) estaba implicada en la forma recesiva de la misma enfermedad[71]. Quedó claro que las anomalías en la regulación del calcio intracelular podrían alterar profundamente las propiedades electrofisiológicas del corazón. Actualmente se considera que, en presencia de fenotipo sugestivo, el rendimiento del diagnóstico genético para encontrar alguna mutación causal es del 60-70%[90], considerándose coste-efectivo[91] (64% en presencia de un fenotipo característico, 14% en presencia de fenotipo borderline[92]), con un nivel de recomendación I para el estudio en esta población de los genes RyR2 y CASQ2, así como para el estudio de los familiares una vez una mutación es conocida[90].

I. RyR2

Hasta un 60% de los pacientes con TVPC presentan mutaciones en el receptor cardíaco de la Rianodina[70], codificado por el gen RyR2. Este gen está compuesto por 105 exones, y es uno de los mayores canales iónicos, con un tamaño de 4,967 aminoácidos (565 KDa)[78]. Se localiza en la membrana del RE y controla la liberación de calcio y por extensión la contracción cardíaca. Tras el descubrimiento inicial de la mutación causal de la TVPC y hasta hoy, más de 150 mutaciones han sido asociadas a esta enfermedad en este gen[70]. Sin embargo, menos de un 15% de ellas han sido reportadas con estudios in vivo: la patogenicidad ha sido asumida en base a la asociación a sujetos enfermos y su ausencia en sanos/controles. La mayoría de las mutaciones publicadas se distribuyen en 3 regiones específicas de la proteína. En base al potencial rol patofisiológico de estas zonas calientes “hot spots”, se les ha denominado dominios I (N-terminal), II (intermedio) y III (C-terminal)[70]. Se ha publicado que portadores de mutaciones en el dominio C-terminal, en comparación a aquellos con mutaciones en el dominio N-terminal, presentan una probabilidad mayor de taquicardias ventriculares no sostenidas[93]. Este gen comparte cerca de un 70%

con otras 2 isoformas de RYR en mamíferos[94]: El RYR1 y el RYR3. Una agrupación similar de mutaciones patogénicas se observa entre las publicadas en el gen RYR1, que codifica el receptor muscular estriado de la Rianodina y que es activado directamente por el ICaL (Cav 1.1) para liberar calcio del RE durante la contracción, y cuyas mutaciones se asocian a Hipertermia Maligna y Miopatía de Core Central[95].

II. CASQ2 y TRDN

El porcentaje de pacientes con mutaciones en CASQ2 o TRDN es <5%. El papel de la Calsequestrina en la generación de la TVPC no es completamente entendido, con datos contradictorios. Actualmente se sabe que el papel de la CAS2 para la liberación (tiene un papel en su modulación) y el almacenamiento del calcio durante el ciclo excitación-contracción es en gran parte prescindible[96], [97]. El principal rol de la CASQ2 se relaciona con la protección del corazón contra la liberación prematura de calcio y las arritmias desencadenadas. Además, tanto la triadina como la calsequestrina cardiacas son importantes para la organización estructural del RE. En particular, la ablación de la triadina en modelos experimentales causa una reducción del 50% de la extensión de microdominios de unión RE-membrana, lo que afecta al mecanismo de excitación-contracción en el nivel de los miocitos. En este contexto parece que las catecolaminas podrían normalizar la función contráctil mediante el aumento de la corriente de calcio (ICaL) y el contenido de calcio dentro del RE, acosta de un mayor riesgo de liberación espontánea de calcio, lo que explicaría la etiopatogenia de las mutaciones de triadina[97].

III. Otros genes

Se han publicado mutaciones del RYR2 asociadas a Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho (DAVD-2)[98], aunque la ausencia de cardiopatía estructural deja al menos como dudosa la clasificación de esta mutación como causante de DAVD.

Existen al menos un 30% de pacientes en los que no se encuentra mutación. Recientemente se ha identificado una mutación en el gen KCJN2[99], un canal de

potasio, en pacientes con características parecidas a TVPC, aunque bien podrían ser un fenotipo superpuesto con el SLQT.

IV. Ciclo del Calcio en el Miocardiocito

La llegada del potencial de acción a los túbulos T de los miocardiocitos (invaginaciones de la membrana) inicia el proceso de liberación de calcio inducida por calcio. La disposición ultraestructural es fundamental. El RE y la membrana celular quedan muy próximas en ciertas zonas, a una distancia de 10–12 nM constituyendo la hendidura diádica, un microdominio de unión entre membranas con alta densidad de canales de calcio tipo L (ICaL) y Canales de intercambio Sodio-Calcio (NCX) en la membrana celular, y una alta densidad de complejos receptores de rianodina en la membrana del RE[100]. El potencial de acción activa los ICaL (canales de calcio dependientes de voltaje), que genera una pequeña corriente de calcio. En este microdominio, esta pequeña cantidad de calcio provoca la apertura de varios canales (compuestos por tetrámeros) de complejos RYR2 en el RE, lo que resulta en una liberación del calcio del RE, que finalmente permite la contracción muscular[96].

El calcio liberado se une a la Troponina C, causando una cascada de cambios conformacionales en los miofilamentos (Troponina C que mediante la modificación de la Troponina I genera un desplazamiento de la Troponina T, que a su vez desplaza a la Tropomiosina, que deja de inhibir –situación basal- la interacción Actina-Miosina), y en última instancia, la contracción muscular. Durante la fase de relajación, la liberación de calcio del RE se termina, y pasa a ser reintroducido de nuevo al RE mediante un mecanismo dependiente de energía llevado a cabo por las SERCA (Ca²⁺ RE-ATPasa), o expulsado de la célula mediante el NCX (cotransportador reversible, bidireccional) reduciendo efectivamente la concentración citosólica de calcio, permitiendo la disociación de los miofilamentos y finalmente la relajación muscular[96].

V. Arritmogénesis mediada por el Calcio

El mecanismo mediante el que el exceso de calcio desencadena arritmias ventriculares en la TVPC no es completamente conocido. Sin embargo, existen sólidas evidencias de que una fuga (secundaria a un RYR2 defectuoso, en el contexto de aumento del tono simpático) de calcio a través del RYR2 generará una concentración de calcio relativamente elevada en la hendidura diádica durante la diástole cardíaca. La alta concentración de intercambiadores bidireccionales Na-Ca (NCX) daría lugar a una corriente localmente elevada de entrada de iones sodio, lo que generaría la despolarización de toda la célula. Formalmente supone la generación de un Postpotencial tardío inducido por actividad desencadenada[100][101], [102].

Parece que la fuga de calcio a través del RYR2 defectuoso está directamente relacionada con la concentración de calcio del RE, y que dicha concentración aumenta en situaciones de tono simpático elevado, a través de la señalización de la vía PKA-Fosfolambano[96] (FIGURA 13).

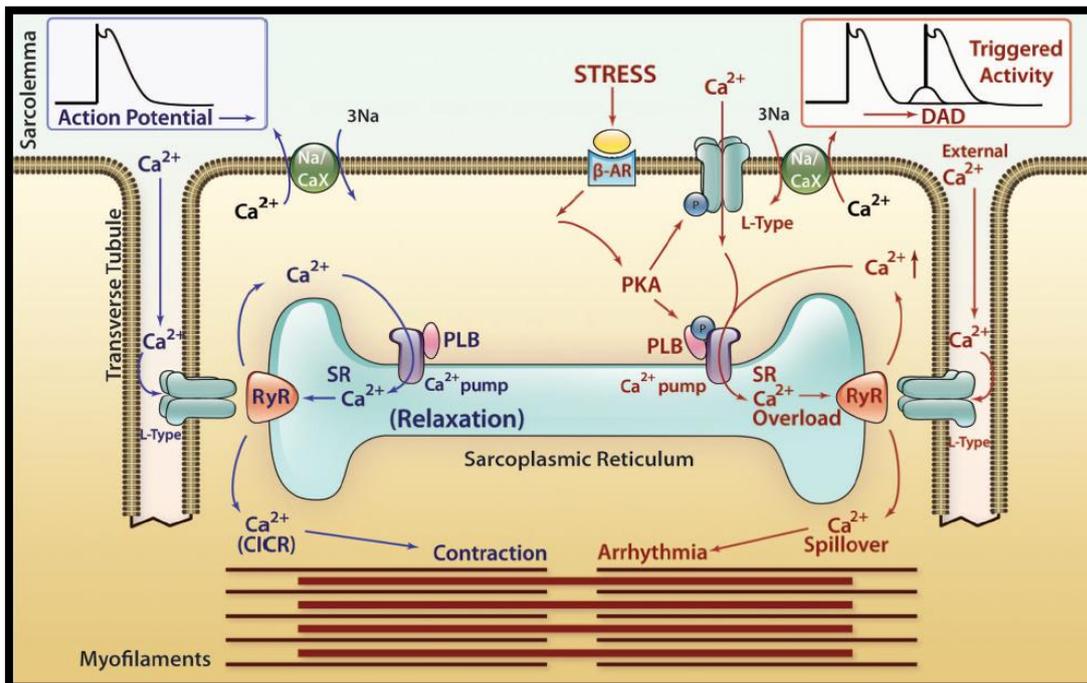


Figura 12. Representación del proceso de liberación de calcio mediada por calcio en una situación normal (izquierda) y patológica (derecha). Destaca que el aumento de la concentración intra-RE en situaciones de estrés, y en presencia de un RYR2 defectuoso, puede degenerar en Postpotenciales tardíos (DAD) y actividad desencadenada, que eventualmente pueden degenerar en arritmias complejas y MS[96].

En este complejo sistema existen múltiples actores candidatos a jugar un papel modulador, aumentando o disminuyendo la magnitud del estímulo simpático, fundamentalmente favoreciendo o contrarrestando la fosforilación de los “actores principales”: El RYR2 y la SERCA (FIGURA 13). De ellas, muchas proteínas se asocian directa o indirectamente con el dominio N-terminal de RyR2, incluyendo la calstabin-2 o FKBP12.6[103], la proteína kinasa A (PKA)[104], La calcio/calmodulina dependiente de kinasa II (CaMKII)[105], la fosfodiesterasa 4D3 (PDE4D3)[106], la calmodulina (CaM)[107][108], las proteínas fosfatasa 1 y 2A (PP2A y PP1), y la sorcina(SRI)[109]. Por otra parte, la calsequestrina, la junctina, y la triadina están vinculadas al dominio C-terminal de RYR2[95].

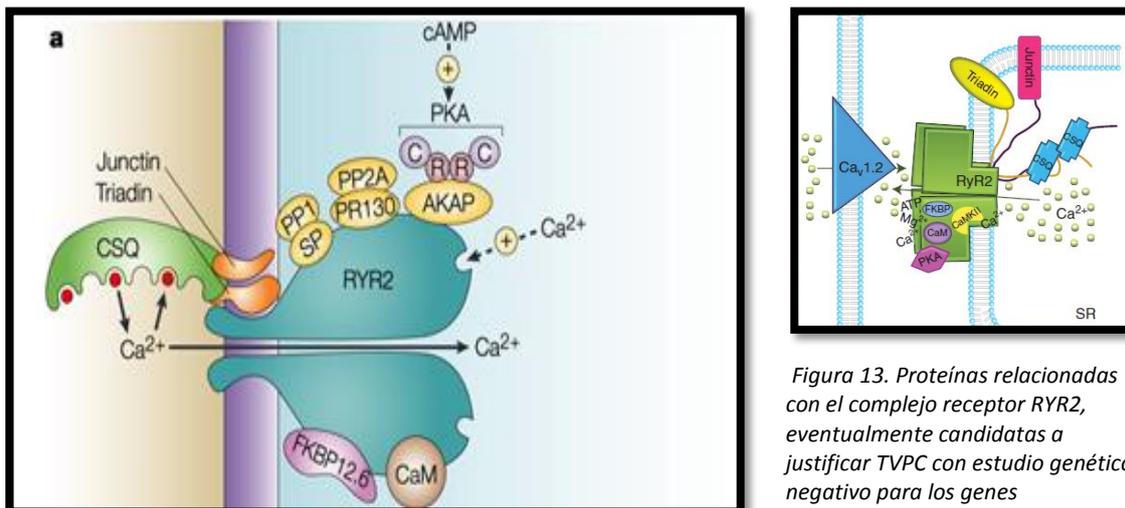


Figura 13. Proteínas relacionadas con el complejo receptor RYR2, eventualmente candidatas a justificar TVPC con estudio genético negativo para los genes habituales[95][110]. Ver texto.

VI. Células de Purkinje

Existe una evidencia creciente de que la sobrecarga de calcio basal y bajo estímulo simpático es mayor en las células de Purkinje que en el miocito ventricular[111], y se postula con su papel preponderante en la generación de arritmias en la TVPC[112]. De hecho, el sistema His-Purkinje es el sustrato fundamental responsable de las taquicardias bidireccionales típicas de esta enfermedad[113].

4. Presentación Clínica

La TVPC se presenta clínicamente en forma de mareos, palpitaciones, síncope, MS recuperada o MS[60]. Es más sintomática y con peor pronóstico en hombres[68]. En la mayoría de los casos de MS documentados, existían síntomas previamente, aunque hasta en un 30% de los casos, la MS es la primera manifestación de la TVPC[68]. La edad media del comienzo de los síntomas ha sido establecida en los 12 años[73], [79], pero la edad del primer síncope puede ocurrir en ocasiones en la edad adulta[60]. Aproximadamente el 30% de los individuos afectados presenta síntomas antes de los 10 años, y hasta un 60% habrá presentado al menos un síncope, y el 80% algún síntoma, antes de cumplir 40 años[73]. La historia familiar en estos pacientes suele mostrar casos familiares de MS en jóvenes[82].

El ECG basal es característicamente normal[60], [68]. No se ha descrito esta enfermedad como parte de ningún síndrome con afectación multiorgánica.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la TVPC es un desafío. El ECG, la ecocardiografía y los estudios electrofisiológicos son con gran frecuencia completamente normales[60]. Sin embargo, los test de esfuerzo pueden mostrar frecuentemente arritmias ventriculares que se incrementan progresivamente en la medida que aumenta el grado de esfuerzo, presentando extrasístoles ventriculares (EV) aislados, posteriormente bigeminismo ventricular, duplas, TV no sostenidas y TV sostenidas mono y polimórficas que característicamente son bidireccionales[60], [62], [66], [79], [81], [96]. Esta secuencia es similar a los registros en la vida real, y eventualmente puede degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita[73] [FIGURA 14]

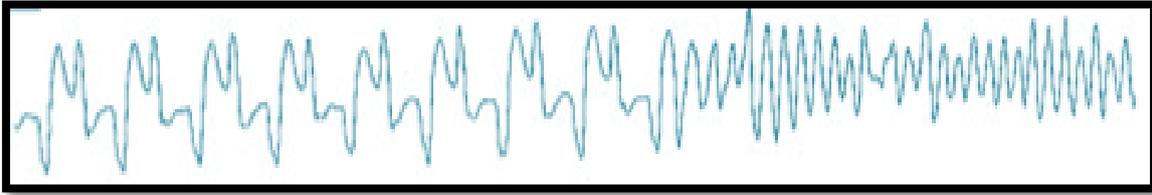


Figura 14. Registro de taquicardia ventricular bidireccional en esfuerzo en paciente con TVPC, en el momento que degenera en fibrilación ventricular.

Definición de TVPC

Existe una dificultad importante acerca de la definición exacta de TVPC. En los estudios iniciales, la reproducibilidad de las arritmias con el esfuerzo o la infusión de catecolaminas definían a la TVPC. Posteriormente, con la introducción de la genética, y su importante solapamiento con los pacientes con TVPC ampliaron las posibilidades diagnósticas, planteando un nuevo desafío: ¿Se puede considerar a sujetos con genotipo TVPC, asintomáticos y sin arritmias, afectados de TVPC? ¿Y al revés, aquellos sin base genética conocida y fenotipo TVPC, son afectados de TVPC? A la segunda pregunta parece razonable responder que sí, a la espera que el aumento de conocimiento vaya recortando el margen de incertidumbre y nuevas mutaciones y otros mecanismos causales expliquen dicho fenotipo.

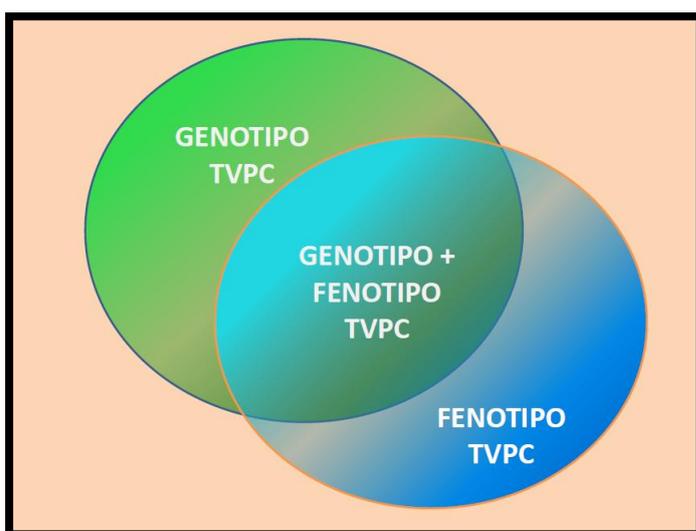


Figura 15. Representación del espectro diagnóstico de la TVPC. El Fenotipo TVPC se refiere a la presencia de arritmias ventriculares complejas reproducibles con el esfuerzo. El Genotipo TVPC se refiere a la presencia de una mutación relacionada con la TVPC con patogenicidad demostrada o altamente sospechada.

Incluir o no en la definición de TVPC a los pacientes con genotipo de TVPC asintomáticos y sin arritmias es la primera cuestión a determinar. Como elementos que apoyarían esta tesis:

- De las series sobre MS reportadas, hasta un 30% de los sujetos habían estado asintomáticos previamente, siendo la primera manifestación de la TVPC.
- Un grupo de 51 familiares (11 con síncope previo) de 50 pacientes con TVPC, con una prueba de esfuerzo basal negativa en 17 de los 40 que la realizaron –por tanto, poca representatividad en el grupo total- presentaron un pronóstico similar, tras 8 años, al grupo de pacientes con TVPC[79].

Como elementos que no apoyarían esta tesis

- Hayashi y cols[81]. describen un pequeño grupo de familiares de TVPC, con test genético positivo y ergometría inicial negativa, que presentan en el seguimiento menos eventos que en un grupo similar con ergometría inicial positiva (35% Vs 16%, $P=0.16$ –que claramente sugiere que las arritmias en la ergometría tienen valor pronóstico-). Por tanto, los pacientes genotipo positivo-fenotipo negativo presentan un pronóstico aceptable (con betabloqueantes no hubo eventos, sin ellos, 2), lejos de la alta mortalidad que caracteriza esta enfermedad. Sin embargo, no hay un grupo control adecuado en el seguimiento, y el número de sujetos es escaso.

Intentar aclarar este punto será uno de los objetivos de esta tesis doctoral.

Umbral Diagnóstico de Arritmias Ventriculares

Otro elemento importante, dada la progresiva gravedad de las arritmias ventriculares en la prueba de esfuerzo, es la definición del umbral diagnóstico: a partir de qué punto la prueba es positiva. El uso de la prueba de esfuerzo ha demostrado su utilidad desde el descubrimiento de esta enfermedad[66], [74].

Inicialmente, los requerimientos de inclusión eran muy restrictivos, y para Priori y cols en 2002[73], los pacientes que incluyeron en su estudio habían presentado TV polimórfica, bidireccional o FV en el test de esfuerzo o con infusión de catecolaminas. Estos pacientes probablemente correspondan al extremo más grave de esta enfermedad. En estudios más recientes se han utilizado umbrales diversos, entre los que se encuentran presentar >10 EV/min[83], bigeminismo[81], o dupletas[79] (o más complejas: dupletes, TVNS, TV) como arritmia ventricular “mínima” diagnóstica de TVPC. A pesar de que algunos autores afirman que estas arritmias son fácilmente reproducibles con el esfuerzo[91], se ha publicado una inducibilidad del 13% y del 56% de arritmias ventriculares diagnósticas en portadores de mutaciones RYR2[83], por lo que no parece asumible esta reproducibilidad, máxime cuando los estudios más importantes en TVPC presentan un estudio basal completo sin seguimiento (por tanto, sin evidencia de reproducibilidad) y como elemento diagnóstico tienen en cuenta una medición en 1 o 2 test diferentes.

Infusión de Catecolaminas

Este es otro elemento en cuestión: el uso de catecolaminas. Ha sido repetidamente nombrado a la hora de definir esta enfermedad[60], [68], [73], [79] de la mano del test de esfuerzo para inducir las arritmias. De hecho, se había postulado como útil para el diagnóstico de TVPC en supervivientes de MS[76]. Sin embargo, recientemente 2 estudios comunicaron inferioridad de la infusión de catecolaminas debido a una muy baja sensibilidad[83][84] y especificidad[84] para el diagnóstico de la TVPC, en comparación con el test de esfuerzo (TABLA 4).

| Comparison of the Maximal Exercise Stress Test and Intravenous Epinephrine Infusion (n = 81) | | |
|--|----------------------|----------|
| Epinephrine Test | Exercise Stress Test | |
| | Positive | Negative |
| Positive | 7 | 1 |
| Negative | 18 | 55 |
| All | 25 | 56 |

Tabla 4. Resultados diagnósticos y concordancia del test de esfuerzo y el test de adrenalina en el diagnóstico de TVPC[83].

En el estudio en que se basa esta tesis doctoral no se llevó a cabo ninguna prueba de infusión de catecolaminas, dada la posibilidad de inducción de arritmias graves[76].

La patogenicidad de las mutaciones RYR2

Existen aproximadamente 150 mutaciones publicadas relacionadas con el RYR2 y la TVPC[70]. Sin embargo, en menos de un 15% de ellas se han publicado estudios funcionales que apoyen la patogenicidad de la mutación, y se ha asumido la causalidad dada la cosegregación con un fenotipo patológico y su ausencia en controles sanos[70].

La causalidad en la primera comunicación a este respecto se basó en 3 elementos[68]: La cosegregación, el estudio funcional que demostró la patogenicidad in vitro, y la presencia de mutaciones en RYR1, proteína homóloga, causante de enfermedades con una etiopatogenia superponible.

6. Tratamiento

I. Betabloqueantes

El tratamiento de la TVPC está basado fundamentalmente en el uso de los betabloqueantes[60], [82], con una eficacia estimada del 60%[60], [73].

En los últimos años se ha evidenciado la disminución de la mortalidad y la incidencia de síntomas en paciente afectos de TVPC y en familiares con el uso de betabloqueantes[79], pese a que esta protección no es completa. En el artículo Hayashi y cols. analizan un grupo de 51 familiares de pacientes con TVPC, la mayoría portadores de mutación relacionada con la TVPC (de diferentes familias) durante un seguimiento medio de 7,9 años, y concluyen que los eventos cardiacos no son raros durante el seguimiento, incluso mientras está tomando betabloqueantes, aunque dicha toma estaba asociada con una tasa de eventos inferior. Dos portadores de la mutación, con pruebas de esfuerzo normales, pero sin betabloqueantes, sufrieron eventos cardiacos. Los resultados de las pruebas de estrés de ejercicio durante el seguimiento fueron significativamente asociados con eventos cardiacos futuros, pero la sensibilidad y especificidad no son lo suficientemente altos, lo que sugiere que la prueba de esfuerzo tenga una moderada utilidad como guía de la titulación del tratamiento.

Haugaa y cols. publicaron una alta prevalencia de arritmias ventriculares en 30 portadores de mutaciones relacionadas con TPVC en diferentes familias[80], con un seguimiento medio de 22 meses. Observaron que los betabloqueantes disminuían las arritmias más severas inducidas por el ejercicio, con una reducción de la frecuencia a la que se iniciaban las arritmias menos graves. Dos de los portadores de mutaciones en este estudio no tenían arritmias en la prueba de esfuerzo antes del inicio de la terapia con betabloqueantes. Uno de ellos murió durante el seguimiento y al segundo se le implantó un DAI por arritmias ventriculares frecuentes en el seguimiento.

Estos hallazgos sugieren que betabloqueantes se debe dar a todos los individuos con una mutación positiva, independientemente de la presencia de arritmias inducidas por el ejercicio o síntomas.

Se ha sugerido la posible mayor utilidad del Nadolol[79] (estudio observacional con metodología inadecuada y alta probabilidad de múltiples sesgos) o el Carvedilol[89] (en estudios experimentales en animales) como betabloqueantes de elección, aunque la evidencia científica es insuficiente.

II. Desfibrilador Automático Implantable

Los supervivientes a MS y los pacientes que presentan síncope recurrente y/o TV a pesar de dosis máximas toleradas de betabloqueantes son candidatos a implante de un DAI[85]. Además, también se debería discutir ante una baja tolerancia o un pobre cumplimiento del tratamiento betabloqueante[82]. Se ha publicado una tasa de implanta de DAI en esta enfermedad del orden del 30% de los pacientes[73], con una incidencia de descarga apropiada de entre el 50% en 2 años (12 sujetos)[73] y el 25% en 8 años (16 sujetos)[79], con un único estudio que estima las descargas inapropiadas en un 36% de los pacientes a 8 años[79].

Por otra parte, se ha publicado la posibilidad de que la terapia con el DAI sea ineficaz para cortar el episodio arrítmico[86], e incluso que pudiera ser proarrítmico en presencia de taquiarritmias supraventriculares[87], [88].

III. Flecainida

Se ha realizado y se realiza un gran esfuerzo en la búsqueda de tratamientos complementarios para aquellos pacientes que toman betabloqueantes y presentan inadecuada supresión de arritmias o continúan asintomáticos[114]. La Flecainida es un fármaco seguro en pacientes sin cardiopatía estructural, con una amplia experiencia en su uso en la práctica clínica desde hace más de 20 años. Algunas experiencias aisladas habían puesto de manifiesto sus posibles beneficios en el tratamiento de la TVPC[115][116] Posteriormente se demostró plausibilidad biológica en modelos

experimentales[117][118] y eficacia en modelos animales[116]. Recientemente Van der Werf y cols. publicaron un efecto beneficioso neto al añadir este fármaco a 33 pacientes con TVPC e inadecuada supresión de arritmias ventriculares con betabloqueantes[119], utilizando para cuantificarlas un Score de arritmias cualitativo[119] (en función de la más compleja arritmia ventricular registrada).

IV. Calcioantagonistas

El Verapamil ha mostrado tener efectos beneficiosos en algunos pacientes con TVPC y dosis mayor tolerada de betabloqueantes reduciendo la carga arrítmica, en un corto periodo de seguimiento[120], [121].

V. Denervación Simpática

En 2008 se publica como “brief report” la experiencia inicial la denervación simpática cardiaca[122] en 3 casos con TVPC: un paciente con DAI y una descarga apropiada a pesar de betabloqueantes (Propranolol) a dosis máximas; otro con DAI y múltiples descargas a pesar de Propranolol y Mexiletina (un bloqueador de los canales de sodio); y otra con arritmias complejas a pesar de Metoprolol a dosis altas, sin eventos pero muy sintomática. Los autores concluyen que es una técnica factible y eficaz para pacientes con arritmias a pesar de tratamiento médico intensivo. Posteriormente otros estudios, igualmente con casuística escasa, han llegado a conclusiones similares para la simpatectomía por videotoracoscopia[123], [124]. Existe además un caso reportado con experiencia positiva de bloqueo epidural torácico, en el contexto de una tormenta arrítmica en una niña de 2 años, con vistas a una posterior simpatectomía[125].

VI. Otros

Además de los mencionados, se ha sugerido la posible utilidad de la Propafenona[117] (un antiarrítmico I-C, con un efecto similar a la Flecainida), el

Dantroleno[126] (disminuyendo la fuga de calcio mediante la estabilización del RYR2), el JTV519[127], [128] (aumenta la unión de la caltamina-2 –FKBP 12.6- al RYR2) y el KN93[129] (inhibidor de la Kinasa dependiente de calcio/calmodulina II), en el tratamiento de la TVPC.

La evidencia más allá de la eficacia subóptima de los betabloqueantes en esta enfermedad es escasa. Queda por tanto de manifiesto la importancia de protocolizar las actuaciones terapéuticas en los sujetos con Fenotipo TVPC y/o con genotipo TVPC, pues hasta ahora sólo tenemos series reducidas, y que abarcan varias mutaciones, en varias familias, con el objetivo de ampliar y mejorar nuestros conocimientos sobre el tratamiento de esta enfermedad.

7. Pronóstico

Son escasos los estudios con datos pronósticos en la TVPC. La incidencia de MS recuperada o no a 4 y 8 años sin tratamiento betabloqueante se ha establecido en un 18% y un 25% respectivamente, y de un 33% y 56% a 4 y 8 años la incidencia de MS recuperada o no, descarga apropiada del DAI o Síncope[79].

El tratamiento con betabloqueantes se asocia a una menor incidencia de Síncope, descarga apropiada y/o MS recuperada o no en pacientes con TVPC y un grupo de familiares de estos pacientes donde la mayoría presentaban un genotipo TVPC[79], con una reducción significativa pero subóptima a un 1% y un 11% (MS recuperada o no a los 4 y 8 años, respectivamente) y un 8% y 27% (MS recuperada o no, descarga apropiada del DAI o Síncope a los 4 y 8 años, respectivamente).

En comparación con el Síndrome LQT1, el pronóstico es peor, con una tasa de eventos cardiacos mayor a largo plazo (>50% Vs 20%), en pacientes que toman tratamiento betabloqueantes (FIGURA 16 - Base de datos TRIAD)[91].

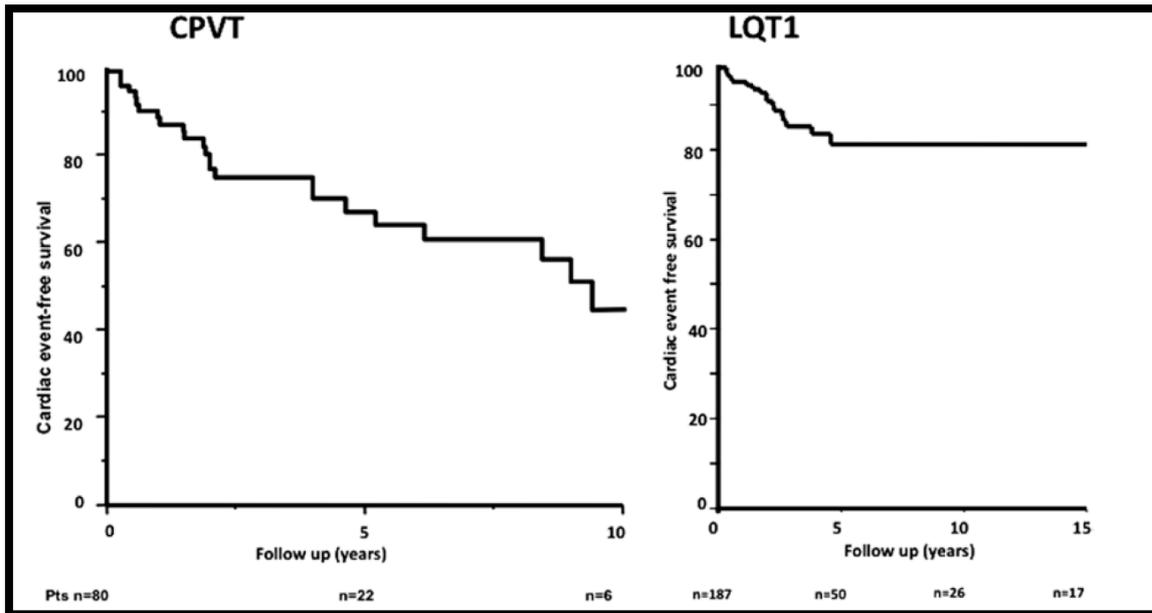


Figura 16. Supervivencia libre de eventos en sujetos con tratamiento betabloqueante en la TVPC y el LQT-1, que muestra la alta tasa de recurrencias de la TVPC. Datos de la base de datos TRIAD (Transatlantic Registry of Inherited Arrhythmogenic Diseases)[91].

En este estudio se concluye que no hay diferencias pronósticas entre lo que denominan probandos (sujetos índice con TVPC, genotipo y fenotipo TVPC) y el grupo de familiares (un grupo heterogéneo con un 20% que no realizó prueba de esfuerzo basal, y de los 40 que la realizaron, 23 presentaron arritmias diagnósticas de TVPC—en el criterio de ese estudio—, con 11/51 que habían presentado síntomas previos al diagnóstico, y en 34 de los 41 familiares que se realizaron estudio genético se encontraron mutaciones relacionadas con TVPC - genotipo TVPC -).

Con respecto a marcadores pronóstico, se ha publicado que el inicio temprano de los síntomas se asocia a un mal pronóstico[60], así con el diagnóstico a más temprana edad[79], en lo que parece un marcador de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, se ha publicado en una de las familias de un estudio[80], ocho miembros habían muerto previamente de repente entre los 10 y 43. Dos de ellos murieron a una edad de 31 y 43 años, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que tanto las medidas de tratamiento como las de prevención deben continuar en los portadores de mutaciones adultos. Por otra parte, se ha comunicado que los varones presentan 4 veces más probabilidad de incidencia de síncope[73],

La presencia de arritmias ventriculares en la prueba de esfuerzo se asocia a un peor pronóstico, de forma independiente al uso de betabloqueantes[81], sobre todo si son complejas[79]. Sin embargo, en relación a su ausencia, de forma repetida se han publicado datos incompatibles con la consideración de sujetos sin arritmias y con genotipo TVPC como exentos de riesgo[73], [74], [79], [81]. De hecho, en un grupo con fenotipo TVPC, presentar un genotipo TVPC es un factor de mal pronóstico[73].

El desarrollo de la genética nos está revelando nuevas poblaciones de portadores asintomáticos positivos para mutaciones relacionadas con la TVPC. Es en estos portadores asintomáticos en los que constituye un reto interpretar las implicaciones clínicas de una mutación en dicho gen. No existen en la actualidad estudios en los que se puedan establecer marcadores electrocardiográficos que nos indiquen qué portadores van a tener un peor pronóstico. Tampoco existen estudios clínicos actualmente que impliquen a varias mutaciones en el mismo paciente en la TVPC.

Recientemente Dybkova y cols.[130] establecen como la diferente expresión de la proteína CaMKII δ c (una hipotética 2ª mutación en un gen candidato), cambia el pronóstico de las arritmias en ratones con TVPC, concluyendo que CaMKII δ c contribuye a la desestabilización de receptores cardiacos de rianodina mutados.

Constituye todo un reto por tanto encontrar marcadores pronósticos que nos ayuden a orientar a todos aquellos pacientes que sean portadores de una mutación relacionada con la TVPC.

D. Una gran Familia en Gran Canaria con alta incidencia de Muerte Súbita

1. Estudio Genealógico

Entre 1994 y 2007, cuatro familias aparentemente no relacionadas del sur de la isla de Gran Canaria (España) habían sido investigadas debido a 11 MS relacionadas con esfuerzo en individuos jóvenes ($19 \pm 7a$; rango 9-37), con corazón estructuralmente normal.

Mediante un inmenso estudio genealógico, utilizando registros parroquiales, documentos censales, sucesos en periódicos de hemeroteca y registros directos de personas longevas fue posible realizar un árbol genealógico de más de 2500 miembros de una misma familia, con un antepasado común nacido en San Bartolomé de Tirajana, un pueblo de Gran Canaria, en 1749 (FIGURA 17)[131].

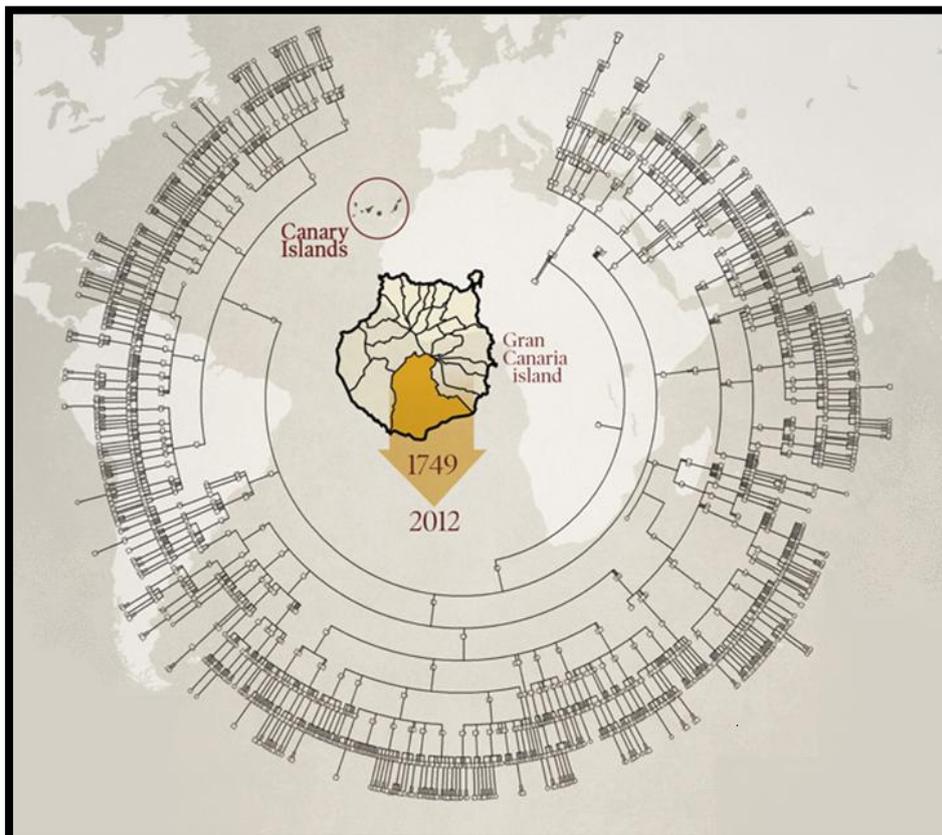


Figura 17. Árbol familiar parcial de la gran familia de Gran Canaria, sobre un mapa de ubicación espacial de Gran Canaria y la fecha de nacimiento del primer probable portador [131].

Se sospechó como causa la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica en base a los eventos y las características de los individuos afectados. Se tomaron muestras biológicas de algunos fallecidos y de familiares, y se realizó un estudio genético, a través del que finalmente se descubrió la presencia de una mutación en el gen del receptor de la Rianodina cardíaco RyR2 (p.G357S), de transmisión autosómica dominante, como posible causa de los eventos en la población objeto de estudio.

2. Mutación RyR2 (p.G357S)

La mutación p.G357S fue descrita en 2009 como relacionada a la TVPC[70], pero no hay datos de correlación genotipo-fenotipo se ha publicado sobre la mutación hasta la fecha, con sólo una publicación tipo “Case Report” sobre la muerte de un adolescente en una situación de estrés, en Estados Unidos[132]. Además, no se han publicado datos sobre su patogenicidad.

Existe una analogía entre el RYR2 y el RYR1 (Receptor de la Rianodina de músculo estriado). Mutaciones en la RYR1 dan lugar a Hipertermia Maligna y Miopatía de Core Central[95]. Priori y cols. utilizan este tercer argumento de forma general como base de la patogenicidad del RYR2. Pero sobre esta mutación vamos más allá, pues en 2010 el grupo de Filip Van Petegem, en un artículo publicado en Nature[133], analizando la homología tridimensional de los segmentos N-terminal de, entre otros RYR1 y RYR2, encontró que el residuo de aminoácido G-341 ocupaba exactamente la misma posición tridimensional que el residuo de aminoácido G-357. (FIGURA 18) Y es más, una mutación de ese aminoácido, la G341R, había sido previamente relacionada como causa de Hipertermia Maligna, desde 1994[134].

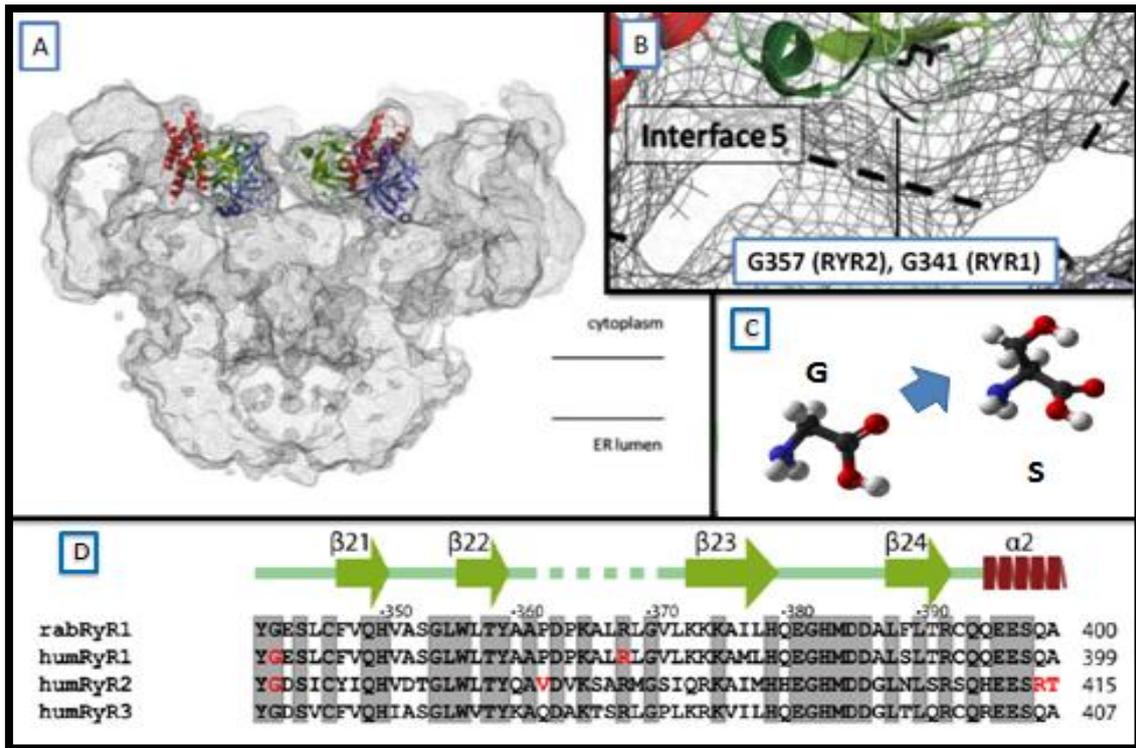


Figura 18. **A.** Estructura tridimensional del receptor de Rianodina, con su dominio N-terminal coloreado de verde, azul y rojo [133]. **B.** Zoom y localización tridimensional exacta compartida por los aminoácidos homólogos G357 en el RYR2 y G341 en el RYR1, tal y como se demuestra en la superposición de los residuos de aminoácidos en función de la ubicación tridimensional (**D**), en la que las áreas sombreadas corresponden a residuos conservados en el RYR de ratón (*rab*), RYR1, RYR2 y RYR3 [133]. Los residuos en rojo indican mutaciones asociadas a patología en la literatura. A la izquierda de **D** se observa la concordancia en la posición de residuos cuyas mutaciones son patogénicas – Las dos “G” en rojo -. [133]. **C.** Representación tridimensional (Tomado de Wikipedia) de los aminoácidos Glicina (G) y Serina (S), involucrados en la mutación RYR2 p.G357S [70].

3. Protocolo de Seguimiento y Tratamiento

Bajo el auspicio del Servicio Canario de Salud se diseñó y aprobó un protocolo de Seguimiento y Tratamiento de portadores de la mutación RYR2-G357S, y se constituyó la "Comisión técnica de seguimiento Clínico del Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar con alto riesgo de Muerte Súbita", formada por un grupo de expertos locales. Dicho protocolo fue aprobado por los Comités Éticos de las instituciones afiliadas, y todos los sujetos (o sus tutores) que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado.

La base del protocolo, que se desarrollará posteriormente en la metodología de esta tesis doctoral, fue el uso de BB en todos los sujetos portadores, revisiones cada 3 meses con Holter de 24 horas y Ergometría, que a su vez permitiría el ajuste de tratamiento (aumentar el BB o cambiarlo) si no se cumplía el objetivo clínico: Ausencia de cualquier AV en la ergometría y FC objetivo igual o inferior al 80% de la FCMT.

HIPÓTESIS

El estudio retrospectivo de los sujetos fallecidos, los portadores vivos y los controles ayudará a caracterizar a la TVPC.

La comparación entre las AV en la PE, las AVC en la PE y el Holter de 24 horas permitirá identificar la prueba diagnóstica de mayor rendimiento en la TVPC.

La titulación de los Betabloqueantes siguiendo unos parámetros establecidos por un protocolo de tratamiento y seguimiento mejorará el pronóstico en una población de sujetos portadores de una mutación relacionada con la TVPC.

El seguimiento protocolizado de sujetos portadores de una mutación relacionada con la TVPC permitirá identificar elementos con valor pronóstico y terapéutico, y eventualmente mejorar la asistencia a esta población.

OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas de 216 portadores de la mutación genética RYR2 (p.G357S), asociadas a TVPC.
2. Comparar el grupo de portadores positivos con respecto a un grupo control, para definir de forma más precisa el diagnóstico de la TVPC.
3. Evaluar los resultados que el protocolo de seguimiento y tratamiento en una población con la misma mutación para la TVPC, con especial atención a los eventos cardíacos, los síntomas, la utilidad de los test y el tratamiento.
4. Identificar marcadores pronósticos de riesgo en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Planteamiento Metodológico

Esta tesis doctoral se basa en un estudio inicial, descriptivo y retrospectivo, comparando las características clínicas basales o previas al diagnóstico o reclutamiento de los fallecidos por MS, los portadores vivos y los controles. Este estudio inicial se continúa con otro descriptivo, observacional y transversal, que implica la comparación de dos test diagnósticos (Prueba de Esfuerzo en tapiz rodante y Holter de 24-h) mediante un grupo de “casos” compuesto por portadores vivos y un grupo de “controles” compuesto por familiares genéticamente negativos.

Posteriormente se lleva a cabo un estudio de descriptivo de intervención y prospectivo, sin grupo control, en los portadores vivos que acceden a someterse al Protocolo de Tratamiento y Seguimiento.

B. Población Objeto de estudio

Entre diciembre de 2007 y febrero de 2012 un total de 1404 sujetos miembros de una gran familia identificada en un estudio genealógico [131] se sometieron a un análisis genético (C. Bosch y cols, Girona). Como resultado del mismo, doscientos dieciséis portadores de la mutación p.G357S en el gen RYR2 fueron identificados: 179 portadores vivos, 6 portadores fallecidos por MS, 1 portadora con una MS recuperada y 30 personas fallecidas por MS, sin confirmación genética disponible, pero con una probada alta probabilidad de relación con TVPC (muertes repentinas, durante esfuerzo y documentadas). Se establecieron como una población diferenciada a los fallecidos por MS y a los portadores vivos.

A todos los familiares con posibilidades de ser portadores se les ofreció realizar un test genético.

Se estableció una población control de 70 miembros de la familia que fueron negativos para la mutación, y que se sometieron a evaluación clínica, prueba de esfuerzo y, en su mayoría, un Holter de 24 horas. El reclutamiento de los mismos fue por participación voluntaria.

C. Protocolo Clínico

El elemento de intervención es la aplicación del protocolo. Se estableció un protocolo clínico basado en pruebas consecutivas esfuerzo en tapiz rodante y Holter de 24 horas. Participar de dicho protocolo fue ofrecido a todos los portadores vivos. El Servicio promovió la creación de un grupo de trabajo integrado por Cardiólogos, Electrofisiólogos y Cardiólogos Pediátricos fue creado para consensuar decisiones en los casos difíciles, constituyéndose la "Comisión técnica de seguimiento Clínico del Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar con alto riesgo de Muerte Súbita". Todos los participantes del estudio aportaron por escrito un consentimiento informado.

Protocolo Clínico de Seguimiento y Tratamiento de portadores de la mutación RYR2 p.G357S

- Control centralizado, mediante un único Cardiólogo.
- ECG, Prueba de esfuerzo** y Holter 24 h Basal. Ecocardiografía.
- Inicio de tratamiento Betabloqueante*. La dosis del fármaco se determinó a partir del peso corporal del paciente y se ajustó durante el seguimiento.
- Revisiones clínicas cada 3 meses, con Holter 24h, ECG y Prueba de esfuerzo**.
- **Objetivo:** la frecuencia cardíaca inferior a 80% de la frecuencia cardíaca máxima teórica y sin arritmias ventriculares.
- Aumentar dosis de Betabloqueante si el objetivo no se logra.
- Si aparecen síntomas o persisten arritmias ventriculares a pesar de tratamiento, o bien presentan intolerancia a betabloqueantes, el caso es presentado en una Comisión de Seguimiento de TVPC, para valoración de implante de DAI.
 - **Si < 10 años**, seguimiento por Cardiología Pediátrica.
 - **Si <4 años**, no se realiza prueba de esfuerzo

✓ **No existen directrices sobre el tipo de betabloqueante*

✓ *** Las Pruebas de esfuerzo se realizaron con una metodología rutinaria, utilizando el protocolo de Bruce hasta el agotamiento. Doce derivaciones de ECG se obtuvo al inicio un ECG de 12 derivaciones, con control y registro continuo de las eventuales arritmias ventriculares. La frecuencia cardíaca máxima fue grabada, así como el porcentaje con respecto a la frecuencia cardíaca máxima teórica y la carga de trabajo (METS) obtenida en cada prueba.*

D. Definición de Variables

1. Tratamiento

Se recogió en cada visita el uso o no de betabloqueantes, y en este grupo de qué betabloqueante en particular. Además, se cuantificó la dosis/Kg. Se realizó una comparación entre Bisoprolol y Propranolol, a dosis máximas toleradas, en los pacientes que habían tomado ambos fármacos, utilizando el peor valor de Arritmia Score para esa dosis en particular.

2. Definición y cuantificación de Arritmias Ventriculares

Se definió Arritmia Ventricular (AV) como cualquier arritmia ventricular durante el esfuerzo en la Prueba de esfuerzo en tapiz rodante o el Holter de 24 horas, incluyendo extrasístoles ventriculares (EV), bigeminismo ventricular, dupletas, TV no sostenidas y TV sostenidas. En caso de bigeminismo persistente, cuantifican como tal 10 latidos ventriculares alternos.

Se definió Arritmia Ventricular Compleja (AVC) como cualquier arritmia ventricular durante el esfuerzo en la Prueba de esfuerzo en tapiz rodante o el Holter de 24 horas, excluyendo los extrasístoles ventriculares.

Para la cuantificación de las arritmias se crearon dos Scores de Arritmias cuantitativos, modificados del propuesto por Van der Werf y cols.[119], con la intención añadida de evaluar la utilidad de cuantificar los EV (TABLA 5).

| | Score 1 | Score 2: |
|------------------------------------|---------|----------|
| No arritmias | 0 | 0 |
| Extrasístole Ventricular | 1 | 0,1 |
| Bigeminismo Ventricular | 15 | 10 |
| Duplete Ventricular | 30 | 15 |
| Triplete Ventricular | 60 | 60 |
| TV no sostenida (> 3 EV) | 120 | 180 |

Tabla 5. Desglose de las puntuaciones del Arritmia Score 1 y 2. El Score es cuantitativo, y se establece mediante una suma de la puntuación obtenida en el test. Modificado de C. van der Werf y cols[119].

Clusters

Se definió como “Cluster” a aquel sujeto considerado positivo para la mutación RYR2 p.G357S, que presente en sus antecedentes familiares un Padre/Madre, hermano/a o hijo/a fallecido súbitamente. Se definió como “No Cluster” a los que no cumplieran esta condición.

Análisis por Grupos de Edad

Se realizó un análisis separado de los diferentes grupos de edad, para evaluar el comportamiento de las arritmias en las diferentes etapas de la vida. Se estudió en particular el comportamiento en la prueba de esfuerzo en los niños.

Estación del año en el momento de fallecimiento

Se estudió la relación entre el mes del año y la fecha de fallecimiento del grupo de MS, comparando las que ocurrieron en Primavera-Verano (Abril-Septiembre) con las que ocurrieron en Otoño-Invierno (Octubre-Marzo)

E. Definición de Resultados

Se definió como Evento durante el seguimiento a la aparición de descarga apropiada por el DAI, TVS o NS detectada por el DAI, MS recuperada o MS no recuperada. Estos eventos, además de en el grupo objeto de estudio, fueron recogidos para los sujetos portadores vivos que declinaron tomar tratamiento y realizar un seguimiento.

Se definió como Síntoma durante el seguimiento a la aparición de Síncope o Mareos en relación con esfuerzo o emoción.

Dada la relación de las AV durante la prueba de esfuerzo con un mal pronóstico, la variación significativa del Score de Arritmias también se consideró un resultado de utilidad clínica.

F. Seguimiento

Tras la confirmación diagnóstica, a todos los portadores de la mutación RyR2 p.G357S se les aconsejó evitar cualquier actividad física intensa, según las recomendaciones actuales.

El período de seguimiento fue contado a partir de la fecha de diagnóstico, y hasta la fecha de la última visita o la muerte del paciente.

Se estudiaron los factores de riesgo en relación a los diferentes resultados.

G. Análisis Estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación. Las variables discretas se presentan en forma de número y porcentaje.

Las variables cuantitativas continuas independientes se compararon con la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney (no paramétrico). Para las variables cuantitativas dependientes se utilizó el test de rangos de Wilcoxon (no paramétrico) o la t de Student para datos apareados. La normalidad de la variable se estimó usando el test de Shapiro-Wilk. Las variables discretas se compararon con la prueba de la Chi-cuadrado o con la prueba exacta de Fisher. Los datos de tiempo hasta el evento se analizaron con el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon mediante *log rank test*.

La variabilidad intra-sujeto en las puntuaciones de arritmias ventriculares, se realizó mediante One-Way ANOVA de medidas repetidas.

Todos los valores p presentados son bilaterales, y un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se realizó el análisis de los datos utilizando el paquete estadístico SPSS 18.0.

H. Tratamiento de la Bibliografía

Se utilizaron como referencias bibliográficas artículos publicados indexados en PubMed, sin citar las comunicaciones a congresos realizadas a partir de la información obtenida en esta tesis doctoral. Las referencias bibliográficas se citan en esta tesis doctoral utilizando el estilo IEEE.

RESULTADOS

A. Características Basales de los Sujetos

Objeto de Estudio

Desde Diciembre de 2007 hasta Febrero de 2012, un total de 1404 sujetos, miembros de una gran familia con múltiples casos de MS en relación con esfuerzo o emoción en jóvenes sin cardiopatía estructural, se realizaron análisis genéticos. Se identificaron 216 sujetos en relación a una mutación RYR2 p.G357S:

- ✓ 36 MS (17%): 6 con test genético positivo y 30 sujetos no genotipados pero con un elevado nivel de sospecha de MS (familiar de primera generación positivo para la mutación RYR2 p. G357S, situaciones del fallecimiento documentadas altamente sugestivas de MS en relación con esfuerzo o emociones intensas).
- ✓ 179 portadores vivos positivos para una mutación RYR2 p. G357S.
- ✓ 1 sujeto identificado en 2012, por MS recuperada, positivo RYR2 p. G357S.

Las Características Basales se resumen en la TABLA 6. En el grupo de MS la edad media de fallecimiento fue de 18 años, la sintomatología previa referida fue muy frecuente, especialmente síncope (73%), con una media de edad del primer síncope de 14 años. El 69% de ellos eran varones, ninguno estaba tomando beta-bloqueantes, y el 67% de los fallecimientos se asociaron con el ejercicio o emoción. Existían datos fiables sobre la sintomatología previa en 18 sujetos con MS (50%), y el 22% de ellos

murieron súbitamente como primera manifestación de la enfermedad. El 42% de los sujetos del grupo MS tenían un pariente en primer grado fallecido de MS.

En comparación con los portadores vivos, el grupo de fallecidos por MS estaba compuesto en una mayor proporción por hombres, habían presentado más frecuentemente síntomas con anterioridad, eran más jóvenes. Hubo una diferencia no estadísticamente significativa en la edad al momento del primer síncope.

En comparación con los controles, el grupo de portadores vivos no presentaba diferencias en cuanto a síntomas, síncope o edad del primer síncope. Sin embargo, presentaban una frecuencia cardíaca basal sin tratamiento betabloqueante significativamente menor.

| | MS (n=36) | Portadores Vivos (n=179) | Controles (n=71) | MS/Portadores P valor | Port./Controles P valor |
|------------------------------------|-------------|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| Edad (media±DE) * | 18,1±8,8 ** | 38,5 ±20,8 | 31,3±14,0 | <0,001 ^b | 0,009 ^b |
| Sexo Hombres (%) | 69,4 | 44,1 | 42,3 | 0,006 ^b | 0,787 ^b |
| Síntomas (%) | 75 | 25,9 | 17,1 | <0,001 ^a | 0,145 ^a |
| Mareos (%) | 14,3 | 10,0 | 1,4 | 0,642 ^c | 0,023 ^a |
| Síncope (%) | 73,7 | 17,9 | 15,7 | <0,001 ^c | 0,690 ^a |
| Edad del Primer Síncope (media±DE) | 14,1±6,5 | 24,7±17,5 | 27,5±15,4 | 0,286 ^d | 0,406 ^d |
| FC Holter*** | | 71±10,6 | 76,3±10,2 | | 0,011 ^b |
| FC ECG**** | | 73,99±14,3 | 80,6±15,2 | | 0,002 ^b |

Tabla 6. Descripción pormenorizada de las características basales en el estudio retrospectivo. MS: grupo de sujetos fallecidos súbitamente. Port.: Portadores. ^a Chi-cuadrado. ^b T de Student. ^c Test Exacto de Fisher. ^d Test de la U de Mann-Whitney. *Edad de fallecimiento o de diagnóstico genético. **Rango [5-42]. *** Holter-24h basal. ****ECG basal. FC: frecuencia cardíaca.

Los portadores vivos presentaban una frecuencia cardíaca significativamente menor que los controles, estimada mediante la frecuencia cardíaca media en Holter de 24h y ECG basal (TABLA 7). Dentro del grupo de los portadores vivos que se realizaron un Holter de 24-H, no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia cardíaca media, mínima o máxima, en relación a la presencia de síntomas (mareos o síncope) previo al diagnóstico o durante el seguimiento.

| | No síntomas antes (N=100) | Síntomas antes (N=35) | p* |
|-------|---|--------------------------------------|-------|
| FCmed | 71,12 | 70,57 | 0,794 |
| FCmin | 46,21 | 45,34 | 0,459 |
| FCmáx | 127,28 | 127,66 | 0,920 |
| | No síntomas durante (N=114) | Síntomas durante (N=19) | p* |
| FCmed | 70,88 | 70,63 | 0,926 |
| FCmin | 45,82 | 46,11 | 0,871 |
| FCmáx | 126,68 | 129,84 | 0,499 |
| | No síntomas en cualquier momento (N=88) | Síntomas en cualquier momento (N=47) | p* |
| FCmed | 70,92 | 71,09 | 0,932 |
| FCmin | 46,06 | 45,85 | 0,864 |
| FCmáx | 126,47 | 129,09 | 0,446 |

Tabla 7. Frecuencia cardiaca basal en portadores vivos según la presencia de síntomas: antes, durante el seguimiento y en cualquier momento. FCmed: Frecuencia cardiaca promedio, FCmin: Frecuencia cardiaca mínima, FCmáx: Frecuencia cardiaca máxima. N: sujetos disponibles para el análisis. *t de Student.

B. Diagnóstico de TVPC

69 de los 150 portadores (46,3%) presentaron arritmias ventriculares (AV) en la Prueba de Esfuerzo (PE) basal, sin tratamiento farmacológico, por 7 de 70 (10%) controles ($P < 0,001$). Si consideramos las AV en PE consecutivas, el porcentaje de sujetos con al menos una PE con VA sube al 76.2% (PE 1 - 5) y al 91.2% (PE 1 - 10) (TABLA 8).

Si sólo consideramos la AV complejas (AVC, Bigeminismo ventricular, dupletas, TVNS y TV) 42 de los 150 portadores (28,0%) presentaron AVC en la PE basal, sin tratamiento farmacológico, por 1 de 70 (1,4%) controles ($P < 0,001$). Si consideramos las AVC en PE consecutivas, el porcentaje de sujetos con al menos una PE con CVA sube al 52.0% (PE 1 - 5) y al 74,5% (PE 1 - 10) (TABLA 8).

| | Arritmias Ventriculares | | | Arritmias Ventriculares Complejas | | |
|------------------------------|-------------------------|----|------|-----------------------------------|-----|------|
| | N | n | % | N | n | % |
| No Arritmias PE1 | 150 | 81 | 54,0 | 150 | 108 | 72,0 |
| No Arritmias PE1-PE2 | 141 | 63 | 44,7 | 136 | 85 | 62,5 |
| No Arritmias PE1-PE3 | 134 | 43 | 32,1 | 126 | 70 | 55,6 |
| No Arritmias PE1-PE4 | 132 | 36 | 27,3 | 123 | 64 | 52,0 |
| No Arritmias PE1-PE5 | 130 | 31 | 23,8 | 123 | 59 | 48,0 |
| No Arritmias PE1-PE6 | 127 | 26 | 20,5 | 118 | 53 | 44,9 |
| No Arritmias PE1-PE7 | 120 | 19 | 15,8 | 108 | 42 | 38,9 |
| No Arritmias PE1-PE8 | 116 | 14 | 12,1 | 100 | 32 | 32,0 |
| No Arritmias PE1-PE9 | 114 | 11 | 9,6 | 97 | 27 | 27,8 |
| No Arritmias PE1-PE10 | 114 | 10 | 8,8 | 94 | 24 | 25,5 |

Tabla 8. Portadores sin arritmias en diez pruebas de esfuerzo (PE) consecutivas. N: sujetos disponibles para el análisis. n= sujetos sin arritmias en la prueba de esfuerzo.

En relación a la capacidad diagnóstica de una única PE, la presencia de AVC es muy específica (97.7%) de TVPC, pero muy poco sensible (28%). Sin embargo, la utilización de las AV como umbral diagnóstico, aún mejorando la Sensibilidad (y a costa de una menor Especificidad) no permitiría diagnosticar ni a la mitad de los sujetos con un genotipo TVPC (TABLA 9).

En el test basal, comparando la PE con dos umbrales diagnósticos diferentes, el Holter de 24 mostró una menor Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) (TABLA 9), con una precisión diagnóstica inferior.

| Test Basal | AV-PE (n=220) | AVC-PE (n=220) | Holter (n=166) |
|------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Sensibilidad (%) | 46.0 | 28.0 | 21.6 |
| Especificidad (%) | 85.7 | 98,6 | 84.4 |
| VPP (%) | 87,3 | 97,7 | 85.3 |
| VPN (%) | 42,5 | 39,0 | 20.5 |
| Precisión [S x (1-E)] | 0,586 | 0,504 | 0,360 |

Tabla 9. Comparación entre la prueba de esfuerzo (PE) y el Holter de 24 horas para la detección de portadores de una mutación relacionada con la TVPC (150 portadores, 70 controles). n: sujetos disponibles para el análisis

C. Evaluación Prospectiva de las Intervenciones Terapéuticas

1. Desfibrilador Automático Implantable

De acuerdo con el Grupo de Trabajo, se implantaron 40 DAI (22% de los portadores). 6 (15%) habían sido implantados antes del inicio del protocolo de tratamiento y seguimiento (Media de tiempo de implante antes de inicio de protocolo: $58,1 \pm 19,3$ meses). Durante el seguimiento (portadores x meses = 1571,7 meses, Media/Mediana de seguimiento: 39,3/37,4 meses por sujeto), se implantaron 34 DAI, con un tiempo medio desde el diagnóstico al implante de $12,2 \pm 8,5$ meses. Los motivos de implante fueron Presíncope (n=4, 10%), Síncope (n=20, 50%) y Arritmias Ventriculares Complejas (n=16, 40%), a pesar de tratamiento con betabloqueantes.

2. Eventos durante el seguimiento

2 sujetos fallecieron por causas no cardíacas durante el seguimiento (Leucemia - hombre de 23 años - y Tromboembolismo Pulmonar - mujer de 73 años -).

Tras 4 años de aplicación del protocolo de tratamiento y seguimiento, con una mediana de seguimiento de 37 meses, no hubo ninguna MS en el grupo de portadores vivos bajo tratamiento. 3 MS (2 no recuperadas - 2 hombres de 16 y 31 años - y 1 recuperada - mujer de 37 años -) ocurrieron en portadores que habían rechazado el análisis genético y el tratamiento (FIGURA 19). Posteriormente al evento se comprobó que eran positivos para la mutación RYR2 p.G357S.

En relación a los eventos, en el grupo de portadores vivos bajo el protocolo de tratamiento y seguimiento, se contabilizaron 5 eventos en 4 sujetos durante los 4 años de seguimiento. Hubo 3 descargas apropiadas de DAI (2 debido a TV polimórfica y 1 debido a FV (303 lpm). Se detectaron 2 episodios de TV no sostenida, sin descarga del DAI. Además, se contabilizó durante este tiempo una descarga inapropiada. Todas las descargas, apropiadas e inapropiadas, ocurrieron en sujetos que por motivos personales habían dejado de tomar betabloqueantes.

No se evidenció una mayor probabilidad de eventos en pacientes con DAI que en aquellos sin DAI (RR = 1.13 [IC: 0.36 - 3.60], p = 0.835).

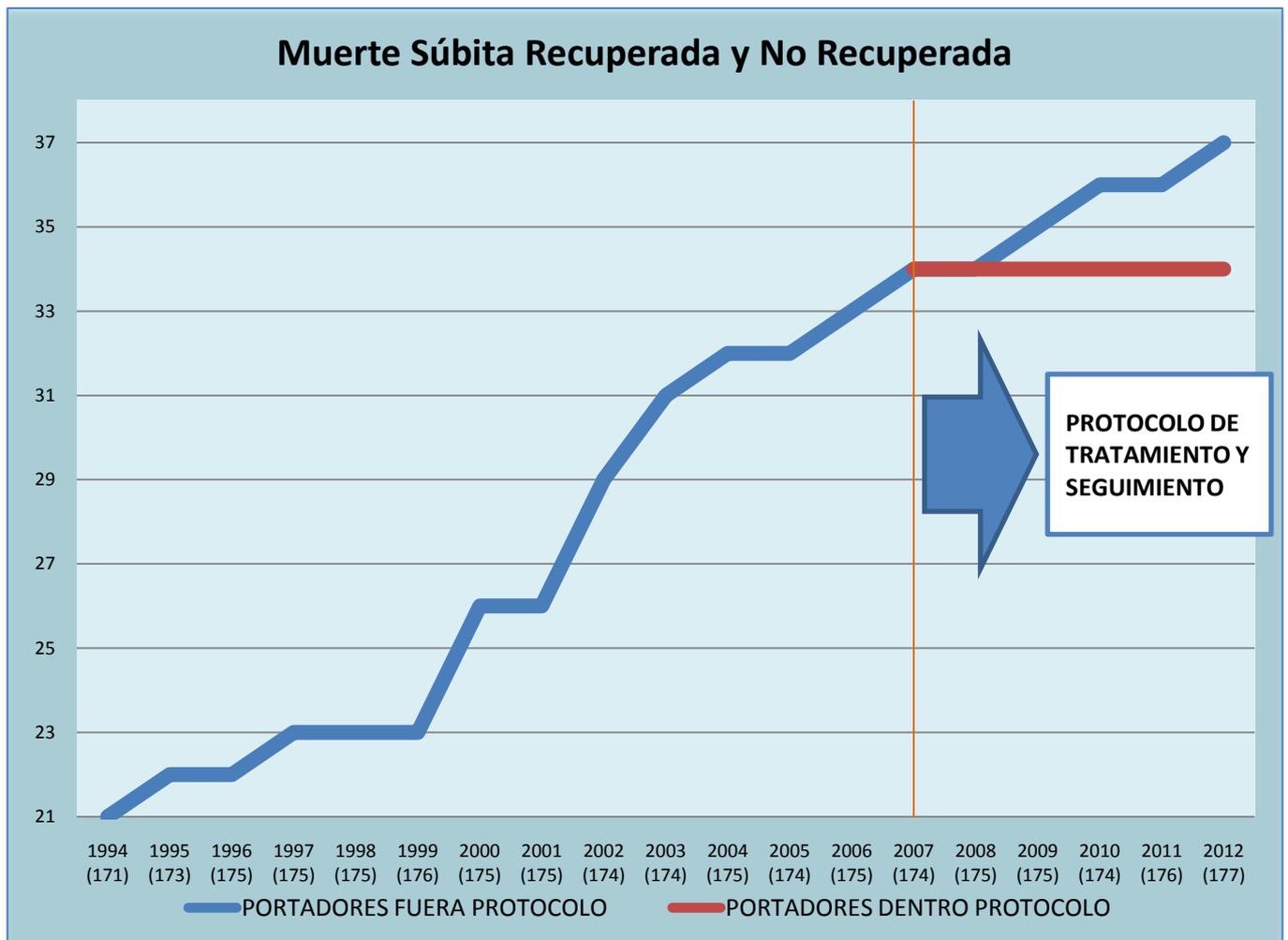


Figura 19. Gráfica que refleja la incidencia acumulada de fallecidos (eje vertical) por Muerte Súbita y episodios de Muerte Súbita recuperada (1 evento) en la familia objeto de estudio, en relación al año (eje horizontal). En azul los portadores fuera del protocolo, todos antes del inicio del protocolo, y aquellos que no se han identificado o han rechazado participar de él con posterioridad. En rojo los sujetos que siguieron el protocolo. No ocurrió ningún episodio de MS en este grupo. Entre paréntesis, número de sujetos conocidos en riesgo ese año.

| | |
|--|--------------|
| Sujetos con Síntomas o Eventos (%) | 12.4 (n=19) |
| Sujetos sin Síntomas o Eventos (%) | 87.6 (n=134) |
| Sujetos con MS | 0 |
| Sujetos con Descarga Apropriadada (%) | 2.0 (n=3) |
| Sujetos con Descarga Apropriadada con esfuerzo (%) | 1.3 (n=2) |
| Sujetos con Descarga Apropriadada sin esfuerzo (%) | 0.65 (n=1) |
| Sujetos con TVS/TVNS sin descarga (%) | 1.3 (n=2) |
| Sujetos con Síncopes (%) | 7.2 (n=11) |
| Sujetos sin Síncopes (%) | 92.8(n=142) |
| • Síncopes con esfuerzo | 3.9 (n=6) |
| • Síncopes sin esfuerzo | 1.9 (n=3) |
| • Síncopes con y sin esfuerzo | 0.65 (n=1) |
| • Síncope vasovagal | 0.65 (n=1) |
| Sujetos con Mareos (%) | 6.5 (n=10) |
| Sujetos sin Mareos (%) | 93.5(n=143) |
| • Mareos con esfuerzo | 2.6 (n=4) |
| • Mareos s sin esfuerzo | 1.9 (n=3) |
| • Mareos dudosamente relacionados con esfuerzo | 1.9 (n=3) |

*Tabla 10. Descripción de sujetos con eventos o síntomas durante el seguimiento.
n: sujetos disponibles para el análisis.*

3. Síntomas durante el seguimiento

Tras 4 años de seguimiento, se han documentado al menos un síncope en 11 sujetos (7.2%) y al menos un mareo en 10 sujetos (6.5%). Los síncope, y en menor medida los mareos presentaban un predominio de aparición en situaciones de estrés físico, sin significación estadística (TABLA 10).

El porcentaje de sujetos libre de eventos o síntomas tras 4 años de seguimiento es del 88% (FIGURA 20).

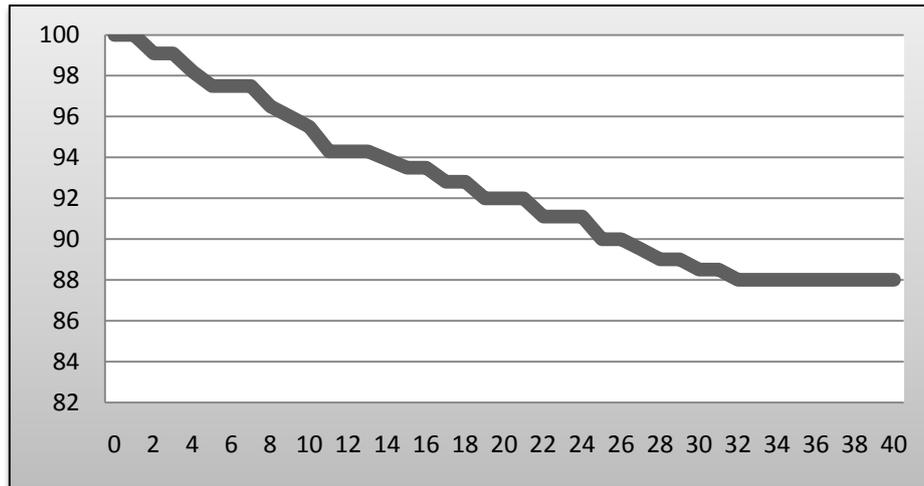


Figura 20. Sujetos libres de eventos o síntomas durante el seguimiento. En el eje vertical, el porcentaje de sujetos libre de eventos. En el eje horizontal se representan los meses de seguimiento

4. Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante

Se realizaron 1121 Pruebas de Esfuerzo en Tapiz Rodante, con una media/mediana de 6,5/7 por cada uno de los

150 portadores que realizaron alguna PE.

Porcentaje de la Frecuencia Cardíaca Máxima Teórica

La frecuencia cardíaca máxima teórica se establece mediante la fórmula: (%FCMT= 220 – edad). La media del porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica disminuyó significativamente desde el 84,7% (n=150 PE-1) a 74,3% (n=53 PE-10) $p < 0,001$, logrando el objetivo establecido por el protocolo de tratamiento y seguimiento (<80%) (TABLA 11, FIGURA 21).

A pesar del tratamiento betabloqueante y al aumento de peso durante el seguimiento (media de 5,9 Kg), la carga de esfuerzo estimada en equivalentes metabólicos de carga (METS) aumentó de forma estadísticamente significativa de 12,2 a 12,7 METS, $p=0.036$ (TABLA 11, FIGURA 21).

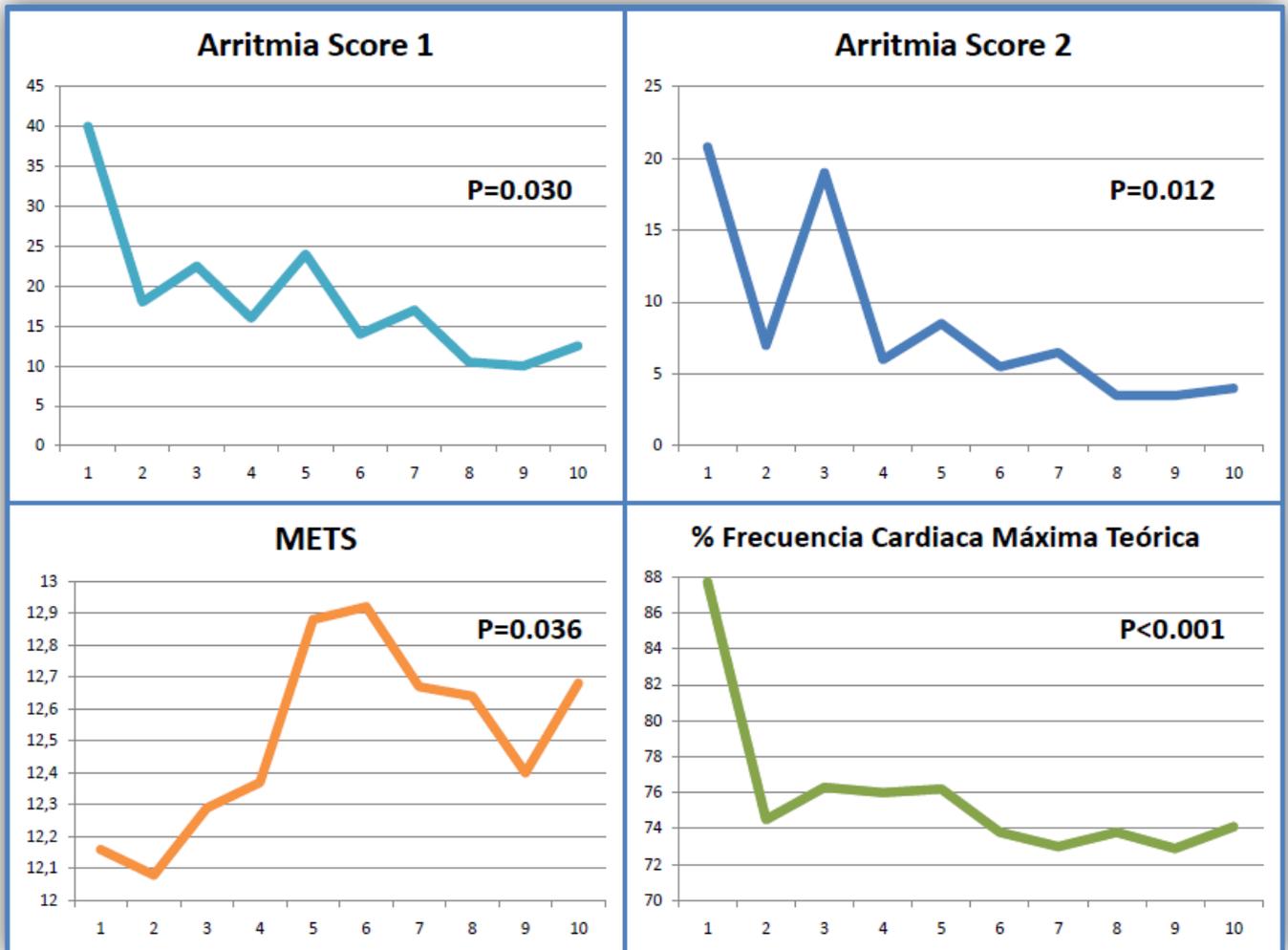


Figura 21. Representación gráfica de la evolución de la media de los distintos valores a lo largo de 10 Pruebas de Esfuerzo consecutiva en cada paciente (eje horizontal). En los paneles superiores se representa la evolución de los valores de Arritmia Score 1 y 2. En los paneles inferiores se representa la evolución de la carga máxima de esfuerzo realizada en cada PE, y además se representa el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica ($220 - \text{edad}$) alcanzado como máximo en cada PE. Onda P Obtenida con una T Student.

| | n | Test 1 | Test 2 | Test 3 | Test 4 | Test 5 | Test 6 | Test 7 | Test 8 | Test 9 | Test 10 | P* |
|---------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| % FCMT | | | | | | | | | | | | |
| PE 1 | 150 | 84,7 | | | | | | | | | | |
| PE 1-2 | 133 | 84,8 | 76,1 | | | | | | | | | <0,001 |
| PE 1-3 | 122 | 84,7 | 75,7 | 75,3 | | | | | | | | <0,001 |
| PE 1-4 | 116 | 84,8 | 75,6 | 75,3 | 75,8 | | | | | | | <0,001 |
| PE 1-5 | 111 | 85,3 | 76,1 | 76,0 | 76,6 | 75,4 | | | | | | <0,001 |
| PE 1-6 | 102 | 85,4 | 75,9 | 75,7 | 76,5 | 75,1 | 74,3 | | | | | <0,001 |
| PE 1-7 | 88 | 86,0 | 75,8 | 76,5 | 76,3 | 75,1 | 73,4 | 74,1 | | | | <0,001 |
| PE 1-8 | 76 | 86,7 | 74,8 | 76,7 | 76,2 | 75,5 | 73,9 | 73,7 | 73,4 | | | <0,001 |
| PE 1-9 | 65 | 87,2 | 74,4 | 77,1 | 76,5 | 76,3 | 74,0 | 73,5 | 73,6 | 73,1 | | <0,001 |
| PE 1-10 | 53 | 87,8 | 74,7 | 76,7 | 76,4 | 76,7 | 74,0 | 73,7 | 74,1 | 73,4 | 74,3 | <0,001 |
| METS | | | | | | | | | | | | |
| PE 1 | 145 | 12,4 | | | | | | | | | | |
| PE 1-2 | 127 | 11,8 | 11,7 | | | | | | | | | 0,647 |
| PE 1-3 | 116 | 11,8 | 11,8 | 12,1 | | | | | | | | 0,318 |
| PE 1-4 | 108 | 11,9 | 11,9 | 12,2 | 12,2 | | | | | | | 0,219 |
| PE 1-5 | 103 | 12,0 | 12,0 | 12,2 | 12,3 | 12,6 | | | | | | 0,022 |
| PE 1-6 | 93 | 12,0 | 11,9 | 12,2 | 12,3 | 12,6 | 12,7 | | | | | 0,001 |
| PE 1-7 | 80 | 12,1 | 12,0 | 12,3 | 12,3 | 12,7 | 12,7 | 12,7 | | | | 0,003 |
| PE 1-8 | 68 | 12,3 | 12,3 | 12,5 | 12,6 | 13,0 | 13,0 | 12,9 | 12,9 | | | 0,005 |
| PE 1-9 | 58 | 12,1 | 12,1 | 12,4 | 12,5 | 12,9 | 13,0 | 12,7 | 12,7 | 12,5 | | 0,008 |
| PE 1-10 | 47 | 12,2 | 12,1 | 12,3 | 12,4 | 12,9 | 12,9 | 12,7 | 12,7 | 12,4 | 12,7 | 0,036 |

Tabla 11. Evolución del porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica y la carga (METS) a lo largo de 10 pruebas de esfuerzo (PE) consecutivas. %FCMT: porcentaje de frecuencia cardíaca máxima teórica ($220 - \text{edad}$). METS: equivalentes metabólicos. *p obtenida mediante medidas repetidas de ANOVA. n: sujetos disponibles para el análisis.

Arritmia Score

A lo largo del seguimiento, y como resultado de la titulación de los betabloqueantes en función de los objetivos marcados por el protocolo de tratamiento y seguimiento, se evidenció un descenso estadísticamente significativos en el número y la severidad de las Arritmias Ventriculares, estimadas mediante la variación de los Arritmia Score 1 y 2 (TABLA 12, FIGURA 21), que evidenció un descenso de 43,4 a 13 puntos para el Arritmia Score 1 ($p=0.030$) y un descenso de 27,7 puntos a 3,7 para el Arritmia Score 2 ($p=0.012$).

Además se estimó el cambio en el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica a la que aparece el primer extrasístole ventricular (TABLA 15), con un descenso significativo desde el 68.3% al 63.1% de la primera a la segunda PE, y manteniendo un nivel similar en PE sucesivas.

| | n | Test 1 | Test 2 | Test 3 | Test 4 | Test 5 | Test 6 | Test 7 | Test 8 | Test 9 | Test 10 | P* | P** |
|-------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|-------|------|
| Arritmia SCORE 1 | | | | | | | | | | | | | |
| PE 1 | 150 | 43.4 | | | | | | | | | | | |
| PE 1-2 | 132 | 36.2 | 25.7 | | | | | | | | | 0,219 | 0,21 |
| PE 1-3 | 121 | 33.4 | 27.8 | 36.4 | | | | | | | | 0,645 | |
| PE 1-4 | 115 | 34.9 | 26.4 | 35.9 | 21.1 | | | | | | | 0,274 | |
| PE 1-5 | 110 | 33.1 | 24.5 | 27.8 | 21.7 | 21.7 | | | | | | 0,576 | |
| PE 1-6 | 101 | 31.9 | 25.3 | 22.2 | 18.1 | 22.3 | 11.6 | | | | | 0,118 | |
| PE 1-7 | 86 | 34.2 | 21.2 | 24.7 | 19.5 | 21.5 | 13.1 | 16.4 | | | | 0,144 | |
| PE 1-8 | 73 | 33.4 | 19.6 | 21.9 | 15.7 | 19.3 | 11.5 | 17.0 | 14.8 | | | 0,254 | |
| PE 1-9 | 62 | 36.0 | 19.0 | 23.6 | 16.5 | 21.9 | 12.3 | 17.4 | 11.7 | 9.2 | | 0,116 | |
| PE 1-10 | 51 | 40.1 | 18.0 | 22.8 | 15.7 | 23.9 | 13.4 | 16.7 | 10.0 | 9.1 | 13.0 | 0,116 | 0,03 |
| Arritmia SCORE 2 | | | | | | | | | | | | | |
| PE 1 | 150 | 27.7 | | | | | | | | | | | |
| PE 1-2 | 132 | 20.0 | 10.2 | | | | | | | | | 0,098 | 0,09 |
| PE 1-3 | 121 | 17.1 | 11.1 | 25.2 | | | | | | | | 0,251 | |
| PE 1-4 | 115 | 17.9 | 10.1 | 25.4 | 8.4 | | | | | | | 0,107 | |
| PE 1-5 | 110 | 17.1 | 9.3 | 21.5 | 8.6 | 8.0 | | | | | | 0,238 | |
| PE 1-6 | 101 | 15.9 | 9.7 | 13.7 | 6.5 | 8.2 | 4.1 | | | | | 0,239 | |
| PE 1-7 | 86 | 17.1 | 8.0 | 15.5 | 7.1 | 7.7 | 4.6 | 6.1 | | | | 0,215 | |
| PE 1-8 | 73 | 16.6 | 7.4 | 15.5 | 5.6 | 6.9 | 4.7 | 6.6 | 4.8 | | | 0,340 | |
| PE 1-9 | 62 | 18.3 | 7.4 | 17.3 | 5.9 | 7.9 | 5.0 | 6.9 | 3.8 | 3.0 | | 0,268 | |
| PE 1-10 | 51 | 20.6 | 6.9 | 18.8 | 5.9 | 8.8 | 5.6 | 6.5 | 3.1 | 3.1 | 3.7 | 0,288 | 0,01 |

Tabla 12. Evolución de los valores medios de Arritmia Score 1 y 2 a lo largo de 10 pruebas de esfuerzo (PE) consecutivas. *p obtenida mediante medidas repetidas de ANOVA. **p obtenida mediante test de muestras apareadas. n: sujetos disponibles para el análisis.

Si excluimos a los sujetos que no toman betabloqueantes (TABLA 13) o a los niños ≤ 8 años (TABLA 14), los resultados no varían de forma significativa (FIGURA 22).

| Arritmia SCORE 1 | n | P- 1 | P- 2 | P- 3 | P- 4 | P- 5 | P- 6 | P- 7 | P- 8 | P- 9 | P- 10 | P* |
|------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Prueba 1 | 120 | 40.3 | | | | | | | | | | |
| Pruebas 1-2 | 118 | 37.0 | 26.9 | | | | | | | | | 0,289 |
| Pruebas 1-3 | 109 | 33.2 | 28.9 | 36.8 | | | | | | | | 0,741 |
| Pruebas 1-4 | 103 | 34.9 | 27.4 | 36.3 | 22.9 | | | | | | | 0,456 |
| Pruebas 1-5 | 99 | 34.9 | 26.0 | 30.1 | 23.4 | 24.1 | | | | | | 0,678 |
| Pruebas 1-6 | 94 | 32.9 | 26.9 | 23.3 | 19.4 | 24.0 | 12.4 | | | | | 0,161 |
| Pruebas 1-7 | 81 | 34.8 | 22.1 | 25.6 | 20.6 | 22.9 | 13.9 | 17.1 | | | | 0,212 |
| Pruebas 1-8 | 68 | 34.0 | 20.6 | 22.6 | 16.8 | 20.7 | 12.3 | 17.8 | 15.1 | | | 0,354 |
| Pruebas 1-9 | 57 | 37.0 | 20.2 | 24.7 | 17.9 | 23.8 | 13.4 | 18.4 | 11.9 | 10.0 | | 0,180 |
| Pruebas 1-10 | 47 | 41.8 | 19.0 | 23.5 | 17.1 | 26.0 | 14.5 | 18.2 | 9.9 | 9.9 | 11.5 | 0,128 |

Tabla 13. Evolución de los valores medios de Arritmia Score 1 a lo largo de 10 pruebas de esfuerzo (P) consecutivas, excluyendo a los sujetos que no tomaron betabloqueantes. *p obtenida mediante medidas repetidas de ANOVA. n: sujetos disponibles para el análisis.

| Arritmia SCORE 1 | n | P- 1 | P- 2 | P- 3 | P- 4 | P- 5 | P- 6 | P- 7 | P- 8 | P- 9 | P- 10 | P* |
|------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Prueba 1 | 136 | 47.9 | | | | | | | | | | |
| Pruebas 1-2 | 122 | 39.1 | 26.5 | | | | | | | | | 0,170 |
| Pruebas 1-3 | 111 | 36.3 | 29.0 | 38.7 | | | | | | | | 0,602 |
| Pruebas 1-4 | 107 | 37.5 | 28.4 | 38.6 | 22.6 | | | | | | | 0,271 |
| Pruebas 1-5 | 103 | 35.4 | 26.1 | 29.7 | 23.1 | 23.2 | | | | | | 0,574 |
| Pruebas 1-6 | 94 | 34.2 | 27.2 | 23.9 | 19.4 | 24.0 | 12.5 | | | | | 0,116 |
| Pruebas 1-7 | 81 | 36.3 | 22.5 | 26.2 | 20.6 | 22.9 | 13.9 | 17.4 | | | | 0,143 |
| Pruebas 1-8 | 70 | 34.8 | 20.4 | 22.8 | 16.3 | 20.1 | 12.0 | 17.7 | 15.3 | | | 0,250 |
| Pruebas 1-9 | 60 | 37.2 | 19.7 | 24.4 | 16.9 | 22.7 | 12.7 | 18.0 | 11.9 | 9.5 | | 0,113 |
| Pruebas 1-10 | 50 | 40.9 | 18.4 | 23.2 | 15.9 | 24.4 | 13.7 | 17.0 | 10.0 | 9.3 | 13.3 | 0,113 |

Tabla 14. Evolución de los valores medios de Arritmia Score 1 a lo largo de 10 pruebas de esfuerzo (P) consecutivas, excluyendo a los sujetos menores de 9 años. *p obtenida mediante medidas repetidas de ANOVA. n: sujetos disponibles para el análisis.

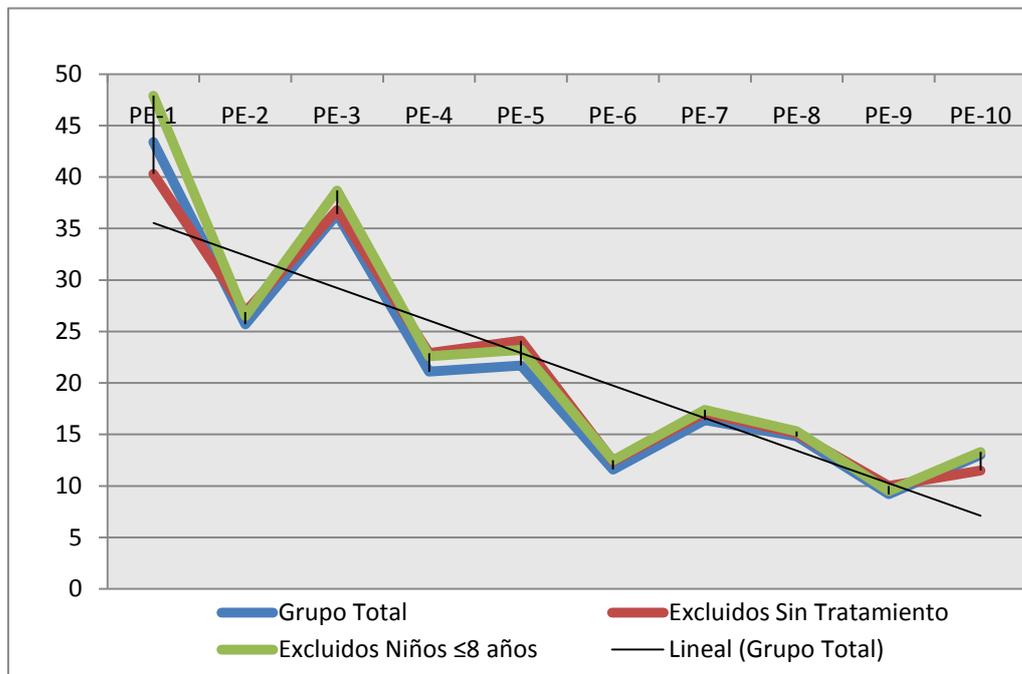


Figura 22. Representación gráfica de la evolución del Arritmia Score 1 a lo largo de 10 PE consecutivas, que demuestra la falta de diferencias significativas al retirar del análisis a los menores de 9 años o a los sujetos que no toman betabloqueante. Además se muestra la línea de tendencia.

| | n | P- 1 | P-2 | P-3 | P-4 | P-5 | P* | P** |
|-------------------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| % FCMT primer EV | | | | | | | | |
| Prueba 1 | 67 | 70,55 | | | | | | |
| Pruebas 1-2 | 40 | 68.25 | 63.05 | | | | 0,003 | 0,003 |
| Pruebas 1-3 | 29 | 68.31 | 61,62 | 62,21 | | | <0,001 | 0,002 |
| Pruebas 1-4 | 22 | 66,23 | 61,18 | 61,41 | 63,41 | | 0,104 | 0,348 |
| Pruebas 1-5 | 17 | 65,65 | 61,12 | 59,24 | 60,29 | 60,41 | 0,193 | 0,125 |

Tabla 15. Porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica (%FCMT) a la que aparece el primer extrasístole ventricular *p ANOVA de medidas repetidas. **p de tendencia lineal.

Seguridad

Durante las 1121 pruebas de esfuerzo en tapiz rodante realizadas no se presentaron eventos adversos significativos.

5. Holter

Se realizaron un total 750 Holter de 24 horas durante el seguimiento, con una media/mediana de 4.3/ Holter por sujeto.

La frecuencia cardíaca basal estimado por un Holter 24-horas fue significativamente menor en portadores vivos sin tratamiento en comparación con los controles (TABLA 16). No hubo diferencias dentro del grupo de portadores con respecto a tener síntomas previos al diagnóstico o ser un Cluster.

| FC promedio Holter basal | N | LPM (Media±DE) | P |
|-----------------------------------|-----|-------------------|-------|
| Controles | 32 | 76,3±10,2 | 0,011 |
| Portadores Vivos | 139 | 71±10,6 | |
| Clusters | 41 | 72.0±10.3 | 0,092 |
| No Clusters | 97 | 68.7±11.1 | |
| Síntomas previo al diagnóstico | 38 | 71.3±10.8 | 0,655 |
| No síntomas previo al diagnóstico | 131 | 72.2±10.7 | |

Tabla 16. Frecuencia Cardíaca (FC) promedio en Holter de 24 horas. Comparación entre portadores vivos y controles, y de ellos, entre Clusters y No Clusters, y aquellos que tuvieron síntomas antes del diagnóstico. P obtenida mediante la T de Student. N= sujetos disponibles para el análisis. LPM: Latidos por minuto (definido por su valor medio y su desviación estándar (DE)).

6. Betabloqueantes

15 sujetos (10%) se negaron a tomar betabloqueantes pero decidieron realizar el seguimiento. La media del Arritmia Score 1 de la última Prueba de Esfuerzo realizada en los sujetos que no tomaban betabloqueantes fue de 46,5 (n = 15), y en aquellos que sí los tomaban fue 17,3 (n = 135), p = 0,159.

En 1121 pruebas de esfuerzo, 194 se realizaron sin tratamiento, 549 con Bisoprolol, 242 con Propranolol, 47 con Metoprolol, 38 con Atenolol y 51 con otros betabloqueantes. 52 sujetos tomaron al menos 2 betabloqueantes diferentes en el seguimiento, y 8 tomaron 3 betabloqueantes distintos. De ellos, 43 sujetos tomaron Bisoprolol y Propranolol.

Teniendo en cuenta el peor valor de Arritmia Score (el más alto, con la dosis máxima tolerada de cada betabloqueante en aquellos sujetos que tomaron Bisoprolol y Propranolol, al tomar Propranolol los sujetos presentaban significativamente menos arritmias (cuantificadas mediante los Arritmia Scores 1 y 2) que con Bisoprolol.

| N=43 | Bisoprolol | Propranolol | p* |
|--|-------------------|--------------------|---------------|
| Dosis máxima/día (media±DE) | 7,38 (±3,20) | 113,67 (±64,22) | No aplicable |
| Dosis/Kg/día (media±DE) | 0,107 (±0,047) | 1,86 (±1,66) | No aplicable |
| Arritmia Score 1** | 64.73 | 29.43 | 0.0067 |
| Arritmia Score 2** | 52.40 | 12.28 | 0.0064 |

Tabla 17. Comparación del Propranolol con el Bisoprolol en los 43 sujetos que en algún momento tomaron ambos tratamientos. *Test de Rangos de Wilcoxon. ** Shapiro–Wilk test: p<0,001.

7. Otros tratamientos

No se realizaron simpatectomías. Un sujeto fue tratado con Flecainida por Fibrilación Auricular paroxística, y otro sujeto fue tratado con un Calcioantagonista por hipertensión.

D. Factores Pronósticos

Clusters

53 portadores vivos (29.6%) de la mutación RYR2 p.G357S fueron considerados Clusters, por ser padres, hermanos o hijos de fallecidos por MS. De hecho, la relación entre fallecidos es tal que entre los 36 fallecidos por MS, el 42% tenía una relación de parentesco en primer grado.

Un 39.6% de los Clusters son hombres, por un 46.0% en los No-Clusters ($p = 0.430$). La edad media de los Clusters es de 45.0 ± 19.0 años, y de 35.7 ± 20.9 en los No-Clusters ($p = 0.008$).

De los 40 DAI implantados, 16 (40%) lo fueron en Clusters. Un DAI fue implantado en el 30.8% de los Clusters, por un 20.9% de los No-Clusters ($p = 0.165$).

Todos los pacientes con eventos en el seguimiento eran Clusters. De hecho 2 eran hermanas. Ser Cluster supuso un aumento no significativo del riesgo de eventos o síntomas (RR: 2.84, 95% CI [0.75 - 10.81] $p = 0.125$). Entre aquellos portadores vivos que presentaron un evento o un síntoma, los Clusters presentaban eventos o síntomas más rápidamente (FIGURA 23. Mediana de supervivencia libre de eventos: Clusters 10 meses Vs No-Clusters: 19 meses, P (log-rank)=0.10).

Los Clusters presentaron más síntomas antes del diagnóstico y durante el seguimiento, fundamentalmente a costa de un mayor número de síncope (TABLA 18).

Un porcentaje significativamente mayor de sujetos Clusters que los No-Clusters presentaron AV durante el seguimiento (TABLA 19), así como una tendencia no significativa a presentar más AVC (TABLA 20). Esta diferencia resultó estar parcialmente atenuada por la edad (TABLA 21). Tras 10 PE consecutivas, los 8 sujetos sin AV eran No-Clusters.

Los valores de Arritmia Score eran mayores en los Clusters que en los No-Clusters, de forma estadísticamente significativa (TABLA 22). La reducción del Arritmia Score mediante el protocolo de tratamiento y seguimiento es mayor en los Clusters que en los No-Clusters (TABLA 22), hasta el punto que en la última PE realizada en cada paciente (con la dosis más optimizada hasta ese momento para ese paciente), la media del Arritmia Score en ambas poblaciones es similar (Clusters: 4.12, No-Clusters: 4.33. $p = 0.925$).

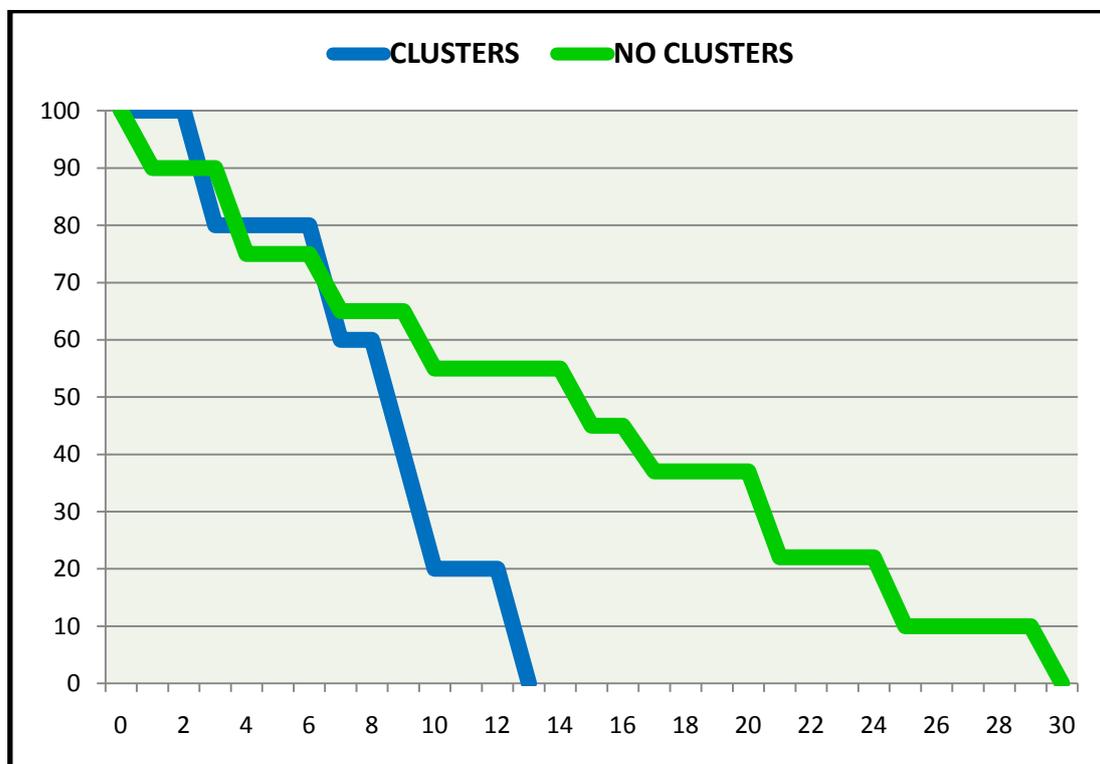


Figura 23. Supervivencia libre de síntomas o eventos entre los que han tenido algún síntoma o evento. Comparación entre Clusters y no Clusters. En el eje vertical, el porcentaje de sujetos. En el eje horizontal, los meses de seguimiento. Mediana de supervivencia libre de eventos: Clusters 10 meses Vs No-Clusters: 19 meses, P (log-rank)=0.10.

| | N* | No-Cluster | Cluster | p |
|-----------------------------|-----|------------|---------|--------------|
| Previa | | | | |
| Síntomas (%) | 174 | 20,5 | 38,5 | 0,013 |
| Mareos (%) | 170 | 9,2 | 11,8 | 0,616 |
| Síncopes (%) | 168 | 13,6 | 28,0 | 0,025 |
| Durante seguimiento | | | | |
| Síntomas (%) | 153 | 10,2 | 17,8 | 0,194 |
| Mareos (%) | 148 | 4,8 | 11,4 | 0,163** |
| Síncopes (%) | 149 | 6,7 | 9,1 | 0,732** |
| En cualquier momento | | | | |
| Síntomas (%) | 179 | 27,0 | 43,4 | 0,031 |
| Mareos (%) | 179 | 11,1 | 17,0 | 0,284 |
| Síncopes (%) | 179 | 18,3 | 30,2 | 0,077 |

Tabla 18. Síntomas antes y durante el seguimiento. Comparación entre Clusters y no Clusters. P calculada a través de una Ji-cuadrado. ** Test exacto de Fisher. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos.

| | N* | No-Cluster | Cluster | p |
|---|-----|------------|---------|-------|
| AV (%) | 150 | 63,9 | 81,4 | 0,036 |
| AVPE1 (%) | 150 | 42,6 | 54,8 | 0,179 |
| AVpe1 o pe2 (%) | 141 | 53,0 | 61,0 | 0,387 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 (%) | 134 | 63,9 | 78,4 | 0,109 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 (%) | 132 | 66,3 | 89,2 | 0,008 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 (%) | 130 | 70,2 | 91,7 | 0,010 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 o pe6 (%) | 127 | 73,6 | 94,4 | 0,009 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 o pe6 o pe 7(%) | 120 | 79,5 | 94,4 | 0,043 |

Tabla 19. Porcentaje de sujetos con arritmias ventriculares. Comparación entre Clusters y no Clusters. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos. AV: Arritmia Ventricular. PE: Prueba de Esfuerzo. Pe1ope2ope3...: Porcentaje en alguna de las pruebas mencionadas

| | N* | No-Cluster | Cluster | p |
|--|-----|------------|---------|-------|
| Alguna arritmia compleja (%) | 150 | 45,4 | 51,2 | 0,520 |
| A. Complejas PE1 (%) | 150 | 25,9 | 33,3 | 0,364 |
| Ac.pe1 o pe2 (%) | 136 | 36,1 | 41,0 | 0,590 |
| Ac.pe1 o pe2 o pe3 (%) | 126 | 41,3 | 52,9 | 0,243 |
| Ac.pe1 o pe2 o pe3 o pe4 (%) | 123 | 44,4 | 57,6 | 0,197 |
| Ac.pe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 (%) | 123 | 48,4 | 62,5 | 0,168 |
| Ac.pe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 o pe6 (%) | 118 | 51,7 | 64,5 | 0,219 |
| Ac.pe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 o pe6 o pe 7(%) | 108 | 57,0 | 72,4 | 0,144 |

Tabla 20. Porcentaje de sujetos con arritmias ventriculares complejas. Comparación entre Clusters y no Clusters. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos. AC: Arritmia Ventricular Compleja. PE: Prueba de Esfuerzo. Pe1ope2ope3...: Porcentaje en alguna de las pruebas mencionadas

| | N* | OR Cruda e intervalos de confianza al 95% | | | OR Ajustada por edad e intervalos de confianza al 95% | | |
|---|-----|---|----------------------|-------|---|----------------------|-------|
| | | No Cluster | Cluster | p | No Cluster | Cluster | p |
| AV (%) | 150 | 1 (ref.) | 2,47 (1,04-5,86) | 0,04 | 1 (ref.) | 1,96 (0,80-4,81) | 0,139 |
| AVPE1 (%) | 150 | 1 (ref.) | 1,63 (0,80-3,34) | 0,181 | 1 (ref.) | 1,28 (0,60-2,75) | 0,525 |
| AVpe1 o pe2 (%) | 141 | 1 (ref.) | 1,39 (0,66-2,91) | 0,388 | 1 (ref.) | 0,95 (0,42-2,13) | 0,899 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 (%) | 134 | 1 (ref.) | 2,05 (0,84-4,96) | 0,113 | 1 (ref.) | 1,43 (0,55-3,73) | 0,462 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 (%) | 132 | 1 (ref.) | 4,19 (1,37-12,86) | 0,012 | 1 (ref.) | 3,22 (0,98-10,61) | 0,054 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 (%) | 130 | 1 (ref.) | 4,67 (1,32-16,48) | 0,017 | 1 (ref.) | 3,05 (0,80-11,55) | 0,101 |
| AVpe1 o pe2 o pe3 o pe4 o pe5 o pe6 (%) | 127 | 1 (ref.) | 6,09 (1,36-27,30) | 0,018 | 1 (ref.) | 3,86 (0,80-18,66) | 0,093 |

Tabla 21. Odds Ratio (OR) del porcentaje de los sujetos con arritmias ventriculares, comparando Clusters y no Clusters. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos. AV: Arritmia Ventricular. PE: Prueba de Esfuerzo. Pe1ope2ope3...: Porcentaje en alguna de las pruebas mencionadas

| | Score 1 | | | | Score 2 | | |
|--------------------|---------|------------|---------|------|------------|---------|------|
| | N* | No-Cluster | Cluster | P* | No-Cluster | Cluster | P* |
| Prueba 1 | 150 | 37.1 | 59.7 | 0.28 | 24.6 | 35.8 | 0.55 |
| Prueba 2 | 133 | 24.2 | 28.5 | 0.71 | 10.2 | 9.9 | 0.96 |
| Prueba 3 | 122 | 41.6 | 20.7 | 0.42 | 31.3 | 7.4 | 0.34 |
| Prueba 4 | 116 | 17.3 | 31.0 | 0.30 | 6.9 | 12.1 | 0.41 |
| Prueba 5 | 110 | 21.6 | 22.1 | 0.97 | 8.1 | 8.0 | 0.99 |
| Media Pr. 1-2 | 132 | 25.2 | 45.0 | 0.09 | 11.8 | 23.2 | 0.11 |
| Media Pr. 1-3 | 121 | 31.7 | 34.8 | 0.83 | 18.8 | 14.9 | 0.72 |
| Media Pr. 1-4 | 115 | 27.7 | 34.6 | 0.62 | 15.8 | 14.5 | 0.90 |
| Prueba Pr. 1-5 | 110 | 23.1 | 33.0 | 0.41 | 12.7 | 13.6 | 0.91 |
| Diferencia Pe5-Pe1 | 110 | -4.2 | -30.6 | 0.15 | -5.4 | -18.8 | 0.21 |
| Diferencia Pe4-Pe1 | 116 | -11.3 | -20.0 | 0.56 | -7.9 | -13.8 | 0.50 |
| Diferencia Pe3-Pe1 | 122 | 14.3 | -28.8 | 0.04 | 17.2 | -17.7 | 0.09 |
| Diferencia Pe2-Pe1 | 132 | -2.1 | -31.5 | 0.12 | -3.2 | -26.1 | 0.08 |

Tabla 22. ARRITMIA SCORE 1. Comparación entre Clusters y no Clusters. * Prueba de la T de Student. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos.

La Estación del Año

Teniendo en cuenta la Estación en el momento de la muerte de los pacientes fallecidos súbitamente, se encontró un porcentaje significativamente mayor de MS en Primavera-Verano (Abril-Septiembre), 27 (75%), en comparación con las que ocurrieron en Otoño-Invierno (Octubre-Marzo), 9 (25%), $p = 0.008$.

La Edad

Se separaron por edad en grupos de 0-8, 9-29, 30-45 y > 45 años, los sujetos de mayor edad presentaron Scores de Arritmias medios mayores que los pacientes más jóvenes (TABLA 23), a pesar de realizar PE con menores cargas (TABLA 24). Sin embargo, la media del porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica y los Scores de Arritmias ajustados por edad son similares tras el inicio del tratamiento con betabloqueantes (TABLA 25).

| | N* | Score 1 | | | | | Score 2 | | | | |
|----------------------|-----|---------|------|-------|------|-------|---------|------|------|-------|-------|
| | | Edad | | | | p | Edad | | | | p |
| | | 0-8 | 9-29 | 30-44 | >=45 | | | 0-8 | 9-29 | 30-44 | |
| Prueba 1 | 147 | 0 | 8.8 | 60.6 | 68.1 | 0.046 | 0 | 3.7 | 46.8 | 36.3 | 0.151 |
| Prueba 2 | 131 | 0 | 15.4 | 29.6 | 33.9 | 0.383 | 0 | 4.8 | 12.1 | 13.2 | 0.313 |
| Prueba 3 | 120 | 0 | 23.5 | 36.1 | 58.1 | 0.527 | 0 | 12.1 | 27.5 | 42.9 | 0.580 |
| Prueba 4 | 116 | 0 | 9.0 | 22.5 | 37.8 | 0.175 | 0 | 2.9 | 8.4 | 16.5 | 0.182 |
| Prueba 5 | 110 | 0 | 10.8 | 24.3 | 37.6 | 0.325 | 0 | 4.5 | 7.8 | 14.8 | 0.372 |
| Media Pr. 1-2 | 130 | 0 | 12.1 | 35.8 | 51.7 | 0.020 | 0 | 4.2 | 18.3 | 25.5 | 0.041 |
| Media Pr. 1-3 | 119 | 0 | 16.1 | 33.1 | 58.5 | 0.046 | 0 | 6.9 | 18.4 | 33.8 | 0.128 |
| Media Pr. 1-4 | 115 | 0 | 14.6 | 29.6 | 54.6 | 0.041 | 0 | 6.0 | 15.7 | 30.2 | 0.112 |
| Media Pr. 1-5 | 110 | 0 | 8.6 | 28.5 | 50.3 | 0.013 | 0 | 2.9 | 14.1 | 27.3 | 0.047 |

*Tabla 23. Influencia de la edad en los arritmia scores en pruebas de esfuerzo consecutivas. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos.*

| | Carga máxima (METS) | | | | |
|-----------------------|---------------------|-------|-------|-------|--------|
| | N* | 0-20 | 21-40 | +40 | p |
| Prueba 1 | 142 | 12,14 | 12,98 | 11,69 | 0,714 |
| Prueba 2 | 131 | 12,80 | 11,92 | 10,46 | 0,002 |
| Prueba 3 | 120 | 13,06 | 12,55 | 10,89 | 0,004 |
| Prueba 4 | 114 | 13,18 | 12,85 | 11,02 | <0,001 |
| Prueba 5 | 110 | 13,02 | 13,21 | 11,48 | 0,003 |
| Media Pr. 1-2 | 125 | 12,71 | 12,43 | 10,46 | <0,001 |
| Media Pr. 1-3 | 114 | 12,74 | 12,56 | 10,66 | 0,001 |
| Media Pr. 1-4 | 108 | 12,80 | 12,65 | 11,07 | 0,001 |
| Prueba Pr. 1-5 | 103 | 13,03 | 12,77 | 11,20 | 0,001 |

Tabla 24. Influencia de la edad en la carga máxima (METS) en pruebas de esfuerzo consecutivas. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos.

| | N* | 0-20 | 21-40 | +40 | p |
|-----------------------|-----|------|-------|------|-------|
| Prueba 1 | 147 | 79,0 | 86,4 | 86,2 | 0,001 |
| Prueba 2 | 132 | 76,8 | 76,0 | 75,7 | 0,954 |
| Prueba 3 | 120 | 72,3 | 75,9 | 76,7 | 0,325 |
| Prueba 4 | 116 | 75,2 | 77,4 | 74,6 | 0,576 |
| Prueba 5 | 111 | 70,6 | 76,8 | 76,8 | 0,013 |
| Media Pr. 1-2 | 131 | 78,7 | 81,0 | 80,8 | 0,613 |
| Media Pr. 1-3 | 120 | 76,3 | 79,7 | 78,8 | 0,405 |
| Media Pr. 1-4 | 116 | 76,1 | 79,2 | 77,8 | 0,440 |
| Prueba Pr. 1-5 | 111 | 75,3 | 78,7 | 78,6 | 0,136 |

Tabla 25. Influencia de la edad en el porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica en pruebas de esfuerzo consecutivas. P calculada a través de ANOVA. *Número de sujetos con información disponible en la base de datos.

Niños

Los sujetos más jóvenes en los que se detectó alguna AV (edad de inicio de las AV en PE consecutivas) fueron un niño de 9 años y 7 meses y una niña de 9 años y 3 meses. Tanto antes como después, todos los niños tomaban betabloqueantes ajustados a peso. Ambos presentaron algunas PE normales previamente y en esta fecha se evidenció uno o varios EV durante el esfuerzo, y en PE posteriores en ambos se evidenciaron AVC.

En ningún caso se observaron arritmias en niños de 8 o menos años (de un total de 40 PE realizadas en esta población, con una distribución como se muestra en la TABLA 26. Tampoco se evidenciaron arritmias en esta población en Holter 24 horas. El menor que realizó una PE tenía 3.0 años, y el mayor, 8.0 años

| PE-1 | PE-2 | PE-3 | PE-4 | PE-5 | PE-6 | PE-7 | PE-8 | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 8 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 3 | 1 | = 40 |

Tabla 26. Número de niños que realizaron cada prueba de esfuerzo (PE), con ≤ 8 años.

DISCUSIÓN

La Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica es una enfermedad con unas connotaciones muy diferentes a otras enfermedades cardiacas, incluso entre las Canalopatías. La consecuencia principal que produce es la Muerte Súbita, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad[73]. Característicamente, el corazón es estructuralmente normal, y el electrocardiograma en reposo no muestra hallazgos relevantes[60]. El descubrimiento de la alteración del receptor cardiaco de la rianodina debido a una mutación genética como la causa de la enfermedad[68], y la accesibilidad de los estudios genéticos nos ha permitido detectar familiares de pacientes afectados en los que la enfermedad no se ha manifestado, por tanto asintomáticos.

Hoy en día se plantean muchos interrogantes en esta enfermedad, y no existen protocolos de actuación definidos cuando se detecta un caso de TVPC. Constituye todo un reto para los clínicos evitar nuevos fallecimientos en jóvenes del entorno familiar de un paciente con MS secundaria a TVPC.

El estudio de la familia objeto de estudio en esta tesis doctoral supone varios hitos en la evolución del conocimiento de la TVPC: es la serie de mayor número de sujetos, la serie de mayor número de fallecidos por MS y la única serie monogénica; es la única que ha aplicado un protocolo de tratamiento y seguimiento estandarizado y por tanto evaluable; además supone la aplicación práctica de la genética en el diagnóstico y el screening de familiares de afectados de una enfermedad en la que las pruebas diagnósticas son frecuentemente normales. (TABLA 27)

| | Año de Publicación | Sujetos Objeto de Estudio | | Seguimiento medio (años) | MS (n/%) |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|
| | | Pacientes | Familiares | | |
| Leenhardt y cols.[60] | 1995 | 20 | 1 | 7 | 2/10 |
| Swan y cols.[67] | 1999 | 14 | (en 2 familias) | 8 | 0 |
| Lahat y cols. [71] | 2001 | 13 | (7 familias) | 1,7 | 0 |
| Bauce y cols.[74] | 2002 | 43 | (8 familias) | 6,5 | 1/2 |
| Priori y cols.[73] | 2002 | 30 | 9 | 4 | |
| Sumitomo y cols.[75] | 2003 | 25 | 4 | 6,8 | 7/24 |
| Postma y cols.[78] | 2005 | 12 | 42 | 2 | 1/2 |
| Hayashi y cols.[79] | 2009 | 50 | 51 | 7,9 | 5/5 |
| Gran Familia de Gran Canaria | 2012 | 216 | 1 familia | Mediana: 3,1 | 36/17 |

Tabla 27. Publicaciones que muestran resultados de seguimiento de más de 10 sujetos con TVPC. MS: Muerte Súbita.

A. Hallazgos Principales

Los datos de rendimiento diagnóstico de la Prueba de Esfuerzo así como del Holter de 24 horas quedaron lejos de ser óptimos (TABLA 9). En base a nuestros resultados no es recomendable el uso de estas pruebas para descartar la TVPC, y debería reservarse a situaciones donde el test genético no estuviera disponible, y conociendo sus limitaciones. El hallazgo de AVC en la PE sí resultó ser muy específica de TVPC, aunque muy poco sensible. El Holter de 24 horas tiene un rendimiento diagnóstico bajo, y su utilidad es dudosa (TABLA 9).

Se ha demostrado que el análisis genético es de gran utilidad en el diagnóstico inicial de esta enfermedad. Los datos de rendimiento del test genético actualmente superan el 60% en presencia de un fenotipo sugestivo[92], y es de esperar que este porcentaje mejore en los próximos años.

Este estudio aporta evidencia sobre la recomendación[90] de realizar un screening genético en cascada una vez conocida una mutación causal relacionada con la TVPC.

El protocolo de tratamiento y seguimiento propuesto en este trabajo (basado en pruebas de esfuerzo seriadas y tratamiento con betabloqueantes titulando la dosis en función de dos objetivos en las PE: la ausencia de AV y no superar una frecuencia cardiaca mayor al 80% de la FCMT) disminuye a cero la mortalidad y disminuye muy significativamente los síntomas en relación a series publicadas en la literatura. Por esto, la aplicación del protocolo parece mejorar el pronóstico de los pacientes con TVPC, sintomáticos o no, y supone la base de una recomendación de aplicación generalizada en esta enfermedad.

Otro hallazgo que describe esta tesis doctoral es la evidencia de que el Propranolol es más eficaz que el Bisoprolol en la reducción de arritmias, y dado que las arritmias en la PE se relacionan con un peor pronóstico [81], dicho hallazgo sustentaría una recomendación de uso del Propranolol como tratamiento de elección en esta enfermedad, a falta de estudios aleatorizados y prospectivos que aumenten la evidencia en este campo.

Por último, se aportan datos que sustentan la agrupación de los eventos y las peores arritmias en la prueba de esfuerzo en ciertos núcleos familiares, que hemos denominado Clusters, que supone un elemento de mal pronóstico, y que sugiere la participación de más elementos de transmisión genética, adicionales a la mutación RYR p.G357S. Igualmente se aportan datos sobre la mayor frecuencia de MS en Primavera-Verano.

B. Consideraciones Metodológicas

La población objeto de estudio fueron los familiares, portadores o no, que aceptaron realizarse un estudio genético y, posteriormente, realizarse los test, tomar el tratamiento y realizar un seguimiento. Los datos retrospectivos sobre los fallecidos

se obtuvieron cruzando las informaciones de varias fuentes (relatos de personas mayores, documentos y registros parroquiales, periódicos, etc.)[131], pero no son el resultado de un registro sistemático, por lo que, aunque optimizados en lo posible, pueden no ser exactos.

El grupo control lo formaron familiares negativos para la mutación, de forma voluntaria. Es posible que la participación en la realización de test basales pudiera estar sesgada por una mayor tendencia a participar en ella por parte de aquellos familiares que habían presentado síntomas con anterioridad, sobre todo, aquellos con algún síncope previo. Esto podría afectar al estudio retrospectivo de las características de los diferentes grupos, y puede justificar la ausencia de diferencias en varios parámetros clínicos retrospectivos.

El grupo control no realizó seguimiento prospectivo.

El protocolo clínico que se adoptó tiene su base en la evidencia clínica sólida publicada en esta enfermedad, y al menos por 5 años no se ha modificado. Este elemento es muy importante, pues aumenta la validez externa de las conclusiones derivadas de la aplicación de este protocolo.

La prueba de esfuerzo se realizó con el protocolo de Bruce estándar. Los Holter (registros electrocardiográficos continuos) se realizaron siempre, según protocolo, durante 24 horas. Estudios previos mantenían estos registros un mayor número de días seguidos[60], y esto pudo influir en los resultados, sobre todo, en la baja sensibilidad obtenida (TABLA 9).

La recogida del tipo de betabloqueante y dosis en cada una de las 1121 PE realizadas, así como la cuantificación prueba a prueba de cada una de las arritmias obtenidas, supone un elemento de robustez metodológica muy importante de este estudio, que ha permite la obtención de cierto tipo de información no disponible hasta este momento.

La creación de un Arritmia Score cuantitativo obedece a la impresión de los autores de este estudio de que el AS cualitativo propuesto por Van der Werf y

cols.[119] no permite constatar adecuadamente los cambios en las arritmias, dada la heterogeneidad de la presentación de las mismas, y que no tiene en cuenta la cantidad, que en opinión de los autores no es baladí. La creación de 2 Scores diferentes obedece a la intención de estudiar la importancia de los EV. El AS-1 da más importancia a la extrasistolia ventricular aislada, y sin embargo en el AS-2 los latidos ventriculares ectópicos aislados no tienen un peso significativo.

La definición de resultados no es idéntica a estudios previos[79]. Como diferencia fundamental, no hemos considerado el síncope como evento, y lo hemos cuantificado aparte. Además, sí hemos considerado la descarga apropiada como evento cardiaco, así como las TV y FV sin descargas que pudieran ser detectadas en los sujetos con DAI.

El análisis estadístico y los test estadísticos se eligieron y llevaron a cabo utilizando una metodología estandarizada de tratamiento de variables, y se aplicaron los test según el uso habitual en la literatura médica.

C. Características Basales de los Sujetos Objeto de Estudio

De los 36 pacientes fallecidos, 34 habían presentado MS antes del descubrimiento de la mutación y la aplicación del protocolo de tratamiento y seguimiento, por lo que ninguno estaba tomando betabloqueantes.

2 sujetos (16 y 33 años) murieron durante el periodo de seguimiento. Además, un sujeto (37 años) presentó una MS recuperada. Todos pertenecían a familias que se habían negado a ser estudiadas, y por lo tanto tampoco estaban tomando el tratamiento. No sabemos qué habría ocurrido si hubieran iniciado el tratamiento, ni el resultado de las pruebas de esfuerzo de estos dos pacientes, pero el hecho de ser los

únicos episodios de MS tras el inicio del protocolo pone de manifiesto la utilidad y eficacia del mismo, y la importancia de un estudio familiar lo más completo posible.

En la actualidad existen en esta familia al menos 50 personas pendientes de genotipar con alta sospecha de ser portadores de la mutación RYR p. G357S (por ser familiares directos de portadores o fallecidos por MS) entre ellos algunos menores de edad. La mayoría rechazan hacerse el estudio por encontrarse asintomáticos, sin asumir las características particulares de esta enfermedad. La situación de los menores de edad es objeto de un debate legal, ya que las primeras publicaciones en este tipo de mutaciones genéticas incluyen a pocos pacientes. Es nuestra opinión que se debería promover un nuevo marco regulatorio en torno a esta enfermedad y similares, donde puede acontecer la MS sin alcanzarse la mayoría de edad, que prime la seguridad de los menores en situaciones de discrepancia con sus tutores legales.

De los 36 fallecidos un dato importante es que el 42% tenían hermanos fallecidos. Los Clusters podrían tener un mayor riesgo de MS, quizás en relación con alteraciones genéticas adicionales aún no descritas.

La edad media del fallecimiento (18 años) es concordante con lo publicado previamente por otras series. El 69% de las MS ocurrieron en hombres, lo que supone la evidencia de algo apuntado en estudios previos[73], y es que el sexo masculino supone un marcador de mal pronóstico. El hecho de que los fallecimientos ocurran en un rango de edad muy determinado (5-42 años), creemos que se corresponde con el mayor grado de actividad adrenérgica a estas edades. Lo mismo ocurre con la estación de fallecimiento (75% primavera-verano), lo que coincide con épocas de mayor actividad física en general. Y es que la gran mayoría de las muertes ocurrieron durante un esfuerzo o una emoción.

El 73% de los fallecidos había presentado al menos un episodio sincopal previo al fallecimiento, lo que nos da una idea de la importancia de la aparición de este síntoma en los portadores vivos, en consonancia con lo publicado en estudios previos[79].

Sólo un 25.9% de nuestra población de portadores vivos había presentado síntomas en el momento del diagnóstico, con una edad media de aparición de los síncope más tardía que el grupo MS.

Estudiando las características de los grupos, llama la atención la similitud entre el grupo control y el grupo de portadores vivos. Es importante, pues pudiera sugerir que la población con genotipo TVPC y fenotipo negativo (aunque en este grupo un >25% de los sujetos habían presentado síntomas y un 46% y un 28% presentaron AV y AVC en las pruebas basales, respectivamente) no debieran ser considerados como TVPC. No es la opinión de los autores, sobre todo porque un manejo basado en la genética, como se ha realizado en este estudio mediante el screening y el protocolo descrito ha demostrado resultados óptimos.

Atribuimos, al menos en parte, a la falta de diferencias a un sesgo de selección, pues creemos que los miembros de la familia que accedieron a ser grupo control no eran totalmente representativos de todos los familiares negativos, y que probablemente aquellos que ya habían presentado algún tipo de síntoma estuvieran más dispuestos a realizarse el estudio completo, aunque sólo fuera por precaución. Otra hipótesis, es que el grupo de familiares no tuviera características similares a la población general, y otros elementos no objetivados (por ejemplo, mutaciones genéticas no descritas) influyeran en los datos obtenidos, suponiendo un sesgo.

Algunos autores han mostrado el papel del calcio en la regulación adrenérgica de la frecuencia cardíaca¹². Así mismo, se ha descrito una menor frecuencia cardíaca en electrocardiogramas basales de sujetos con TVPC en relación a controles[78]. Se ha comparado la frecuencia cardíaca basal en ECG, y la mínima, promedio y máxima durante el Holter basal de 24 horas entre los portadores vivos y los controles, siendo significativamente menor en los portadores, lo que aumenta la evidencia del efecto bradicardizante de las mutaciones RYR2. En relación a subgrupos Cluster y los No-Cluster, se ha constatado la existencia de una frecuencia cardíaca media significativamente menor en el grupo de Clusters, lo que podría indicar una localización en la regulación adrenérgica de la potencial 2ª mutación en esta familia.

D. Diagnóstico de TVPC

La prueba de esfuerzo se considera el test diagnóstico más importante y recomendado[82] para la TVPC. Es usado en el 82% de los grandes centros de referencia europeos como estudio diagnóstico inicial para familiares asintomático[135], pero no es reproducible y en ocasiones es normal[79]. A pesar de ello el diagnóstico de la TVPC se basa en la presencia de arritmias ventriculares reproducibles en esfuerzo o con infusión de catecolaminas[82]. En las series publicadas hay varios casos de sujetos con pruebas de esfuerzo normales que presentaron eventos cardíacos[78], [81]. Los resultados de pruebas de esfuerzo durante el seguimiento se asociaron con eventos cardíacos futuros[81], con el 46% Vs 13% ($p=0,14$) de eventos en aquellos con test positivo en relación a aquellos con test negativo. La no significación es debida a insuficiente potencia por muestra insuficiente.

Nuestros datos sugieren que utilizar de umbral diagnóstico las AV sería la más rentable, aunque queda lejos de ser un resultado óptimo para el diagnóstico y mucho menos para descartar la TVPC dada la sensibilidad del 46%. Sí parece de más utilidad la presencia de AVC como elemento diagnóstico muy específico: 97,7%, aunque su sensibilidad es <30%. La TVPC en nuestra serie se comporta como una enfermedad con manifestaciones poco reproducibles, y probablemente la aparición de arritmias en la prueba de esfuerzo dependerá del tono adrenérgico del paciente en ese momento.

Estudiando las PE sucesivas, y a pesar de tratamiento betabloqueante, los porcentajes iniciales (46% para AV y 28% para AVC) de positivos en las pruebas basales van aumentando hasta un 92% para AV y 76% para AVC. Por tanto, y dependiendo de cuál sea el umbral diagnóstico que se tome, más de 3 cuartos de los genotipados positivos presentan además un fenotipo positivo, según umbral definido por estudios previos[79], en algún momento del seguimiento, un 92% si se tiene en cuenta todas las AV como umbral diagnóstico. Por tanto, la reproducibilidad es baja, y la fiabilidad diagnóstica de una única prueba de esfuerzo, también. Parece por tanto que, con el tiempo, la gran mayoría de los genotipos TVPC manifestarán un fenotipo TVPC en

algún momento. Parece razonable, cara a la definición de la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica, considerar como enfermos/afectos/probandos (según estudio y terminología) a aquellos sujetos con fenotipo TVPC y también a los que presentan un genotipo TVPC (con una mutación patogénica, definida por un estudio funcional o por cosegregación suficientemente solvente para demostrar causalidad). Este elemento podría ser específico de esta única mutación objeto de estudio, y debe ser confirmado con nuevas series de otros grupos.

El Holter de 24 horas tiene un rendimiento diagnóstico bajo (TABLA 9), y su utilidad es dudosa. No se ha evaluado la utilidad de monitorización de ECG de mayor duración.

Este estudio pone de manifiesto el valor que el análisis genético puede aportar al diagnóstico inicial de esta enfermedad. Los datos de rendimiento del test genético actualmente superan el 60% en presencia de un fenotipo sugestivo[92], y es de esperar que este porcentaje mejore en los próximos años en la medida en que se abaraten los costes.

E. Evaluación Prospectiva de las Intervenciones Terapéuticas

1. Desfibrilador Automático Implantable

Aunque los betabloqueantes juegan un papel central en el tratamiento de la TVPC, la protección que proporcionan no es completa, con una incidencia de MS hasta en el 11% de los pacientes que tomaban betabloqueantes[79], tras 8 años de

seguimiento. Se hace necesario por lo tanto encontrar marcadores clínicos que permitan detectar qué sujetos portadores de una mutación relacionada con la TVPC presentan un mayor riesgo de eventos a pesar del correcto tratamiento con betabloqueantes.

Las guías clínicas recomiendan el implante de un DAI a supervivientes de MS con TVPC, y a pacientes con TVPC y síncope o TV sostenida documentada a pesar de tratamiento betabloqueante[85].

Siguiendo el protocolo de tratamiento y seguimiento, y tras acuerdo del grupo de trabajo de expertos locales, se implantaron en el seguimiento 40 DAI (22%), cifra que se aproxima al 27% del estudio de Hayashi y cols.[79]. Los motivos de implante fueron Presíncope (n=4, 10%), Síncope (n=20, 50%) y Arritmias Ventriculares Complejas (n=16, 40%), a pesar de tratamiento con betabloqueantes.

Durante el seguimiento hubo 3 descargas apropiadas de DAI (2 debido a TV polimórfica y 1 debido a FV). Las descargas fueron todas eficaces y no fue necesario más que una terapia en cada caso, en contraste con lo publicado en algunos artículos a propósito de la posible ineficacia del DAI para el tratamiento de arritmias malignas[86]. Estos supone una incidencia significativamente menor que el 25% publicado, aunque en este estudio el seguimiento medio de pacientes con DAI fue de 3.9 años[79], por 40 meses en nuestro estudio. Además, se detectaron 2 episodios de TV no sostenida, sin descarga del DAI. Por otra parte, 1 episodio de descarga inapropiada tuvo lugar durante el seguimiento (1572 meses x portador), lo que supone una incidencia notablemente menor a lo publicado (36% tras 3.9 años de media de seguimiento), y es importante dado el posible efecto deletéreo y proarrítmico publicado en el contexto de descargas inapropiadas[87], [88]. Todos estos episodios ocurrieron en Clusters.

Un periodo de seguimiento mayor probablemente aporte respuestas a la duda razonable de si las indicaciones seguidas para el implante de DAI son las adecuadas, o si los criterios utilizados para la indicación no son adecuados. En cualquier caso hará falta un estudio en profundidad de este subgrupo, con un mayor seguimiento para extraer conclusiones de valor a este respecto.

2. Eventos durante el seguimiento

El protocolo de tratamiento y seguimiento permitió reducir a 0 la incidencia de MS. La incidencia de eventos cardiacos, 6 en 5 sujetos (3.3% de los que realizaron alguna prueba de esfuerzo, 2.8% de los portadores vivos), es muy inferior a la de estudios previos[73], [79] (11% de MS y 27% de eventos cardiacos a 8 años, con betabloqueantes). Atribuimos esta diferencia en parte a un posible perfil de menor riesgo en nuestra población (menos síntomas y menos AVC), pero dado que aún en estos subgrupos repetidamente se ha objetivado una tasa significativa de eventos cardiacos y MS[73], [79], [81], consideramos la causa principal de esta diferencia a la eficacia del protocolo de tratamiento y seguimiento. En nuestra opinión, la optimización del tratamiento betabloqueante mediante los parámetros descritos ha reducido drásticamente los eventos fatales o casi fatales en esta familia. De hecho, tras 4 años de aplicación del protocolo no ha ocurrido ninguna MS, y sin embargo sí se han producido en ese tiempo 3 MS (1 recuperada) en sujetos que rechazaron estudiarse. En esta familia, la adherencia al protocolo supuso un factor de buen pronóstico.

3. Síntomas durante el seguimiento

La incidencia de síntomas en este estudio, 12.4% (7.2% de síncope), es muy inferior a la publicada en estudios previos[73], [79] (25% con betabloqueantes, 58% sin tratamiento, tras 8 años). Atribuimos esta diferencia en parte a la mayor proporción de sujetos asintomáticos al inicio, pero sobre todo a la eficacia del protocolo de tratamiento y seguimiento.

4. Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante

La prueba de esfuerzo constituye el test diagnóstico más importante en la TVPC[82]. Sin embargo, se ha sugerido su utilidad a la hora de monitorizar el efecto de los betabloqueantes[60], [79], [80], y ha demostrado valor pronóstico[81].

Nuestro estudio se ha servido de la monitorización de pruebas de esfuerzo seriadas para estudiar esta población, y se ha demostrado que la aplicación del protocolo consigue una disminución significativa de las arritmias, cuantificadas mediante los Arritmia Score 1 y 2, y del porcentaje de la FCMT a lo largo de 10 PE consecutivas, sin que esto implique una disminución de la capacidad de esfuerzo ni de la clase funcional. De hecho, la capacidad de esfuerzo estimada por METS aumentó (12.4 Vs 12,7 METS, $P=0,036$). Este hecho tiene una enorme importancia, ya que un argumento utilizado por los portadores para no tomar o abandonar el tratamiento betabloqueante es el deterioro de su grado funcional y de su capacidad de ejercicio, lo que a la vista de los datos obtenidos no es correcto. En consonancia con estos resultados, un estudio había previamente objetivado una disminución de las arritmias y el retraso del momento de la aparición de las arritmias (que tras el inicio de los betabloqueantes aparecen a frecuencias cardiacas más altas) con el uso de betabloqueantes, en 2 PE consecutivas[80], aunque no hay datos de seguimiento ni de otros parámetros publicados hasta este momento.

Para la evaluación de las arritmias ventriculares en la prueba de esfuerzo hemos elaborado dos scores. Ambos nos han permitido cuantificar diferentes parámetros en el estudio. No hemos apreciado diferencias sustanciales entre ellos. Quizás las magnitudes de cambio sean más acusadas usando el AS-2 (que da valor a arritmias más específicas); sin embargo, hemos encontrado más útil, sobre todo en la cuantificación de arritmias a largo plazo (donde los scores, por efecto del protocolo de tratamiento y seguimiento, son bajos) el AS-1. La comparación entre los distintos AS no era un objetivo de este trabajo, y no se ha planteado como tal una comparación formal.

Estudios previos han demostrado que un test basal con arritmias ventriculares predice un mal pronóstico en relación a un test basal con pocas o nulas arritmias[81], a

pesar de tratamiento betabloqueante (que a su vez mejora el pronóstico de forma independiente en esta población). Además, no se puede afirmar categóricamente con los datos de este estudio que un peor Score de Arritmias en pruebas de esfuerzo sucesivas implique un peor pronóstico. Sin embargo, parece razonable pensar que así sea, pues múltiples elementos en la literatura y en este estudio son congruentes con esta hipótesis.

Durante las 1121 pruebas de esfuerzo en tapiz rodante realizadas no se presentaron eventos adversos significativos, por lo que la PE puede considerarse un procedimiento seguro en la TVPC.

5. Holter

No se ha establecido la utilidad del Holter de 24 horas en el seguimiento de pacientes con TVPC. Tras la realización de más de 700 Holter de 24 horas, y dada su baja precisión diagnóstica, se constató que la utilidad del Holter de 24 horas para modificar actitudes terapéuticas o aportar valor añadido al manejo de la TVPC es marginal, quedando exclusivamente reservado (y teniendo en cuenta sus grandes limitaciones) a sujetos que no puedan realizar pruebas de esfuerzo.

6. Betabloqueantes

El tratamiento betabloqueante reduce el porcentaje de pacientes con MS recuperada o no a los 8 años del 44% al 11%[79]. Además, tras 8 años, el 77% de los sujetos con tratamiento betabloqueante no experimentaron ningún síntoma o evento[79].

Varios estudios previos sugieren que el tratamiento con betabloqueantes mejora el pronóstico de los portadores de mutaciones relacionadas con la TVPC, aunque sin poder precisarse qué betabloqueante es el mejor, desde cuándo y hasta qué edad se deben administrar, ni a qué portadores el tratamiento farmacológico no les va a proteger y es necesario implantar un DAI[79], [80].

El tratamiento betabloqueante ha demostrado disminuir las arritmias[80] y los eventos clínicos[79] tanto en enfermos como en familiares de TVPC[136]. Este efecto es corroborado en nuestro estudio observándose una disminución significativa de las arritmias ventriculares y del porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica en las pruebas seriadas, según el protocolo establecido. Aunque en nuestro estudio no podemos estimar la tasa de mejoría en lo que a eventos se refiere, si podemos decir que el tratamiento betabloqueante titulado según el protocolo ha conseguido detener el goteo de MS en esta familia (FIGURA 19).

Se ha sugerido que algunos betabloqueantes como el Nadolol pueden tener mayor efectividad en esta enfermedad[79]. En nuestra serie la utilización de betabloqueantes no se ha aleatorizado, iniciando el tratamiento en todos los portadores en función de las preferencias del cardiólogo responsable, con uso inicial importante del Bisoprolol en base a la gran experiencia en su uso y la comodidad de la posología en una dosis diaria. Sin embargo, la persistencia de arritmias complejas en la prueba de esfuerzo, o no conseguir disminuir la frecuencia cardiaca por debajo del 80% de la FCMT, a pesar de haber alcanzado la dosis máxima tolerada, obligó a cambiar el Bisoprolol por Propranolol en un significativo número de sujetos. Con este fármaco hemos obtenido mejores (menores) Scores de Arritmias Ventriculares a la dosis máxima tolerada. En el grupo de los sujetos a los que se les pautó en algún momento ambos betabloqueantes (n=43), se produjo una reducción significativa de las arritmias cuantificadas por AS-1 (reducción a menos de la mitad) y AS-2 (reducción a menos de un cuarto). Además, en nuestra experiencia el Propranolol es un fármaco mejor tolerado, y dada su mayor efectividad, en nuestra opinión el Propranolol debe ser el Betabloqueante de elección en la TVPC.

Una menor cantidad de arritmias ventriculares se relaciona con un mejor pronóstico en la TVPC en sujetos sintomáticos y asintomáticos[81]. Su disminución en pruebas de esfuerzo sucesivas no se ha relacionado hasta la fecha con un mejor pronóstico, y es difícil que en el futuro se realice un estudio comparativo de esas características. Dados los datos disponibles en la literatura[82], creemos razonable recomendar la titulación de betabloqueantes explicada en el protocolo en todos los portadores de una mutación relacionada con la TVPC, así como a todos los sujetos afectados de TVPC (fenotipo TVPC), pues parece que constituye una buena guía de monitorización de la adecuada dosificación de betabloqueantes.

7. Otros Tratamientos

El uso de otros tratamientos es casi nulo, y su indicación no se realizó como tratamiento de segunda línea de la TVPC. La falta de evidencia en la literatura al inicio del estudio sobre los Calcioantagonistas y Flecaínida, a pesar de que posteriormente se han publicado prometedores pero no contrastados beneficios (Flecaínida)[119], y a la espera de estudios randomizados[114], son las razones de la muy escasa prescripción de estos fármacos durante el seguimiento.

F. Factores Pronósticos

Si la detección de una mutación en el gen de rianodina implica asegurar que el portador vaya a desarrollar la enfermedad (definida como fenotipo TVPC) no está claro a día de hoy, pero es labor del clínico encontrar datos que sugieran un peor pronóstico de una enfermedad que da pocas pistas sobre su gravedad. Parece que, ante un fenotipo TVPC, la presencia de un genotipo positivo se asocia a un peor pronóstico[73]. Por otra parte no se han detectado hasta el momento actual mutaciones de mejor y peor pronóstico, aunque se ha sugerido que las mutaciones en el dominio C-terminal

tengan peor pronósticos que las del N-terminal[93], aunque esto deberá ser confirmado posteriormente.

En relación al estudio retrospectivo, los hallazgos obtenidos son congruentes con la literatura. El alto número de fallecidos estudiados, el mayor de las series publicadas, ha permitido refrendar el sexo masculino como riesgo significativo de MS en esta población (casi el 70% son varones), pues hasta este momento sólo se había publicado el sexo masculino como fuerte predictor de síncope[73]. Igualmente, el grupo de MS resultó haber presentado una mayor y más precoz frecuencia de síntomas, sobre todo síncope, que en las poblaciones de comparación, en concordancia con lo publicado previamente[79].

Cluster

Se ha demostrado una mayor probabilidad de MS en familiares de sujetos jóvenes que han fallecido súbitamente[7]. El estudio de los denominados Clusters surge de la observación de la agrupación de eventos y arritmias en algunas ramas de la familia.

En este estudio todos los eventos cardíacos fueron en Clusters, que presentaron más síntomas antes y después del seguimiento (de entre los sujetos sintomáticos, los Clusters presentaban síntomas más rápidamente), una mayor tasa de implante de DAI (no significativa), más y peores arritmias en las pruebas basales, pero similares tras la aplicación continuada del protocolo y seguimiento, y por tanto un mayor beneficio de este protocolo en este grupo de sujetos, en comparación con los No-Clusters, que mostraron un perfil de mucha menor gravedad de forma consistente (los 8 sujetos que tras 10 PE no habían presentado ninguna arritmia ventricular eran No-Clusters).

Estos datos, tenidos en cuenta globalmente, establecen el factor Cluster (Presentar Genotipo TVPC y ser padre, hermano o hijo de fallecido por MS) como factor de mal pronóstico en esta enfermedad.

Estación

No hay datos en la literatura sobre la época del año en la que se producen los fallecimientos en la TVPC. El estudio de la serie de MS muestra una proporción significativamente mayor de eventos en Primavera-Verano en comparación con Otoño-Invierno. Este hallazgo sugiere por primera vez que elementos extrínsecos, como el clima, la temperatura o las horas de ocio, pudieran tener un papel modulador en el desencadenamiento de estos eventos.

Edad

Se ha publicado un peor pronóstico en aquellos sujetos con TVPC que antes presentaron síntomas y fueron diagnosticados más jóvenes[79]. Además, se ha establecido umbral de seguridad de eventos en niños en los 7 años[73], aunque en ocasiones se han reportado casos en sujetos más jóvenes, aunque con poca reproducibilidad.

Se han dividido a los portadores vivos en tres grupos de edad con el fin de comprobar si en las edades de mayor incidencia de MS en esta enfermedad aparecen peores arritmias con el ejercicio. Sin embargo el score más elevado para arritmias ventriculares aparece en el grupo de edad mayor de 40 años, con diferencia significativa con respecto a los otros grupos. Y esto es así a pesar de conseguir frecuencias cardiacas significativamente menores y con menor carga máxima. Es decir, se mueren más en edades de 0 a 40[60], [73], [79], pero hacen más y peores arritmias

en la prueba de esfuerzo por encima de los 40 años. Esto pone en duda la utilidad pronóstica de las arritmias ventriculares en sujetos mayores de 40 años, algo que debe ser respondido con posteriores estudios.

Por otra parte, se ha constatado la edad de los 9 años como umbral de riesgo, al menos para esta mutación, en una población tratada con betabloqueantes ajustados a peso. Hemos realizado 40 PE en sujetos < de 9 años, todas normales. Además hemos constatado la “conversión” del fenotipo de 2 sujetos durante el seguimiento, que pasaron inicialmente a realizar AV y posteriormente presentaron AVC. Este comportamiento no es necesariamente extrapolable a otras poblaciones de TVPC, pero esta constatación de cambio en el seguimiento es la primera vez que se describe, y es razonable asumir que el comienzo de las manifestaciones del fenotipo arritmico ocurre de esta manera, aunque la edad en la que ocurre pueda variar con otras mutaciones.

G. Implicaciones en el manejo de la TVPC

Ante la sospecha de Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica, la prueba de esfuerzo es útil sólo si es positiva para arritmias ventriculares complejas. La baja sensibilidad de los test diagnósticos disponibles hace necesaria plantearse, ante un fenotipo dudoso, la realización de un estudio genético que confirme la enfermedad.

Ante la confirmación de un caso de TVPC, se hace absolutamente obligatoria la realización de un estudio familiar completo, que debería iniciarse con una confirmación genética, y en el caso de encontrar un genotipo sugestivo, realizar un screening en cascada en los familiares, progresando en relación a los sujetos positivos. Si no es posible realizar el estudio genético, es recomendable realizar una prueba de esfuerzo, considerando afectos de TVPC a los que presenten AVC, y sospechosos a los que presenten extrasístoles ventriculares en esfuerzo, y realizar un estudio familiar en

casca de similares características. El Holter de 24 horas no está indicado para el diagnóstico de la TVPC.

El protocolo de tratamiento y seguimiento presentado (basado en la realización seriada de pruebas de esfuerzo, el tratamiento con betabloqueantes y la titulación del tratamiento en función de 2 objetivos: la ausencia de arritmias y lograr una frecuencia cardíaca $\leq 80\%$ FCMT) ha demostrado ser una herramienta eficaz y apropiada en la prevención de muerte súbita en sujetos portadores de una mutación RYR2, p. G357S. Es recomendable asumir su idoneidad para el tratamiento betabloqueante en todos los afectados de TVPC, así como en los portadores asintomáticos, con y sin arritmias en la prueba de esfuerzo.

El seguimiento probablemente no está justificado en sujetos asintomáticos de ≤ 8 años, positivos para una mutación RYR2, p. G357S. Hacer extensiva la recomendación al resto de sujetos con otras mutaciones debe hacerse con cautela. En relación al tratamiento, es necesaria mayor información clínica para tomar la decisión de no administrar tratamiento en esta población. Por otra parte, al cumplir los 9 años debe iniciarse el tratamiento e incluirse al sujeto en un protocolo de tratamiento y seguimiento, y continuarlo probablemente de por vida. Esta recomendación sí es extensiva a todos los sujetos con TVPC.

Aquellos sujetos padres, hijos o hermanos de fallecidos por MS y que presenten genotipo o fenotipo TVPC presentan un peor perfil de riesgo, por lo que deberían asumir las recomendaciones de restricción de actividades y seguir el tratamiento con mayor intensidad si cabe que el resto de los sujetos.

LIMITACIONES

Los datos obtenidos en la familia objeto de estudio en esta tesis doctoral pudieran no ser aplicables al total de sujetos con TVPC, pues se refieren a sujetos afectados de la misma mutación.

El manejo centralizado de los pacientes puede no ser aplicable en otros lugares, aunque consideramos este elemento como clave en los buenos resultados obtenidos.

El estudio genealógico, a pesar de ser muy concienzudo, se limita a la participación voluntaria y puede subestimar la prevalencia de esta mutación en la población de referencia. Por otro lado, es muy poco probable que todos los (estimados) 53 potenciales portadores sean de hecho portadores genéticos, pero por otra parte podrían haber más que hayan pasado desapercibidos y no estén registrados en el estudio genealógico, por no hablar del fenómeno potencial de la concepción ilegítima. Por lo tanto, la incidencia de eventos en nuestra opinión tiende a ser subestimado, lo que apoya el protocolo para la prevención de MS en la TVPC.

A pesar de la variabilidad de la adherencia terapéutica intrínseca a estudios en humanos, que es un potencial elemento de fracaso terapéutico, no hubo episodios de MS entre los portadores que seguían el protocolo de tratamiento y seguimiento.

CONCLUSIONES

- Esta es la mayor serie publicada sobre TVPC, con la particularidad de ser monogénica. Los resultados de este estudio apoyan y sustentan la recomendación de realizar una prueba genética cuando un familiar de primer grado presenta una mutación relacionada con la MS cardíaca.
- Los sujetos con Fenotipo y/o Genotipo TVPC deben ser considerados pacientes afectados de TVPC.
- Las pruebas clínicas (Prueba de Esfuerzo y Holter de 24 horas) tiene una utilidad baja a la hora de identificar portadores genéticos, que a pesar de estar asintomáticos pueden desarrollar una MS como primera manifestación. Este estudio apoya la evidencia de que las pruebas genéticas se conviertan en la primera herramienta diagnóstica en la TVPC. Así mismo, sustenta el uso de los estudios genéticos en la prevención primaria de grandes familias con enfermedades asociadas con MS, mediante estudios genealógicos en cascada, probablemente reservando este uso a enfermedades en las que existe una terapia probadamente eficaz.
- La implementación de un protocolo claro y sencillo basado en las pruebas de estrés seriadas y tratamiento con betabloqueantes en los portadores de la mutación funcional RYR2 p.G357S es útil y eficaz, y como resultado no se han contabilizado en el seguimiento casos de MS, además de presentar menos descargas apropiadas del DAI respecto a series bibliográficas y reducir significativamente las arritmias ventriculares en el seguimiento. Este enfoque debe ser recomendado para los pacientes sintomáticos y para los portadores asintomáticos de una mutación relacionada con la TVPC. El Propranolol podría ser recomendado para los pacientes con TVPC como betabloqueante de elección.
- La identificación del factor Cluster supone un elemento de mal pronóstico evidenciado en este estudio, que sugiere la participación de más elementos de transmisión genética, adicionales a la mutación RYR p.G357S.

REFERENCIAS

- [1] M. H. Kong, G. C. Fonarow, E. D. Peterson, A. B. Curtis, A. F. Hernandez, G. D. Sanders, K. L. Thomas, D. L. Hayes, and S. M. Al-Khatib, "Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 7, pp. 794–801, Feb. 2011.
- [2] J. Marrugat, R. Elosua, and M. Gil, "[Epidemiology of sudden cardiac death in Spain].," *Revista española de cardiología*, vol. 52, no. 9, pp. 717–25, Sep. 1999.
- [3] H. V. Huikuri, A. Castellanos, and R. J. Myerburg, "Sudden death due to cardiac arrhythmias.," *The New England journal of medicine*, vol. 345, no. 20, pp. 1473–82, Nov. 2001.
- [4] A. Bayés de Luna, P. Coumel, and J. F. Leclercq, "Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases.," *American heart journal*, vol. 117, no. 1, pp. 151–9, Jan. 1989.
- [5] D. P. Zipes and H. J. Wellens, "Sudden cardiac death.," *Circulation*, vol. 98, no. 21, pp. 2334–51, Nov. 1998.
- [6] D. J. Tester and M. J. Ackerman, "The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death.," *Current opinion in cardiology*, vol. 21, no. 3, pp. 166–72, May 2006.
- [7] M. F. Ranthe, B. G. Winkel, E. W. Andersen, B. Risgaard, J. Wohlfahrt, H. Bundgaard, S. Haunsø, M. Melbye, J. Tfelt-Hansen, and H. A. Boyd, "Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims.," *European heart journal*, Nov. 2012.
- [8] P. Brugada and J. Brugada, "Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 20, no. 6, pp. 1391–6, Nov. 1992.
- [9] Q. Chen, G. E. Kirsch, D. Zhang, R. Brugada, J. Brugada, P. Brugada, D. Potenza, A. Moya, M. Borggrefe, G. Breithardt, R. Ortiz-Lopez, Z. Wang, C. Antzelevitch, R. E. O'Brien, E. Schulze-Bahr, M. T. Keating, J. A. Towbin, and Q. Wang, "Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation.," *Nature*, vol. 392, no. 6673, pp. 293–6, Mar. 1998.
- [10] Q. Wang, J. Shen, I. Splawski, D. Atkinson, Z. Li, J. L. Robinson, A. J. Moss, J. A. Towbin, and M. T. Keating, "SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome.," *Cell*, vol. 80, no. 5, pp. 805–11, Mar. 1995.
- [11] C. Jiang, D. Atkinson, J. A. Towbin, I. Splawski, M. H. Lehmann, H. Li, K. Timothy, R. T. Taggart, P. J. Schwartz, and G. M. Vincent, "Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity.," *Nature genetics*, vol. 8, no. 2, pp. 141–7, Oct. 1994.
- [12] J. J. Schott, F. Charpentier, S. Peltier, P. Foley, E. Drouin, J. B. Bouhour, P. Donnelly, G. Vergnaud, L. Bachner, and J. P. Moisan, "Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27.," *American journal of human genetics*, vol. 57, no. 5, pp. 1114–22, Nov. 1995.
- [13] M. Keating, D. Atkinson, C. Dunn, K. Timothy, G. M. Vincent, and M. Leppert, "Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene.," *Science (New York, N.Y.)*, vol. 252, no. 5006, pp. 704–6, May 1991.

- [14] A. O. Grant, "Cardiac ion channels.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 2, no. 2, pp. 185–94, Apr. 2009.
- [15] M. Cerrone and S. G. Priori, "Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies.," *European heart journal*, vol. 32, no. 17, pp. 2109–18, Sep. 2011.
- [16] P. Marina Cerrone, MD, Luciana De Giuli, PhD, Raffaella Bloise, MD, Nicola Monteforte, MD, Carlo Napolitano, MD, PhD and Silvia G. Priori, MD, "Value Of Entire Open Reading Frame Screening Of The Cardiac Ryanodine Receptor Gene RyR2. Evidence From The Italian CPVT Registry," *Heart Rhythm*, vol. 8, p. S462, 2011.
- [17] D. J. Tester, A. Medeiros-Domingo, M. L. Will, and M. J. Ackerman, "Unexplained drownings and the cardiac channelopathies: a molecular autopsy series.," *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 86, no. 10, pp. 941–7, Oct. 2011.
- [18] S. M. Modell and M. H. Lehmann, "The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: A HuGE review*," *Genetics in Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 143–155, Mar. 2006.
- [19] D. M. Roden, "Clinical practice. Long-QT syndrome.," *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 2, pp. 169–76, Jan. 2008.
- [20] Y. Ruan, N. Liu, C. Napolitano, and S. G. Priori, "Therapeutic strategies for long-QT syndrome: does the molecular substrate matter?," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 1, no. 4, pp. 290–7, Oct. 2008.
- [21] S. G. Priori, C. Napolitano, P. J. Schwartz, M. Grillo, R. Bloise, E. Ronchetti, C. Moncalvo, C. Tulipani, A. Veia, G. Bottelli, and J. Nastoli, "Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers.," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 292, no. 11, pp. 1341–4, Sep. 2004.
- [22] A. D. J. Ten Harkel, M. Witsenburg, P. L. de Jong, L. Jordaens, M. Wijman, and A. A. M. Wilde, "Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in a neonate with LQT3 associated arrhythmias.," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 7, no. 1, pp. 77–84, Jan. 2005.
- [23] A. J. Moss, W. Zareba, K. Q. Schwarz, S. Rosero, S. McNitt, and J. L. Robinson, "Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 12, pp. 1289–93, Dec. 2008.
- [24] J. I. Carrasco, I. Izquierdo, P. Medina, M. Á. Arnau, A. Salvador, and E. Zorio, "Flecainide, a Therapeutic Option in a Patient With Long QT Syndrome Type 3 Caused by the Heterozygous V411M Mutation in the SCN5A Gene.," *Revista española de cardiología*, vol. 65, no. 11, pp. 1058–1059, Nov. 2012.
- [25] D. P. Shah, J. L. Baez-Escudero, I. L. Weisberg, J. F. Beshai, and M. C. Burke, "Ranolazine safely decreases ventricular and atrial fibrillation in Timothy syndrome (LQT8).," *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 35, no. 3, pp. e62–4, Mar. 2012.
- [26] S. J. Compton, R. L. Lux, M. R. Ramsey, K. R. Strellich, M. C. Sanguinetti, L. S. Green, M. T. Keating, and J. W. Mason, "Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium.," *Circulation*, vol. 94, no. 5, pp. 1018–22, Sep. 1996.
- [27] S. P. Etheridge, S. J. Compton, M. Tristani-Firouzi, and J. W. Mason, "A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG

- mutations.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, no. 10, pp. 1777–82, Nov. 2003.
- [28] P. Chockalingam, L. Crotti, G. Girardengo, J. N. Johnson, K. M. Harris, J. F. van der Heijden, R. N. W. Hauer, B. M. Beckmann, C. Spazzolini, R. Rordorf, A. Rydberg, S.-A. B. Clur, M. Fischer, F. van den Heuvel, S. Kääh, N. A. Blom, M. J. Ackerman, P. J. Schwartz, and A. A. M. Wilde, "Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events Under Metoprolol.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 20, pp. 2092–9, Oct. 2012.
- [29] M. Tristani-Firouzi, J. L. Jensen, M. R. Donaldson, V. Sansone, G. Meola, A. Hahn, S. Bendahhou, H. Kwiecinski, A. Fidzianska, N. Plaster, Y.-H. Fu, L. J. Ptacek, and R. Tawil, "Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome).," *The Journal of clinical investigation*, vol. 110, no. 3, pp. 381–8, Aug. 2002.
- [30] E. D. Andersen, P. A. Krasilnikoff, and H. Overvad, "Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome?," *Acta paediatrica Scandinavica*, vol. 60, no. 5, pp. 559–64, Sep. 1971.
- [31] R. Tawil, L. J. Ptacek, S. G. Pavlakis, D. C. DeVivo, A. S. Penn, C. Ozdemir, and R. C. Griggs, "Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features.," *Annals of neurology*, vol. 35, no. 3, pp. 326–30, Mar. 1994.
- [32] A. V Postma, Z. A. Bhuiyan, and H. Bikker, "Molecular diagnostics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using denaturing high-performance liquid chromatography and sequencing.," *Methods in molecular medicine*, vol. 126, pp. 171–83, Jan. 2006.
- [33] D. J. Tester, P. Arya, M. Will, C. M. Haglund, A. L. Farley, J. C. Makielski, and M. J. Ackerman, "Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 3, no. 7, pp. 800–5, Jul. 2006.
- [34] B. Benito, J. Brugada, R. Brugada, and P. Brugada, "Síndrome de Brugada," pp. 1297–1315, 2012.
- [35] M. Vatta, R. Dumaine, G. Varghese, T. A. Richard, W. Shimizu, N. Aihara, K. Nademanee, R. Brugada, J. Brugada, G. Veerakul, H. Li, N. E. Bowles, P. Brugada, C. Antzelevitch, and J. A. Towbin, "Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome.," *Human molecular genetics*, vol. 11, no. 3, pp. 337–45, Feb. 2002.
- [36] C. Antzelevitch, P. Brugada, M. Borggrefe, J. Brugada, R. Brugada, D. Corrado, I. Gussak, H. LeMarec, K. Nademanee, A. R. Perez Riera, W. Shimizu, E. Schulze-Bahr, H. Tan, and A. Wilde, "Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association.," *Circulation*, vol. 111, no. 5, pp. 659–70, Feb. 2005.
- [37] B. Benito, J. Brugada, R. Brugada, and P. Brugada, "Síndrome de Brugada," *Revista española de cardiología*, vol. 62, no. 11, pp. 1297–1315, 2009.
- [38] B. P. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, "Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?," *Cardiology*, vol. 94, no. 2, pp. 99–102, 2000.
- [39] A. Algra, J. G. Tijssen, J. R. Roelandt, J. Pool, and J. Lubsen, "QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death.," *British heart journal*, vol. 70, no. 1, pp. 43–8, Jul. 1993.

- [40] F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi, C. Wolpert, R. Schimpf, R. Riccardi, S. Grossi, E. Richiardi, and M. Borggrefe, "Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death.," *Circulation*, vol. 108, no. 8, pp. 965–70, Aug. 2003.
- [41] C. Antzelevitch, G. D. Pollevick, J. M. Cordeiro, O. Casis, M. C. Sanguinetti, Y. Aizawa, A. Guerchicoff, R. Pfeiffer, A. Oliva, B. Wollnik, P. Gelber, E. P. Bonaros, E. Burashnikov, Y. Wu, J. D. Sargent, S. Schickel, R. Oberheiden, A. Bhatia, L.-F. Hsu, M. Haïssaguerre, R. Schimpf, M. Borggrefe, and C. Wolpert, "Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death.," *Circulation*, vol. 115, no. 4, pp. 442–9, Jan. 2007.
- [42] M. J. Moreno-Reviriego S, "Short QT Syndrome," *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice, Vol 9*, 2009. .
- [43] M. Haïssaguerre, N. Derval, F. Sacher, L. Jesel, I. Deisenhofer, L. de Roy, J.-L. Pasquié, A. Nogami, D. Babuty, S. Yli-Mayry, C. De Chillou, P. Scanu, P. Mabo, S. Matsuo, V. Probst, S. Le Scouarnec, P. Defaye, J. Schlaepfer, T. Rostock, D. Lacroix, D. Lamaison, T. Lavergne, Y. Aizawa, A. Englund, F. Anselme, M. O'Neill, M. Hocini, K. T. Lim, S. Knecht, G. D. Veenhuyzen, P. Bordachar, M. Chauvin, P. Jais, G. Coureau, G. Chene, G. J. Klein, and J. Clémenty, "Sudden cardiac arrest associated with early repolarization.," *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 19, pp. 2016–23, May 2008.
- [44] C.-M. Oh, J. Oh, D.-H. Shin, H.-J. Hwang, B.-K. Kim, H.-N. Pak, M.-H. Lee, and B. Joung, "Early repolarization pattern predicts cardiac death and fatal arrhythmia in patients with vasospastic angina.," *International journal of cardiology*, Apr. 2012.
- [45] B. Rudic, C. Veltmann, E. Kuntz, M. Behnes, E. Elmas, T. Konrad, J. Kuschyk, C. Weiss, M. Borggrefe, and R. Schimpf, "Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 9, no. 8, pp. 1295–300, Aug. 2012.
- [46] J. T. Tikkanen, V. Wichmann, M. J. Junttila, M. Rainio, E. Hookana, O.-P. Lappi, M.-L. Kortelainen, O. Anttonen, and H. V Huikuri, "Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 5, no. 4, pp. 714–8, Aug. 2012.
- [47] G.-B. Nam, "Idiopathic Ventricular Fibrillation, Early Repolarization and Other J Wave-Related Ventricular Fibrillation Syndromes," *Circulation Journal*, vol. 76, no. December, 2012.
- [48] R. Brugada, T. Tapscott, G. Z. Czernuszewicz, A. J. Marian, A. Iglesias, L. Mont, J. Brugada, J. Girona, A. Domingo, L. L. Bachinski, and R. Roberts, "Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation.," *The New England journal of medicine*, vol. 336, no. 13, pp. 905–11, Mar. 1997.
- [49] R. Roberts, "Mechanisms of disease: Genetic mechanisms of atrial fibrillation.," *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, vol. 3, no. 5, pp. 276–82, May 2006.
- [50] P. T. Ellinor, V. I. Petrov-Kondratov, E. Zakharova, E. G. Nam, and C. A. MacRae, "Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation.," *BMC medical genetics*, vol. 7, p. 70, Jan. 2006.
- [51] E. Nof, M. Glikson, and C. Antzelevitch, "Genetics and Sinus Node Dysfunction.," *Journal of atrial fibrillation*, vol. 1, no. 6, pp. 328–336, Apr. 2009.
- [52] M. Lei, H. Zhang, A. A. Grace, and C. L.-H. Huang, "SCN5A and sinoatrial node pacemaker function.," *Cardiovascular research*, vol. 74, no. 3, pp. 356–65, Jun. 2007.

- [53] M. Lei, C. L.-H. Huang, and Y. Zhang, "Genetic Na⁺ channelopathies and sinus node dysfunction.," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 98, no. 2–3, pp. 171–8.
- [54] P. J. Mohler and M. E. Anderson, "New insights into genetic causes of sinus node disease and atrial fibrillation.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 5, pp. 516–8, May 2008.
- [55] A. S. Amin, A. Asghari-Roodsari, and H. L. Tan, "Cardiac sodium channelopathies.," *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, vol. 460, no. 2, pp. 223–37, Jul. 2010.
- [56] J. P. P. Smits, M. W. Veldkamp, and A. A. M. Wilde, "Mechanisms of inherited cardiac conduction disease.," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 7, no. 2, pp. 122–37, Mar. 2005.
- [57] G. Laurent, S. Saal, M. Y. Amarouch, D. M. Béziau, R. F. J. Marsman, L. Faivre, J. Barc, C. Dina, G. Bertaux, O. Barthez, C. Thauvin-Robinet, P. Charron, V. Fressart, A. Maltret, E. Villain, E. Baron, J. Mérot, R. Turpault, Y. Coudière, F. Charpentier, J.-J. Schott, G. Loussouarn, A. A. M. Wilde, J.-E. Wolf, I. Baró, F. Kyndt, and V. Probst, "Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 2, pp. 144–56, Jul. 2012.
- [58] K. Kontula, P. J. Laitinen, A. Lehtonen, L. Toivonen, M. Viitasalo, and H. Swan, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights.," *Cardiovascular research*, vol. 67, no. 3, pp. 379–87, Aug. 2005.
- [59] U. Mohamed, C. Napolitano, and S. G. Priori, "Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 7, pp. 791–7, Jul. 2007.
- [60] a Leenhardt, V. Lucet, I. Denjoy, F. Grau, D. D. Ngoc, and P. Coumel, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients.," *Circulation*, vol. 91, no. 5, pp. 1512–9, Mar. 1995.
- [61] N. Liu, Y. Ruan, and S. G. Priori, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Progress in cardiovascular diseases*, vol. 51, no. 1, pp. 23–30.
- [62] D. S. Reid, M. Tynan, L. Braidwood, and G. R. Fitzgerald, "Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography.," *British heart journal*, vol. 37, no. 3, pp. 339–44, Mar. 1975.
- [63] Schwensen, "Ventricular Tachycardia as the result of the administration of digitalis," *Heart*, vol. 9, pp. 199–204, 1922.
- [64] M. J. Menduïña, J. M. Candel, P. Alaminos, F. J. Gómez, and J. Vílchez, "[Bidirectional ventricular tachycardia due to digitalis poisoning].," *Revista española de cardiología*, vol. 58, no. 8, pp. 991–3, Aug. 2005.
- [65] S. Valent and P. Kelly, "Images in clinical medicine. Digoxin-induced bidirectional ventricular tachycardia.," *The New England journal of medicine*, vol. 336, no. 8, p. 550, Feb. 1997.
- [66] B. V. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, "Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes síndrome in children: Report of four cases," *Br Heart J*, vol. 40, pp. 28–37, 1978.

- [67] H. Swan, K. Piippo, M. Viitasalo, P. Heikkilä, T. Paavonen, K. Kainulainen, J. Kere, P. Keto, K. Kontula, and L. Toivonen, "Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 34, no. 7, pp. 2035–42, Dec. 1999.
- [68] S. G. Priori, C. Napolitano, N. Tiso, M. Memmi, G. Vignati, R. Bloise, V. Sorrentino, and G. a. Danieli, "Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia," *Circulation*, vol. 103, no. 2, pp. 196–200, Jan. 2001.
- [69] T. V McCarthy, K. A. Quane, and P. J. Lynch, "Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease.," *Human mutation*, vol. 15, no. 5, pp. 410–7, Jan. 2000.
- [70] A. Medeiros-Domingo, Z. a Bhuiyan, D. J. Tester, N. Hofman, H. Bikker, J. P. van Tintelen, M. M. a M. Mannens, A. a M. Wilde, and M. J. Ackerman, "The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame muta.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 22, pp. 2065–74, Nov. 2009.
- [71] H. Lahat, E. Pras, T. Olender, N. Avidan, E. Ben-Asher, O. Man, E. Levy-Nissenbaum, A. Khoury, A. Lorber, B. Goldman, D. Lancet, and M. Eldar, "A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel.," *American journal of human genetics*, vol. 69, no. 6, pp. 1378–84, Dec. 2001.
- [72] N. Roux-Buisson, M. Cacheux, A. Fourest-Lieuvain, J. Fauconnier, J. Brocard, I. Denjoy, P. Durand, P. Guicheney, F. Kyndt, A. Leenhardt, H. Le Marec, V. Lucet, P. Mabo, V. Probst, N. Monnier, P. F. Ray, E. Santoni, P. Trémeaux, A. Lacampagne, J. Fauré, J. Lunardi, and I. Marty, "Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human.," *Human molecular genetics*, vol. 21, no. 12, pp. 2759–67, Jun. 2012.
- [73] S. G. Priori, "Clinical and Molecular Characterization of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia," *Circulation*, vol. 106, no. 1, pp. 69–74, Jun. 2002.
- [74] B. Bauce, A. Rampazzo, C. Basso, A. Bagattin, L. Daliento, N. Tiso, P. Turrini, G. Thiene, G. A. Danieli, and A. Nava, "Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, no. 2, pp. 341–9, Jul. 2002.
- [75] N. Sumitomo, K. Harada, M. Nagashima, T. Yasuda, Y. Nakamura, Y. Aragaki, a Saito, K. Kurosaki, K. Jouo, M. Koujiro, S. Konishi, S. Matsuoka, T. Oono, S. Hayakawa, M. Miura, H. Ushinohama, T. Shibata, and I. Niimura, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death.," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 89, no. 1, pp. 66–70, Jan. 2003.
- [76] A. D. Krahn, M. Gollob, R. Yee, L. J. Gula, A. C. Skanes, B. D. Walker, and G. J. Klein, "Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion.," *Circulation*, vol. 112, no. 15, pp. 2228–34, Oct. 2005.
- [77] M. J. Ackerman, A. Khositseth, D. J. Tester, J. B. Hejlik, W.-K. Shen, and C. J. Porter, "Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome.," *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 77, no. 5, pp. 413–21, May 2002.

- [78] a V Postma, I. Denjoy, J. Kamblock, M. Alders, J.-M. Lupoglazoff, G. Vaxsmann, L. Dubosq-Bidot, P. Sebillon, M. M. a M. Mannens, P. Guicheney, and a a M. Wilde, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients.," *Journal of medical genetics*, vol. 42, no. 11, pp. 863–70, Nov. 2005.
- [79] M. Hayashi, I. Denjoy, F. Extramiana, A. Maltret, N. R. Buisson, J.-M. Lupoglazoff, D. Klug, M. Hayashi, S. Takatsuki, E. Villain, J. Kamblock, A. Messali, P. Guicheney, J. Lunardi, and A. Leenhardt, "Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Circulation*, vol. 119, no. 18, pp. 2426–34, May 2009.
- [80] K. H. Haugaa, I. S. Leren, K. E. Berge, J. Bathen, J. P. Loennechen, O.-G. Anfinsen, A. Früh, T. Edvardsen, E. Kongsgård, T. P. Leren, and J. P. Amlie, "High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening.," *Europace*, vol. 12, no. 3, pp. 417–23, Mar. 2010.
- [81] M. Hayashi, I. Denjoy, M. Hayashi, F. Extramiana, A. Maltret, N. Roux-Buisson, J.-M. Lupoglazoff, D. Klug, P. Maury, A. Messali, P. Guicheney, and A. Leenhardt, "The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands.," *Europace*, vol. 14, no. 9, pp. 1344–51, Sep. 2012.
- [82] A. Leenhardt, I. Denjoy, and P. Guicheney, "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 5, no. 5, pp. 1044–52, Oct. 2012.
- [83] A. Marjamaa, A. Hiippala, B. Arrhenius, A. M. Lahtinen, K. Kontula, L. Toivonen, J.-M. Happonen, and H. Swan, "Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 23, no. 2, pp. 194–9, Feb. 2012.
- [84] A. D. Krahn, J. S. Healey, V. S. Chauhan, D. H. Birnie, J. Champagne, S. Sanatani, K. Ahmad, E. Ballantyne, B. Gerull, R. Yee, A. C. Skanes, L. J. Gula, P. Leong-Sit, G. J. Klein, M. H. Gollob, C. S. Simpson, M. Talajic, and M. Gardner, "Epinephrine Infusion in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Familial Sudden Death: From the Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 5, no. 5, pp. 933–940, Oct. 2012.
- [85] D. P. Zipes, A. J. Camm, M. Borggrefe, A. E. Buxton, B. Chaitman, M. Fromer, G. Gregoratos, G. Klein, A. J. Moss, R. J. Myerburg, S. G. Priori, M. A. Quinones, D. M. Roden, M. J. Silka, C. Tracy, J.-J. Blanc, A. Budaj, V. Dean, J. W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. L. Tamargo, J. L. Zamorano, S. C. Smith, A. K. Jacobs, C. D. Adams, E. M. Antman, J. L. Anderson, S. A. Hunt, J. L. Halperin, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, and B. Riegel, "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Societ.," *European heart journal*, vol. 27, no. 17, pp. 2099–140, Sep. 2006.
- [86] I. Marai, A. Khoury, M. Suleiman, L. Gepstein, M. Blich, A. Lorber, and M. Boulos, "Importance of ventricular tachycardia storms not terminated by implantable cardioverter defibrillators shocks in patients with CASQ2 associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *The American journal of cardiology*, vol. 110, no. 1, pp. 72–6, Jul. 2012.
- [87] U. Mohamed, M. H. Gollob, R. M. Gow, and A. D. Krahn, "Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular

- tachycardia.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 3, no. 12, pp. 1486–9, Dec. 2006.
- [88] S. Pizzale, M. H. Gollob, R. Gow, and D. H. Birnie, "Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 12, pp. 1319–21, Dec. 2008.
- [89] Q. Zhou, J. Xiao, D. Jiang, R. Wang, K. Vembaiyan, A. Wang, C. D. Smith, C. Xie, W. Chen, J. Zhang, X. Tian, P. P. Jones, X. Zhong, A. Guo, H. Chen, L. Zhang, W. Zhu, D. Yang, X. Li, J. Chen, A. M. Gillis, H. J. Duff, H. Cheng, A. M. Feldman, L.-S. Song, M. Fill, T. G. Back, and S. R. W. Chen, "Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca²⁺ release.," *Nature medicine*, vol. 17, no. 8, pp. 1003–9, Aug. 2011.
- [90] M. J. Ackerman, S. G. Priori, S. Willems, C. Berul, R. Brugada, H. Calkins, a J. Camm, P. T. Ellinor, M. Gollob, R. Hamilton, R. E. Hershberger, D. P. Judge, H. Le Marec, W. J. McKenna, E. Schulze-Bahr, C. Semsarian, J. a Towbin, H. Watkins, A. Wilde, C. Wolpert, and D. P. Zipes, "HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA).," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 13, no. 8, pp. 1077–109, Aug. 2011.
- [91] M. Cerrone, S. Cummings, T. Alansari, and S. G. Priori, "A Clinical Approach to Common Cardiovascular Disorders When There Is a Family History A Clinical Approach to Inherited Arrhythmias," *Circ Cardiovasc Genet*, vol. 5, pp. 581–590, 2012.
- [92] R. Bai, C. Napolitano, R. Bloise, N. Monteforte, and S. G. Priori, "Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 2, no. 1, pp. 6–15, Feb. 2009.
- [93] C. van der Werf, I. Nederend, N. Hofman, N. van Geloven, C. Ebink, I. M. E. Frohn-Mulder, A. M. W. Alings, H. A. Bosker, F. A. Bracke, F. van den Heuvel, R. A. Waalewijn, H. Bikker, J. P. van Tintelen, Z. A. Bhuiyan, M. P. van den Berg, and A. A. M. Wilde, "Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 5, no. 4, pp. 748–56, Aug. 2012.
- [94] J. Ma, S. M. Hayek, and M. B. Bhat, "Membrane topology and membrane retention of the ryanodine receptor calcium release channel.," *Cell biochemistry and biophysics*, vol. 40, no. 2, pp. 207–24, Jan. 2004.
- [95] J. T. Lanner, D. K. Georgiou, A. D. Joshi, and S. L. Hamilton, "Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release.," *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, vol. 2, no. 11, p. a003996, Nov. 2010.
- [96] S. G. Priori and S. R. W. Chen, "Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis.," *Circulation research*, vol. 108, no. 7, pp. 871–83, Apr. 2011.
- [97] B. C. Knollmann, "New roles of calsequestrin and triadin in cardiac muscle.," *The Journal of physiology*, vol. 587, no. Pt 13, pp. 3081–7, Jul. 2009.
- [98] N. Tiso, D. A. Stephan, A. Nava, A. Bagattin, J. M. Devaney, F. Stanchi, G. Larderet, B. Brahmabhatt, K. Brown, B. Bauce, M. Muriago, C. Basso, G. Thiene, G. A. Danieli, and A. Rampazzo, "Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families

- affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2).," *Human molecular genetics*, vol. 10, no. 3, pp. 189–94, Feb. 2001.
- [99] J. M. B. Anumonwo and A. N. Lopatin, "Cardiac strong inward rectifier potassium channels.," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 48, no. 1, pp. 45–54, Jan. 2010.
- [100] L. M. Blayney and F. A. Lai, "Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death.," *Pharmacology & therapeutics*, vol. 123, no. 2, pp. 151–77, Aug. 2009.
- [101] N. Liu, B. Colombi, M. Memmi, S. Zissimopoulos, N. Rizzi, S. Negri, M. Imbriani, C. Napolitano, F. A. Lai, and S. G. Priori, "Arrhythmogenesis in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: insights from a RyR2 R4496C knock-in mouse model.," *Circulation research*, vol. 99, no. 3, pp. 292–8, Aug. 2006.
- [102] M. Cerrone, S. F. Noujaim, E. G. Tolkacheva, A. Talkachou, R. O'Connell, O. Berenfeld, J. Anumonwo, S. V. Pandit, K. Vikstrom, C. Napolitano, S. G. Priori, and J. Jalife, "Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Circulation research*, vol. 101, no. 10, pp. 1039–48, Nov. 2007.
- [103] A. P. Timerman, T. Jayaraman, G. Wiederrecht, H. Onoue, A. R. Marks, and S. Fleischer, "The ryanodine receptor from canine heart sarcoplasmic reticulum is associated with a novel FK-506 binding protein.," *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 198, no. 2, pp. 701–6, Jan. 1994.
- [104] S. O. Marx, S. Reiken, Y. Hisamatsu, T. Jayaraman, D. Burkhoff, N. Rosembit, and A. R. Marks, "PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts.," *Cell*, vol. 101, no. 4, pp. 365–76, May 2000.
- [105] X. H. T. Wehrens, S. E. Lehnart, S. R. Reiken, and A. R. Marks, "Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation regulates the cardiac ryanodine receptor.," *Circulation research*, vol. 94, no. 6, pp. e61–70, Apr. 2004.
- [106] S. E. Lehnart, X. H. T. Wehrens, S. Reiken, S. Warriar, A. E. Belevych, R. D. Harvey, W. Richter, S.-L. C. Jin, M. Conti, and A. R. Marks, "Phosphodiesterase 4D deficiency in the ryanodine-receptor complex promotes heart failure and arrhythmias.," *Cell*, vol. 123, no. 1, pp. 25–35, Oct. 2005.
- [107] M. Nyegaard, M. T. Overgaard, M. T. Søndergaard, M. Vranas, E. R. Behr, L. L. Hildebrandt, J. Lund, P. L. Hedley, A. J. Camm, G. Wettrell, I. Fosdal, M. Christiansen, and A. D. Børghlum, "Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death.," *American journal of human genetics*, vol. 91, no. 4, pp. 703–12, Oct. 2012.
- [108] G. Meissner and J. S. Henderson, "Rapid calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles is dependent on Ca²⁺ and is modulated by Mg²⁺, adenine nucleotide, and calmodulin.," *The Journal of biological chemistry*, vol. 262, no. 7, pp. 3065–73, Mar. 1987.
- [109] M. B. Meyers, V. M. Pickel, S. S. Sheu, V. K. Sharma, K. W. Scotto, and G. I. Fishman, "Association of sorcin with the cardiac ryanodine receptor.," *The Journal of biological chemistry*, vol. 270, no. 44, pp. 26411–8, Nov. 1995.
- [110] M. J. Berridge, M. D. Bootman, and H. L. Roderick, "Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling.," *Nature reviews. Molecular cell biology*, vol. 4, no. 7, pp. 517–29, Jul. 2003.
- [111] T. J. Herron, M. L. Milstein, J. Anumonwo, S. G. Priori, and J. Jalife, "Purkinje cell calcium dysregulation is the cellular mechanism that underlies catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 7, no. 8, pp. 1122–8, Aug. 2010.

- [112] G. Kang, S. F. Giovannone, N. Liu, F.-Y. Liu, J. Zhang, S. G. Priori, and G. I. Fishman, "Purkinje cells from RyR2 mutant mice are highly arrhythmogenic but responsive to targeted therapy.," *Circulation research*, vol. 107, no. 4, pp. 512–9, Aug. 2010.
- [113] A. A. Baher, M. Uy, F. Xie, A. Garfinkel, Z. Qu, and J. N. Weiss, "Bidirectional Ventricular Tachycardia: Ping Pong in the His-Purkinje System," *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 4, pp. 599–605, 2011.
- [114] A. a M. Wilde and C. van der Werf, "Treatment for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: are we in need of randomized trials?," *Journal of electrocardiology*, vol. 45, no. 6, pp. 739–40, 2012.
- [115] C. Pott, D. G. Dechering, F. Reinke, A. Muszynski, S. Zellerhoff, A. Bittner, J. Köbe, K. Wasmer, E. Schulze-Bahr, G. Mönnig, S. Kotthoff, and L. Eckardt, "Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature.," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 13, no. 6, pp. 897–901, Jun. 2011.
- [116] H. Watanabe, N. Chopra, D. Laver, H. S. Hwang, S. Sean, D. E. Roach, H. J. Duff, D. M. Roden, A. A. M. Wilde, and C. Björn, "Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans," *Nat Med*, vol. 15, no. 4, pp. 380–383, 2009.
- [117] H. S. Hwang, C. Hasdemir, D. Laver, D. Mehra, K. Turhan, M. Faggioni, H. Yin, and B. C. Knollmann, "Inhibition of cardiac Ca²⁺ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 4, no. 2, pp. 128–35, Apr. 2011.
- [118] N. Liu, M. Denegri, Y. Ruan, J. E. Avelino-Cruz, A. Perissi, S. Negri, C. Napolitano, W. a Coetzee, P. a Boyden, and S. G. Priori, "Short communication: flecainide exerts an antiarrhythmic effect in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by increasing the threshold for triggered activity.," *Circulation research*, vol. 109, no. 3, pp. 291–5, Jul. 2011.
- [119] C. van der Werf, P. J. Kannankeril, F. Sacher, A. D. Krahn, S. Viskin, A. Leenhardt, W. Shimizu, N. Sumitomo, F. a Fish, Z. a Bhuiyan, A. R. Willems, M. J. van der Veen, H. Watanabe, J. Laborderie, M. Haïssaguerre, B. C. Knollmann, and A. a M. Wilde, "Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 22, pp. 2244–54, May 2011.
- [120] H. Swan, P. Laitinen, K. Kontula, and L. Toivonen, "Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 16, no. 2, pp. 162–6, Mar. 2005.
- [121] R. Rosso, J. M. Kalman, O. Rogowski, S. Diamant, A. Birger, S. Biner, B. Belhassen, and S. Viskin, "Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 4, no. 9, pp. 1149–54, Sep. 2007.
- [122] A. a M. Wilde, Z. a Bhuiyan, L. Crotti, M. Facchini, G. M. De Ferrari, T. Paul, C. Ferrandi, D. R. Koolbergen, A. Odero, and P. J. Schwartz, "Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 19, pp. 2024–9, May 2008.

- [123] A. Moray, E. P. Kirk, P. Grant, and C. Camphausen, "Prophylactic left thoracic sympathectomy to prevent electrical storms in CPVT patients needing ICD placement.," *Heart, lung & circulation*, vol. 20, no. 11, pp. 731–3, Nov. 2011.
- [124] M. a Coleman, J. M. Bos, J. N. Johnson, H. J. Owen, C. Deschamps, C. Moir, and M. J. Ackerman, "Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome.," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 5, no. 4, pp. 782–8, Aug. 2012.
- [125] S.-Y. E. Chen, G. Cucchiaro, and G. Bushman, "The role of thoracic epidural blockade in predicting responsiveness to left sympathetic denervation in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol. 25, no. 5, pp. 844–6, Oct. 2011.
- [126] S. Kobayashi, M. Yano, H. Uchinoumi, T. Suetomi, T. Susa, M. Ono, X. Xu, H. Tateishi, T. Oda, S. Okuda, M. Doi, T. Yamamoto, and M. Matsuzaki, "Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2(R2474S/+) knock-in mouse model.," *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 74, no. 12, pp. 2579–84, Nov. 2010.
- [127] S. E. Lehnart, X. H. T. Wehrens, P. J. Laitinen, S. R. Reiken, S.-X. Deng, Z. Cheng, D. W. Landry, K. Kontula, H. Swan, and A. R. Marks, "Sudden death in familial polymorphic ventricular tachycardia associated with calcium release channel (ryanodine receptor) leak.," *Circulation*, vol. 109, no. 25, pp. 3208–14, Jun. 2004.
- [128] X. H. T. Wehrens, S. E. Lehnart, S. R. Reiken, S.-X. Deng, J. A. Vest, D. Cervantes, J. Coromilas, D. W. Landry, and A. R. Marks, "Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2.," *Science (New York, N.Y.)*, vol. 304, no. 5668, pp. 292–6, Apr. 2004.
- [129] N. Liu, Y. Ruan, M. Denegri, T. Bachetti, Y. Li, B. Colombi, C. Napolitano, W. A. Coetzee, and S. G. Priori, "Calmodulin kinase II inhibition prevents arrhythmias in RyR2(R4496C+/-) mice with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 50, no. 1, pp. 214–22, Jan. 2011.
- [130] N. Dybkova, S. Sedej, C. Napolitano, S. Neef, A. G. Rokita, M. Hünlich, J. H. Brown, J. Kockskämper, S. G. Priori, B. Pieske, and L. S. Maier, "Overexpression of CaMKII δ c in RyR2R4496C+/- knock-in mice leads to altered intracellular Ca²⁺ handling and increased mortality.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 4, pp. 469–79, Jan. 2011.
- [131] C. Pérez Rodríguez, "Método Genealógico e Historia Médica Familiar: Instrumentos Claves en la Determinación del Origen de una Cardiopatía Hereditaria," Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- [132] J. D. Heiner, J. H. Bullard-berent, and S. Inbar, "Deadly Proposal," vol. 27, no. 11, pp. 1065–1068, 2011.
- [133] C.-C. Tung, P. A. Lobo, L. Kimlicka, and F. Van Petegem, "The amino-terminal disease hotspot of ryanodine receptors forms a cytoplasmic vestibule.," *Nature*, vol. 468, no. 7323, pp. 585–8, Nov. 2010.
- [134] K. A. Quane, K. E. Keating, B. M. Manning, J. M. Healy, K. Monsieurs, J. J. Heffron, M. Lehane, L. Heytens, R. Krivosic-Horber, and P. Adnet, "Detection of a novel common mutation in the ryanodine receptor gene in malignant hyperthermia: implications for diagnosis and heterogeneity studies.," *Human molecular genetics*, vol. 3, no. 3, pp. 471–6, Mar. 1994.

- [135] J. H. Svendsen and P. Geelen, "Screening for, and management of, possible arrhythmogenic syndromes (channelopathies/ion channel diseases).," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 12, no. 5, pp. 741–2, May 2010.
- [136] N. Hofman, H. L. Tan, M. Alders, I. M. van Langen, and A. a M. Wilde, "Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment?," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 23, pp. 2570–6, Jun. 2010.

ANEXOS

Comunicaciones a Congresos en relación a los datos que se muestran en esta tesis doctoral.

ANEXO I. Poster: *Protocol for Treatment and Follow-up of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia*. American College of Cardiology. ACC Congress San Francisco 2013.

ANEXO II. Poster: *Reduction of Arrhythmias by a Protocol for Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia*. American College of Cardiology. ACC Congress San Francisco 2013.

ANEXO III. Comunicación Oral (Spot Light): *Usefulness of familiar study in a genetically-determined arrhythmogenic cardiac disease*. European Society of Cardiology. ESC Congress Munich 2012.

ANEXO IV. Comunicación Oral (Spot Light): *Clinical features in 215 carriers of a cardiac ryanodine receptor mutation RyR2 (G357S)*. European Society of Cardiology. ESC Congress Munich 2012.

ANEXO V. Comunicación Oral: *Utilidad de la Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante en el Tratamiento y Seguimiento de sujetos positivos para una mutación en el Gen que codifica el Receptor Cardíaco de la Rianodina (RyR2)*. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

ANEXO VI. Poster: *Evaluación y Comparación de la Prueba de Esfuerzo con respecto al Holter-ECG para la detección de arritmias ventriculares en sujetos positivos para una mutación en el gen del Receptor Cardíaco de la Rianodina*. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

ANEXO VII. Comunicación Oral: *Utilidad de la Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante en el Diagnóstico y Seguimiento de portadores positivos para una mutación en el gen del Receptor de la Rianodina*. Congreso de la Sociedad Canaria de Cardiología. Tenerife 2012. Premio a la mejor Comunicación Oral.



[Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: 13-A-11322-ACC

Activity: ACC Abstract

Current Date/Time: 1/10/2013 3:56:10 PM

Reduction of Arrhythmias by a Protocol for Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Author Block: [Fernando Wanquémert Pérez](#), Pablo Ruiz Hernandez, Paola Berne, Carmelo Pérez, Oscar Campuzano, Josep Brugada, Ramón Brugada, Cardiavant, Las Palmas, Spain

Abstract:

Background

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is an inherited disorder characterized by adrenergically mediated ventricular arrhythmias causing sudden cardiac death in young individuals with structurally normal hearts and normal basal ECG.

Currently an exercise stress test (ET) is recommended to rule out CPVT. Nothing is reported about the usefulness of serial ET for monitoring and titration of treatment in a population of carriers of a mutation in RyR2 (RyMC).

In a large family more than 1400 members with high incidence of SCD, we identified 179 alive RyMC (G357S). A protocol of treatment and follow-up was offered to all family members, reported in other communication in this congress

Methods

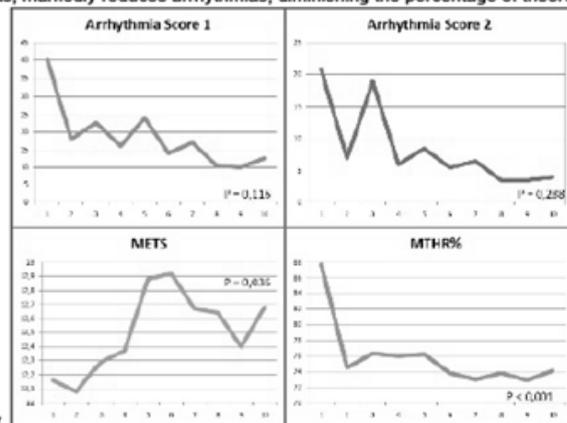
1121 ET were performed (median=7) in 150 RyMC. There were created two quantitative Arrhythmia Score to objectify the evolution of arrhythmias. We evaluated the evolution of Arrhythmias Scores (ET #1 to 10), the % theoretical maximum heart rate (TMHR%) and METS (metabolic equivalent of task).

Results

The TMHR% and Arrhythmia Scores decreased in successive ET achieving the goal set by the Protocol. Furthermore, the number of METS increased. (Figure 1).

Conclusions

The proposed protocol, titrating treatment based on ET results, markedly reduces arrhythmias, diminishing the percentage of theoretical maximum heart rate



below target thresholds without decreasing exercise capacity.

Category (Complete): 6. Arrhythmias: Other

Keyword (Complete): Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ; Genetic mutation ; Sudden cardiac death, prevention of

Institution Information (Complete):

*Responsible Institution 1: : Cardiavant

*City: : Las Palmas

*Country: Spain

Presentation Preference (Complete): Poster Presentation Only

Payment (Complete): Your credit card order has been processed on Sunday 11 November 2012 at 4:50 PM.

Status: Complete



[Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: 13-A-11258-ACC

Activity: ACC Abstract

Current Date/Time: 1/10/2013 3:59:31 PM

Protocol for Treatment and Follow-Up of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Author Block: [Fernando Wangüemert Pérez](#), Pablo Ruiz Hernández, Paola Berne, Oscar Campuzano, Brugada Ramón, Josep Brugada, Cardiavant, Las Palmas, Spain

Abstract:

Background

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is an arrhythmogenic familial disease characterized by high incidence of sudden cardiac death (SCD) in young people with normal basal electrocardiogram and structurally normal heart. Treatment is based mainly in the use of beta-blockers, although there is controversy on its long-term effectiveness, needs for titration and follow-up.

We discovered a family with more than 1400 members with high incidence of SCD in Gran Canaria (Spain). After a genetic screening, 179 alive carriers of a RyR2 mutation (G357S) were identified.

Methods

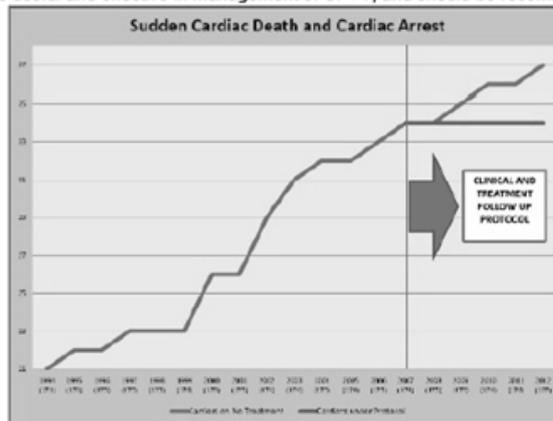
A clinical protocol of treatment and follow-up was offered to all family members, based in exercise stress tests (ET) every 3 months, with an objective of maximum heart rate less than theoretical 80% and the absence of ventricular arrhythmias, increasing or changing betablockers to achieve it. If the carrier constantly failed to achieve the goal, an Implantable cardioverter defibrillator (ICD) was proposed.

Results

After more than 4 years of application of the Protocol no SCD or cardiac arrests have occurred into this group. However, 3 events occurred between those that refused to be genotyped -53 potential carriers- (Figure)./

Conclusions

The Protocol based on seriated ET to titrate Betablockers is useful and effective in management of CPVT, and should be recommended to carriers of a



CPVT-related mutation and, probably, to all CPVT patients.

:

Category (Complete): 6. Arrhythmias: Other

Keyword (Complete): Sudden cardiac death, prevention of ; Ventricular tachycardia ; Genetic mutation

Institution Information (Complete):

*Responsible Institution 1: : Cardiavant

*City: : Las Palmas

*Country: Spain

Presentation Preference (Complete): Poster Presentation Only

Payment (Complete): Your credit card order has been processed on Sunday 11 November 2012 at 1:51 PM.

Status: Complete

ESC CONGRESS 2012

25-29 AUGUST

www.escardio.org

munich
GERMANY

European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement) 971.

» Abstract 81816

Abstract Preview

| ESC CONGRESS 2012 | |
|--|---|
| Doctor Fernando Wanguemert Perez (EUD ID : 70837) Cardiavant Cardiology Dept. Venegas 45 Bajo 35003 - Las Palmas Spain Phone : +34 928368646 - Email : fwanguemert@mac.com | |
| Agreement Form sent on 12/05/2012 12:24 The author agrees to transfer copyright to the ESC. | |
| Title : | Clinical features in 215 carriers of a cardiac ryanodine receptor mutation RyR2 (G357S) |
| Topic : | 01.02 - Genetic aspects of arrhythmias |
| Category : | Bedside |
| Option : | No Options |
| F. Wanguemert Perez ¹ , P. Berne ² , O. Campuzano Larrea ³ , G. Perez ³ , C. Bosch Calero ³ , P. Ruiz Hernandez ⁴ , A. Iglesias ⁴ , C. Perez Rodriguez ⁴ , R. Brugada Terradellas ³ , J. Brugada Terradellas ² - (1) Cardiavant, Las Palmas de Gran Canaria, Spain (2) Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spain (3) University of Girona, Cardiovascular Genetic Center, Girona, Spain (4) Insular Hospital, Las Palmas De Gran Canaria, Spain | |
| <p>Background. Ryanodine receptor (RyR) is a huge protein encoded by RyR2 gene. This protein releases calcium from endoplasmic reticulum lumen to cytoplasm, and mutations in RyR2 have been linked to catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). The p.G357S mutation was described in 2009 as linked to CPVT, but no genotype-phenotype correlation data has been published about the mutation to date.</p> <p>Objective. To describe the clinical features of 215 carriers of (p.G357S) RyR2 gene mutation.</p> <p>Methods. Relatives of individuals presenting with sudden cardiac death (SCD) suggestive of CPVT underwent genetic study in a few families apparently non-related, after discover a common ancestor in a genealogic investigation. A mutation in RyR2 (p.G357S) was identified and a clinical protocol (clinical evaluation based in consecutive exercise tests (ET) and holters (H)); treatment and follow-up protocol was offered to all family members. Control population included family members non-carriers of the mutation.</p> <p>Results. Two hundred and fifteen carriers of (p.G357S) RyR2 mutation (C) were identified: 179 C alive, 6 C deceased by SCD and 30 individuals deceased by SCD with no genetics available. Seventy-seven patients (40%) presented symptoms before genetic diagnosis (40% SCD at a mean age of 18 ±9y, 67% of them during stress, none of them under betablockers (BB), 80% presented previous syncope). During a mean follow-up of 22±21 months (range 1-125), 68 of 147 C (47%) presented ventricular arrhythmias (VA) in basal ET, without pharmacological treatment (significantly higher than the control population: 12.9%, p<0, 0001). If we consider VA in consecutive ET during follow-up, this proportion grows to 76% (ET 1 - 5), and 91% (ET 1 - 10).</p> <p>Implantable cardioverter-defibrillator was implanted in 40 C (22%): 20 due to syncope, 16 due to documented complex ventricular arrhythmia and 4 due to presyncope despite BB treatment. During follow-up there were 3 ICD discharges: 2 due to polymorphic VT and 1 to VF (FC 303±21 bmp). A non sustained VT (287 bpm) was also detected.</p> <p>Conclusions. Our clinical data strongly suggest that p.G357S mutation in RyR2 gene may be responsible for CPVT. This is the largest serie of CPVT published in literature, with the peculiarity that all carriers have the same mutation. Genetic and familiar study is fundamental in early detection of CPVT. The genetic screening of a predisposing mutation in a large population sets a new perspective to clinical approach of inherited diseases.</p> | |

ESC CONGRESS 2012

25-29 AUGUST

www.escardio.org

munich
GERMANY

European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement) 972.

» Abstract 81811

Abstract Preview

| ESC CONGRESS 2012 | |
|--|---|
| Doctor Fernando Wanguemert Perez (EUD ID : 70837) Cardiavant Cardiology Dept. Venegas 45 Bajo 35003 - Las Palmas Spain Phone : +34 928368646 - Email : fwanguemert@mac.com | |
| Agreement Form sent on 06/05/2012 01:01 The author agrees to transfer copyright to the ESC. | |
| Title : | Usefulness of familiar study in a genetically-determined arrhythmogenic cardiac disease |
| Topic : | 01.02 - Genetic aspects of arrhythmias |
| Category : | Bedside |
| Option : | No Options |
| F. Wanguemert Perez ¹ , C. Perez Rodriguez ¹ , O. Campuzano Larrea ² , P. Berne ³ , GJ. Perez ² , C. Bosch Calero ² , A. Iglesias ² , P. Ruiz Hernandez ⁴ , R. Brugada Terradellas ² , J. Brugada Terradellas ³ - (1) Cardiavant, Las Palmas de Gran Canaria, Spain (2) University of Girona, Cardiovascular Genetic Center, Girona, Spain (3) Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spain (4) Insular Hospital, Las Palmas De Gran Canaria, Spain | |
| <p>Introduction. The catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is an arrhythmogenic familiar disease characterized by high incidence of sudden cardiac death (SCD) in young people with normal basal ECGs and structurally normal heart. Thus, a high degree of suspicion is required to diagnose the disease. Up to 60% of CPVT patients have mutations in the cardiac ryanodine receptor, encoded by RyR2 gene.</p> <p>Background. Between 1994 and 2007, four apparently non-related families from the South of Gran Canaria Island (Spain) have been investigated due to 11 reported events of SCD in young individuals (19±7y; range 9-37) with structurally normal heart. CPVT was suspected to be the cause of the events, given the characteristics of the affected individuals. Biological samples of death members and survivors of SCD identified a mutation in RyR2 (p.G357S), transmitted in an autosomic dominant way of inheritance, as the possible cause of the events in the population object of study.</p> <p>Objective. To demonstrate the usefulness of cascade screening, combining familiar study and genetic analysis, to identify a large group of CPVT patients.</p> <p>Methods. Genealogical research was planned and carried out by a centralized, multidisciplinary team. We constructed an extensive family tree, starting with the deceased individuals, exhaustively reviewing written (municipal registries, church registries, old newspapers) and oral sources (testimony of old people). All individuals related to those affected by CPVT and carriers of RYR2 mutation were invited to undergo genetic analysis.</p> <p>Results. As a result of this search, all the families studied were related to a common ancestor that was born in a village of this region in 1749. Our family included more than 2000 individuals, candidates to be carriers of the causative RyR2 mutation, and underwent genetic analysis. Of them, 215 were positive for the p.G357S mutation. A clinical protocol (follow-up and treatment) was offered to all genetic carriers. After 4 years of applying the above mentioned protocol no SCD has been reported in this group. Two SCD (16 and 31 years) occurred in 2 family members that refused to undergo clinical and genetic evaluation and treatment.</p> <p>Conclusions. Early genetic detection of CPVT is mandatory to primary prevention arrhythmic events. An exhaustive familiar study should be a part of the study protocol of CPVT, increasing the number of potentially affected individuals. We think that this type of diseases benefit of being managed by Inherited Cardiopathies Units.</p> | |

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6001-431 - EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO CON RESPECTO AL HOLTER ECG PARA LA DETECCIÓN DE ARRITMIAS VENTRICULARES EN SUJETOS POSITIVOS PARA UNA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA RIANODINA

Fernando Wanguemert Pérez, Pablo Ruiz Hernández, Paola Berne, Óscar Campuzano Larrea, Cristina Bosch Calero, Guillermo Pérez, Ramón Brugada Terradellas y Josep Brugada Terradellas del Cardiant, Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas), Hospital Clínic, Barcelona y Centro de Genética Cardiovascular IDIBGI, Girona.

Resumen

Introducción: La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad arritmogénica familiar, que se caracteriza por dar lugar a muerte súbita (MS) desencadenada por el esfuerzo o la emoción, en personas jóvenes sin cardiopatía estructural. Hasta un 60% de los pacientes con TVPC tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor cardíaco de la rianodina (RyR2), que condicionan la aparición de arritmias ventriculares en situaciones de estrés. Actualmente se recomienda realizar una prueba de esfuerzo en tapiz rodante (PETR) para descartar la presencia de TVPC. En situaciones en las que no es posible realizar PETR, se suele realizar Holter ECG 24h (H) en el diagnóstico de la TVPC. Sin embargo, las evidencias que soportan estas prácticas clínicas son escasas.

Objetivos: Evaluar y comparar la capacidad diagnóstica de la PETR y el H en la identificación de arritmias ventriculares en sujetos portadores de una mutación en el gen RyR2 (RyMC).

Métodos: En una gran familia de Gran Canaria con más de 2000 miembros, hemos detectado una alta incidencia de muerte súbita por TVPC. En esta familia se han identificado a 147 RyMC en la posición p.G357S. Se ha realizado en dicha cohorte portadora de mutación, una PETR y un H basal sin tratamiento farmacológico. Asimismo se reclutó a una cohorte de 70 familiares negativos para esta misma mutación a los que se les invitó a realizar una PETR y un H. Se realizaron 217 PETR (147 en RyMC y 70 en controles) y 166 H (128 de 147 RyMC y 38 de 70 controles). Se definió como test positivo la presencia de cualquier tipo de arritmia ventricular.

Resultados: La PETR presentó el doble de sensibilidad y una mayor especificidad que el Holter, así como unos mejores valores predictivos positivo y negativo, para la detección de arritmias ventriculares en RyMC (tabla).

| | PETR (n = 217) | Holter (n = 166) |
|-------------------|----------------|------------------|
| Sensibilidad (%) | 46,3 | 21,5 |
| Especificidad (%) | 90 | 84,4 |
| VPP (%) | 90,7 | 85,3 |
| VPN (%) | 44,4 | 20,5 |

Conclusiones: La prueba de esfuerzo en tapiz rodante es más precisa que el Holter ECG 24 horas para el diagnóstico de arritmias ventriculares en RyMC. El uso del Holter de 24 horas no aporta información relevante para el diagnóstico de la TVPC, y dados los valores subóptimos de sensibilidad y VPN que presenta, no debería recomendarse su uso para la detección de arritmias ventriculares en RyMC.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

4019-2 - UTILIDAD DE LA PRUEBA DE ESFUERZO EN TAPIZ RODANTE EN EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE SUJETOS POSITIVOS PARA UNA MUTACIÓN EN EL GEN QUE CODIFICA EL RECEPTOR CARDIACO DE LA RIANODINA (RYR2)

Fernando Wanguemert Pérez, Pablo Ruiz Hernández, Paola Berne, Carmelo Pérez Rodríguez, Óscar Campuzano Larrea, Guillermo Pérez, Josep Brugada Terradellas y Ramón Brugada Terradellas del Cardilvant, Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Clínic, Barcelona y Centro de Genética Cardiovascular IDIBGI, Girona.

Resumen

Introducción: La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad arritmogénica familiar, que se caracteriza por dar lugar a muerte súbita en personas jóvenes sin cardiopatía estructural. Hasta un 60% de los pacientes con TVPC tienen mutaciones en el gen RyR2, que condicionan la aparición de arritmias ventriculares en situaciones de estrés. Actualmente se recomienda realizar una prueba de esfuerzo (PETR) para descartar la presencia de TVPC. Nada hay publicado, sin embargo, sobre la utilidad de realizar PETR de forma seriada para el seguimiento y ajuste del tratamiento en una población de portadores de una mutación en el gen RyR2 (RyMC).

Objetivos: Evaluar la utilidad de la PETR en el seguimiento y tratamiento con betabloqueantes (BB) de RyMC.

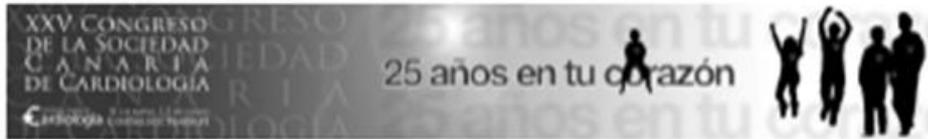
Métodos: Desde diciembre de 2007 a febrero de 2012, en una gran familia de Gran Canaria con más de 2000 miembros, hemos detectado una alta incidencia de muerte súbita por TVPC. En esta familia se han identificado a 150 RyMC en la posición p.G357S. Fueron realizadas 1121 PETR, con una media 6,5 en cada uno de los 150 RyMC sometidos a un protocolo clínico de tratamiento y seguimiento (PCTS), que implicaba aumentar la dosis de BB a pacientes con arritmias o %FCMT > 80% (porcentaje de frecuencia cardíaca máxima teórica). Se crearon dos scores de arritmias cuantitativos (tabla) para objetivar la evolución de la presencia de arritmias. Se evaluó la evolución en el tiempo (PETR 1-10) de los Scores de Arritmias, el %FCMT y los METS (Equivalentes Metabólicos de Carga).

Resultados: El %FCMT y los scores de arritmias disminuyeron en las PETR sucesivas consiguiendo el objetivo establecido por el PCTS. A pesar del tratamiento con BB a dosis crecientes, el número de METS aumentó de 12,2 a 12,7, de forma estadísticamente significativa (fig.).

Tabla 4019-2.

| | Score 1 (Puntos) | Score 2 (Puntos) |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| No arritmias | 0 | 0 |
| Complejo ventricular prematuro | 1 | 0,1 |
| Bigemínismo ventricular | 15 | 30 |
| Doblete ventricular | 30 | 15 |
| Triplete ventricular | 60 | 00 |
| TV no sostenida (> 3 CVPs) | 120 | 100 |

Conclusiones: La prueba de esfuerzo en tapiz rodante es útil para el seguimiento de RyMC. La realización de test seriados, ajustando de forma personalizada el tratamiento, disminuye notablemente las arritmias, reduciendo el porcentaje de frecuencia cardíaca máxima teórica bajo umbrales objetivo sin disminuir la capacidad de esfuerzo.



La Sociedad Canaria de Cardiología

CERTIFICA

Que en el **XXV Congreso de la Sociedad Canaria de Cardiología**, celebrado del 31 de Mayo al 2 de Junio de 2012 en el Hotel H10 Costa Adeje Palace, Tenerife, fue presentada la **COMUNICACIÓN ORAL**:

Utilidad de la Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante en el Diagnóstico y Seguimiento de portadores positivos para una mutación en el gen del Receptor de la Rianodina

Autores:

F. Wangüemert, P. Ruiz, O. Campuzano, G. Pérez, C. Bosch, P. Berne, C. Pérez, R. Brugada, J. Brugada.

 SOCIEDAD CANARIA DE
Cardiología

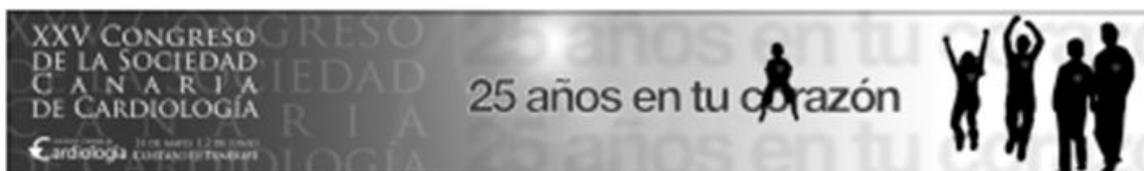
Tenerife, a 2 de junio de 2012



Dr. Carlos Culebras Cáceres
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD
CANARIA DE CARDIOLOGÍA



Dra. Dolores Romero Caballero
SECRETARIA DE LA SOCIEDAD
CANARIA DE CARDIOLOGÍA



El Comité Científico del XXV Congreso de la Sociedad Canaria de
Cardiología otorga el

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

Utilidad de la Prueba de Esfuerzo en Tapiz Rodante en el
Diagnóstico y Seguimiento de portadores positivos para una
mutación en el gen del Receptor de la Rianodina

Autores: F. Wangüemert, P. Ruiz, O. Campuzano, G. Pérez,
C. Bosch, P. Berne, C. Pérez, R. Brugada, J. Brugada



Tenerife, 2 de junio de 2012

Presidente de la Sociedad
Canaria de Cardiología

Secretaria de la Sociedad
Canaria de Cardiología

Contacte con la Secretaría Técnica para la entrega del premio

Secretaría Técnica
AIREXPRES
organización profesional de congresos y eventos

C/ Presidente Añazar, 52 Ofc. 36-37 • 35007 • Las Palmas de Gran Canaria
T 928 494 595 T 928 494 535 • acc@airexpres.com • www.airexpres.com

Fe de Erratas. 16 de Abril de 2013.

Se han suprimido los siguientes párrafos de la tesis doctoral:

Pág 1: Párrafo 1, 2, 3, 4 y 5 (toda la página)

Pág 36: Párrafo 4.

Pág 44: Párrafos 2 y 3.

Pág 45: Párrafos 3, 4 y 5.

Se han suprimido la Figura 18 de la tesis doctoral.

Se ha suprimido la conclusión Nº 6.

Se han modificado los siguientes párrafos:

Página 4: Párrafo 2.

“Se presenta una gran familia con origen en la isla de Gran Canaria, con alta incidencia de MS en jóvenes con corazón estructuralmente normal. Posteriormente se identificaron una gran cantidad de portadores de una mutación relacionada con la TVPC”.

Pág 47: Párrafo 1.

“Bajo el auspicio del Servicio Canario de Salud se diseñó y aprobó un protocolo de Seguimiento y Tratamiento de portadores de la mutación RYR2-G357S, y se constituyó la "Comisión técnica de seguimiento Clínico del Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar con alto riesgo de Muerte Súbita", formada por un grupo de expertos locales. Dicho protocolo fue aprobado por los Comités Éticos de las instituciones afiliadas, y todos los sujetos (o sus tutores) que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado”.

Pág: 51, párrafo 3.

“El elemento de intervención es la aplicación del protocolo. Se estableció un protocolo clínico basado en pruebas consecutivas esfuerzo en tapiz rodante y Holter de 24 horas. Participar de dicho protocolo fue ofrecido a todos los portadores vivos. El Servicio promovió la creación de un grupo de trabajo integrado por Cardiólogos, Electrofisiólogos y Cardiólogos Pediátricos fue creado para consensuar decisiones en los casos difíciles, constituyéndose la "Comisión técnica de seguimiento Clínico del Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar con alto riesgo de Muerte Súbita". Todos los participantes del estudio aportaron por escrito un consentimiento informado”.

Pág: 97, Se han reescrito las limitaciones.

“Los datos obtenidos en la familia objeto de estudio en esta tesis doctoral pudieran no ser aplicables al total de sujetos con TVPC, pues se refieren a sujetos afectados de la misma mutación.

El manejo centralizado de los pacientes puede no ser aplicable en otros lugares, aunque consideramos este elemento como clave en los buenos resultados obtenidos.

El estudio genealógico, a pesar de ser muy concienzudo, se limita a la participación voluntaria y puede subestimar la prevalencia de esta mutación en la población de referencia. Por otro lado, es muy poco probable que todos los (estimados) 53 potenciales portadores sean de hecho portadores genéticos, pero por otra parte podrían haber más que hayan pasado desapercibidos y no estén registrados en el estudio genealógico, por no hablar del fenómeno potencial de la concepción ilegítima. Por lo tanto, la incidencia de eventos en nuestra opinión tiende a ser subestimado, lo que apoya el protocolo para la prevención de MS en la TVPC.

A pesar de la variabilidad de la adherencia terapéutica intrínseca a estudios en humanos, que es un potencial elemento de fracaso terapéutico, no hubo episodios de MS entre los portadores que seguían el protocolo de tratamiento y seguimiento”.

Se ha modificado la figura 19 así como su texto.

Se han añadido referencia a:

Párrafo 2 de página43.

Párrafo 1 de Página 45.

Párrafo 3 de Pág 50.

Párrafo 1 de Pag 81.

Igualmente se han referenciado las figuras 4, 5, 12, 13 y 17.

Se ha reordenado el número de las figuras por orden de aparición, así como la bibliografía.

También se ha reordenado el índice.



Fernando Wangüemert Pérez

Director de la Tesis: “DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA FAMILIA DE GRAN CANARIA CON ALTA INCIDENCIA DE MUERTE SÚBITA” del autor Pablo M. Ruiz Hernández.