



Miocardíopatía hipertrófica

Miocardíopatía hipertrófica

COORDINADOR

Francesc Navarro López

Miocardiopatía hipertrófica

Coordinador

Francesc Navarro López



© 2009 Sociedad Española de Cardiología

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN: 978-84-88336-82-8

Depósito legal:

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH), la enfermedad cardiovascular hereditaria más prevalente (1/500), ha desafiado la comprensión de los cardiólogos durante décadas.

La primera reseña en la literatura suele atribuirse a Hallopeau (1869)⁽¹⁾, quien la describió como una estenosis ventriculoaórtica. Pero no fue hasta el año 1958 cuando fue definida con suficiente precisión por el anatomopatólogo D. Teare⁽²⁾, al señalar sus tres características morfológicas esenciales: la hipertrofia septal asimétrica del ventrículo izquierdo, la desorganización de los miocitos y la fibrosis. La pronta descripción de sus consecuencias hemodinámicas (la obstrucción subaórtica dinámica, la disfunción diastólica) y eléctricas (las arritmias y la muerte súbita), configuró un cuadro *anatomofisiológico* sobre el que se ha fundamentado el diagnóstico ecocardiográfico y casi todo nuestro conocimiento de la enfermedad prácticamente hasta nuestros días.

En el año 1990 se dio un paso decisivo en el conocimiento de la MCH, al revelarse que podía estar causada por una mutación puntual de la miosina, la principal proteína contráctil del miocito. Luego se ha comprobado que el perfil genético de la enfermedad es muy complejo y se han descrito más de 400 mutaciones causales en trece proteínas sarcoméricas. Este descubrimiento seminal del laboratorio de Christine Seidman⁽³⁾ marcó el comienzo de la *cardiología molecular* y la *época genética* de las miocardiopatías, que ha obligado a revisar de raíz nuestros conocimientos sobre la fisiopatología, la clínica y el tratamiento de la enfermedad a la luz de la innovadora definición molecular y genética⁽⁴⁾.

En esta monografía se ha intentado resumir y actualizar los avances más significativos que se han producido en el último lustro, ya bajo la impronta del nuevo marco conceptual.

La dilucidación de las bases genéticas ha promovido la investigación de los *mecanismos moleculares* y *celulares* que conducen a la hipertrofia y la muerte súbita, un

paso insoslayable para comprender las limitaciones de las terapias actuales y justificar una estrategia terapéutica racional. La información de que disponemos refuerza la similitud de la hipertrofia genética, una forma exagerada y caricaturesca de hipertrofia del ventrículo izquierdo, con la hipertrofia adquirida. En este sentido, la hipertrofia genética puede considerarse una respuesta compensadora, quizá no del todo apropiada, para hacer frente a la depresión funcional de la molécula afectada por la mutación. Éste será el tema que aborde el Capítulo 1.

El conocimiento del genotipo y una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido delimitar el amplio espectro de las *manifestaciones clínicas* de la enfermedad. En el Capítulo 2 se describe el cuadro clínico, la historia natural y el valor diagnóstico del *electrocardiograma* (ECG). Por fortuna, la enfermedad suele ser de evolución benigna, pero puede causar problemas graves en las fases más precoces de la vida. La diversidad de las formas anatómicas (la hipertrofia septal o regional clásicas, las formas dilatada o restrictiva, o la hipertrofia mínima o ausente) y la gravedad del perfil clínico, se ha intentado relacionar con el gen y la mutación responsable, y se han descrito tentativamente varias formas clínicas, que quizás lleguen a considerarse otras tantas enfermedades, pero cuya validez deberá confirmarse mediante registros a gran escala de la historia natural de familias con genotipo conocido.

El *estudio ecocardiográfico* (ECO) es la técnica indispensable en la evaluación diagnóstica, pronóstica y terapéutica de estos pacientes, como se revisa con detalle en el Capítulo 3. Debe considerarse un estudio obligado en todo adulto joven, aparentemente sano, con mareos o síncope durante el ejercicio o con una alteración electrocardiográfica sin fundamento. El conocimiento de que un número sustancial de pacientes presentan una hipertrofia poco evidente, ligera o moderada, difícil de reconocer en el ECO, ya sea porque es de aparición tardía como en las mutaciones del gen de la proteína C de la unión de la miosina (MYBPC) o porque es inexistente, como en algunas formas de la troponina T (TNNT), ha puesto al descubierto las limitaciones del diagnóstico basado en los criterios habituales (grosor ventricular superior a 15 mm, con o sin gradiente subaórtico, en ausencia de otros trastornos cardíacos o sistémicos). La identificación del defecto de relajación, que se ha revelado como la alteración más constante y precoz de la MCH, puede ser una buena alternativa en los casos en que la hipertrofia es dudosa. Con frecuencia los pacientes sólo presentan signos de disfunción diastólica en presencia de hipertrofia ligera/moderada (una aurícula izquierda de mayor tamaño y/o evidencia de patrón restrictivo con acortamiento del tiempo de deceleración mitral, o los índices de disfunción diastólica en el Doppler tisular). Y cabe recordar que la MCH puede simular una miocardiopatía dilatada o restrictiva. Por último, se revisa la potencial aplicación de los últimos avances en la resonancia magnética, como las técnicas de contraste para detectar la fibrosis, y en la tomografía computarizada multicorte, para el estudio de la anatomía coronaria.

Pero dada la diversidad y la falta de especificidad del fenotipo, y la posible coexistencia de otras causas, puede ser difícil tener la certeza diagnóstica a menos que se confirme la mutación causal. Los métodos actuales del *diagnóstico genético* son todavía complejos y de un coste elevado, y su aplicación clínica plantea dificultades que se analizan con detalle en el Capítulo 4. Pero el debate ya no es si debe intentarse o no el diagnóstico genético. Aparte de su posible interés clínico (para excluir precoz-

mente los familiares afectos en familias de riesgo, p. ej.), la determinación del genotipo es imprescindible para progresar en el conocimiento de la historia natural y el pronóstico de la enfermedad, faltaría de estudios longitudinales en familias con mutaciones conocidas. El tema es saber cómo y cuándo las innovaciones técnicas harán factible su empleo de rutina.

La MCH es la causa más frecuente de *muerte súbita* en gente joven aparentemente sana, uno de los accidentes más trágicos e imprevisibles de la vida familiar. De ahí que el primer problema que se le plantea al médico es identificar el grupo minoritario de pacientes que tienen un riesgo elevado de sufrir esta temible complicación. En el Capítulo 4 se reafirma la necesidad de realizar una adecuada *estratificación del riesgo* en todos los pacientes con MCH, en función de la presencia y número de factores de riesgo y las circunstancias individuales de cada paciente. Estos criterios tienen sus limitaciones y están sometidos a revisión, por lo que se necesita un esfuerzo importante de investigación clínica, como señala el autor, que, a través de registros de gran alcance, permita obtener más datos sobre el significado de los factores de riesgo ya conocidos, la posible utilidad de nuevos factores de riesgo, incluyendo el genotipo, y evaluar adecuadamente el impacto de diferentes medidas terapéuticas y profilácticas en estos pacientes.

La muerte súbita se produce principalmente por la presencia de arritmias ventriculares y la única medida preventiva de eficacia demostrada, que ha permitido modificar la historia natural de la enfermedad, es el implante de un desfibrilador automático. Si la indicación en la *prevención secundaria* está fuera de duda, sus indicaciones en prevención primaria son todavía tema de controversia, como también lo es el papel del tratamiento farmacológico o el invasivo (especialmente la miectomía quirúrgica) en la prevención de la muerte súbita, o el papel del estudio electrofisiológico en la determinación del riesgo y selección de los pacientes para la implantación del desfibrilador, como se analiza en el Capítulo 6.

El segundo objetivo terapéutico es la supresión de la sintomatología y la mejoría de la capacidad funcional del paciente. El tratamiento farmacológico con betabloqueadores, antagonistas del Ca (verapamil, diltiazem) o disopiramida va dirigido empíricamente a suprimir la obstrucción subaórtica dinámica y/o mejorar la función diastólica, a base de reducir la frecuencia cardíaca y facilitar la relajación. Los resultados con frecuencia dejan mucho que desear.

El tratamiento de los pacientes con síntomas refractarios se centra hoy en la supresión del gradiente subaórtico mediante la intervención quirúrgica de resección del tabique (operación de Morrow), o mediante las técnicas invasivas alternativas, la ablación septal percutánea con alcohol (intervención de Sigwart) y la estimulación secuencial, cuyos méritos relativos son motivo de estudio en los tres últimos capítulos.

Los excelentes resultados de la miectomía, sobre todo en centros donde se concentra la mayor experiencia, como se analiza en el Capítulo 7, avalan la bondad de la intervención, que vuelve a ocupar un primer plano en el armamentario terapéutico, a pesar de que no está exento de complicaciones importantes.

La posibilidad de evitar la intervención quirúrgica mediante la ablación septal justifica la gran popularidad de la intervención percutánea, cuyas indicaciones, eficacia y limitaciones se revisan con detalle en el Capítulo 8. Está en discusión cuál de las dos intervenciones va a prevalecer en el futuro y resulta de particular impor-

tancia definir con precisión cuáles pueden ser sus indicaciones relativas. La tercera opción invasiva, la implantación de marcapasos secuencial, más limitada, se contempla en el Capítulo 9.

El porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse varía entre el 10 y el 40%, en función sobre todo de la insistencia en buscar el gradiente. De ahí que algunos autores, como el grupo de Maron⁽⁵⁾, máximo defensor de la importancia de la obstrucción subaórtica como causa de la sintomatología, recomienden la práctica de un eco-Doppler de esfuerzo a todos los pacientes con MCH. En reposo o en el esfuerzo detectan un gradiente de más de 50 mm Hg en el 60% de los casos, que podrían ser candidatos a la intervención si aparecen síntomas refractarios.

Dado que el número de candidatos al tratamiento invasivo es limitado, y la eficacia y la seguridad de las intervenciones depende en gran medida de la experiencia del grupo intervencionista, se subraya la conveniencia de desarrollar unos pocos centros de excelencia que cubran las necesidades del país. Cabe señalar que estos pacientes van a requerir el trasplante cardíaco como último recurso, si fracasa todo intento terapéutico.

Francesc Navarro López
Barcelona, octubre de 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Hallopeau M. Retrecissement ventriculoaortique. Gazette Medicale Paris 1869; 24: 683-4.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J 1958; 20: 1-18.
3. Geisterfer-Lowrance, AAT, Kass S, Tanigawa G. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain missense mutation. Cell 1990; 62: 999-1006.
4. Roberts R. Genética molecular de las miocardiopatías. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 292-302.
5. Maron M, et al. Evidence that HCM is a disease characterized predominantly by LVOT obstruction. J Am Coll Cardiol 2005; Suppl 3: Abstract 818.

Índice de autores

COORDINADOR

Francisco Navarro López
Servicio de Cardiología.
Hospital Clínic. IDIBAPS.
Universidad de Barcelona

AUTORES

Agustín Albarrán González-Trevilla
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

Javier T. Andréu Dussac
Servicio de Cardiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Begoña Benito Villabriga
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Clínic. Barcelona

Antonio Berruezo Sánchez
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Clínic. Barcelona

Josep Brugada Terradellas
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Clínic. Barcelona

Alfonso Castro Beiras
Servicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario
Juan Canalejo. A Coruña

Rául Coma Samartín
Unidad Coronaria. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Victoria Delgado García
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Universitario Clínic. Barcelona

Carlos A. Dumont Dunayevich
Servicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario
Juan Canalejo. A Coruña

Antonio Francino Batlle
Servicio de Cardiología.
Hospital Clínic. IDIBAPS.
Universidad de Barcelona

Julio García Tejada
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

Juan R. Gimeno Blanes
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Virgen
de la Arrixaca. Murcia

Iván T. Gómez Blázquez
Servicio de Cardiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Felipe Hernández Hernández
Servicio de Cardiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

William J. McKenna
Division of Medicine.
University College London.
Londres (Reino Unido)

Lorenzo Monserrat Iglesias
Servicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario
Juan Canalejo. A Coruña

Lluís Mont Girbau
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Clínic. Barcelona

Francisco Navarro López
Servicio de Cardiología.
Hospital Clínic. IDIBAPS.
Universidad de Barcelona

Carles Paré Bardera
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Universitario Clínic. Barcelona

Juan J. Parra Fuertes
Servicio de Cardiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Jesús E. Rodríguez García
Unidad Coronaria.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

Marta Sitges Carreño
Servicio de Cardiología.
Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Universitario Clínic. Barcelona

Juan Carlos Tascón Pérez
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

M.^a Teresa Tomé Esteban
Cardiology in the Young.
The Heart Hospital.
Londres (Reino Unido)

Mariano Valdés Chavarri
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Virgen
de la Arrixaca. Murcia

M.^a Teresa Velázquez Martín
Servicio de Cardiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Índice de capítulos

Capítulo 1

- Mecanismos moleculares y celulares
en la miocardiopatía hipertrófica 1
F. Navarro López, A. Francino

Capítulo 2

- Clínica, historia natural y diagnóstico electrocardiográfico 23
C.A. Dumont, A. Castro

Capítulo 3

- Diagnóstico por la imagen 33
V. Delgado, M. Sitges, C. Paré

Capítulo 4

- Diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica 49
L. Monserrat

Capítulo 5

- Muerte súbita y estratificación de riesgo
en la miocardiopatía hipertrófica 63
L. Monserrat

Capítulo 6

- Prevención de la muerte súbita. Papel del estudio
electrofisiológico y del desfibrilador automático implantable 77
B. Benito, A. Berrueto, Ll. Mont, J. Brugada

Capítulo 7

Estrategia del tratamiento médico y quirúrgico. Miectomía 89
M.T. Tomé Esteban, W.J. McKenna

Capítulo 8

Ablación septal alcohólica 99
M. Valdés, J.R. Gimeno

Capítulo 9

Tratamiento con estimulación auriculoventricular 109
*J. Tascón, I. Gómez Blázquez, R. Coma, J. Parra, J. García Tejada,
F. Hernández, A. Albarrán, M. Velázquez, J. Andréu, J. Rodríguez*

Capítulo 1

Mecanismos moleculares y celulares en la miocardiopatía hipertrófica

F. Navarro López, A. Francino Batlle

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

DEFINICIÓN ANATÓMICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) fue descrita por vez primera con suficiente precisión por el patólogo D. Teare (1958)⁽¹⁾, quien refirió la existencia de una hipertrofia del ventrículo izquierdo de predominio septal, sin causa aparente, cuya histología mostraba tres rasgos sugestivos: a) la desorganización de los miocitos (*myocyte disarray*), que es una de las alteraciones más características y difíciles de explicar, en la que los miocitos adyacentes pierden su alineación paralela normal y se orientan en distintas direcciones; b) la fibrosis del miocardio (como en las hipertrofias adquiridas) y c) las lesiones de pequeños vasos^(1,2) (**Figura 1**). Desde entonces, el diagnóstico clínico se ha basado esencialmente en las mediciones del espesor del ventrículo izquierdo por distintas técnicas de la imagen (grosor máximo > 13-15 mm) y la exclusión de cualquier otra causa conocida de hipertrofia, como la hipertensión arterial.

Hoy sabemos que esta definición anatómica tiene importantes limitaciones. El descubrimiento de las mutaciones causales, que ha hecho posible la identificación de la enfermedad con independencia de las manifestaciones clínicas, nos ha enseñado que la hipertrofia no es constante (*falsos negativos*) ni específica (*falsos positivos*), por lo que en ocasiones sólo la determinación del genotipo permite asegurar el diagnóstico.

En efecto, se han descritos distintos tipos de hipertrofia que muestran su gran variabilidad en términos de importancia y distribución^(3,4):

- En la forma clásica, la hipertrofia del ventrículo izquierdo suele ser masiva, de predominio septal (50 % de los casos) y de tipo concéntrico (con reducción del tamaño de la cavidad); pero puede ser difusa y simétrica, como en la hipertensión arterial (30 % de los casos) o afectar sólo la parte distal del ventrículo izquierdo (miocardiopatía apical, 14 %).

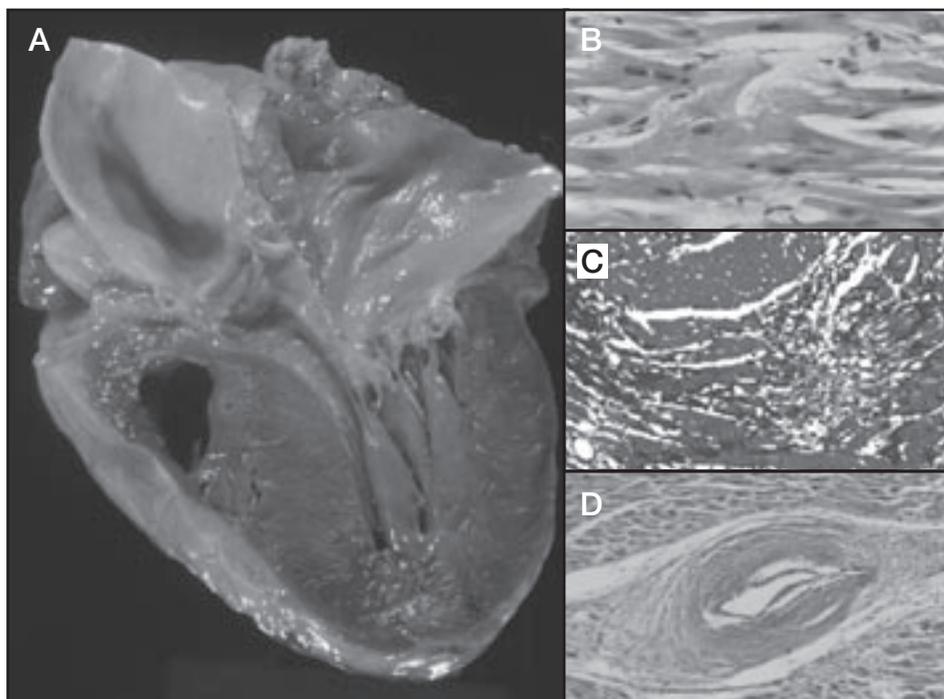


Figura 1. Definición anatomohistológica de la miocardiopatía hipertrófica. **A:** hipertrofia masiva del ventrículo izquierdo de predominio septal; **B-D:** cortes histológicos del miocardio; **B:** desorganización del miocardio (disarray). **C:** fibrosis intersticial (en gris). **D:** lesiones de los pequeños vasos.

- Puede sufrir una dilatación progresiva en las fases finales y adoptar las características de una miocardiopatía dilatada (forma dilatada-hipocinética o *end-stage*), con disfunción sistólica, dilatación de la cavidad y adelgazamiento de la pared, lo que puede crear problemas diagnósticos.

- Puede dar lugar a una forma de miocardiopatía restrictiva, sin hipertrofia pero con fibrosis extensa y disfunción diastólica importante⁽⁵⁾.

- En algunos casos puede ser escasa o faltar por completo, ya sea porque es de aparición tardía, o porque algunas mutaciones apenas provocan hipertrofia.

Por otra parte, la hipertrofia tampoco es específica y puede confundirse con otras hipertrofias, con las que a veces coexiste, como la hipertensiva, o con las “pseudohipertrofias” de las cardiopatías infiltrativas o de depósito, entre las que destaca sobre todo la rara enfermedad de Fabry, una de las pocas miocardiopatías que pueden beneficiarse de tratamiento específico sustitutivo.

GENES CAUSALES Y MUTACIONES DE LAS PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

Desde el descubrimiento en 1990 de que la MCH tenía su origen en una mutación puntual (*single nucleotide polymorphism* o *SNIP*) del gen de la cadena pesada de la miosina

beta (MYH7)⁽⁶⁾ se han identificado ya más de 400 mutaciones causales en 8 genes (<http://genetics.med.harvard.edu/seidman>) sobre un total de 13 genes conocidos (y es posible que se describan más), lo que muestra la inusitada complejidad genética de la enfermedad⁽⁷⁾. Estos genes codifican proteínas motoras, reguladoras o estructurales del aparato contráctil, de ahí la denominación de enfermedad de la sarcómera. Son los genes que codifican⁽⁷⁻¹⁰⁾:

- Las cuatro proteínas que forman el filamento grueso y, sobre todo, la cadena pesada de la β -miosina (MYH7), la proteína motora del aparato contráctil, responsable de la generación de la fuerza y el acortamiento de la sarcómera. Es una de las proteínas de mayor tamaño del organismo (masa molecular de 223 kD) y representa el 30% de las proteínas ventriculares. Se conocen cerca de 200 mutaciones causales. Consta de una cabeza globular (“el motor molecular” del corazón), que se une al cuello o brazo de palanca (alfa-hélix) mediante la zona del convertidor o bisagra (*converter domain*), y una larga cola. Un haz de ~400 colas de β -miosina forman el filamento grueso, cuyo deslizamiento a lo largo del filamento delgado de actina produce la contracción muscular (**Figuras 2 y 3**).

Las mutaciones de la miosina se sitúan casi siempre en cinco zonas funcionales críticas (*hot spots*) de la cabeza motora-catalítica: en las zonas que intervienen en la generación de la fuerza motriz, como la zona del convertidor, el brazo de palanca (alfa-hélix) y rara vez en la cola; o en las zonas catalíticas, donde se forman los puen-

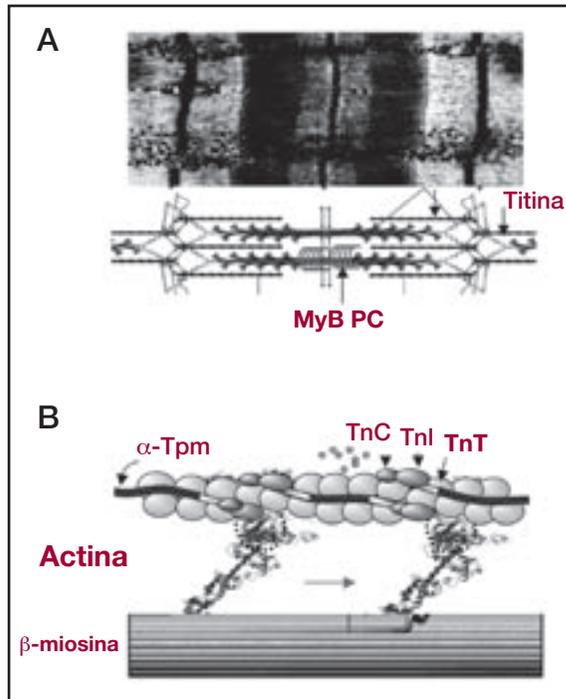


Figura 2. A: imagen al microscopio electrónico de una sarcómera y el esquema correspondiente. Se aprecia el haz de moléculas de miosina con sus cabezas, que forman el filamento grueso, interdigitadas con el filamento delgado de actina. En rojo, la disposición de la proteína C de unión de la miosina (MyBP-C) en sentido transversal y de la titina, en sentido longitudinal, que une los extremos del filamento grueso al disco Z. **B:** Esquema de las proteínas contráctiles de la sarcómera. Muestra el filamento delgado de actina (doble collar de perlas) con el complejo tropomiosina-troponina dispuesto a lo largo de su surco (TnT, TnI y TnC = troponinas T, I y C y α -tropomiosina), que inhibe la interacción de la cabeza de la miosina con la actina. En la parte inferior se muestra el filamento grueso formado por un haz de ~400 moléculas de β -miosina, cuyas cabezas motoras se fijan cíclicamente a la actina, en el momento en que el Ca^{++} (pequeños círculos) se une a la TnC y libera la inhibición. La flecha roja indica el movimiento de flexión de la cabeza y el cuello (60°) que desplaza el filamento grueso.

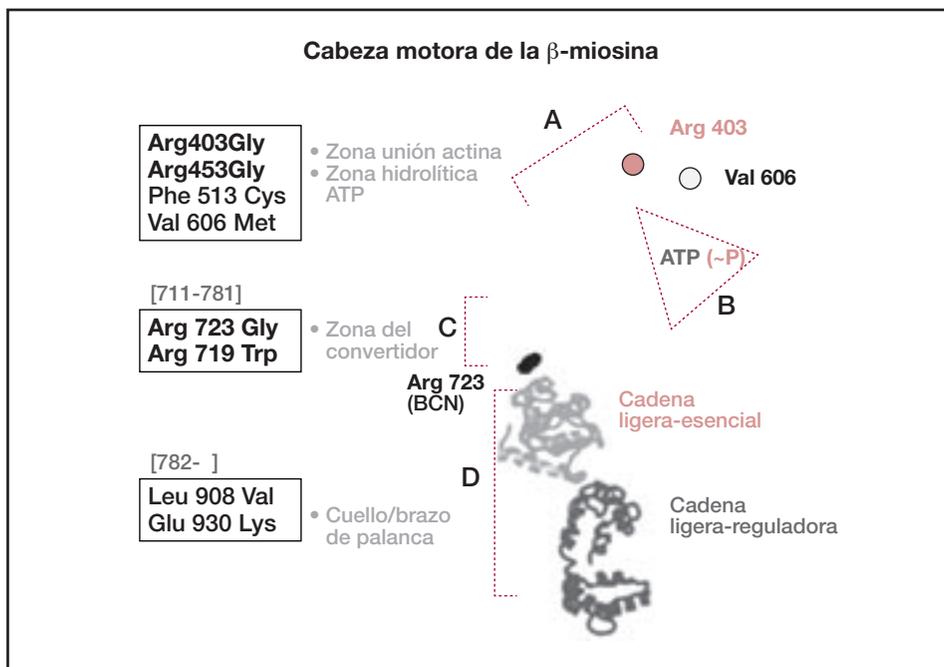


Figura 3. Diagrama de cintas de la β -miosina, el motor molecular del corazón. En rojo oscuro, la cabeza globular motora-hidrolítica y el cuello o brazo de palanca (α -hélix), unidas por la pequeña zona del convertidor (converter domain, en rosa). No se muestra la larga cola de la molécula que prolonga el cuello. Adosadas al brazo de palanca (en rojo oscuro) aparecen las cadenas ligeras esencial (en gris claro) y reguladora (en gris oscuro) de la miosina. Se señalan 4 zonas funcionales críticas (líneas de trazos) donde asientan de preferencia las mutaciones: **A:** zona de unión con la actina (círculo rosa: Arg403Gln, la primera mutación conocida; círculo blanco: Val 606); **B:** hendidura donde se aloja la molécula de ATP, que al hidrolizarse libera la energía ($\sim P$), necesaria para la contracción; **C:** zona del convertidor (en rosa), que sufre la contorsión que genera la fuerza y el movimiento (Arg 719 y Arg723Gly [BCN], círculos en negro); **D:** brazo de palanca (α -hélix, en rojo oscuro) que, impulsado por la zona del convertidor, da el golpe de remo que desliza la miosina sobre la actina. En recuadro las mutaciones más representativas y en negrita las más graves.

tes de actino-miosina (*actine binding site*) o en la hendidura donde se hidroliza la molécula de ATP (*ATP binding site*) y se libera la energía ($\sim P$) necesaria para la contracción.

Las mutaciones de las tres proteínas restantes rara vez son causa de la MCH: la cadena pesada de la alfa-miosina (MYH6) (la miosina tiene dos isoformas, la “lenta” –beta-miosina– y la “rápida” –alfa-miosina–, que es escasa en el corazón humano, pero predomina en el ventrículo del ratón, p. ej., y late muy rápido), la cadena ligera esencial de la miosina (MYL3) y la cadena ligera reguladora (MYL2), que son pequeñas proteínas moduladoras adosadas a la cabeza de la miosina (**Figura 3**). La miosina de cadena pesada existe en forma de complejo hexamérico formado por dos moléculas de miosina con las colas enroscadas, dos de cadena ligera esencial y dos de reguladora.

- Las cinco proteínas que forman el filamento delgado: la α -actina (ACTA), el doble collar de perlas que constituye el elemento estructural sobre el que se desliza la miosina, y el complejo regulador tropomiosina-troponina, dispuesto a lo largo del surco de la actina, y formado por las troponinas I, T y C (TNNI3, TNNT2 y TNNC1), y la α -tropomiosina (TMP1). Su función es la de un interruptor (*switch*) accionado por el Ca, que cierra y abre el contacto de la cabeza de la miosina con la actina, dando comienzo a la contracción y la relajación.

- Las dos proteínas estructurales gigantes: la titina (TTN), dispuesta en sentido longitudinal a lo largo de la sarcómera, que une los filamentos a los discos Z y representa un importante papel en la diástole, pues a modo de goma elástica se estira durante la contracción y se recupera durante la diástole, y la proteína C de unión de la miosina (MYBPC3), que une los filamentos contráctiles en sentido transversal. Se conocen unas 150 mutaciones.

- Dos proteínas del disco Z: la teletonina (TCAP) y la proteína LIM (CRP3). El complejo titina/TCAP/MLP es el sensor mecánico que participa en el acoplamiento entre la distensión y la contracción de la sarcómera.

Los genes causales más frecuentes son el de la β -miosina, la MYBPC y la TNNT, en una proporción que varía según las regiones. Se estima que las tres son responsables del 60-70% de las MCH.

FENOTIPO CLÍNICO: HIPERTROFIA Y MUERTE SÚBITA

Esta heterogeneidad genética se traduce por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de tipo y gravedad muy variable (heterogeneidad del fenotipo), que tienen sin embargo un sustrato básico común: la hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o la tendencia a las arritmias y la muerte súbita. Las manifestaciones clínicas delatan problemas de tipo mecánico, que se manifiestan por disnea (disfunción diastólica, FE% aumentada, obstrucción subaórtica, insuficiencia cardíaca progresiva), de tipo eléctrico (arritmias ventriculares) y/o de tipo isquémico (angina). Aunque las correlaciones genotipo/fenotipo son todavía imprecisas, dado el número limitado de familias estudiadas, se han esbozado de manera esquemática tres formas clínicas, en función de la importancia de la hipertrofia y el riesgo de muerte súbita: a) la forma más clásica, debida generalmente a una mutación de la β -miosina (MYH7), que da lugar a una hipertrofia masiva ya aparente en la pubertad y una tendencia notable a la muerte súbita; b) la asociada a la TNNT, que tienen especial tendencia a la muerte súbita y escasa o nula hipertrofia, y c) las de la MYBPC, en las que la aparición de la hipertrofia suele ser muy tardía (quinta o sexta década) y la evolución benigna. El fenotipo de la β -miosina es el más heterogéneo e incluye también mutaciones de pronóstico benigno, como la Val606Met, o particularmente maligno, como la Arg403Gln o la Arg723Gly. Las mutaciones de la TNNT y MYBPC tienen un fenotipo más homogéneo. Este esquema clínico, sin embargo, ha sido motivo de controversia y tiene sus detractores.

Pero, además, el fenotipo pueden variar en distintas familias con la misma mutación e incluso en distintos miembros de la misma familia, lo que significa que, aparte del gen y la topografía de la mutación, contribuyen a modular la diversidad del fenotipo anatomoclínico otros factores, como pueden ser la existencia de múltiples muta-

ciones en el mismo gen (3-6 %) u otros genes; de polimorfismos modificadores, como el polimorfismo inserción/delección (I/D) de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), de la endotelina o de los receptores de la angiotensina II; de factores epigenéticos; del sexo, y de factores asociados, como el nivel de actividad física, sobre todo deportiva, o la hipertensión arterial^(3,4,7).

ALTERACIÓN FUNCIONAL PRIMARIA CAUSADA POR LAS MUTACIONES

Una vez descubiertas las bases genéticas de la MCH, el interés se ha desplazado en los últimos años al estudio de la fisiología/fisiopatología celular y molecular, cuyo conocimiento es indispensable para comprender las limitaciones de las terapias actuales y diseñar una estrategia terapéutica racional, más allá del tratamiento empírico.

El mecanismo por el cual el cambio de un aminoácido de una proteína contráctil (uno de los 1935 que forman la molécula de la miosina) da lugar a la hipertrofia o a la muerte súbita es complejo y poco conocido. En las miofibrillas se expresa la proteína normal (*wilde type*) y la proteína mutante, en una proporción teórica de 1:1 (la mitad de las proteínas proceden de los genes paternos y la otra de los maternos). Y se asume que la mutación deprime la función motora, reguladora o estructural del 50% de las moléculas de una determinada proteína, lo que sin duda tiene un efecto decisivo sobre la función del aparato contráctil de la sarcómera y, por tanto, sobre la contractilidad del miocito.

Como era previsible, dada la multiplicidad de genes causales, el déficit funcional primario inducido por las distintas mutaciones ha sido difícil de objetivar y los resultados de las escasas investigaciones sobre el tema no siempre coinciden, debido en buena parte a la diversidad de los métodos utilizados. Hoy tiende a aceptarse, sin embargo, que el factor común de las mutaciones que provoca la hipertrofia es un déficit motor molecular y que la hipertrofia genética, al igual que la hipertrofia adquirida de las sobrecargas o del infarto de miocardio, podría ser la respuesta compensadora destinada a aumentar la capacidad de generar fuerza para contrarrestar el déficit contráctil del miocito⁽⁶⁻⁹⁾.

Mutaciones de la β -miosina. Defecto contráctil de la sarcómera

Todo apunta a que el defecto funcional primario de las mutaciones de la miosina, la molécula motora, es un defecto contráctil que puede atribuirse ya sea al deterioro de la generación de la fuerza o de la velocidad de contracción (los dos parámetros inversamente relacionados entre sí que definen la contractilidad)⁽⁸⁻¹⁰⁾:

- Las mutaciones localizadas en las zonas motoras de la cabeza alterarían primordialmente capacidad de generar fuerza, que depende de la distorsión elástica de determinadas asas, hasta ahora no bien definidas, que al liberar su tensión dan lugar al golpe de remo de $\sim 60^\circ$ del brazo de palanca, cuya consecuencia es el deslizamiento del filamento grueso sobre el delgado, mientras la unión de la cabeza a la actina se mantiene firme (**Figuras 2 y 3**).

- Las mutaciones de las zonas enzimáticas-hidrolíticas de la cabeza, ya sea en la región en contacto con la actina (*actine binding site*) o en la hendidura donde se hidroliza la molécula de ATP (*ATP binding site*) alterarían sobre todo la velocidad de con-

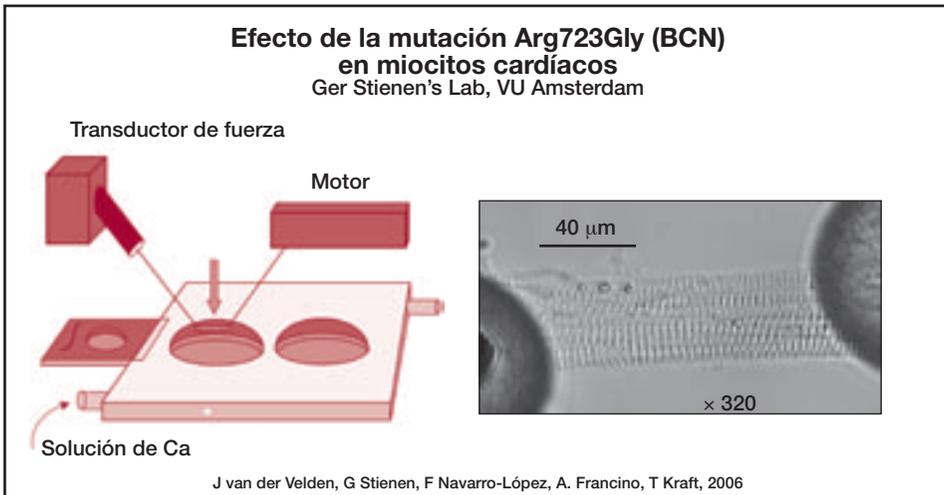


Figura 4. Esquema de la preparación experimental para el estudio de las propiedades contractiles del miocito aislado. A la derecha: imagen microscópica del miocito sujeto por dos gotas de silicona a las pipetas que lo unen al transductor de presión y al motor que regula su distensión. A la izquierda: emplazamiento del miocito (flecha) en la cubeta perfundida con distintas soluciones de Ca (tubos en los laterales de la cubeta). Cortesía de Th. Kraft, Laboratorio de Fisiología Molecular y Celular de la Universidad de Hanover.

tracción, que refleja la rapidez en la formación y desconexión de miríadas de puentes de actina-miosina (*cross-bridges*).

Mutaciones del dominio del convertidor: Arg719Trp, Arg723Gly (BCN) y Ile736Thr

En la zona del convertidor (*converter domain*), una de las zonas que participan en la función mecánica, se localizan dos de las mutaciones más graves conocidas⁽³⁾, la Arg719Trp y la Arg723Gly (la mutación Barcelona, descrita por nosotros)⁽¹¹⁻¹⁴⁾, y otras relativamente benignas, como la Ile723Gly.

Se ha analizado el efecto de estas tres mutaciones sobre la contractilidad de la fibra muscular aislada procedente de biopsia de músculo esquelético (cuyas fibras lentas expresan la misma β -miosina que el corazón) y del miocardiocito de pacientes con MCH, en un estudio llevado a cabo en colaboración con T. Kraft y B. Brenner (en el Laboratorio de Fisiología Molécula y Celular, en Hannover, y en el Laboratorio de G. Stienen, VU Ámsterdam, Holanda), que nos ha permitido comprobar la existencia de alteraciones notables de la capacidad de generar fuerza⁽¹²⁻¹⁴⁾:

- La alteración más obvia, tanto en las fibras musculares esqueléticas como los miocitos cardíacos de pacientes con la mutación Arg723Gly (BCN), es una disminución de la fuerza isométrica. Esta disminución es más evidente en los miocitos del tabique interventricular, donde mayor es la hipertrofia, mientras que los de la pared libre apenas la modifican (**Figura 4 y 5**). Algunos estudios previos con fibras musculares esqueléticas, como en los estudios sobre la mutación Arg719Trp, sugerían sin embargo un desconcertante e inexplicable aumento de la fuerza⁽¹²⁾.

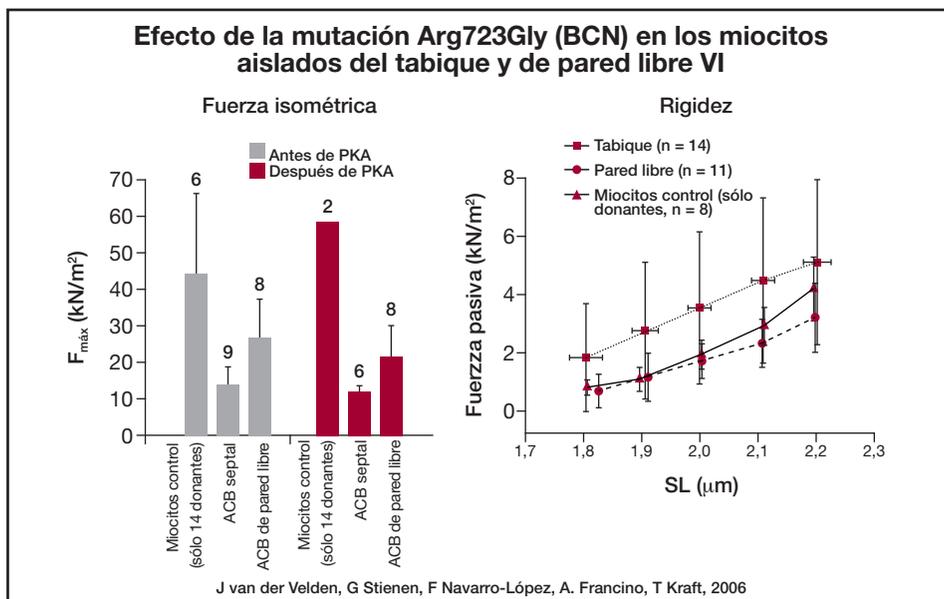


Figura 5. Efecto de la mutación Arg723Gly (BCN) sobre la función mecánica de miocitos aislados (skin fibers) procedentes de explantes de corazón. El gráfico de la izquierda muestra la fuerza isométrica muy deprimida de los miocitos del tabique y algo menos deprimida en los de la pared libre, en comparación con miocitos de control, antes (columnas en gris) y después del tratamiento con fosfoquinasa A (PKA) (en rojo)⁽¹²⁻¹⁴⁾. El gráfico de la derecha muestra la relación entre la fuerza pasiva y la longitud de la sarcómera (SL). La rigidez de los miocitos del tabique interventricular (cuadros) está muy aumentada en relación con los de la pared anterior del ventrículo izquierdo (círculos) o los miocitos de control (triángulos).

- La depresión de la contractilidad de las fibras musculares con las mutaciones Arg 723 (BCN) y Arg719, se ha ratificado en el estudio de la fuerza generada por una fibra a distintas concentraciones de Ca (las curvas de la relación fuerza /pCa, también llamada curva de la sensibilidad al calcio), que describe de manera más precisa las propiedades contráctiles de los filamentos. Como muestra la **Figura 6**, las curvas fuerza/pCa aparecen desplazadas a la derecha, es decir, las fibras con la mutación, a la misma concentración de Ca generan menos fuerza, por lo que requieren el aumento de la concentración de Ca (el principal determinante de la fuerza de contracción), para alcanzar el mismo nivel (**Figura 6**). Y el pCa50 disminuye (pCa50: el logaritmo negativo de la concentración de iones de Ca a la que se obtiene el 50% de la fuerza máxima).

En cambio las fibras con la mutación Ile736Thr, procedente de una paciente con fenotipo relativamente benigno, muestran un ligero aumento de la generación de fuerza y, lo que es más interesante, la fuerza activa persiste a muy bajas concentraciones de Ca. Dada la equivalencia entre fibras musculares y miocardio, este hecho indica que la relajación de algunas miocitos es incompleta en diástole y puede ser un factor importante como causa de la disfunción diastólica del miocardio, una de las características más relevantes de la dinámica ventricular de la MCH⁽¹⁴⁾.

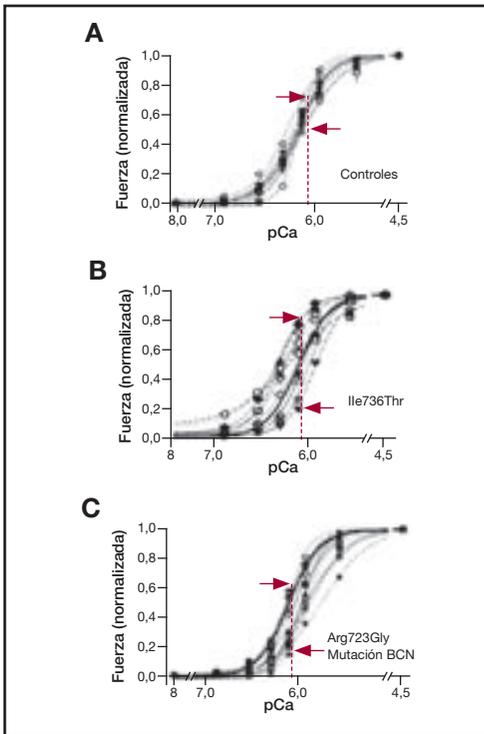


Figura 6. Curvas de fuerza /pCa, que describen la fuerza isométrica generada (ordenadas) por distintas fibras musculares del mismo paciente (líneas de puntos), procedentes de biopsia de músculo gemelo, en respuesta a concentraciones crecientes de Ca^{++} (pCa en abscisas)⁽¹⁴⁾. Trazo grueso continuo: curva promedio de fibras de control normales. **A:** familia de curvas de control normales. **B:** familia de curvas de un paciente con la mutación Ile736Thr. La contractilidad promedio no difiere de la curva de control. **C:** paciente con la mutación maligna Arg723Gly (mutación BCN). Las curvas se desplazan a la derecha de la curva normal, lo que indica que la capacidad de generar fuerza está deprimida. Al mismo pCa de 6,27 (línea de puntos rojos) las fibras generan menos fuerza que las fibras de control (trazo continuo). Se aprecia la gran variabilidad de las curvas (las flechas rojas muestran los límites superior e inferior de la dispersión): unas evidencian una función claramente deprimida o normal y otras (Ile736) una clara hipercontractilidad (la curva se desplaza a la izquierda). Se aprecia también la persistencia de fuerza activa a concentraciones muy bajas de Ca (pCa muy alto) lo que indica el defecto de relajación.

• Pero quizá el hallazgo más interesante, desconocido previamente, es la posible coexistencia en el mismo paciente de fibras con contractilidad disminuida o normal, e incluso con contractilidad aumentada⁽¹⁴⁾. Se ha comprobado que la contractilidad de la mayoría de las fibras con la mutación Arg723 (BCN) y Arg719 aparece deprimida o es normal, en tanto que algunas fibras con la mutación Ile736 son claramente hipercontractiles, como muestra la **Figura 6**.

La razón de esta variabilidad funcional cabe buscarla en el distinto contenido en proteína mutada de la miocitos: algunas fibras sólo contienen miosina normal, pero otras contienen miosina normal y miosina mutante⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, la hipercontractilidad de algunas fibras podría ser una respuesta compensadora. El miocito dispone de mecanismos capaces de compensar los defectos funcionales durante años, entre los que destacan: a) el estado de fosforilización (activación) de las distintas proteínas reguladoras (las troponinas y las cadenas ligeras de la miosina y, en menor medida, de la MYBPC y la titina), que modifican la sensibilidad al Ca; b) el contenido en isoformas de las proteínas (reexpresión del patrón fetal de la TNNT o TNNC, o la cadena ligera de la miosina), o c) la cantidad de Ca citosólico, relacionado con el remodelado de los canales de Ca.

El tratamiento previo de “permeabilización de las membranas” al que se someten las fibras y miocitos (*skinned fibers*) intenta minimizar la influencia de los mecanismos de compensación, gracias a que disuelve las membranas, con lo que suprime los receptores y canales de Ca y defosfo-

riliza (desactiva) las proteínas reguladoras. Con ello se intenta discernir si el desplazamiento de la curva de fuerza /pCa a la izquierda es el resultado del cambio en la sensibilidad al Ca inducida por las proteínas reguladoras o del aumento de la capacidad de generar fuerza de la miosina

La dispersión de las propiedades mecánicas de los miocitos tiene implicaciones de interés:

– En primer lugar, la contracción desigual de los miocitos contiguos puede causar desequilibrios en la generación de fuerza y limitar gravemente la eficiencia contráctil del miocardio. Y esta alteración funcional primaria, la “disinergia contráctil”, podría ser un mecanismo fisiopatogenético común a todas las mutaciones, al margen de que el tipo de disfunción inducida sea un aumento o una disminución de la capacidad de generar fuerza activa⁽¹⁴⁾.

– La disinergia contráctil permite explicar además la clásica desorganización del miocardio que muestra el estudio histológico, que sobre todo en las zonas con mayor hipertrofia⁽¹⁴⁾. La pérdida del paralelismo sería el resultado de la distinta fuerza de tracción de los miocitos vecinos, que alteraría la morfogenia normal. La desorganización se observa también en el estudio electromicroscópico a nivel de los filamentos contráctiles intracelulares, lo que apoya la hipótesis de que la disinergia contráctil de los miocitos es el reflejo de la disinergia molecular⁽⁸⁾. Sobre la base de estudios de pacientes y de animales transgénicos, M.J. Davies *et al.*, habían llegado ya a la conclusión de que esta característica histológica es una consecuencia primaria de la mutación causal, pues está presente en las edades más tempranas; en tanto que la hipertrofia y la fibrosis son de aparición posterior, y serían fenómenos secundarios⁽²⁾.

– La dispersión de las propiedades contráctiles tiene una implicación clínica de interés, ya que puede ser la razón de la gran variabilidad de la respuesta de los pacientes a los fármacos con actividad sobre la función contráctil y la dificultad de alcanzar el nivel óptimo de tratamiento. Aunque el efecto inotrópico negativo alcance por igual a todas las células, la dispersión de las propiedades contráctiles sigue prevaleciendo, quizá a otro nivel, de manera que no cabe esperar mejorías notables.

• Por último, se ha detectado también un aumento importante de la rigidez (una pérdida de la elasticidad) de la fibra muscular y del miocito aislados del tabique interventricular.

Gracias a que la mutación puntual constituye un excelente marcador que permite localizar con toda precisión el mecanismo responsable de la disfunción contráctil, podemos concluir que el aumento de la rigidez del miocito y el deterioro de la función motora se debe específicamente a una alteración de las asas del “convertidor”, la zona que une la cabeza de la miosina al brazo de palanca. Es posible que la afectación de esta zona (zona bisagra) se traduzca en un exceso de la resistencia que ofrece la molécula mutada a la flexión del brazo de palanca, que dificulte la contracción del miocito, y en un defecto en la generación de fuerza, porque está lesionado el mecanismo motor de la molécula mutada. Dado que el aumento de la rigidez de una estructura sólo puede producirse si se modifica su parte más elástica (mientras el resto de la estructura se mantiene rígida), el aumento de la rigidez confirmada en estos experimentos permite llegar a la interesante conclusión sobre que las asas del “convertidor” constituyen la estructura elástica donde se produce el estiramiento o torsión que genera la fuerza motriz, lo que tiene especial trascendencia para el cono-

cimiento de la fisiología de la contracción muscular y reafirma su papel central en la función de la molécula motora⁽¹²⁾.

- En cambio, no se altera la velocidad de acortamiento ($V_{m\acute{a}x}$), lo que indica que la cinética de la interacción actino-miosina no está afectada⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Mutaciones del dominio catalítico: Arg403Gln y Val606Met

La mutación Arg403Gln, la primera descrita y una de las más letales, se localiza en el asa que interacciona con la actina. La Val606Met, una de las más benignas, se sitúa en la zona vecina a la hendidura que aloja la molécula de ATP^(3,6). A diferencia de las mutaciones del área motora, estas mutaciones de la zona catalítica deprimen la función contráctil porque perturban la cinética (la velocidad) de la interacción actina-miosina⁽⁹⁾.

Mediante el test de la motilidad *in vitro*, que permite observar al microscopio el desplazamiento de filamentos individuales de actina fluorescente sobre una capa de cabezas de miosina mutada, adheridas a un porta de cristal, Cuda *et al.*⁽¹⁵⁾ describieron una importante disminución de la velocidad de desplazamiento de la actina ($V_{m\acute{a}x}$), un parámetro que se correlaciona con la actividad ATPasa. Las moléculas de β -miosina mutada se obtuvieron a partir de biopsias de músculo gemelo de pacientes. Roopnarine *et al.*⁽¹⁶⁾ demostraron que la disminución de la actividad ATPasa de la alfa-miosina procedente de roedores transgénicos (α MHC^{403/+}) se relaciona con la gravedad del fenotipo: es muy acusada en la mutación maligna Arg403Gln y, en cambio, es escasa en la Val606Met, una de las más benignas. Lankford *et al.* comprobaron la depresión de la velocidad de acortamiento y de la fuerza generada en fibra muscular aislada de músculo gemelo⁽¹⁷⁾.

No faltan, sin embargo, estudios en modelos experimentales distintos, que sugieren un aumento de la motilidad *in vitro* y de la actividad de la ATPasa⁽¹⁸⁾ y, por tanto, una miosina más fuerte.

Por otra parte, todos los estudios coinciden en mostrar una relajación muy lenta, que es probablemente una consecuencia directa del enlentecimiento de la interacción actino-miosina, y una causa de la disfunción diastólica característica de la MCH.

Factores determinantes de la gravedad de la MCH en las mutaciones de la miosina

Se intuye, a partir de estos estudios, que la gravedad de la MCH depende, en cierta medida, de la importancia del déficit funcional provocado por la mutación, que al parecer está relacionada con su localización estratégica dentro de la molécula.

Pero podría también depender de otras circunstancias. El estudio de la cantidad relativa de miosina mutada y de miosina natural (*wild type*) que se expresan en el aparato contráctil ha permitido confirmar un hecho sin precedentes: la relación miosina mutada/miosina natural dista mucho de ser 1:1 como era de esperar en un paciente heterocigoto con una mutación puntual⁽¹⁹⁾. Y la cantidad de miosina mutada guarda relación con la gravedad clínica de la enfermedad. La proporción de miosina mutada en las muestras de biopsia muscular en pacientes con la mutación Val606Leu, una

de las más leves, es de un 12%, frente al 30-40% en Ile736Thr, de gravedad intermedia, y del 54-66% en la mutación Arg723Gly (mutación BCN), las más graves^(14,19). De confirmarse este hallazgo, podría utilizarse la determinación de la fracción de miosina mutada en la biopsia muscular como un buen indicador de la gravedad clínica y pronóstica de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

Mutaciones de troponina

Las mutaciones de la troponina son caso aparte. A diferencia de las mutaciones de las moléculas motoras o estructurales, la disfunción de una molécula inhibidora puede tener un efecto de signo contrario sobre la función contráctil, la función de la TNNT es modular la sensibilidad de la contracción muscular al Ca a través de un efecto inhibitor del complejo troponina-tropomiosina. Teóricamente la mutación deprime su efecto inhibitor y, por tanto, se acentuaría la sensibilidad al calcio y la actividad ATPasa actinmiosina dependiente, lo que podría traducirse en un aumento de la capacidad contráctil de la fibra mutada. Los experimentos con fibras aisladas del corazón de ratón, conejo o cerdo transgénicos parecen apoyar esta hipótesis. Se ha comprobado que el defecto primario producido por la mutación Arg92Gln es un aumento de la sensibilidad al Ca⁽²⁰⁻²²⁾.

Esta hipercontractilidad permite explicar por qué la hipertrofia de los pacientes con mutaciones de la TNNT2 es mínima o inexistente, ya que el aumento de la contractilidad intrínseca hace innecesario el mantenimiento de la masa normal del miocardio. En el ratón transgénico se aprecia incluso una disminución del tamaño del corazón, a causa de la reducción de las dimensiones de los miocitos. El fenotipo de la mutación se completa con una afectación substancial de la función diastólica, que puede contribuir, sin duda, a aumentar el riesgo de arritmias malignas y muerte súbita. En cambio, la desorganización de los miocitos es escasa^(8,20-22).

Mutaciones de la MYBP-C

La MYBP-C tiene una doble función, estructural y reguladora. Como elemento estructural se une a la titina y la β -miosina y participa en el ensamblado de la sarcómera, de manera que las mutaciones podrían alterar la formación de los filamentos gruesos y de la sarcómera y, como consecuencia, afectar la generación de fuerza. Las mutaciones pueden ser puntuales, pero en ocasiones dan lugar a proteínas truncadas que se degradan y producen haploinsuficiencia o provocan la disgenesia de la proteína. Por otra parte, la MYBP-C tiene también una cierta función reguladora de la contracción, a través de los cambios que induce en la actividad de la enzima ATPasa de la miosina, cuando se activa (fosforiliza) por efecto de un estímulo adrenérgico. De ahí que las mutaciones podrían alterar la respuesta de la función mecánica del miocardio a la actividad adrenérgica⁽⁹⁾.

Los pocos estudios disponibles indican que la histología es relativamente normal y la alteración funcional que provocan es de todos modos escasa. En el ratón transgénico la aparición de la hipertrofia también es muy tardía (no aparece hasta las 125 semanas)⁽⁹⁾. Todo ello puede explicar la relativa benignidad de esta variedad clínica de la MCH.

MECANISMOS DE LA HIPERTROFIA

Hipertrofia compensadora del déficit contráctil

Según la hipótesis vigente, la hipertrofia es la respuesta del miocito al aumento del estrés mecánico. Se asume que el crecimiento de la masa contráctil podría compensar el déficit de generación de fuerza causado por la mutación. El estrés (la distensión) del miocito activaría las múltiples vías de señales intracelulares de las cinasas y factores tróficos que controlan la maquinaria transcripcional, la expresión de los genes y, en último término, la síntesis de las proteínas y el aumento del número de sarcómeros (en el miocito normal, sometido a distensión sobre una placa de silicona elástica, se detecta la síntesis de proteínas a las pocas horas). Entre los mediadores más consolidados de la hipertrofia reactiva cabe mencionar las proteincinasas y proteinfosfatasas Ca/calmodulin-dependientes, como la calcineurina. El papel de sensor mecánico se atribuye al complejo titina/TCAP/MLP, del disco Z, en íntima relación con la calcineurina. A este mecanismo intracelular autónomo (mecanismo intrínseco) cabe añadir los mecanismos paracrin/endocrinos en los que intervienen los mediadores neurohumorales (mecanismo extrínseco) que estimulan las vías intracelulares a través de los receptores clásicos de membrana^(7-9,20,23).

El fenotipo del miocito hipertrófico es similar al de la hipertrofia adquirida. Se acompaña de cambios en la expresión de los marcadores moleculares de la hipertrofia: péptido natriurético A y B, α -actina esquelética (ACTA1), y la bomba de Ca ATPasa dependiente del sistema retículo endoplasmático (SERCA), que configuran la llamada reinducción del “patrón fetal”^(22,24,25).

La hipertrofia de la MCH se asocia a un característico “estado hipercontractil” del ventrículo izquierdo (a juzgar por el aumento de la FE%) y una disfunción diastólica importante (que detecta el eco-Doppler). Ya los primeros estudios hemodinámicos en pacientes dieron pie a la polémica discusión sobre si el estado hipercontractil era el reflejo de un aumento de la contractilidad intrínseca del miocardio o podía explicarse simplemente por un hecho geométrico (la ley de Laplace): la reducción de la poscarga (el estrés o tensión telesistólica) asociada al aumento del grosor de la pared y la disminución del tamaño de la cavidad. En realidad, los estudios detallados sobre la contractilidad intrínseca del miocardio con micromanómetros mostraban en su conjunto que estaba deprimida o normal, pero en ningún caso aumentada. Y sugirieron ya que la depresión del miocardio podía ser la causa de la hipertrofia⁽²⁶⁾. La obstrucción subaórtica se relaciona con la particular morfología del ventrículo izquierdo debida al predominio de la hipertrofia en el tabique interventricular, cuya morfogenia no está clara.

La disfunción diastólica es una de las alteraciones hemodinámicas más notables y precoces de la enfermedad. Se caracteriza por la lentitud de la relajación causada por una dificultad en recaptación del Ca citosólico por la bomba de Ca del sistema retículo sarcoplasmático (SERCA). Tiene la particularidad de que es la disfunción que primero se detecta en los animales transgénicos, antes de que aparezca la hipertrofia y la fibrosis. El aumento del tejido fibroso es la causa de la pérdida de la distensibilidad del miocardio, que contribuye de manera decisiva al deterioro de la función diastólica, ya comprometida por el defecto de la relajación (en el corazón rigidez es sinónimo de fibrosis).

Los pacientes de MCH rara vez padecen una hipertrofia o miopatía esquelética, lo que se atribuye a que la miosina lenta (β -miosina) tiene una función primordialmente postural y se compensa fácilmente por la presencia de las fibras rápidas, que contienen α -miosina.

Hipertrofia compensadora del déficit energético

Un segundo mecanismo que se ha invocado como causa de la hipertrofia es el consumo anormalmente alto de energía, debido al aumento compensador de la producción de fuerza por parte de la miosina “normal”. El consumo excesivo daría lugar a un déficit que sería detectado por los sensores metabólicos del ATP y la respuesta compensadora radicaría en el aumento del grosor de la pared ventricular, que normaliza el estrés parietal (la poscarga) y, por tanto, disminuye la energía consumida por unidad de volumen del miocardio^(4,7,9,27). El incremento del consumo energético debido al aumento de la fuerza sistólica compensadora competiría con la importante demanda energética de la bomba de Ca ATPasa dependiente, responsable de la recaptación del Ca liberado en la sístole, y sería la causa del importante defecto de la relajación característico de la MCH. El consumo excesivo puede conducir a la depleción energética, a la muerte del miocito y a la fibrosis de sustitución del miocardio.

El aumento de la fuerza contráctil tiene otros posibles efectos desfavorables sobre la contractilidad, aparte del consumo excesivo de energía. Una contracción excesiva, más fuerte o rápida, podría superar los límites de la tolerancia de la sarcómera normal y causar la ruptura de filamentos de actina y la desestabilización del sarcómero.

Hipótesis unitaria. La disineria contráctil de los miocitos

La gran dispersión funcional de las fibras musculares sugiere que la alteración básica de la MCH no es tanto la alteración específica causada por la mutación como la pérdida de la eficiencia contráctil del miocardio debida a la “disineria” de los miocitos, con independencia del tipo de defecto primario: hipo- o hipercontractilidad, rigidez de las moléculas, alteración de la homeostasis del Ca o el déficit energético. La “disineria contráctil” sería el factor común presente en todas las mutaciones causales (sean de la miosina o de la TNNT), que actuaría de estímulo de la respuesta compensadora de la hipertrofia. Esta interpretación unificadora propuesta por T. Kraft, B. Brenner *et al.* (2005)⁽¹⁴⁾ permitiría conciliar las discrepancias sugeridas por algunos estudios funcionales que describen el aumento paradójico de la contractilidad de algunos miocitos.

Aumento compensador del Ca⁺⁺ mioplásmico

Pero la hipertrofia no es el único ni quizá el principal mecanismo de compensación del defecto contráctil. Este papel podría corresponder al aumento del Ca del citosol en respuesta al déficit de fuerza^(4,7,9,23-25). En último término el Ca que llega a los miofilamentos es el principal determinante de la contractilidad. Cabe recordar que la magnitud de la onda de calcio (*calcium transient*) que estimula la contracción viene regulada por un complejo mecanismo retroactivo en el que intervienen cuatro cana-

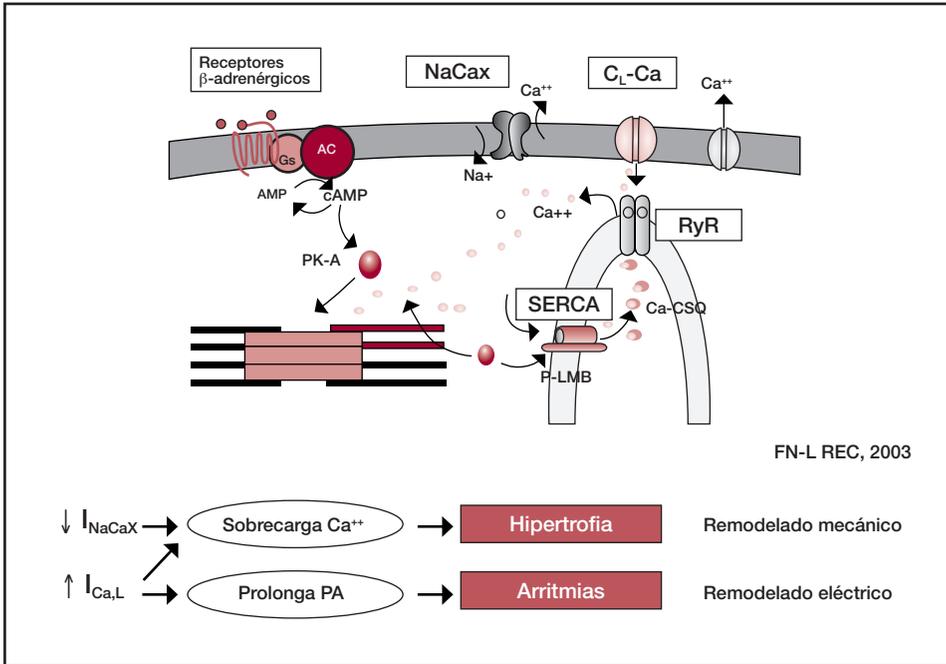


Figura 7. Esquema de las proteínas y canales que regulan la magnitud de la onda de Ca^{++} . Las mutaciones del receptor de rianodina (RyR) Arg929Cys & Glu3654Asp son una nueva causa de miocardiopatía hipertrofica que afecta a una proteína no contráctil^[35]. DHP: canal dihidropiridínico o canal L; NCX: intercambiador Na/Ca, RyR: canal de rianodina; SERCA: bomba de Ca del sistema retículo-sarcoplasmático; P-LMB: fosfolambán; CSQ: calsequestrina (la proteína del interior del SER que tiene gran afinidad por el Ca y facilita su depósito y su movilización).

les, dos de entrada del Ca en el citosol y dos de salida (**Figura 7**): a) los canales de calcio tipo L voltaje-dependientes de la membrana celular (los receptores dihidropiridínicos), que permiten la entrada una cantidad mínima de calcio en el citosol cuando llega el estímulo eléctrico; b) los canales de rianodina (RyR), que responden a dicho estímulo mínimo liberando de manera explosiva de Ca del sistema retículo-endoplasmático y dispara la contracción; c) la bomba de Ca ATPasa dependientes (SERCA), que recaptan de manera masiva el calcio citosólico y es el principal factor determinante de la relajación del miocardio, y d) el intercambiador Na/Ca del sarcolema que extrae el Ca citosólico.

El aumento del Ca citosólico puede ser el resultado de un cambio adaptativo en la expresión de los canales de $\text{Ca}^{24,25}$. Estudios recientes han descrito alteraciones de la movilización del Ca (de la “homeostasis del Ca”) y de la expresión de las proteínas que lo regulan.

Pero el Ca desempeña un triple papel en la biología del miocito: aparte de que es el principal factor determinante del aumento de la contractilidad e influye en sus propiedades eléctricas, es también un poderoso estímulo que activa la cascada de señales intracelulares que conducen a la síntesis de proteínas y la hipertrofia (y en particular la vía Ca-calmodulina/calcineurina/NFAT)^(9,23).

Una elegante confirmación de la importancia de la movilización del Ca en la patogenia de la hipertrofia genética es el hallazgo por vez primera de una mutación causal de la MCH en una proteína no contráctil, el receptor de rianodina cardíaca (cRyR) (**Figura 6**)⁽²⁸⁾.

Con el tiempo, sin embargo, la modificación de la homeostasis del Ca puede tener consecuencias desfavorables de tipo mecánico y eléctrico: la sobrecarga de Ca aumentaría la función sistólica compensadora, pero podría deteriorar la función diastólica y aumentar la probabilidad de arritmias y muerte súbita⁽²⁹⁻³¹⁾.

MECANISMO DE LA MUERTE SÚBITA

La hipertrofia de la MCH, al igual que cualquier otro tipo de hipertrofia severa, se acompaña de un aumento significativo del riesgo de arritmias ventriculares y de muerte súbita por fibrilación ventricular, que puede relacionarse con:

- La fibrosis del miocardio, un sustrato anatómico bien conocido de arritmias por reentrada, que conduce a la taquicardia y la fibrilación ventricular, como ocurre en el infarto de miocardio. La fibrosis macroscópica (cicatrices) y microscópica son un componente importante de la hipertrofia. Su extensión puede alcanzar el 20-40% de la masa miocárdica (5% de promedio)⁽²⁾ y se interpreta como un fenómeno de sustitución de fibras musculares que han sufrido un proceso de apoptosis o necrosis por exceso de Ca en el citosol o por brotes recurrente de isquemia de pequeños vasos.

La fibrosis muestra una correlación muy clara con la gravedad de la hipertrofia, y puede ser la razón por la que la “hipertrofia” masiva, valorada mediante el ECO, se considera un importante factor de riesgo de muerte súbita⁽²⁾.

De todos modos, la relación de la fibrosis con la muerte súbita es compleja, porque el aumento de la rigidez del miocardio que se asocia a la fibrosis constituye también un importante factor de disfunción mecánica diastólica, que se suma al defecto de relajación. Y se ha señalado que la disfunción diastólica crítica en presencia de una cavidad ventricular prácticamente obliterada puede ser una causa mecánica de muerte súbita si se produce una taquicardia.

- Hoy se concede gran importancia al aumento compensador del Ca intracelular. El Ca representa un papel determinante no sólo en la contractilidad y en la síntesis de proteínas contráctiles, como se ha expuesto, sino también en las propiedades eléctricas del miocito. El aumento del Ca citosólico es el resultado de un cambio en la expresión de los canales iónicos que regulan la repolarización de la membrana celular (el “remodelado eléctrico” del miocito) y provocan un desequilibrio entre las corrientes iónicas de entrada (canal de Ca tipo L y, sobre todo, intercambiador Na/Ca) y de salida (canales de K), a favor de las primeras. Ello tiene como principal consecuencia la prolongación del potencial de acción ventricular, uno de los cambios mejor documentados de la hipertrofia, que predispone a la dispersión de los periodos refractarios y la aparición de la taquicardia ventricular por mecanismos de reentrada. El QT largo es un signo electrocardiográfico que suele presentarse en la MCH. El cambio en la expresión de los canales iónicos puede atribuirse a la reexpresión del patrón fetal o a los mecanismos de compensación que alteran la movilización del Ca del mioplasma^(9,23-25,29).

En las mutaciones de la TNNT, que se caracterizan por una elevada incidencia de muerte súbita, incluso sin hipertrofia y/o fibrosis, el mecanismo de la arritmogénia debe de ser lógicamente distinto, pues no parece necesario el aumento compensador del Ca, que prolonga el QT. Se ha sugerido que las arritmias ventriculares se deben a la presencia de pospotenciales atribuibles al acortamiento del potencial de acción (del QT) y a los cambios en los canales y corrientes de K y Ca.

- La dispersión de las propiedades mecánicas de los miocitos (“disinergia contráctil”), descrita en los estudios de la relación fuerza/pCa⁽¹⁴⁾, sugiere la coexistencia de una dispersión de las propiedades eléctricas. Cabe suponer que existe un paralelismo entre la importancia de la alteración eléctrica, los cambios en la homeostasis del Ca y el déficit contráctil de los miocitos. Esta alteración podría ser un sustrato arritmogénico de primer orden, que se sumaría a la alteración específica provocada por el aumento del Ca citosólico. La dispersión de los periodos refractarios es una causa bien conocida de arritmias ventriculares en los casos de QT largo.

- La participación de la isquemia, frecuente en la MCH, es otro posible factor coadyuvante.

MECANISMO DE LA ISQUEMIA

Las manifestaciones isquémicas son relativamente frecuentes en la MCH y pueden tener diversas causas, aparte, obviamente, de la eventual coexistencia de enfermedad coronaria aterosclerosa:

- Las alteraciones estructurales de las pequeñas arterias coronarias intramurales, y en particular de las perforantes septales, caracterizada por el engrosamiento fibroso de la íntima e hipertrofia de la media, achacables posiblemente al efecto mecánico de la contracción isométrica excesiva (microtraumatismo). La enfermedad de los pequeños vasos es capaz de reducir la reserva coronaria y provocar episodios de isquemia y necrosis focal, con fibrosis de sustitución.

- La hipertrofia masiva, cuya demanda excede la capacidad de la red coronaria.
- La compresión sistólica de las arterias coronarias septales o intramurales no tiene por qué afectar la perfusión coronaria, que tiene lugar esencialmente durante la diástole. Pero en presencia de una relajación diastólica muy lenta, la compresión puede prolongarse hasta bien avanzada la diástole y comprometer el flujo coronario. Como pudimos confirmar mediante coronariografía en pacientes de MCH con *milking* del 100% de la arteria descendente anterior, una anomalía del desarrollo que se presenta con relativa frecuencia en la MCH (y se ha sugerido que forma parte de su cuadro clínico), el tiempo que tarda en restablecerse el flujo en las ramas perforantes distales, después de la oclusión sistólica completa, puede alcanzar al 20-33% de la diástole, que es precisamente el periodo en que se produce el flujo coronario⁽³⁰⁻³²⁾. Esta interpretación ha recibido el apoyo de otros autores⁽³³⁾. A favor de la relación de la isquemia con la disfunción diastólica pudimos comprobar que los pacientes de MCH con angina tienen una relajación diastólica significativamente más lenta que los pacientes sin angina, a juzgar por la velocidad máxima de adelgazamiento de la pared libre del ventrículo izquierdo determinada mediante la angiografía cuantitativa (el equivalente al *mean velocity gradient* del Doppler tisular)⁽³⁰⁻³²⁾.

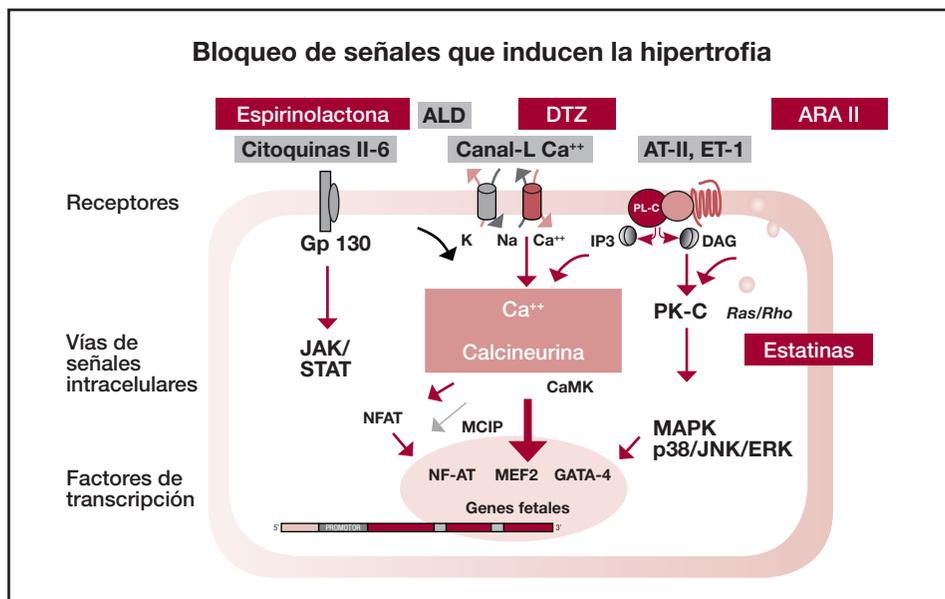


Figura 8. Esquema de los receptores, vías de señales intracelulares (cascadas de proteínas y fosfatasa) y factores de transcripción que podrían estar implicadas en la inducción de la hipertrofia. Los recuadros en gris mencionan los fármacos que se han mostrado capaces de reducir la hipertrofia en el animal transgénico. Las flechas señalan su posible mecanismo de acción.

REGRESIÓN DE LA HIPERTROFIA

El conocimiento de los mecanismos de la hipertrofia puede facilitar la búsqueda de tratamientos farmacológicos o genéticos dirigidos a revertir o atenuar el fenotipo.

Intervención farmacológica y prevención de la hipertrofia

Hay razones para sospechar que la hipertrofia es innecesaria para el mantenimiento de la función cardíaca y a la larga puede ser perjudicial. De ser así, cabe plantearse como nuevo objetivo terapéutico la intervención farmacológica precoz para evitar la aparición de la hipertrofia sin modificar los mecanismos de compensación atribuidos al Ca.⁽³⁴⁾ En principio, parece posible su supresión mediante el bloqueo de alguna de las vías de señales intracelulares que controlan la expresión de los genes a nivel transcripcional y la síntesis de las proteínas (**Figura 8**). O el bloqueo de los receptores implicados: los canales de calcio, los receptores heptahelicoidales (ATII) y el receptor tipo interleuquina.

Los experimentos en modelos transgénicos son muy alentadores. En el ratón que expresa la mutación de la TnT Arg92Glu, la administración de losartán, un ARA-II, reduce la fibrosis, el colágeno y el factor de crecimiento transformador TGF-β1⁽³⁵⁾. También se ha comprobado el efecto beneficioso del diltiazem⁽³⁶⁾, un antagonista de los canales de calcio, que ya se emplea en clínica con el objetivo de mejorar la función diastólica. En el conejo transgénico que expresa Arg403, la hipertrofia y la fibrosis

aparece a los pocos meses y puede evitarse si se administra la simvastatina⁽³⁷⁾ gracias a su efecto inhibitor de las señales intracelulares relacionadas con el sistema RAA. La simvastatina, aparte de que bloquea la síntesis del colesterol, también impide la isoprenilación (activación) de las pequeñas proteínas Rho y su traslocación a la membrana, donde es necesaria para que funcione el receptor de la angiotensina y se materialice el estímulo de la hipertrofia.

Bloqueo genético

El objetivo más ambicioso de la medicina preventiva, la terapia génica, está en fase experimental. Teóricamente es posible anular la expresión del gen mutante si se bloquea la replicación del ARN mediante un oligonucleótido contrasentido. Dado que las proteínas del corazón humano se remplazan por completo en el término de pocas semanas, cabe la posibilidad de que las nuevas proteínas se formen sólo a partir del gen normal y desaparezca la hipertrofia.

Recientemente se ha demostrado que el fenotipo inducido por algunas mutaciones es completamente reversible si se bloquea la expresión de la mutación causal, incluyendo las alteraciones funcionales y la fibrosis intersticial del miocardio. Mediante la creación de un ingenioso modelo de ratón transgénico (bigénico) en el que la expresión de la troponina mutada (cTNT-Q92) podía inducirse o bloquearse a voluntad, Lutucuta *et al.*⁽²⁰⁾ han confirmado que la hipercontractilidad y la fibrosis revierten en 2-10 semanas. Sin embargo, su modelo experimental tiene el inconveniente de que no provoca hipertrofia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20: 1-18.
2. Varnava AM, Elliot PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation on disarray, fibrosis and small vessel disease. *Heart* 2000; 84: 476-82.
3. Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathy. Part I & Part II. *Circulation* 2001; 104: 2113-6; 2249-52.
4. Roberts R. Genética molecular de las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 292-302.
5. Morgensen J, Toru Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111 (2): 209-16.
6. Geisterfer-Lowrance, AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
7. Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: A79-89.
8. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 655-70.
9. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82: 945-80.
10. Woo A, Rakowski H, Liew JC, et al. Mutations of the beta-myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. *Heart* 2003; 89: 1179-85.

11. Enjuto M, Francino A, Navarro-López F, et al. Malignant hypertrophic cardiomyopathy caused by the Arg723Gly mutation in b-myosin heavy chain gene. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2307-13.
12. Köhler J, Winkler G, Schulte I, et al. Mutation of the myosin converter domain alters cross-bridge elasticity. *Proc Natl Ac Science* 2002; 99: 3557-62.
13. Kirschner SE, Becker E, Kubis H-P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: point mutations of b-MHC can increase or decrease Ca-sensitivity [abstract]. *Heart Failure* 2004.
14. Kirschner SE, Becker E, Antognozzi M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-related b-myosin mutations cause highly variable calcium sensitivity with functional imbalance among individual muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H 1242-51.
15. Cuda G, Fannapazir L, Epstein ND, Sellers JR. The in vitro motility activity of beta-cardiac myosin. *J Muscle Res & Cell Motility* 1997; 18: 275-8.
16. Roopnarine O, Leinwand LA. Functional analysis of myosin mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biophys J* 1998; 75: 3023-30.
17. Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, Sweeney HL. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing beta-myosin heavy chain mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Inv* 1995; 95: 1409-14.
18. Palmiter KA, Alpert NR, Fananapazir L, Warshaw DM. Single cardiac myosin molecules from familial hypertrophic cardiomyopathy patients exhibit enhanced mechanical performance in the laser trap assay. *Circulation* 1999; 100 (supl I): I-193-4.
19. Becker E, Navarro-López F, Francino A, Brenner B, Kraft Th. Quantitation of mutant versus wild-type myosin in human muscle biopsies using nano-LC/ESI-MS. *Analytical Chemistry* 2007; 79: 9531-8.
20. Lutucuta S, Tsybouleva N, Ishiyama M, et al. Induction and reversal of cardiac phenotype of human hypertrophic cardiomyopathy mutation cardiac troponin T-Q92 in switch on-switch off bigenic mice. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2221-30.
21. Solaro RJ, Varghese J, Marian AJ, et al. Molecular mechanisms of cardiac myofilament activation: modulation pH and a troponin T mutant R92Q. *Basic Res Cardiol* 2002; 97 (Suppl 1): I102-110.
22. Maass AH, Leslie A, Leinwand LA. Mechanisms of the pathogenesis of troponin T-based familial hypertrophic cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Medicine* 2003; 13: 232-7.
23. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad and the ugly. *Ann Review Physiol* 2003; 65: 45-79.
24. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 517-29.
25. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptations of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986; 66: 710-71.
26. Pouleur H, Rousseau MF, Van Eyck Ch, et al. Force-velocity-length relations in hypertrophic cardiomyopathy: evidence of normal or depressed myocardial contractility. *Am J Cardiol* 1983; 52: 813-7.
27. Crilly JG, Boehm EA, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1776-82.
28. Fujino N, Basson CT, Seidman Ch E, Seidman JG. Missense mutations in cardiac ryanodine receptor gene cause hypertrophic cardiomyopathy [abstract]. *Circulation* 2003; 108 (Supl IV): 263.

29. Hill JA. Electrical remodelling in cardiac hypertrophy. *Trends in CV Medicine* 2003; 13: 316-22.
30. Navarro-López F, Soler J, Magriñá J, et al. Systolic compression of coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1986; 12: 309-20.
31. Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (Supl 1): 22-32.
32. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, et al. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy – A risk factor for sudden death. *New Engl J Med* 1998; 339: 1201-9.
33. Baker WB, Klein MS, Reardon MJ, et al. Reversible cardiac dysfunction from ischemia due to compression of the coronary arteries by a pseudoaneurysm. *N Engl J Med* 1991; 325: 1858-61.
34. Esposito GE, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, et al. Genetic alteration that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002; 85-92.
35. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 789-91.
36. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M, et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest* 2002; 109: 1013-20.
37. Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 317-24.

Capítulo 2

Clínica, historia natural y diagnóstico electrocardiográfico

C.A. Dumont Dunayevich, A. Castro Beiras

Servicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca de origen genético con una penetrancia variable y una expresión clínica heterogénea. Si bien la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o levemente sintomáticos, algunos presentan síntomas incapacitantes. La MCH es la principal causa de muerte súbita en jóvenes deportistas y en ocasiones la muerte súbita puede ser la primera manifestación clínica de esta enfermedad, por lo que es importante diagnosticarla precozmente. Un electrocardiograma anormal suele ser el primer dato que nos orienta a sospechar esta enfermedad. Las alteraciones electrocardiográficas suelen preceder al desarrollo de hipertrofia ventricular y sus diferentes patrones nos permiten hacer inferencias acerca del tipo morfológico de hipertrofia y de su posible asociación con la presencia de fibrosis miocárdica. A pesar de que la mayoría de los pacientes permanecen estables, algunos evolucionan a síntomas limitantes, presentan un accidente cerebrovascular embólico, generalmente asociado con la presencia de fibrilación auricular, evolucionan a una fase terminal con disfunción sistólica o mueren súbitamente. En la presente revisión describimos las características clínicas y la historia natural de esta enfermedad, principalmente a través del aporte de las nuevas modalidades diagnósticas en lo que se refiere a un mejor entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos.

SÍNTOMAS

La mayoría de los pacientes con MCH se encuentran asintomáticos o levemente sintomáticos y a menudo son diagnosticados de forma incidental o durante el control de los familiares de un portador. En ocasiones, la primera manifestación clínica de la

enfermedad es la muerte súbita. Este hecho, junto a que la MCH es la principal causa de muerte súbita en jóvenes deportistas, señala la importancia de realizar un diagnóstico temprano de esta enfermedad⁽¹⁻⁴⁾.

La MCH suele clasificarse en obstructiva y no obstructiva. La obstrucción puede ser subaórtica o medioventricular y presentarse en forma latente (provocable), lábil (variabilidad espontánea) o persistente (obstrucción en reposo). La MCH es una enfermedad predominantemente no obstructiva, debido a que el 70% de los pacientes no presentan gradiente en reposo. Sin embargo, en un estudio reciente encontraron que el 33% de los pacientes sin gradiente en situación basal, presentan obstrucción provocable con el ejercicio, por lo que la obstrucción podría ser más frecuente de lo que se había estimado previamente⁽⁵⁾. Los síntomas de la MCH consisten en angina de pecho, disnea, presíncope o síncope y palpitaciones. El escenario clínico varía considerablemente, desde un familiar de un paciente con MCH con mínimas alteraciones ecocardiográficas a un paciente con síntomas incapacitantes. No existe una relación estrecha entre la severidad de los síntomas y el grado de hipertrofia o de obstrucción subaórtica. La compleja interacción existente entre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), el gradiente subaórtico, la disfunción diastólica y la isquemia miocárdica explica la gran variabilidad de los síntomas. Sin embargo, es importante tener presente que el porcentaje de pacientes severamente sintomáticos aumenta con la edad, siendo probable que los pacientes con una mayor expresión de la enfermedad evolucionen con una frecuencia más elevada a una sintomatología incapacitante con el transcurso de los años^(1-4,6).

El síntoma más frecuente es la disnea, se presenta hasta en un 90% de los pacientes sintomáticos. Ésta se debe a un aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI) como resultado de una función diastólica alterada. La disfunción diastólica, principalmente a través de una disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, es el principal determinante de la intolerancia al esfuerzo de estos pacientes^(1-4,7).

El dolor precordial se presenta entre el 70-80% de los pacientes sintomáticos. Generalmente, se evidencia durante el esfuerzo, aunque en ocasiones ocurre en reposo. Una gran variedad de mecanismos pueden contribuir a la producción de angina en estos pacientes, desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno como consecuencia de una disminución de la densidad capilar en el miocardio hipertrofiado, enfermedad de pequeño vaso, alteración de la presión de perfusión secundaria a un incremento de la presión telediastólica y la posible enfermedad aterosclerótica epicárdica concomitante (30%). Además, la severa alteración de la relajación que suelen presentar estos pacientes puede producir isquemia subendocárdica debido a que una tensión parietal prolongada genera una menor disminución de la impedancia al flujo coronario. La nitroglicerina no sólo no alivia el síntoma, sino que lo empeora, posiblemente debido a una exacerbación en el grado de obstrucción subaórtica como resultado de una disminución en la pre- y la poscarga. Tanto el dolor precordial como la disnea presentan en forma característica una variabilidad diaria en el grado de actividad necesaria para desencadenarlos⁽¹⁻⁴⁾.

El síncope es menos frecuente y se observa en el 20% de los pacientes. Sin embargo, si se incluye a los que presentan cuadros presincoales su incidencia asciende a un 50%. El síncope de reposo puede ser secundario a la presencia de arritmias ventriculares o supraventriculares de alta frecuencia ventricular que interfieran sobre el mecanismo de llenado ventricular y que, por ende, disminuyan el gasto anterógrado.

Los síncope de esfuerzo ocurren generalmente en el postesfuerzo y varios mecanismos pueden estar implicados en su génesis, como un gasto cardíaco inadecuado con el ejercicio (secundario a la obstrucción subaórtica o a la disfunción diastólica), una respuesta vasodilatadora exagerada o la presencia de arritmias cardíacas. La presencia de uno o más cuadros sincopales de causa inexplicable se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita^(1-4,8).

Se ha observado que aproximadamente la tercera parte de los pacientes con MCH presentan una respuesta anormal de la tensión arterial durante el esfuerzo (falta de incremento de la tensión arterial sistólica en más de 25 mmHg desde los valores basales o un caída de más de 10 mmHg de la tensión arterial máxima durante el ejercicio). Una de las teorías más aceptadas en la actualidad sostiene que el aumento de la presión intraventricular activaría mecanorreceptores ventriculares que provocarían una disminución de la descarga simpática y un aumento de la actividad parasimpática, originando una respuesta vasodilatadora exagerada, lo cual llevaría a la falta de incremento o a la caída de la tensión arterial con el esfuerzo⁽⁹⁾. Sin embargo, en algunos pacientes el mecanismo subyacente podría ser un gasto cardíaco inadecuado con el esfuerzo secundario a la obstrucción subaórtica o a la disfunción diastólica. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de muerte súbita, especialmente los que presentan menos de 40 años de edad^(1-4,8).

La ingesta de alcohol puede precipitar o exacerbar los síntomas debido a un incremento de la obstrucción del tracto de salida del VI. Es importante tener en cuenta que estos pacientes se encuentran muy vulnerables a cambios en el ritmo cardíaco, por lo que es importante descartar episodios de fibrilación auricular o bradiarritmias frente a una exacerbación de los síntomas⁽¹⁻⁴⁾.

Finalmente, en esta entidad es posible hallar otros síntomas, como las palpitaciones, que habitualmente se hallan relacionadas con arritmias ventriculares o supraventriculares, y los mareos, cuyo valor clínico es mucho más limitado e incierto⁽¹⁻⁴⁾.

EXAMEN FÍSICO

El examen físico puede ser normal en pacientes que no presentan gradiente, particularmente en aquellos que presentan la variedad apical. Es posible que en dichos casos los únicos elementos presentes consistan en un ascenso rápido de la onda de pulso carotídeo y la auscultación de un cuarto ruido.

El latido apical se encuentra generalmente desplazado lateralmente, siendo habitualmente difuso y de mayor intensidad. En ocasiones es posible apreciar un doble impulso apical secundario a una vigorosa contracción auricular, resultado de una *compliance* ventricular izquierda disminuida. En forma menos frecuente, es posible reconocer el característico triple latido apical, siendo el primero de ellos consecuencia de la contracción auricular y los dos restantes de la atenuación del vaciado ventricular en la mesosístole como consecuencia de la generación de un gradiente dinámico en el tracto de salida del VI. En el 40% de los casos se palpa un frémito sistólico entre el tercio inferior del esternón y el ápex, que corresponde al soplo de obstrucción subaórtica⁽¹⁻⁴⁾.

En el pulso venoso yugular se puede observar una onda *a* prominente debido a una *compliance* ventricular derecha disminuida, resultado de una hipertrofia masiva del *septum* interventricular⁽¹⁻⁴⁾.

La palpación de los pulsos arteriales aporta datos en los casos con obstrucción subaórtica. El pulso carotídeo asciende típicamente en forma vigorosa, luego disminuye en mesosístole con el desarrollo del gradiente y finalmente se produce un segundo ascenso una vez que la valva anterior de la mitral vuelve a su posición de semicie-re y disminuye la severidad de la obstrucción (pulso *bisferiens*)⁽¹⁻⁴⁾.

El primer ruido es normal y habitualmente se encuentra precedido por un cuarto ruido que corresponde al latido apical presistólico. El segundo ruido suele presentar un desdoblamiento paradójico en pacientes con gradientes severos en el tracto de salida del VI, debido a un retraso en el cierre aórtico como consecuencia de una sístole mecánica prolongada. El hallazgo auscultatorio característico es el soplo sistólico eyectivo originado por el gradiente subaórtico en la mesosístole, con una configuración crescendo-decrescendo. El lugar de máxima auscultación se encuentra entre el ápex y el borde esternal izquierdo, y a menudo se irradia a la parte inferior del borde esternal y a la base del corazón pero no a los vasos del cuello o a la axila. Este soplo es lábil en intensidad y duración y en forma característica aumenta en situaciones en donde disminuye la pre- y/o poscarga (maniobra de Valsalva, ponerse de pie o frente a la inhalación de nitrato de amilo) o aumenta la contractilidad (pausa postextrasistólica) y viceversa. En pacientes con gradientes importantes se ausculta también un soplo de regurgitación mitral, con características holosistólicas y con mayor intensidad en ápex y axila. En los casos en los que la regurgitación mitral es marcada, es posible apreciar un soplo diastólico secundario a un flujo transmitral aumentado⁽¹⁻⁴⁾.

En los pacientes con obstrucción medioventricular se puede auscultar un soplo sistólico apical, generalmente de menor intensidad que en la obstrucción subaórtica. El pulso *bisferiens*, y el doble o triple latido sistólico apical no son característicos en la obstrucción medioventricular. Si la obstrucción es severa es posible auscultar un desdoblamiento paradójico del segundo ruido. En ocasiones es posible auscultar un soplo diastólico mitral característico secundario al estrechamiento medioventricular⁽¹⁻⁴⁾.

HISTORIA NATURAL

La hipertrofia ventricular izquierda se desarrolla habitualmente durante la adolescencia y hasta los 25-30 años, razón por la cual un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de MCH en un niño o en un adolescente, y la presencia de desorganización miofibrilar y el potencial riesgo de muerte súbita pueden estar presentes inclusive sin la presencia de hipertrofia ventricular izquierda⁽¹⁰⁾. Además, hay formas de desarrollo tardío, en las que la hipertrofia no se evidencia hasta la quinta o sexta década de la vida. La mayoría de los adolescentes o adultos jóvenes muestran un incremento gradual del grado de HVI y muchos adultos evidencian una regresión gradual de la hipertrofia con el tiempo⁽¹¹⁾. En la evaluación inicial, las mujeres suelen presentar mayor edad y sintomatología que los hombres. El sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de empeoramiento de la clase funcional y de muerte por insuficiencia cardíaca o por accidente cerebrovascular, especialmente en pacientes mayores de 50 años y con obstrucción en el tracto de salida del VI. Estas diferencias con respecto al sexo sugieren que ciertos factores sociales, endocrinos y/o genéticos podrían afectar el diagnóstico y el curso clínico de la MCH^(12,13).

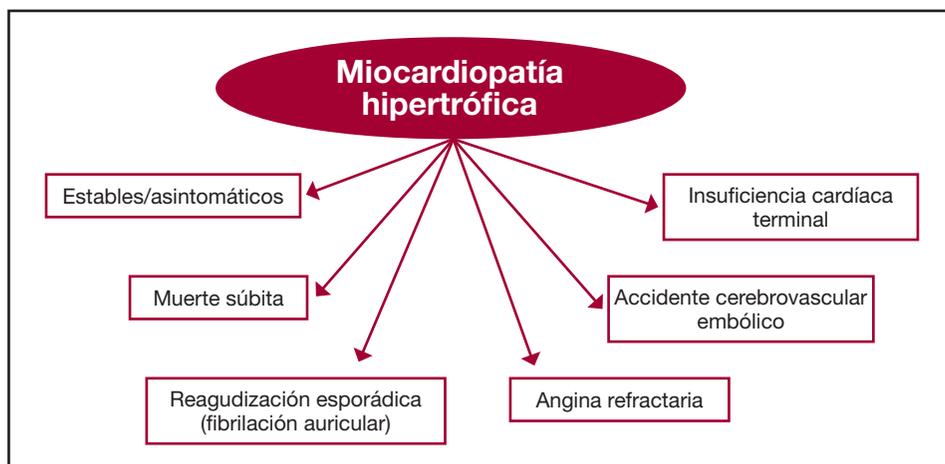


Figura 1. Evolución de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

El curso clínico de la MCH es variable, en muchos de los pacientes la sintomatología se mantiene estable y hasta mejora con el transcurso de los años y en otros se produce una rápida progresión hacia síntomas incapacitantes. Aunque se cree que la tasa de progresión es más rápida en niños, adolescentes y adultos jóvenes, una progresión acelerada también se puede encontrar en la población adulta. Si bien un 25% de los pacientes con MCH se mantienen estables, logrando una longevidad normal, en el resto aparecen eventos clínicos adversos, como la muerte súbita, el accidente cerebrovascular embólico y la insuficiencia cardíaca (**Figura 1**)^(14,15).

Las causas de muerte en los pacientes con MCH son principalmente tres, un 50% de los casos fallecen en forma súbita, un 35% en insuficiencia cardíaca y un 15% secundario a un accidente cardiovascular. Este último se encuentra relacionado en más del 90% de los casos con la presencia de fibrilación auricular (FA) y ocurre fundamentalmente en pacientes mayores de 65 años⁽¹⁵⁾. En los primeros registros sobre el pronóstico de los pacientes con MCH, se describía una mortalidad del 3 al 6%; sin embargo, en publicaciones actuales el pronóstico es mucho más favorable, con una mortalidad global menor del 1%. Esta diferencia en la sobrevida se atribuye principalmente a un sesgo de selección, debido a que las comunicaciones iniciales sobre el pronóstico de esta enfermedad provenían de centros terciarios especializados, a los cuales se derivaban los pacientes con mayor sintomatología. Sin embargo, es importante considerar que ciertas diferencias actuales en el tratamiento (la prevención de tromboembolismos en pacientes con FA, la no utilización de antiarrítmicos de clase I a excepción de la disopiramida, el tratamiento quirúrgico o percutáneo de la obstrucción subaórtica y la disponibilidad del cardiodesfibrilador automático implantable) y en los algoritmos diagnósticos (hasta un 25% de los pacientes con MCH son diagnosticados a partir de un control familiar, siendo éstos asintomáticos o levemente sintomáticos y con un espesor parietal inferior a 15 mm) podrían también explicar la menor tasa de mortalidad en las publicaciones más recientes^(1-4,16).

La FA paroxística o crónica ocurre en un 20-30% de los pacientes con MCH. La misma se encuentra vinculada a un agrandamiento auricular izquierdo y su inciden-

cia aumenta con la edad. La presencia de FA en los pacientes con MCH se asocia con aumento de la mortalidad, aumento del riesgo de accidente cardiovascular y con un empeoramiento de la clase funcional. El aumento de la mortalidad se debe fundamentalmente a insuficiencia cardíaca, sin embargo, existen comunicaciones de pacientes en los cuales la FA fue el resorte para la aparición de arritmias ventriculares malignas. Por tanto, es fundamental tratar de mantener a estos pacientes en ritmo sinusal. El riesgo de complicaciones secundarias a la FA aumenta cuando la misma es crónica, cuando comienza antes de los 50 años y ante la presencia de obstrucción en el tracto de salida del VI. El hecho de que estos eventos adversos ocurran con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, nos señala que si bien la FA puede asociarse a un pronóstico desfavorable debido a una alteración hemodinámica en el llenado del VI, probablemente sea un marcador de una enfermedad miocárdica más severa. A pesar de esto, en un tercio de los pacientes con MCH, la FA es bien tolerada y hasta en un 16% de los casos se presentan episodios subclínicos (identificados sólo a través de un Holter)⁽¹⁷⁾.

La progresión a una fase terminal con disfunción sistólica (fracción de eyección menor o igual al 50%) ocurre en < 5% de los pacientes con MCH. Aunque el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la disfunción sistólica suele ser considerable, cuando la misma aparece, se produce una rápida progresión (<3 años) hacia la muerte (por insuficiencia cardíaca o súbita) o el trasplante, en dos tercios de los pacientes. Estos pacientes presentan una tasa de descarga apropiada anual del desfibrilador automático implantable del 10%, similar a los pacientes a los cuales se les implanta este dispositivo por prevención secundaria⁽¹⁸⁾. Si bien la mayoría de los pacientes (50%) desarrollan un remodelado ventricular izquierdo completo con la tríada, dilatación ventricular, adelgazamiento parietal y disfunción sistólica, en otros el remodelado es incompleto y en algunos casos el VI permanece con un engrosamiento marcado sin dilatación ventricular. Los marcadores clínicos capaces de anticipar en forma fiable la evolución a esta fase terminal suelen ser difíciles de definir en una enfermedad tan heterogénea como ésta, sin embargo, estos pacientes presentan al diagnóstico una menor edad, son más sintomáticos, presentan mayor grosor septal y cavidad ventricular izquierda, desarrollan más frecuentemente FA y es posible encontrar el antecedente familiar de MCH con disfunción sistólica hasta en un 20% de los casos⁽¹⁹⁻²¹⁾. El mecanismo fisiopatológico implicado en el remodelado ventricular de estos pacientes no está del todo aclarado. Un estudio reciente demostró que la disfunción microvascular severa valorada mediante tomografía con emisión de positrones es un predictor importante de un remodelado ventricular adverso y disfunción sistólica a largo plazo en estos pacientes. Esto favorecería la aparición de isquemia y el desarrollo posterior de fibrosis⁽²²⁾. En este sentido, estudios recientes, que cuantificaron la extensión de fibrosis mediante el realce tardío de gadolinio con resonancia magnética nuclear, encontraron una relación directa entre la extensión de la fibrosis y la dilatación ventricular progresiva e inversa con la función sistólica del VI⁽²³⁻²⁴⁾. Estos pacientes presentan una evolución desfavorable, con una mortalidad anual del 11%, por lo que es importante realizar un seguimiento cercano de los pacientes que reúnen características clínicas predictoras de esta evolución para realizar un diagnóstico temprano y evaluar la necesidad de un desfibrilador automático implantable y/o un trasplante cardíaco y comenzar precozmente con el tratamiento médico recomendado para pacientes con disfunción sistólica⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En los pacientes con MCH existe un pequeño riesgo de padecer endocarditis infecciosa, lo cual se encuentra principalmente confinado a los pacientes con obstrucción en el tracto de salida del VI o a los que presentan enfermedad intrínseca de la válvula mitral, siendo necesario realizar un tratamiento antibiótico profiláctico frente a procedimientos dentales o ante intervenciones quirúrgicas en las que se genera un riesgo de bacteriemia⁽¹⁻⁴⁾.

ELECTROCARDIOGRAMA

La presencia de un electrocardiograma (ECG) anormal suele ser el primer dato que nos orienta a sospechar la presencia de una MCH. Sin embargo, en un 5-10% de los pacientes con MCH el ECG es normal, correspondiendo generalmente a sujetos en los cuales la hipertrofia se encuentra localizada en el *septum* anterior basal. Este hecho nos señala la necesidad de realizar tanto estudios electrocardiográficos como ecocardiográficos al realizar un control familiar de un paciente afectado⁽²⁵⁾.

El ritmo habitual es sinusal y en el 20% de los pacientes puede haber FA. El eje eléctrico muestra una desviación a la izquierda en el 30% de los casos. Las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, en especial un bloqueo A-V de primer grado, se hallan especialmente en pacientes añosos y son raras en los más jóvenes. Algunos pacientes presentan un intervalo PR corto y la rama ascendente del QRS mellada, no siempre asociado a un síndrome de Wolf- Parkinson-White. La presencia de este síndrome, junto con hipertrofia del VI en el ecocardiograma, nos debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad de depósito de glucosa originada por mutaciones en la subunidad γ_2 de la proteincinasa dependiente del AMP cíclico (PRKAG2)^(1-4,26).

Es frecuente encontrar signos de hipertrofia auricular izquierda. La presencia de aumento de voltaje aislado suele ser poco específico y se encuentran a menudo en adultos jóvenes normales. Además, un 35% de los pacientes con MCH y un 14% de los pacientes con hipertrofia severa (≥ 30 mm) no presentan criterios electrocardiográficos de HVI, por lo que su sensibilidad también es limitada. Esto se debe a que en algunos pacientes la hipertrofia se encuentra localizada en un solo segmento y los criterios electrocardiográficos de HVI dependen de un aumento importante de la masa del VI. El criterio de Romhilt-Estes es el más sensible para detectar HVI en estos pacientes y su puntuación se correlaciona en forma significativa con el grosor máximo del VI. Un porcentaje importante de los pacientes con MCH presentan hipertrofia concomitante del ventrículo derecho (30%), sin embargo sólo un 7% de éstos manifiestan criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha, debido a que las fuerzas eléctricas deben ser lo suficientemente severas para superar a las de un VI hipertrofiado⁽²⁵⁾.

La onda Q anormal suele ser la alteración electrocardiográfica inicial en los pacientes con MCH (**Figura 2**). Las ondas Q anormales (onda Q mayor o igual de 40 milisegundos, con una profundidad mayor del 25% de la onda R correspondiente o mayor de 3 mm, en al menos dos derivaciones contiguas) podrían desaparecer con la edad, debido a que la frecuencia de las mismas es menor en adultos que en adolescentes, y además la localización es diferente, inferolateral en jóvenes y en I-avL en adultos. La onda Q en la MCH se genera cuando la fuerza eléctrica del *septum* anterior basal es de tal magnitud que cancela las fuerzas eléctricas de otras regiones del ventrículo izquierdo y derecho, es decir, una hipertrofia moderada del *septum* anterior basal sin

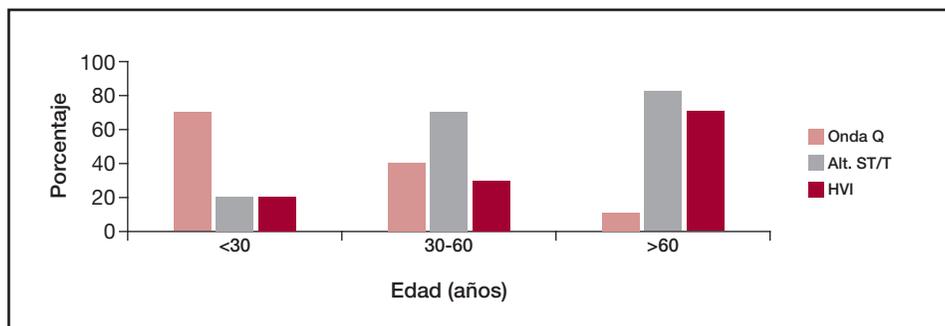


Figura 2. Frecuencia de las alteraciones electrocardiográficas según la edad de los pacientes con MCH. Modificado de Shimizu et al.⁽²⁷⁾.



Figura 3. Paciente con miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica obstructiva. **A:** imagen de cardi resonancia magnética en eje transversal, mostrando la presencia de realce tardío a nivel septal; **B:** su correspondiente electrocardiograma con ondas Q > 40 milisegundos en DI y avL.

hipertrofia o con hipertrofia leve de otros segmentos o una hipertrofia severa del *septum* con hipertrofia moderada del resto. En los casos de ondas Q con una duración mayor o igual a 40 milisegundos, la fibrosis septal forma parte de uno de los mecanismos implicados en su génesis (**Figura 3**)^(25,27).

El patrón electrocardiográfico caracterizado por T negativas gigantes, variante japonesa, se considera un marcador de una hipertrofia distal del VI. Su presencia se asocia con una asimetría cráneo-caudal en el VI y con la presencia de fibrosis a nivel apical. Esto obedece al hecho de que los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda distal severa presentan con frecuencia obstrucción medioventricular, lo cual provoca un aumento de presión sobre el miocardio apical. Esto aumenta la demanda de oxígeno y altera el flujo sanguíneo, generando isquemia apical y posterior fibrosis^(25,28).

Si bien las ondas T positivas picudas se observan sólo en pacientes con hipertrofia del *septum* basal, en un estudio reciente no se encontraron diferencias en el grosor máximo o en la presencia de fibrosis, entre los pacientes con o sin T positivas picudas, por lo que su presencia podría deberse a isquemia subendocárdica⁽²⁵⁾.

La fuerza eléctrica inicial de despolarización ventricular se dirige hacia la derecha y hacia adelante, generando una pequeña onda Q en las derivaciones I, avL y V5-V6. En pacientes con MCH, la ausencia de esta Q septal se asocia con la presencia de fibrosis, principalmente a nivel septal, lo cual resulta en una activación reversa del *septum* interventricular, de derecha a izquierda y de adelante hacia atrás^(25,29).

Los bloqueos de rama derecha o izquierda se presentan en un 6% de los pacientes con MCH y se encuentran fuertemente asociados a la presencia de fibrosis. Los pacientes con estos trastornos de conducción suelen mostrar una mayor expresión de esta enfermedad, evidenciada por una mayor masa, un mayor grosor máximo, una mayor extensión de la fibrosis y una menor fracción de eyección del VI⁽²⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
2. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Semin. Lancet* 2004; 363: 1881-91.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al.: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
5. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-9.
6. Maron MS, Zenovich AG, Casey SA, et al. Significance and relation between magnitude of left ventricular hypertrophy and heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1329-33.
7. Dumont CA, Monserrat L, Peteiro J, et al. Relation of left ventricular chamber stiffness at rest to exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (10): 1454-7.
8. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90: 570-5.
9. Thaman R, Elliott PM, Shah JS, et al. Reversal of inappropriate peripheral vascular responses in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 883-92.
10. Varnava A, Baboonian C, Davison F, et al. A new mutation of the cardiac troponin T gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Heart* 1999; 82: 621-4.
11. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1195-8.
12. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480-7.
13. Laredo R, Monserrat L, Hermida-Prieto M, et al. Mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1008-18.
14. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 882-8.
15. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. *Circulation* 2000; 102: 858-64.
16. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006; 92: 785-91.
17. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.

18. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
19. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 920-5.
20. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1543-50.
21. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
22. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1043-8.
23. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
24. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Significado clínico del realce tardío de gadolinio con resonancia magnética nuclear en pacientes con miocardiopatía hipertrofica. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 15-23.
25. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006; 27: 1725-31.
26. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362-72.
27. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, et al. Chronologic electrocardiographic changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin I mutation. *Am Heart J* 2002; 143: 289-93.
28. Matsubara K, Nakamura T, Kuribayashi T, et al. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 288-95.
29. Mathew TC, Shankariah L, Spodick DH. Electrocardiographic correlates of absent septal q waves. *Am J Cardiol* 1998; 82: 809-11.

Diagnóstico por la imagen

V. Delgado García, M. Sitges Carreño, C. Paré Bardera

Servicio de Cardiología. Instituto Clínico del Tórax.
Hospital Universitario Clínic. IDIBAPS. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es el trastorno hereditario cardiovascular más frecuente, con una prevalencia estimada del 0,2%⁽¹⁾, y la principal causa de muerte súbita en adultos jóvenes⁽²⁾. Está causada por mutaciones en al menos uno de los 10 genes que codifican las proteínas del sarcómero cardíaco. Los diferentes tipos de mutaciones genéticas que se han descrito determinan un variado fenotipo clínico, pudiendo manifestarse en todas las edades de la vida. Aunque la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos a lo largo de su vida, algunos presentan síntomas limitantes, entre ellos, disnea, angina y síncope. Los mecanismos fisiopatológicos de la MCH son complejos e incluyen la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), la insuficiencia mitral, la disfunción diastólica, la isquemia miocárdica y las arritmias cardíacas. Las diferentes estrategias terapéuticas están dirigidas a aliviar los síntomas y a prevenir la muerte súbita.

El diagnóstico de la MCH se basa en las diferentes técnicas de imagen, principalmente la ecocardiografía, seguida de la cardiorresonancia magnética (CardioRM) y la tomografía computarizada con multidetectores. Se define por la presencia de una hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) (grosor parietal máximo ≥ 15 mm en adultos) sin dilatación de la cavidad en ausencia de otros trastornos cardíacos o sistémicos capaces de producir una hipertrofia ventricular de similar magnitud⁽³⁾. Asimismo, la MCH se puede clasificar en diferentes grupos hemodinámicos, en función de la existencia de obstrucción dinámica en el TSVI. Se habla de MCH: a) obstructiva cuando se registra un gradiente en reposo ≥ 30 mmHg; b) latente, cuando el gradiente sólo se registra con maniobras de provocación (Valsalva, vasodilatadores...), y c) no obstructiva cuando el gradiente es siempre < 30 mmHg⁽¹⁾.

Tabla 1. Aportaciones de la ecocardiografía en el estudio de la MCH

1. Dimensiones y volúmenes del ventrículo izquierdo
2. Magnitud, distribución y localización de la hipertrofia ventricular
3. Función sistólica ventricular
4. Función diastólica ventricular
5. Presencia de obstrucción dinámica en el TSVI
6. Existencia de movimiento anterior sistólico de la válvula mitral
7. Cuantificación del gradiente en el TSVI en reposo y con maniobras de provocación
8. Existencia y cuantificación de insuficiencia mitral
9. Cuantificación de la presión pulmonar
10. Descartar patología que pueda dar lugar a hipertrofia ventricular

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En esta revisión, se describirá la utilidad de las diferentes técnicas de imagen utilizadas en la evaluación no invasiva de la MCH, así como la potencial aplicación de los últimos avances tecnológicos.

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es la técnica de imagen más utilizada en el diagnóstico de la MCH. Sus diferentes modalidades permiten estudiar de forma exhaustiva el grado y distribución de la hipertrofia, así como la función cardíaca (**Tabla 1**).

La *ecocardiografía en modo-M* fue la primera técnica de imagen en el estudio de la MCH. Guiada por la imagen bidimensional de los planos paraesternales (longitudinal o transversal) del VI, esta técnica permite determinar el grosor parietal (>15 mm) y el tamaño reducido de la cavidad ventricular. La hipertrofia ventricular se puede clasificar en concéntrica y excéntrica o asimétrica. En la mayoría de los casos caracterizada por un grosor del tabique interventricular 1,5 veces mayor que la pared posterior (**Figura 1A**).

La *ecocardiografía bidimensional*, sin embargo, aporta mayor información anatómica al permitir la evaluación de todas las cavidades cardíacas a lo largo del ciclo cardíaco (**Figura 1B**). La distribución de la hipertrofia ventricular se define mejor con esta técnica, permitiendo el diagnóstico de localizaciones menos frecuentes que la septal, como son la de la pared inferior o de la lateral⁽⁴⁾. Asimismo, el uso concomitante de técnicas de contraste permite el diagnóstico de la hipertrofia apical, una expresión fenotípica poco común en nuestro medio pero con mayor prevalencia en población japonesa y que se caracteriza por una obliteración de la cavidad ventricular a nivel apical, con forma característica de “as de picas” en sístole⁽⁵⁾ (**Figura 2**). Finalmente, la ecocardiografía bidimensional también resulta de gran ayuda en el diagnóstico de las poco frecuentes variedades en las que la hipertrofia se localiza a nivel posterolateral, medioventricular o con afectación asociada del ventrículo derecho. En un 5% de los casos, la hipertrofia ventricular presenta una distribución simétrica y concéntrica. En estos casos, se debe hacer el diagnóstico diferencial con formas “fisioló-

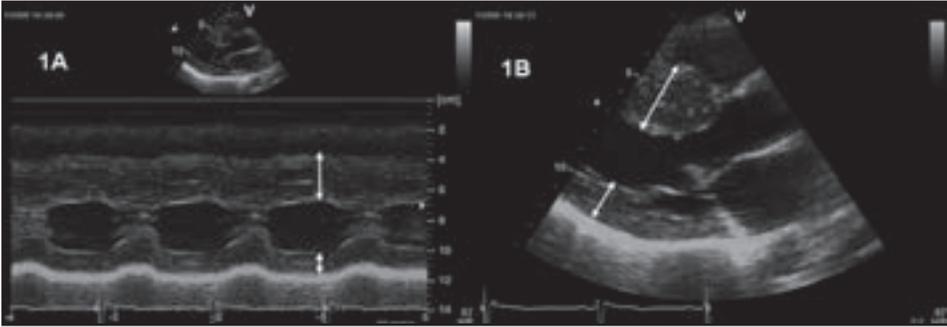


Figura 1. Ejemplo de MCH asimétrica evaluada mediante ecocardiografía en modo M. (A) y ecocardiografía bidimensional (B). Las flechas indican el mayor grosor parietal de una pared ventricular respecto a la otra.

gicas” de hipertrofia ventricular, como el caso de la hipertrofia asociada a la práctica deportiva, o patológicas, como son la amiloidosis cardíaca o la enfermedad de Fabry.

La magnitud de la hipertrofia ventricular, más que la distribución de ésta, ha demostrado tener una estrecha relación con el pronóstico de los pacientes⁽²⁾, siendo en aquellos casos con hipertrofia masiva (grosor > 30 mm), mayor el riesgo de muerte súbita, principalmente en pacientes jóvenes⁽⁶⁾. Por este motivo, la cuantificación del grosor parietal máximo es una medida simple que debe siempre determinarse en estos casos, ya que puede predecir el riesgo de muerte súbita en esta población e influir en la indicación de un desfibrilador.

Estudio de la función ventricular

Uno de los principales objetivos del estudio de la MCH es la evaluación de la *función sistólica* ventricular, básicamente con la cuantificación de la fracción de acortamiento y la fracción de eyección. La mayoría de los pacientes presentan un movimiento hiperdinámico con obliteración sistólica de la cavidad ventricular. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar dilatación del VI y reducción significativa de la fracción de eyección. En estos casos, un estudio metódico de la función sistólica permite ajustar el tratamiento, introduciendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, cuyo uso en pacientes con obstrucción en el TSVI puede estar contraindicado.

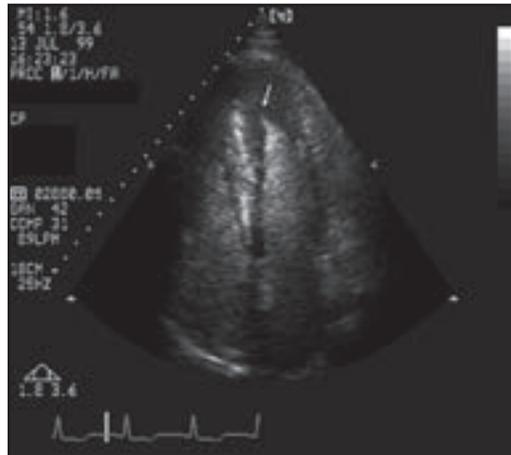


Figura 2. MCH apical. En este ejemplo de un ecocardiograma 2D con contraste transpulmonar, se puede apreciar la obliteración del ápex ventricular en sístole con la característica forma en “as de picas” de la cavidad ventricular.



Figura 3. *Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral. Mediante ecocardiografía en modo M (A) se aprecia el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y la duración de éste (flecha). Finalmente, con la ecocardiografía bidimensional también se visualiza el MAS (B y C) (flecha).*

La *función diastólica* es otro parámetro importante a estudiar en estos pacientes. La ecocardiografía bidimensional permite evaluar el volumen de la aurícula izquierda, parámetro que refleja la sobrecarga hemodinámica que soporta la aurícula, derivada de la dificultad de relajación del VI y de la severidad de la insuficiencia mitral y que acaba en detrimento de la función auricular. Diferentes estudios han demostrado la relación entre los diámetros y volumen auriculares con el desarrollo de fibrilación auricular, riesgo de accidente cerebrovascular y una mayor morbimortalidad tras la miectomía⁽⁷⁾. Los patrones de llenado ventricular y auricular, evaluados mediante registro Doppler de onda pulsada en la válvula mitral y en la desembocadura de las venas pulmonares, respectivamente, son patológicos en la gran mayoría de los pacientes, mostrando con mayor frecuencia un patrón de alteración de la relajación. Sin embargo, el patrón de llenado ventricular evaluado de forma aislada no ha demostrado relación con el grado de hipertrofia ventricular ni con los parámetros de disfunción diastólica invasivos⁽⁸⁾. Por este motivo, dado que las técnicas de Doppler tisular asociadas al patrón de flujo transmitral permiten determinar con mayor precisión la presión de llenado ventricular⁽⁹⁾, se recomienda la determinación de las velocidades tisulares precoz (e') y tardía (a') tanto a nivel del septo interventricular como en el anillo lateral mitral. La relación E/e' detecta cambios en las presiones de llenado después de la miectomía o de la ablación septal percutánea⁽¹⁰⁾, y el valor de la onda e' ha demostrado ser un predictor independiente de muerte y taquicardia ventricular⁽¹¹⁾.

Obstrucción dinámica en el TSVI

La resolución temporal de la *ecocardiografía en modo-M* permite detectar el movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral (**Figura 3A**). Los mecanismos que explican este movimiento anómalo son diversos: aparato valvular y subvalvular anómalos (valva septal desproporcionadamente mayor que la posterior⁽¹²⁾, cuerdas tendinosas alongadas y redundantes o mal posición de alguno de los músculos papilares...), así como un TSVI pequeño y el efecto Venturi asociado a una elevada velocidad de eyección. La duración del contacto sistólico entre la válvula mitral y el TIV determina la severidad de la obstrucción⁽¹³⁾. Otros signo indirecto de obstrucción en el TSVI que se puede detectar con la ecocardiografía en modo-M

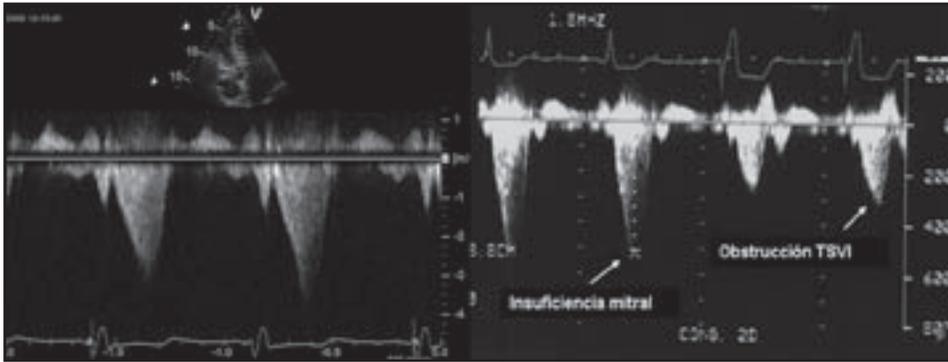


Figura 4. Registro Doppler de onda continua del gradiente de obstrucción dinámica en el TSVI. La forma característica con pico telesistólico y el valor que alcanza permiten diferenciarla del registro producido por la insuficiencia mitral.

es el cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica a diferencia de la obstrucción del VI secundaria a la estenosis aórtica subvalvular fija (membrana subvalvular), en la que el cierre precoz se produce en la protosístole, o de la producida por la estenosis aórtica, en la que las sigmoideas aparecen rígidas y engrosadas sin conseguir una buena apertura durante toda la sístole.

Asimismo, la *ecocardiografía bidimensional* permite también visualizar el MAS, tanto de la válvula mitral como del aparato subvalvular (**Figura 3B-3C**). El MAS de la válvula mitral se produce por el movimiento anterior de la valva anterior (10%), de la posterior (31%) o de ambas (58%), generando habitualmente obstrucción significativa en el tracto de salida. Puede existir también MAS de cuerdas tendinosas con menor frecuencia, que generalmente no determina una obstrucción importante.

En la localización del lugar donde se produce la obstrucción, la técnica de *Doppler color* permite visualizar fácilmente la turbulencia que se genera a ese nivel. En el caso en el que se genere a nivel del TSVI, probablemente se trate de la presencia de MAS asociado, mientras que si se genera a otras alturas de la cavidad ventricular, probablemente nos encontramos ante casos poco frecuentes de MCH medioventricular o apical. En estos últimos, el rastreo mediante registro *Doppler de onda pulsada* desde el ápex hasta el TSVI, también puede ser útil⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, este método no es practicable por el fenómeno de *aliasing* producido por las elevadas velocidades del flujo en la cavidad ventricular.

El registro *Doppler de onda continua* completa el estudio de la MCH con la cuantificación del grado de obstrucción en el TSVI. Diferentes estudios han demostrado una excelente correlación entre los gradientes de presión determinados por este método ecocardiográfico y los obtenidos de forma invasiva^(15,16). Característicamente el registro de obstrucción dinámica presenta un pico sistólico tardío (**Figura 4**). Se debe tener especial cuidado en no confundirlo con el producido por la insuficiencia mitral asociada en muchas ocasiones. En este último caso, el registro espectral presenta una forma más redondeada y alcanza siempre valores > 5-6 m/s. Asimismo, deben realizarse maniobras que provoquen o incrementen la obstrucción dinámica, como son la de Valsalva o el ejercicio. Actualmente, la administración de fármacos inotrofos positivos



Figura 5. Insuficiencia mitral secundaria a MAS. Mediante el registro de Doppler color se visualiza el flujo regurgitante mitral secundario al MAS, clásicamente dirigido hacia la pared posterolateral de la aurícula (flecha).

movimiento de las valvas e incluso el prolapso mitral han sido descritos anteriormente⁽¹⁸⁾. El flujo regurgitante mitral secundario a MAS tiene una dirección posterolateral característica (**Figura 5**).

Ecocardiografía tridimensional

Los avances alcanzados en los últimos años, tanto en la resolución espacial como en el posprocesado de las imágenes, han convertido esta técnica en una herramienta muy útil en el estudio de la MCH. La ecocardiografía 3D en tiempo real permite obtener el volumen completo de ambos ventrículos y determinar de forma más precisa y con



Figura 6. MCH asimétrica evaluada mediante ecocardiografía 3D en tiempo real. En este ejemplo se aprecia la hipertrofia septal, así como el MAS de la válvula mitral (flecha).

como el isoproterenol o la dobutamina no están recomendados para demostrar la existencia de obstrucción dinámica⁽¹⁷⁾, a excepción de su aplicación intraoperatoria como control de eficacia de la miectomía quirúrgica.

Insuficiencia mitral

Los pacientes con MCH pueden presentar de forma concomitante regurgitación mitral, no sólo por MAS y obstrucción dinámica del TSVI, sino también por afectación primaria de la válvula. Así, la calcificación del anillo mitral, el engrosamiento y restricción del

mayor reproducibilidad tanto los volúmenes ventriculares como la masa, en comparación con el modo M o la ecocardiografía bidimensional^(19,20), ya que no utiliza las asunciones geométricas que utilizan estas dos últimas técnicas. Por tanto, en las formas de MCH asimétrica el estudio con ecocardiografía 3D permitiría calcular la masa ventricular de forma más precisa y localizar y cuantificar el máximo grosor parietal (**Figura 6**), marcador de mal pronóstico como anteriormente hemos indicado⁽¹⁾.

Por otra parte, esta técnica aporta información precisa y reproducible del volumen y función aurícula-

res. De igual forma que en los ventrículos, la difícil geometría auricular convierte a la ecocardiografía 3D en la técnica de elección para la determinación del volumen auricular. Asimismo, como anteriormente hemos mencionado, el volumen y función auriculares son reflejo de la sobrecarga del VI⁽²¹⁾. La aurícula izquierda no sólo tiene función de reservorio, sino también tiene una función contráctil que puede llegar a perderse en aurículas muy dilatadas^(22,23). Así, la alteración de estas funciones, que pueden ser evaluadas fácilmente mediante ecocardiografía 3D, se ha relacionado con la alteración de la relajación y el grado de rigidez ventriculares⁽²⁴⁾.

Asimismo, la ecocardiografía 3D permite estimar de forma precisa el área del TSVI, a diferencia de las técnicas bidimensionales⁽²⁵⁾, y en caso de insuficiencia mitral asociada, determinar con precisión la geometría del área de flujo convergente mitral y, por tanto, el área del orificio mitral y el volumen regurgitantes⁽²⁶⁾.

Ecocardiografía de esfuerzo

En muchas ocasiones, los pacientes con MCH presentan síntomas inducidos por el ejercicio, incluyendo las arritmias y la muerte súbita⁽²⁷⁾. La ecocardiografía de esfuerzo aporta, en este sentido, información diagnóstica y pronóstica adicional, al evaluar en una sola prueba todos los parámetros anteriormente descritos (tipo de MCH, gradiente de obstrucción dinámica en el TSVI, grado de insuficiencia mitral), además de la capacidad funcional del paciente y la aparición de arritmias con el ejercicio. El potencial riesgo de complicaciones graves hace que muchos facultativos se muestren reacios a indicar esta prueba diagnóstica. Sin embargo, su seguridad ha sido demostrada, siendo poco frecuente la aparición de complicaciones graves durante el ejercicio (0,04%), como son las arritmias ventriculares o auriculares con compromiso hemodinámico o la muerte súbita⁽²⁸⁾.

Reducción del grosor septal: miectomía quirúrgica o ablación septal percutánea

Los fármacos inotropos negativos, como los betabloqueantes o los calcioantagonistas, son la primera opción terapéutica en los pacientes con MCH. Sin embargo, un 5% de los pacientes persisten con sintomatología limitante a pesar de alcanzar dosis máximas toleradas⁽²⁹⁾. Una de las opciones terapéuticas en estos casos es la estimulación del VI con marcapasos, de la que se han descrito resultados controvertidos^(30,31). Su efecto terapéutico se basa en el movimiento anómalo del TIV secundario al ritmo del marcapasos, que provoca una reducción del gradiente de obstrucción dinámica en el TSVI. La técnica de Doppler con onda continua permite documentar la reducción del gradiente en el TSVI (**Figura 7**). Asimismo, para conseguir un beneficio clínico máximo con el marcapasos, se debe identificar el intervalo AV más corto posible sin afectar al llenado ventricular. Para ello, la técnica de Doppler con onda pulsada permite evaluar el efecto que tienen diferentes intervalos AV en el llenado ventricular.

La reducción septal tiene por objetivo reducir la obstrucción en el TSVI para mejorar la sintomatología de los pacientes que no responden al tratamiento médico. La miectomía quirúrgica y la ablación septal percutánea con alcohol son actualmente las dos técnicas de reducción septal que han demostrado resultados similares^(32,33). Para conseguir resul-

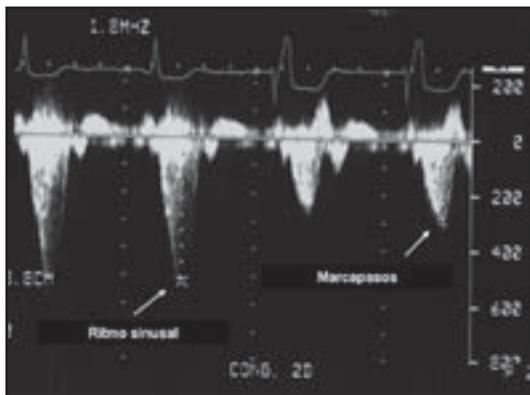


Figura 7. Reducción del gradiente de obstrucción en el TSVI con la estimulación por marcapasos. La técnica de Doppler de onda continua en el TSVI permite registrar los cambios en el gradiente de obstrucción producidos por el marcapasos (obsérvese cómo el cambio de ritmo en el registro del ECG coincide con la disminución del gradiente evaluado por Doppler).

diata, la reducción del gradiente en el TSVI está en relación con la reducción del grosor septal, en el caso de la miectomía quirúrgica, y la hipo- o acinesia septal, en el caso de la inyección intracoronaria de alcohol, junto con una reducción de la fracción de eyección

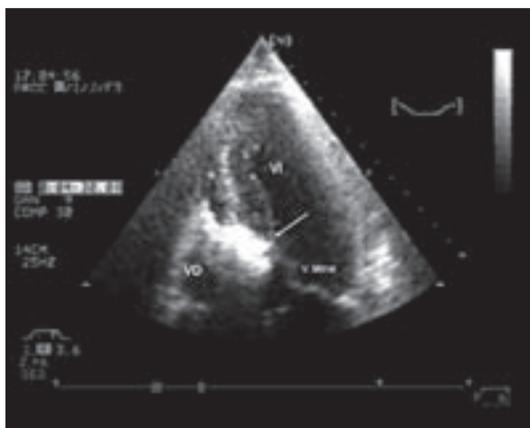


Figura 8. Ecocardiografía con contraste durante la ablación septal percutánea con alcohol. En esta imagen se puede apreciar cómo el contraste permite asegurar que la zona irrigada por la rama septal de la arteria descendente anterior es la zona que irriga el septum basal, donde se produce el máximo contacto con la válvula mitral y se genera la obstrucción y que, por tanto, es en la que debe inyectarse el alcohol (flecha).

tados óptimos es necesario determinar el lugar donde se produce la obstrucción e identificar la existencia de disfunción valvular asociada, tanto mitral como aórtica, para actuar sobre ellas⁽³⁴⁾. Durante la ablación septal percutánea, la ecocardiografía con contraste permite guiar el procedimiento, consiguiendo beneficios máximos con mínimas complicaciones. La identificación de contraste ecocardiográfico en otras zonas remotas al lugar donde se quiere realizar la inyección de alcohol (músculo papilar, ventrículo derecho o extensas áreas del ventrículo izquierdo) evita complicaciones graves como infarto de áreas no deseadas, la insuficiencia mitral o taquicardia ventricular⁽³⁵⁾ (**Figura 8**).

En la fase postintervención inmediata, la reducción del gradiente en el TSVI está en relación con la reducción del grosor septal, en el caso de la miectomía quirúrgica, y la hipo- o acinesia septal, en el caso de la inyección intracoronaria de alcohol, junto con una reducción de la fracción de eyección ventricular⁽³⁶⁾. A medio y largo plazo, la reducción del gradiente en el TSVI se mantiene debido al remodelado ventricular que sigue a cualquier infarto, con aumento de los diámetros y volúmenes ventriculares, así como reducción en el grosor de la pared septal y pared posterior, sin afectar significativamente a la función sistólica^(37,38). La ecocardiografía bidimensional, y sobre todo la ecocardiografía 3D en tiempo real, así como el registro Doppler de onda continua permiten monitorizar el remodelado ventricular y la reducción del gradiente de obstrucción (**Figura 9**). Finalmente, la geometría del TSVI puede ser evaluada de forma precisa con la ecocardiografía 3D en tiempo real, y permite monitorizar los cambios que se producen tras la reducción septal⁽³⁹⁾.

MEDICINA NUCLEAR

La medicina nuclear y sus diferentes técnicas, como la angiografía y la tomografía isotópica, ha demostrado también valor diagnóstico y pronóstico en la MCH. Aunque con la angiografía isotópica se pueden determinar los volúmenes y función sistólica y diastólica del VI, la disponibilidad de la ecocardiografía hace que esta técnica isotópica ocupe un papel secundario en este ámbito.

Por otro lado, el dolor torácico es un síntoma frecuente en la MCH, debiéndose descartar la enfermedad coronaria asociada. La

eficacia de la SPECT de perfusión miocárdica para diagnosticar enfermedad coronaria se ha estudiado de forma exhaustiva en la población con MCH, demostrando una sensibilidad y especificidad bajas (50 y 65%, respectivamente)⁽⁴⁰⁾. El porcentaje de defectos de perfusión observado en los pacientes con MCH es muy variable (39-74%)^(41,42), pudiéndose explicar por la fibrosis característica de esta enfermedad o por el denominado efecto de volumen parcial, en el que la gran actividad de las zonas hipertróficas hace que las zonas contralaterales aparezcan como zonas frías o con defectos de perfusión (con más frecuencia las regiones inferior y lateral)⁽⁴³⁾. Sin embargo, las anomalías en la perfusión miocárdica incluso en ausencia de lesiones significativas en las arterias coronarias epicárdicas, se han asociado a un pronóstico desfavorable, sobre todo si se asocia además a disfunción sistólica^(44,45). En estos casos, los defectos de perfusión se atribuyen a una disfunción microvascular coronaria, característica de la MCH⁽⁴⁴⁾. Mediante tomografía por emisión de positrones y usando como trazador el amonio marcado con N⁽¹³⁾, se ha demostrado una reducción de la reserva de flujo miocárdico tras la administración de dipiridamol en los pacientes con MCH, determinando asimismo, un peor pronóstico⁽⁴⁶⁾.

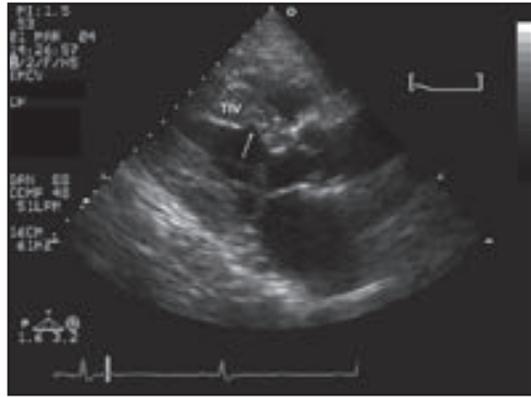


Figura 9. Remodelado ventricular posterior a la ablación septal percutánea con alcohol. La flecha señala la zona septal retraída como consecuencia del remodelado posterior a la necrosis localizada inducida por la ablación con alcohol.

CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

La cardiorresonancia magnética ha demostrado una alta precisión y reproducibilidad en la medición de los volúmenes y masa ventriculares, así como en el estudio de la función sistólica⁽⁴⁷⁾. Especialmente, en la MCH, la posibilidad de realizar una reconstrucción tridimensional completa de la cavidad ventricular, hace que se pueda determinar de forma precisa la localización y extensión de la hipertrofia, sobre todo en aquellas formas menos frecuentes de MCH, como son la medioventricular, apical o la anterolateral^(48,49) (**Figura 10**). De hecho, la CardioRM es considerada de indicación clase I en el diagnóstico de la MCH apical y clase II en el diagnóstico del resto de variedades fenotípicas⁽⁴⁷⁾. Las técnicas de *tagging* permiten estudiar el engrosamien-

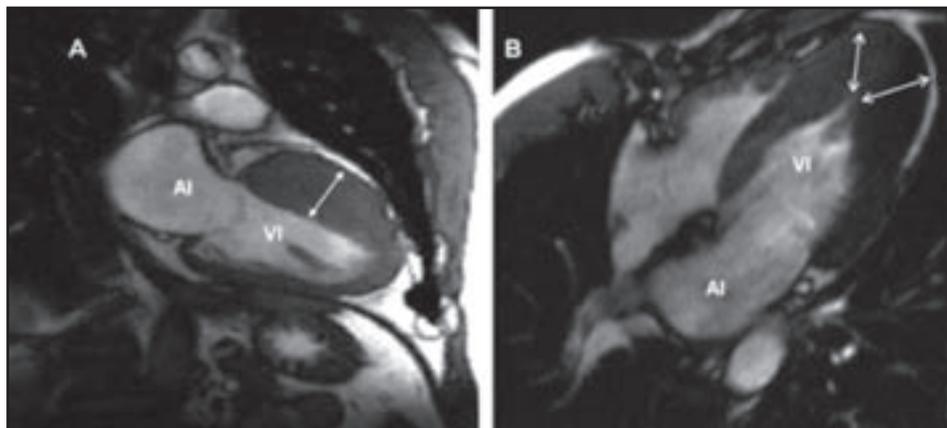


Figura 10. CardioRM en la MCH. En las dos primeras imágenes se pueden apreciar diferentes variantes fenotípicas de distribución asimétrica de la hipertrofia ventricular; septal (A), la forma más frecuente, y apical (B).

to sistólico y el *strain* circunferencial, resultando una herramienta útil en el estudio de la función segmentaria ventricular⁽⁵⁰⁾. Concretamente en los pacientes con MCH, el número de segmentos hipocinéticos es un potente predictor pronóstico, independiente de la masa ventricular⁽⁵¹⁾. Asimismo, mediante técnicas de contraste de fase, se puede estudiar las presiones de llenado ventricular con la determinación de la onda E mitral y la onda e' septal, demostrando una buena correlación con las técnicas invasivas⁽⁵²⁾. Sin embargo, el posprocesado resulta complejo, largo y tedioso, haciendo que la ecocardiografía con los métodos de Doppler pulsado y tisular sea la técnica de elección para esta finalidad.

CardioRM con contraste

La hipertrofia miocárdica desproporcionada que caracteriza la MCH, se acompaña a nivel microscópico de áreas de fibrosis, desorganización miofibrilar (*disarray*) y enfermedad de pequeño vaso⁽¹⁾. La cantidad de tejido cicatricial y el grado de fibrosis miocárdica son marcadores de mal pronóstico en los pacientes con MCH⁽¹⁾. La CardioRM con contraste para estudiar el realce tardío ha demostrado ser un método preciso en la cuantificación del grado de fibrosis miocárdica y en la caracterización del tipo de distribución de esta fibrosis. A nivel histológico, las áreas con realce tardío corresponden a áreas con un gran depósito de colágeno, pero no a zonas con *disarray*⁽⁴⁸⁾. Se han descrito diferentes patrones de distribución del realce tardío: a) áreas focales localizadas en la unión del ventrículo izquierdo y el derecho, que caracterizan a una forma benigna de hiperrealce; b) realce subendocárdico; c) realce subepicárdico; d) multifocal y e) difuso^(53,54) (**Figura 11**). La extensión de realce tardío se asocia a una mayor disfunción sistólica ventricular, con mayor número de segmentos ventriculares hipocinéticos y con otros factores de mal pronóstico (edad joven, hipertrofia severa, taquicardia ventricular y respuesta isquémica al ejercicio)⁽⁵³⁾.

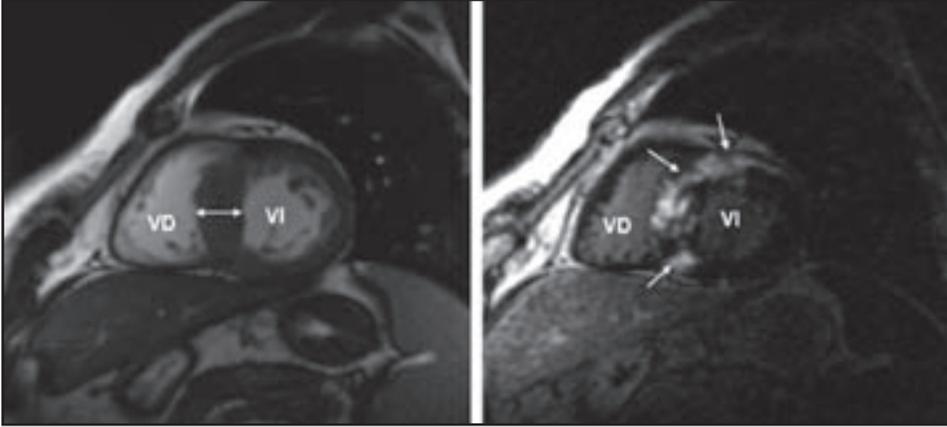


Figura 11. CardioRM con contraste (realce tardío). La cardioRM con contraste permite conocer la distribución del realce tardío, en este caso, multifocal en el eje transversal del ventrículo izquierdo.

Terapia de reducción septal

En aquellos pacientes tratados con miectomía quirúrgica o ablación septal percutánea con alcohol, la CardioRM permite evaluar el resultado de ambos procedimientos. La medida del grado de MAS, así como también la reducción del grosor septal y aumento de las dimensiones del TSVI, puede realizarse con esta técnica tridimensional^(55,56). Las técnicas de contraste y realce tardío permiten también estudiar el efecto de ambas terapias. Mientras que en la miectomía quirúrgica se objetiva una resección sistemática del septo anterior, en la ablación septal percutánea se aprecia una región de necrosis transmural a nivel del *septum* basal, algo inferior respecto a la miectomía, y con extensión medioventricular y hacia la porción de septo del ventrículo derecho⁽⁵⁷⁾.

Diagnóstico preclínico

En la búsqueda de marcadores anatómicos o funcionales que permitan diagnosticar la enfermedad antes de su expresión fenotípica, la CardioRM con técnicas de espectroscopia ha demostrado, con no pocas limitaciones, tener cierto valor diagnóstico^(58,59). Así, en aquellos pacientes con MCH, se demuestra una reducción del metabolismo miocárdico. Por otra parte, Germans *et al.* describieron una peculiar morfología de la pared inferoseptal del VI en aquellos pacientes portadores de alguna de las mutaciones que determina el desarrollo de MCH: la existencia de criptas en esta localización del VI, no detectadas en la ecocardiografía de rutina y no observadas en controles sanos⁽⁶⁰⁾.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE

En la evaluación del volumen y función ventriculares, diferentes estudios realizados con escáneres de 16 coronas han demostrado que la tomografía computari-

zada (TC) presenta una elevada reproducibilidad y precisión comparada con otras técnicas de imagen tridimensional, como son la ecocardiografía 3D en tiempo real y la CardioRM^(61,62). Asimismo, también se ha descrito su aplicación en la caracterización de los fenotipos menos frecuentes, como es la MCH apical⁽⁶³⁾. La reciente introducción de los nuevos escáneres de 64 coronas aporta mayor resolución temporal y espacial, permitiendo evaluar la anatomía coronaria y diagnosticar estenosis significativas (>75%), con una sensibilidad del 80% y especificidad del 97%⁽⁶⁴⁾. Así, en los pacientes con MCH que refieren como principal sintomatología el dolor torácico, permite diagnosticar o descartar la existencia de enfermedad coronaria concomitante. Por otra parte, en aquellos que van a ser tratados con miectomía quirúrgica o ablación septal percutánea, el estudio previo de la anatomía coronaria mediante esta técnica permitiría guiar la terapia, decidiendo si se debe llevar a cabo además una revascularización quirúrgica o percutánea⁽⁶⁵⁾. En el caso de la ablación septal percutánea, la anatomía de las ramas septales podría ser evaluada mediante esta técnica y así conocer *a priori* si podemos encontrar durante el procedimiento una rama de adecuado calibre para ello.

Por otra parte, la mayor resolución espacial de esta técnica de imagen tridimensional permite el estudio de la anatomía valvular. Como anteriormente se ha comentado, la MCH se acompaña en ocasiones de alteraciones en la morfología de la válvula mitral, cuyo conocimiento es de gran importancia para el tratamiento de estos pacientes⁽¹⁸⁾. En diversos estudios se han descrito las posibilidades de esta técnica en el estudio de la válvula mitral, pudiéndose analizar tanto las valvas como el anillo valvular y el aparato subvalvular⁽⁶⁶⁾.

CONCLUSIONES

Los avances técnicos alcanzados en las diferentes técnicas de imagen han conseguido realizar un estudio preciso de la MCH. La elevada disponibilidad de la ecocardiografía con sus diferentes modalidades permite un estudio exhaustivo de la enfermedad y la confirman como la primera técnica de imagen en el estudio de la MCH. Sin embargo, la CardioRM, con las técnicas de contraste y con su precisa información anatómica, aporta información adicional con importantes implicaciones pronósticas. La técnica de TC multicorte, con el estudio de la anatomía coronaria, completa el estudio de estos pacientes en los que la enfermedad coronaria también puede coexistir, aunque su papel como guía en el tratamiento de la MCH está todavía por determinar.

Agradecimientos

Los autores de esta revisión agradecen al doctor José T. Ortiz, por su inestimable ayuda en la elaboración de las ilustraciones, y a Montserrat Vázquez, por su ayuda editorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy.

- A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (9): 1687-713.
2. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342 (24): 1778-85.
 3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 2002; 287 (10): 1308-20.
 4. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48 (3): 418-28.
 5. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44 (3): 401-12.
 6. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, et al. Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 (6): 788-95.
 7. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111 (16): 2033-41.
 8. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, et al. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (5): 1226-33.
 9. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99 (2): 254-61.
 10. Sitges M, Shiota T, Lever HM, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (7): 817-21.
 11. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109 (14): 1756-62.
 12. Schwammenthal E, Nakatani S, He S, et al. Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation* 1998; 98 (9): 856-65.
 13. Gilbert BW, Pollick C, Adelman AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: subclassification by m mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1980; 45 (4): 861-72.
 14. Sasson Z, Yock PG, Hatle LK, et al. Doppler echocardiographic determination of the pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11 (4): 752-6.
 15. Schwammenthal E, Schwartzkopff B, Block M, et al. Doppler echocardiographic assessment of the pressure gradient during bicycle ergometry in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69 (19): 1623-8.
 16. Stewart WJ, Schiavone WA, Salcedo EE, et al. Intraoperative Doppler echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: correlations with the obstructive gradient. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (2): 327-35.
 17. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2410-22.

18. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, et al. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (1): 42-52.
19. Gopal AS, Keller AM, Shen Z, et al. Three-dimensional echocardiography: in vitro and in vivo validation of left ventricular mass and comparison with conventional echocardiographic methods. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (2): 504-13.
20. Gopal AS, Schnellbaecher MJ, Shen Z, et al. Freehand three-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular mass: in vivo anatomic validation using explanted human hearts. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (3): 802-10.
21. Bauer F, Shiota T, White RD, et al. Determinant of left atrial dilation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17 (9): 968-75.
22. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (12): 2357-63.
23. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53 (2): 273-9.
24. Shin MS, Fukuda S, Song JM, et al. Relationship between left atrial and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 (6): 796-801.
25. Franke A, Kuhl HP, Schoendube FA. MRI Versus 3D echocardiography in postinterventional patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104 (7): E32-33.
26. Shiota T, Sinclair B, Ishii M, et al. Three-dimensional reconstruction of color Doppler flow convergence regions and regurgitant jets: an in vitro quantitative study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (6): 1511-8.
27. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama* 1996; 276 (3): 199-204.
28. Drinko JK, Nash PJ, Lever HM, et al. Safety of stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93 (11): 1443-4, A1412.
29. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336 (11): 775-85.
30. Fananapazir L, Cannon RO 3rd, Tripodi D, et al. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85 (6): 2149-61.
31. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, et al. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 421-30.
32. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002; 23 (20): 1617-24.
33. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (6): 1701-6.
34. Castedo E, Cabo RA, Núñez I, et al. Surgical treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (8): 751-6.
35. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98 (22): 2415-21.

36. Flores-Ramírez R, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (1): 208-14.
37. Delgado V, Sitges M, Andrea R, et al. Clinical and echocardiographic follow-up of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated by percutaneous septal ablation. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (11): 1123-30.
38. Rivera S, Sitges M, Azqueta M, et al. Left ventricular remodeling in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with percutaneous alcohol septal ablation: an echocardiographic study. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (12): 1174-81.
39. Sitges M, Qin JX, Lever HM, et al. Evaluation of left ventricular outflow tract area after septal reduction in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 2005; 150 (4): 852-8.
40. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pereztol-Valdes O, et al. Myocardial SPET in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (12): 1589-95.
41. Cannon RO 3rd, Dilsizian V, O'Gara PT, et al. Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83 (5):1660-7.
42. Von Dohlen TW, Prisant LM, Frank MJ. Significance of positive or negative thallium-201 scintigraphy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64 (8): 498-503.
43. DePuey EG, Borer JS, Brown KA, et al. Cardiovascular nuclear medicine training guidelines. The Cardiovascular Council of the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1994; 35 (1): 169-78.
44. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (3): 796-804.
45. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Galve E, et al. Do myocardial perfusion SPECT and radionuclide angiography studies in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy have prognostic implications? *J Nucl Cardiol* 2004; 11 (5): 578-86.
46. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (11): 1027-35.
47. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25 (21): 1940-65.
48. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004; 90 (6): 645-9.
49. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112 (6): 855-61.
50. Dong SJ, MacGregor JH, Crawley AP, et al. Left ventricular wall thickness and regional systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation* 1994; 90 (3): 1200-9.
51. Sipola P, Lauerma K, Jaaskelainen P, et al. Cine MR imaging of myocardial contractile impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to Asp175Asn mutation in the alpha-tropomyosin gene. *Radiology* 2005; 236 (3): 815-24.
52. Paelinck BP, De Roos A, Bax JJ, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (7): 1109-16.

53. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (1): 15-23.
54. Pujadas S, Carreras F, Arrastio X, et al. Detection and quantification of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (1): 10-14.
55. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996; 10 (1): 1-13.
56. Schulz-Menger J, Abdel-Aty H, Busjahn A, et al. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8 (5): 741-6.
57. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, et al. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (3): 350-7.
58. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1776-82.
59. Jung WI, Sieverding L, Breuer J, et al. 31P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97 (25): 2536-42.
60. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2518-23.
61. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114 (7): 654-61.
62. Van der Vleuten PA, Willems TP, Gotte MJ, et al. Quantification of global left ventricular function: comparison of multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. a meta-analysis and review of the current literature. *Acta Radiol* 2006; 47 (10): 1049-57.
63. Ghersin E, Lessick J, Litmanovich D, et al. Comprehensive multidetector CT assessment of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* 2006; 79 (948): e200-204.
64. Leber AW, Knez A, Von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (1): 147-54.
65. Sianos G, Papafaklis MI, Vourvouri EC, et al. Images in cardiovascular medicine. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: septal ablation with overlapping sirolimus-eluting and covered stents after failed alcoholization and concomitant coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114 (17): e553-555.
66. Willmann JK, Kobza R, Roos JE, et al. ECG-gated multi-detector row CT for assessment of mitral valve disease: initial experience. *Eur Radiol* 2002; 12 (11): 2662-9.

Capítulo 4

Diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrófica

L. Monserrat Iglesias

Servicio de Cardiología.

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA ES UNA ENFERMEDAD DE CAUSA GENÉTICA. LÍNEAS DE EVIDENCIA

Es un concepto generalmente aceptado que la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad de presentación familiar y de causa genética. Las primeras descripciones de la MCH ya señalaban la presentación familiar de la enfermedad. Sin embargo, durante casi 40 años no se pudo confirmar una causa genética y se plantearon múltiples hipótesis etiopatogénicas. En el año 2007 podemos señalar una serie de evidencias que confirman que la MCH es una enfermedad de causa genética; pero también hemos de reconocer la existencia de datos que obligan a matizar esta afirmación. Esta cuestión, que podría parecer superada, no es una cuestión menor. La propia definición de la enfermedad está en juego. La Organización Mundial de la Salud, en su clasificación de las miocardiopatías primarias, define la MCH como una enfermedad primaria del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de hipertrofia miocárdica inapropiada en ausencia de una causa aparente de esta hipertrofia (como estenosis aórtica o hipertensión)⁽¹⁾. Actualmente muchos autores definen la MCH como una enfermedad genética caracterizada por la presencia de hipertrofia miocárdica secundaria a mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas⁽²⁻⁴⁾. Estas dos definiciones pueden parecer complementarias, pero pueden entrar en conflicto. Si el criterio de diagnóstico, el patrón oro, es la presencia de una o varias mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas, ¿qué ocurre con el 40% (al menos) de pacientes con diagnóstico clínico de MCH en los que un estudio sistemático de los genes sarcoméricos no permite identificar una mutación? ¿Cuál es el diagnóstico de los pacientes con hipertrofia miocárdica sin causa aparente en los que se identifican mutaciones en otros

genes? ¿Tiene MCH un individuo sin hipertrofia en el que se identifica una mutación previamente asociada con la enfermedad? ¿Tiene MCH un individuo sin hipertrofia en el que se identifica una mutación en un gen sarcomérico que no ha sido descrita previamente? Estas preguntas son materia de debate. Con ellas intentaremos proporcionar información para entender el problema del diagnóstico genético en la MCH y las oportunidades que ofrece. Revisaremos las causas genéticas y diagnóstico diferencial de la MCH, la tecnología disponible, los datos existentes sobre correlación genotipo-fenotipo y la utilidad práctica del diagnóstico genético.

CONCEPTOS BÁSICOS: MUTACIÓN Y TIPOS DE MUTACIONES

El ADN contiene toda la información necesaria para la formación y funcionamiento de nuestro organismo, recogida en un código de cuatro nucleótidos que pueden considerarse las cuatro letras del alfabeto genético. A nivel del ARN, estas letras se organizan en tripletes (palabras de tres letras), que codifican las señales de inicio y final de lectura del código y los 22 aminoácidos diferentes que forman péptidos y proteínas. El código de ADN se transmite de células madres a hijas con mínimos cambios que se producen por fallos en el sistema de copiado. Estos cambios son lo que llamamos mutaciones. Las mutaciones pueden consistir en un cambio de un nucleótido por otro, inserciones o pérdidas (deleciones) de nucleótidos, o en cambios de posición de grupos de nucleótidos (inversiones, translocaciones, reordenamientos). Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y son la base de las enfermedades hereditarias; pero también son responsables de la evolución de las especies. Las mutaciones están sometidas a la selección natural, de tal modo que las que producen trastornos muy severos que comprometen la supervivencia y éxito reproductivo de sus portadores tienen frecuencias muy bajas, mientras que aquellas mutaciones con efecto neutro o que proporcionan alguna ventaja en un determinado ambiente o situación pueden aumentar su frecuencia relativa en la población. Cuando una variante genética aparece en la población con una frecuencia elevada (mayor del 1%) recibe el nombre de polimorfismo. Se estima que el genoma humano contiene unos dos millones de polimorfismos por cambios de un sólo nucleótido (también llamados SNP, en inglés: *single nucleotide polymorphism*). Las mutaciones (infrecuentes) se consideran responsables de las enfermedades hereditarias genéticas que son relativamente raras. Los polimorfismos son la base de las diferencias entre individuos sanos y, al mismo tiempo, se consideran implicados en las enfermedades frecuentes con componente hereditario, que llamamos poligénicas y multifactoriales. Es importante comprender los conceptos de mutación y polimorfismo y sus implicaciones para entender la genética de la MCH. Ni todas las mutaciones son patógenas, ni todos los polimorfismos son inocentes.

EVIDENCIAS SOBRE LA ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La primera línea de evidencia se basa en la presentación familiar de la MCH. Es un hecho comprobado que la MCH tiene presentación familiar en un porcentaje significativo de casos, habitualmente con herencia de tipo autosómico dominante⁽³⁻⁶⁾. Pero en

muchos pacientes con MCH no es posible comprobar la naturaleza familiar de la enfermedad. El porcentaje de casos con presentación familiar depende del número de familiares estudiados, de la edad de los familiares (ya que la enfermedad puede no manifestarse en sujetos jóvenes), de los criterios de diagnóstico utilizados (si son muy estrictos es posible no reconocer la naturaleza familiar de la enfermedad) y del tipo de pacientes que estudiemos (es más probable identificar enfermedad familiar si se estudian pacientes con hipertrofia severa, jóvenes o muy sintomáticos, por ejemplo). Los casos con presentación esporádica pueden estar en relación con mutaciones *de novo* que afecten a las células germinales (por tanto, transmisibles) o podrían deberse a mutaciones somáticas (mutaciones que afectan a células de uno o varios órganos, en este caso el corazón, pero no a las células germinales)⁽⁷⁾. También pueden aparecer a consecuencia de alteraciones genéticas con herencia recesiva o ligada al sexo, difíciles de demostrar en muchos casos, o por la presencia de formas familiares por mutaciones con penetrancia incompleta (mutaciones que no se manifiestan clínicamente en todos los portadores, o que lo hacen de forma subclínica). Por otra parte, los pacientes con MCH pueden tener más de una mutación como causa de su enfermedad⁽⁸⁾. En estos casos, los familiares, si presentan sólo alguna de las mutaciones que tiene el probando, pueden no desarrollar el fenotipo de MCH, a pesar de que se trate de una enfermedad familiar (algo similar a lo que ocurre con las mutaciones con herencia recesiva). Las formas esporádicas pueden también corresponder a fenocopias: fenotipo igual o similar a la MCH por mutaciones en genes sarcoméricos; pero con otra causa, por ejemplo, enfermedades de depósito, corazón de atleta, cardiopatía hipertensiva con hipertrofia severa, entre otras.⁽⁶⁾ **(Tablas 1 y 2)**. Finalmente, no debemos olvidar que las formas esporádicas pueden también resultar de diagnósticos incorrectos, tanto del caso índice (diagnóstico de MCH en un individuo que no cumple criterios diagnósticos, por ejemplo, por fallos en la interpretación del ecocardiograma) como de sus familiares (falsos negativos).

La existencia de formas familiares de la enfermedad permitió aplicar con éxito en la MCH las técnicas de análisis de ligamiento para identificar causas genéticas de la enfermedad⁽³⁻⁵⁾. Los análisis de ligamiento consisten en el estudio de la asociación entre la herencia de marcadores genéticos polimórficos (que presentan variación frecuente en la población) distribuidos a lo largo del genoma, cuya localización conocemos, y la presencia de la enfermedad. Esta técnica nos permite localizar la región cromosómica donde reside la mutación causal. Es necesario disponer de familias grandes, con un número suficiente de sujetos afectados y sanos en varias generaciones, y sin errores en el diagnóstico clínico. Una vez identificada la región cromosómica donde reside la alteración genética responsable de la enfermedad, se utiliza la secuenciación de ADN para tratar de identificar el gen y la mutación concreta. El análisis de ligamiento ha permitido identificar muchos de los genes asociados con la MCH, pero en la práctica la aplicación del análisis de ligamiento para la identificación positiva del gen implicado en la enfermedad se ve limitada por la necesidad de contar con familias grandes, los fallos en casos con penetrancia incompleta o por asignación incorrecta de fenotipos, los fallos en casos donde haya más de una mutación implicada, la dificultad técnica y un elevado coste en tiempo y dinero. Las técnicas de análisis de ligamiento pueden ser también útiles como fase inicial en el análisis de genes candidatos (que explicamos a continuación) para excluir del estudio aquellos genes en los que la herencia de los marcadores polimórficos correspondientes excluya su implicación en la enfermedad.

Tabla 1. Genes asociados con el desarrollo de la miocardiopatía hipertrófica

Gen	Proteína	Fenotipos relacionados
MYH7	Cadena pesada de la betamiosina	MCH, MCD, miopatía esquelética, fibroelastosis endocárdica
MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina	MCH, MCD
TNNT2	Troponina T cardíaca	MCH, MCD
TNNI3	Troponina I	MCH, MCD, miocardiopatía restrictiva
TNNC1	Troponina C	MCH, MCD
TPM1	Alfatropomiosina	MCH, MCD
ACTC	Alfaactina cardíaca	MCH, MCD, miocardiopatía no compactada, defectos septales
MYL2	Cadena ligera reguladora de la miosina	MCH
MYL3	Cadena ligera esencial de la miosina	MCH
TTN	Titina	MCH, MCD, miopatía esquelética
MYH6	Cadena pesada de la alfamiosina	MCH, MCD, defectos septales, miopatía esquelética
TCAP	Telethonina	MCH, MCD, miocardiopatía no compactada
CSRP3	Proteína LIM	MCH, MCD
VCL	Vinculina	MCH, MCD
MYOZ2	Myozenina-2	MCH
PRKAG2	Subunidad gamma de la proteincinasa dependiente de AMPc	Hipertrofia, trastornos conducción, Wolff-Parkinson-White, Glucogenosis
LAMP2	Proteína-2 asociada a la membrana lisosomal	Enfermedad de Danon, depósito lisosomal de glucógeno
PLN	Fosfolambán	MCH, MCD

MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

Cuando el análisis de ligamiento no permite identificar la causa de la enfermedad, se recurre a la búsqueda directa de mutaciones en genes candidatos, que son aquellos que se supone que podrían estar implicados en la etiología de la enfermedad. Una vez que se descubrió la asociación de algunos genes de las proteínas del sarcómero con la MCH, todos los genes sarcoméricos se convirtieron en candidatos para esta enfermedad. De este modo, se han descrito más de 400 mutaciones diferentes en genes sarcoméricos en pacientes con MCH^(2-6,9). Cuando mediante estas técnicas llegamos a detectar una variante genética sospechosa en uno o varios sujetos afectados son necesarios ciertos requisitos para que podamos considerarlo como una mutación causal. Los fundamentales son que la mutación debe estar ausente en la población normal y debe cosegregar con la enfermedad en la familia del sujeto o sujetos afectados (presente en los afectados y ausente en los sanos). Muchas de las mutaciones descritas

Tabla 2. Enfermedades y síndromes con fenotipo de miocardiopatía hipertrófica**Glucogenosis**

- Enf. de Pompe (glucogenosis tipo II)
- Enf. de Forbes (glucogenosis tipo III)
- Mutaciones PRKAG2

Enfermedades por depósitos lisosomales

- Enfermedad de Fabry
- Síndrome de Hurler
- Enfermedad de Danon

Enfermedades mitocondriales

- Trastornos de metabolismo ácidos grasos
- Déficit de carnitina
- Síndromes: Leigh, MELAS, MERFF
- Ataxia de Friedreich

Amiloidosis

- Familiar, hereditaria
- Adquirida

Otros diagnósticos diferenciales

- Sarcoidosis
- Tumores cardíacos
- Cardiopatía hipertensiva
- Corazón de atleta
- Recién nacido hijo de madre diabética
- Miocardiopatía no compactada

como causa de MCH no cumplen estos requisitos. En ocasiones, el número de controles sanos estudiado es muy pequeño y estudios posteriores en mayor número de controles, o en otras poblaciones, demuestran que una determinada mutación está presente en sujetos sanos. Por otra parte, no es suficiente con que la alteración genética identificada no aparezca en la población normal, porque existen muchas mutaciones (variantes genéticas infrecuentes) que no son patogénicas. Existen muchos ejemplos de mutaciones descritas inicialmente como causa de MCH que, posteriormente, pasan a considerarse polimorfismos (variantes genéticas frecuentes en población normal) o mutaciones no patogénicas⁽⁹⁾. Es necesario reunir la mayor información posible sobre los pacientes con un determinado genotipo junto con un número suficiente de controles sanos de sus familias y de la población

general para poder aproximarse al significado clínico de cada mutación.

Finalmente, la implicación de ciertos genes y mutaciones como causa de MCH se ha confirmado mediante el desarrollo de modelos animales y con estudios funcionales. Se ha demostrado el desarrollo de MCH en ratones y conejos transgénicos en cuyo genoma se han incluido diversas mutaciones equivalentes a mutaciones humanas asociadas con la MCH^(3,10,11). Estos modelos son útiles no sólo para confirmar una hipótesis etiológica, sino también para estudiar a fondo la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad correspondiente. La tecnología de los animales transgénicos ha avanzado mucho, pero siguen siendo procedimientos caros y laboriosos, que no siempre tienen éxito. Por ello sólo se han desarrollado modelos animales de un número limitado de mutaciones. Los estudios funcionales analizan el comportamiento *in vitro* de las proteínas mutantes en comparación con las proteínas salvajes (sin mutación). La demostración de que una determinada mutación altera las propiedades funcionales de la proteína resultante apoya la consideración de dicha mutación como causa de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Aplicando todas estas técnicas se ha demostrado que la MCH es una enfermedad de causa genética en la mayor parte de los casos. Quizá sea de causa genética en todos los casos, pero ningún equipo ha conseguido identificar una causa genética en más de un 60-70% de los pacientes estudiados, incluso en poblaciones muy seleccionadas^(5,12,13),

por lo que deberían considerarse abiertas otras líneas de investigación, y se debería evitar en la actualidad la exigencia de un diagnóstico genético positivo para realizar el diagnóstico clínico de MCH.

CAUSAS GENÉTICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Los principales genes asociados con la MCH son los que codifican proteínas del sarcómero cardíaco y se suele decir que la MCH es una enfermedad primaria del miocardio secundaria a mutaciones en estos genes⁽³⁻⁶⁾. Este concepto es, sin embargo, cuestionable. Richard *et al.* realizaron el estudio sistemático de la presencia de mutaciones en 8 genes sarcoméricos en 197 pacientes con MCH e identificaron mutaciones en 134 pacientes. Por tanto, no fue posible identificar una mutación sarcomérica en un 37% de los casos⁽¹²⁾. Seidman *et al.* estudiaron la frecuencia de mutaciones en genes sarcoméricos en 31 casos de MCH de inicio tardío y sólo pudieron identificar mutaciones en 8 pacientes⁽¹⁴⁾. Recientemente, Binder *et al.* han confirmado que el porcentaje de mutaciones depende en gran medida del tipo de pacientes que se estudian. Mediante un estudio sistemático de 8 genes sarcoméricos en 382 pacientes con MCH pudieron identificar mutaciones sólo en 143 casos (37%). El porcentaje de pacientes sin mutación era del 55% en 256 menores de 50 años y del 77% en 126 mayores de 50 años. Binder *et al.* demuestran que es posible identificar subgrupos de pacientes en los que la posibilidad de identificar mutaciones sarcoméricas varía desde un 8% (en pacientes con septos de morfología sigmoidea, con un septo cóncavo hacia la cavidad ventricular con protrusión del septo basal en el tracto de salida del ventrículo izquierdo) hasta un 79% (en pacientes con un septo hipertrófico “invertido”, con convexidad del septo medio hacia la cavidad ventricular izquierda). La morfología sigmoidea era muy frecuente en los pacientes mayores (67% en los mayores de 50 años) y el septo convexo hacia el ventrículo (“invertido”) era muy raro en pacientes mayores (13% en mayores de 50 años)⁽¹³⁾. Estos datos apoyan nuestra opinión de que la MCH no se debería considerar una única enfermedad⁽¹⁵⁾. Podríamos plantear que los pacientes con morfología sigmoidea no tienen MCH, pero incluso en los pacientes jóvenes y con morfología típica hay un porcentaje significativo sin mutaciones en genes sarcoméricos.

El aparato contráctil del cardiomiocito, el sarcómero cardíaco, es una maquinaria proteica compuesta por diferentes clases de piezas que son las diferentes proteínas que lo integran. Todas las piezas son importantes y cuando existe un defecto en su fabricación el funcionamiento de la maquinaria se altera. La importancia del fallo depende de la pieza afectada, de la zona de la pieza que se altera y del grado de esta alteración. Pequeños defectos pueden ser importantes cuando se producen en varias piezas diferentes, especialmente si esto ocurre en las zonas de interacción de dichas piezas. Estos defectos ocasionan una disminución del rendimiento y/o un aumento del gasto energético y desencadenan respuestas compensadoras, que en el caso de la MCH tienen como consecuencia la hipertrofia y la fibrosis miocárdica^(3,11). Este modelo permite explicar muchas de las características de la genética y correlación genotipo-fenotipo de la MCH:

- Mutaciones en todos los genes del sarcómero pueden producir un fenotipo similar: Todas las proteínas del sarcómero forman parte de una unidad funcional. Los fallos en diferentes piezas pueden desencadenar respuestas de adaptación similares.

- Diferentes mutaciones en un mismo gen pueden producir fenotipos diferentes y una misma mutación puede tener una manifestación diferente en distintos individuos: mutaciones diferentes en un mismo gen pueden afectar a distintas interacciones de la proteína e interferir con funciones diferentes. El grado de alteración funcional depende del tipo de mutación, de su localización en la proteína y de la existencia de otras mutaciones o polimorfismos en otras proteínas implicadas directa o indirectamente en su función o en la respuesta adaptativa que se desencadena para compensar el fallo producido por la mutación.

- Puede haber varias mutaciones en un mismo paciente (en el mismo o en distintos genes), y la combinación de mutaciones suele asociarse a un fenotipo más severo: Cuando fallan varias piezas el problema es más importante.

MUTACIONES EN GENES SARCOMÉRICOS ASOCIADAS CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Cadena pesada de la betamiosina (MYH7)

El gen MYH7 codifica la cadena pesada de la betamiosina. Esta proteína es el componente principal de los filamentos gruesos del sarcómero. La proteína tiene forma de bastón o remo, con una cabeza que presenta zonas de interacción con la actina cardiaca, las troponinas, las cadenas ligeras esencial y reguladora de la miosina y con el ATP; un cuello, que es la zona que se flexiona y extiende durante la contracción muscular, y una cola que interacciona con otras subunidades de betamiosina y con la proteína C de unión a la miosina. El gen MYH7 es un gen relativamente grande, con 40 exones. Es el primer gen que fue asociado con la MCH y el que ha sido más estudiado. Se han identificado hasta la fecha más de 200 mutaciones asociadas la mayoría con la MCH, pero también hay mutaciones relacionadas con miocardiopatía dilatada familiar y con miopatía esquelética⁽⁹⁾. La mayor parte de las mutaciones asociadas con MCH afectan a la cabeza y cuello de la proteína, pero también hay mutaciones que afectan a la cola⁽¹⁶⁾. La mayoría de las mutaciones son cambios de un solo nucleótido que tienen como consecuencia el cambio de un único aminoácido. Las mutaciones en este gen se asocian en general con formas típicas de MCH, con hipertrofia septal asimétrica de grado moderado a severo que se manifiesta en adolescencia o en adultos jóvenes. Dependiendo del tipo de población estudiada, las mutaciones en este gen son responsables de un 10 a 20% de los casos de MCH^(5,12,13,16). Existe una gran variación en expresión clínica entre diferentes mutaciones.

Proteína C de unión a la miosina (MYBPC3)

Las mutaciones en MYBPC3 aparecen en un 15-25% de los pacientes con MCH, por tanto, son tanto o más frecuentes que las mutaciones en MYH7^(5,12,13). Es también un gen grande, con 35 exones. La proteína C parece estar implicada en la unión entre filamentos gruesos y las líneas Z a través de su unión con la titina, en la organización del sarcómero y en la regulación de la contracción. En este gen, además de las mutaciones que producen el cambio de un único aminoácido, son especialmente frecuentes las mutaciones en las zonas responsables del corte y empalme de los diferentes exo-

nes que tienen como consecuencia la síntesis de proteínas truncadas o con deleciones importantes, y las mutaciones que producen cambios de la pauta de lectura (a partir del punto de la mutación todos los tripletes se ven modificados)⁽⁹⁾. Quizá la razón para que estas mutaciones sean tan frecuentes en este gen en comparación con otros genes sarcoméricos es una mayor tolerancia a los cambios en esta proteína. En general, las mutaciones en MYBPC3 son más benignas que las que se producen en otros genes sarcoméricos, con una expresión más tardía. Los portadores pueden no manifestar clínicamente la MCH hasta la cuarta, quinta o sexta década de la vida⁽¹⁷⁾. Pero también existen casos con expresión clínica precoz, hipertrofia severa y alto riesgo de muerte súbita⁽¹⁸⁾. Es importante tener en cuenta el momento de expresión de la enfermedad a la hora de evaluar el pronóstico. En los pacientes que no expresan la enfermedad hasta edades relativamente avanzadas, no se producirán muertes súbitas en la juventud, pero el riesgo de muerte súbita puede ser importante una vez ha desarrollado el fenotipo. En la MCH se suele decir que el riesgo es mayor en los pacientes jóvenes y que los factores de riesgo son especialmente importantes en este grupo de edad, pero esto puede ser diferente en pacientes con mutaciones en MYBPC3.

Troponinas cardíacas: troponina T (TNNT2), troponina I (TNNI3) y troponina C (TNNC1)

El complejo de las troponinas cardíacas es esencial en el inicio y regulación de la contracción miocárdica. La troponina T se une por su cola a la tropomiosina y la troponina I se une a la actina y bloquea su interacción con la betamiosina. La troponina C está unida a este complejo. La unión de calcio a la troponina C produce un cambio conformacional en el complejo de las troponinas que provoca el desplazamiento de la tropomiosina de los sitios de unión en la actina y suprime la inhibición que la troponina I ejerce sobre la actividad ATPasa del complejo actomiosina, con lo cual se ocasiona la contracción miocárdica. Se han asociado con MCH unas 30 mutaciones en TNNT2 y cerca de 30 mutaciones en TNNI3⁽⁹⁾. Se han descrito también mutaciones en estos genes asociadas con miocardiopatía dilatada familiar y con miocardiopatía restrictiva en TNNI3⁽⁹⁾. Se han descrito también algunas mutaciones en TNNC1 asociadas con miocardiopatías dilatada o hipertrofica. Una característica importante de las mutaciones en las troponinas es que se han descrito diversas mutaciones en las que la hipertrofia es ligera, y el fenotipo aparentemente leve, y sin embargo hay un riesgo elevado de muerte súbita asociado con la presencia de desorganización miofibrilar severa^(5,6). Otras mutaciones tienen un alto riesgo relacionado con la evolución a disfunción sistólica con insuficiencia cardíaca. También se han descrito casos de mutaciones en estos genes con hipertrofia severa, mutaciones con hipertrofia de desarrollo tardío y mutaciones con bajo riesgo, por lo que no podemos hablar de forma general de un fenotipo específico para estos genes. Las mutaciones en los genes de las troponinas aparecen en un 5 a 10% de los casos de MCH.

Alfatropomiosina (TPM1)

La tropomiosina es una proteína en forma de varilla que se enrolla en forma helicoidal alrededor de los filamentos de actina, de forma que cubre los sitios de unión

a la betamiosina. Interacciona como hemos comentado con el complejo de las tropomiosinas y participa en la regulación de la contracción. Se han descrito alrededor de una docena de mutaciones asociadas con miocardiopatía hipertrófica y alguna mutación se ha asociado con miocardiopatía dilatada 9. Las mutaciones en la alfatropomiosina son una causa infrecuente de MCH (<5%).

Cadenas ligeras de la beta miosina, esencial (MYL3) y reguladora (MYL2)

Las moléculas de miosina están formadas por dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras, de las cuales dos son las llamadas cadenas reguladoras, codificadas por el gen MYL2 y dos son las llamadas cadenas esenciales, codificadas por el gen MYL3. Se cree que las cadenas ligeras contribuyen a estabilizar la región del cuello de las cadenas pesadas de la betamiosina y participan en la regulación de la contracción. Se han descrito unas 15 mutaciones asociadas con MCH entre los dos genes, en general, asociadas con hipertrofia ligera y algunas con alto riesgo de muerte súbita⁽⁹⁾. Son una causa infrecuente de MCH, probablemente de menos de un 1% de los casos.

Alfaactina cardíaca (ACTC)

La alfaactina cardíaca es una proteína globular, que es el componente fundamental de los filamentos finos del sarcómero. El gen ACTC fue el primero en el que se identificaron tanto mutaciones asociadas con MCH (7 mutaciones) como con miocardiopatía dilatada (2 mutaciones)^(9,18). Las mutaciones en este gen pueden ser, además, causa de miocardiopatía no compactada y de defectos septales de presentación familiar⁽¹⁸⁾. A pesar de la importancia de la actina cardíaca en la función del sarcómero, las mutaciones en este gen son una causa infrecuente de miocardiopatía (<1% de los casos de MCH).

Titina (TTN)

La titina es una proteína gigante que se extiende desde los discos Z, en los que está anclada, hasta la línea M, en el centro del sarcómero. Por medio de esta proteína, el aparato contráctil se ancla en los discos Z. Participa en la transmisión de la fuerza contráctil y en el mantenimiento de la tensión en reposo. Se han descrito algunas mutaciones en este gen asociadas con MCH, con miocardiopatía dilatada y con miopatías esqueléticas⁽¹⁹⁾. Su estudio plantea problemas por el gran tamaño del gen.

Cadena pesada de la alfamiosina (MYH6)

El gen MYH6 es muy similar al gen MYH7 y codifica una proteína muy parecida. Esta isoforma de la cadena pesada de la miosina es la forma predominante en el miocardio de los roedores y también lo es en el miocardio humano durante el periodo embrionario. Después del nacimiento la isoforma predominante en el ventrículo humano es la betamiosina, pero se ha demostrado que la forma alfa también se expresa y que puede aumentar su abundancia en determinadas situaciones, como el envejecimiento. De

este modo, la isoforma alfa puede llegar a constituir hasta el 30% de la proteína del ventrículo en adultos⁽¹⁴⁾. Este gen no ha sido muy estudiado en pacientes con miocardiopatías; pero ya se han descrito varias mutaciones asociadas con MCH, con miocardiopatía dilatada y con miopatía esquelética. También se ha descrito la asociación de mutaciones en este gen con la aparición de defectos del septo interauricular⁽²⁰⁾.

Proteínas de los discos Z: teletonina (TCAP), proteína LIM muscular (CSRP3), vinculina (VCL), myozenin-2 (MYOZ2)

Los discos Z son fundamentales para el anclaje del aparato contráctil, la transmisión de fuerza y el sensado de la tracción mecánica y la distensión sarcomérica. Las mutaciones en proteínas del disco Z se han asociado con miocardiopatía dilatada, no compactación miocárdica y con la miocardiopatía hipertrófica. Estudios recientes sugieren que las mutaciones en estos genes podrían explicar hasta un 5% de los casos de MCH⁽²¹⁾.

MUTACIONES EN OTROS GENES NO SARCOMÉRICOS

Subunidad gamma-2 de la proteincinasa dependiente del AMP cíclico (PRKAG2)

La proteincinasa dependiente del AMP cíclico funciona como un sensor de la situación energética de la célula que se activa cuando disminuye la relación entre ATP y ADP, produciendo un aumento de la glucólisis y una disminución de la síntesis de glucógeno. Se han descrito unas 9 mutaciones en este gen asociadas con el desarrollo de una forma característica de MCH con síndrome de Wolff-Parkinson-White y trastornos de conducción. Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por la presencia de abundantes depósitos de glucógeno en el miocardio con afectación del sistema de conducción y disrupción del anillo fibroso que explica la preexcitación. Por ello, se considera una enfermedad de depósito, dentro de las glucogenosis, y se discute si debe utilizarse en sus portadores el término MCH^(5,22).

Proteína-2 asociada a la membrana lisosomal (LAMP2)

Se han descrito varias mutaciones en este gen asociadas al desarrollo de una forma de MCH con herencia ligada al sexo (ambos sexos pueden resultar afectados, pero las manifestaciones son más tardías en el sexo femenino), caracterizada por el desarrollo de hipertrofia severa de distribución concéntrica o atípica con evolución precoz a disfunción sistólica severa, asociada con preexcitación, trastornos de conducción, miopatía esquelética y frecuentemente retraso mental: la enfermedad de Danon. Se manifiesta en la infancia y se trata de una enfermedad por depósito lisosomal de glucógeno⁽²²⁾.

Fosfolambán (PLN)

Se han descrito casos aislados de mutaciones en el promotor del fosfolambán en familias con miocardiopatía dilatada y con MCH. El fosfolambán es una proteína que

regula la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico. No está definitivamente establecida la relación entre mutaciones en este gen y MCH.⁽²³⁾

Alteraciones mitocondriales

Diferentes alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de alteraciones de la función mitocondrial se han asociado con el desarrollo de MCH, habitualmente asociado con enfermedad multiorgánica, incluyendo deficiencia de carnitina, defectos en el metabolismo de ácidos grasos y síndromes como el de Leigh (oftalmoplejia, debilidad, retraso en el desarrollo, necrosis de ganglios basales), MELAS (miopatía esquelética, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares), MERRF (epilepsia mioclónica y desorganización de fibras rojas), la ataxia de Friedreich (ataxia, miocardiopatía hipertrófica), entre otros. Estas alteraciones tienen en común el asociarse con alteraciones en la producción de energía⁽²⁴⁾.

RELACIÓN ENTRE GENOTIPO, FENOTIPO Y PRONÓSTICO

Ya hemos discutido cómo la identificación de una variante genética no se puede considerar de forma automática como la causa de la enfermedad en un determinado paciente. Es necesario establecer cuáles son las manifestaciones fenotípicas de cada mutación. Inicialmente se intentó establecer una correlación entre gen y fenotipo, asumiendo que diferentes mutaciones en un mismo gen tendrían consecuencias similares. Posteriormente, se ha intentado relacionar el fenotipo con la zona del gen afectada y/o con el cambio de carga producido por las mutaciones. En definitiva, se trataba de agrupar las mutaciones en busca de patrones comunes. Estos intentos han fracasado, lo que esto ha producido escepticismo sobre la posibilidad de establecer correlaciones sólidas entre genotipo y fenotipo⁽²⁵⁾. Un concepto bastante extendido es que hay tantas mutaciones que no es posible conocer sus efectos, ya que cada familia tiene su propia mutación. Creemos que este concepto es erróneo. A pesar que el diagnóstico genético de la MCH tiene una historia todavía corta, en la actualidad lo más probable cuando se realiza el estudio genético de un grupo de pacientes es que más del 50% (posiblemente hasta un 70% a día de hoy) de las mutaciones patógenas que encontramos ya han sido descritas⁽⁹⁾. Por otra parte, algunas mutaciones aparecen en muchas familias. Las mutaciones recurrentes pueden ser resultado de la existencia del llamado “efecto fundador”, la existencia de un antepasado común de muchas familias portadoras. También existen lugares en los genes en los que se producen mutaciones con mayor frecuencia, los llamados *hot spots* o puntos calientes. Cuando se analizan conjuntamente los datos de diversas familias con una determinada mutación, relacionadas por parentesco y no relacionadas, vemos que es posible llegar a establecer correlaciones genotipo-fenotipo clínicamente relevantes. Existen mutaciones con penetrancia muy elevada, donde la mutación aparece como causa suficiente para un fenotipo evidente, y en otras mutaciones vemos que el efecto es más suave o inconstante, lo que refleja que la mutación no es una causa suficiente y su efecto se manifiesta cuando concurren factores adicionales. Es bien conocido que existen enfermedades con herencia recesiva en las que es necesaria la coincidencia de dos copias de una mutación para que se manifieste el fenotipo. Esta segunda mutación puede estar también en otra proteína

o puede sustituirse por algún factor de tipo adquirido o ambiental. Partiendo de esta complejidad, es necesario considerar a cada mutación como una entidad independiente (podríamos decir casi como una enfermedad diferente) y hemos de reunir información de una número suficiente de portadores y no portadores (familiares y población general) para poder establecer las consecuencias de cada mutación y los factores que influyen en su efecto. Otro lugar común que aparece en la literatura sobre genética y correlación genotipo-fenotipo en la MCH es la calificación de las mutaciones como benignas o malignas. Creemos que esta simplificación lleva a muchos errores y es peligrosa. En primer lugar, no existe una definición clara de lo que es benigno o maligno en el contexto de la MCH. Existe algún caso donde la evidencia es clara sobre la “malignidad” de una mutación, pero estas mutaciones son excepciones. Creemos que se debe cuantificar en lo posible el riesgo o riesgos asociados a cada mutación: cuántos portadores sufren eventos, qué eventos sufren, a qué edades, cuántos portadores no sufren eventos, cuál es la supervivencia media, etc. En muchas ocasiones, las publicaciones hacen hincapié en los sujetos con eventos y no hacen referencia a los portadores sin eventos. Otro problema importante es que muchas veces los familiares que han sufrido eventos no pueden ser estudiados genéticamente y se asume que su genotipo sería el mismo que el de sus familiares vivos con MCH. Sabemos que un paciente puede tener más de una mutación, se estima que esto puede ocurrir quizá en un 5% de los casos, y la frecuencia puede ser mayor en los casos con enfermedad más severa^(12,16). Debemos, por tanto, tener siempre en cuenta la posibilidad de que los pacientes que sufren eventos tengan alteraciones genéticas adicionales que no están presentes en los supervivientes. Al analizar el efecto de una determinada mutación debemos recordar también la posibilidad de que existan sesgos en las publicaciones previas sobre dicha mutación. Es mucho más probable publicar resultados sobre una mutación si existen muertes súbitas en la familia u otros eventos adversos.

A la hora de analizar la correlación entre genotipo y fenotipo de las mutaciones descritas, además de los problemas citados, existe el problema de la falta de información clínica detallada sobre los portadores. Muchas veces los datos se proporcionan como medias o porcentajes de grupos de pacientes que tienen mutaciones diferentes y no es posible valorar el fenotipo de las mutaciones por separado. Muchos artículos simplemente nos dicen que determinadas mutaciones aparecieron en pacientes con MCH. Otras publicaciones proporcionan datos sobre el genotipo, los eventos, el grosor parietal y la presencia de obstrucción. A veces hay datos sobre la clase funcional y síncope, y algunas dan datos sobre otros parámetros ecocardiográficos. Casi nunca hay datos sobre otros factores de riesgo contrastados, como son la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter o la respuesta anormal de tensión en la prueba de esfuerzo. Toda esta información es necesaria si queremos obtener el máximo partido de los estudios genéticos.

PERSPECTIVA DE APLICACIÓN PRÁCTICA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El diagnóstico genético es una realidad en la MCH. Podemos realizar técnicas de genotipado por secuenciación directa de los genes más frecuentemente implicados. Disponemos también de nuevas herramientas como plataformas de genotipado de alta

capacidad para identificar en un solo análisis todas las mutaciones descritas hasta la fecha como causa de MCH o fenotipos relacionados (nuestra plataforma cuenta actualmente con más de 600 mutaciones) de forma más rápida y eficiente. Es necesario que estas herramientas dejen de limitarse al ámbito de la investigación y sean útiles en la práctica clínica habitual. Debemos proporcionar el diagnóstico genético, la identificación de la mutación o mutaciones responsables de la enfermedad y además debemos proporcionar la información clínica asociada a este diagnóstico⁽²⁵⁾. El diagnóstico genético sin información clínica sobre las implicaciones de la mutación identificada no tiene utilidad. No sirve ni siquiera para el diagnóstico precoz de portadores y mucho menos para realizar un consejo genético apropiado. Ya hemos visto que la existencia de una variante genética no siempre implica la existencia de una enfermedad. La aplicación de la genética en la práctica clínica de la MCH exige el desarrollo de nuevas herramientas de gestión del conocimiento. Necesitamos recopilar toda la información existente sobre cada una de las mutaciones y un análisis crítico de esta información por expertos en la enfermedad y en genética. Esta información es además cambiante, en función de los nuevos datos que proporciona el seguimiento de los portadores identificados y el estudio de nuevas familias. Los datos de la genética se deben analizar en el contexto del conocimiento sobre la MCH que proporcionan otros estudios, la clínica y las pruebas complementarias tradicionales. Es necesaria una colaboración estable de grupos multidisciplinares para que la genética sea útil en la práctica y se traduzca en una auténtica medicina individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
2. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004; 25: 1772-5.
3. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1251-64.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
5. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
6. Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363: 1881-991.
7. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 22: 2677-88.
8. Richard P, Isnard R, Carrier L, et al. Double heterozygosity for mutations in the b-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 1999; 36: 542-5.

9. Genomics of Cardiovascular Development, Adaptation, and Remodeling. NHLBI Program for Genomic Applications, Harvard Medical School. www.cardiogenomics.org [Accessed: May 2007].
10. Dalloz F, Osinska H, Robbins J. Genetically modified animal models in cardiovascular research. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 764-89.
11. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; 83: 580-93.
12. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
13. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 459-67.
14. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002; 105: 446-51.
15. McKenna WJ, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-30.
16. Laredo R, Monserrat L, Hermida-Prieto M, et al. Beta-myosin heavy-chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1008-18.
17. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
18. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X, et al. Mutation in the alpha cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction and septal defects. *Eur Heart J* 2007; 28 (16): 1953-61.
19. Hackman JP, Vihola AK, Udd AB. The role of titin in muscular disorders. *Ann Med* 2003; 35: 434-41.
20. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat Genet* 2005; 34: 423-8.
21. Bos JM, Poley RN, Ny M, et al. Genotype-phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 78-85.
22. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362-72.
23. Medin M, Hermida-Prieto M, Monserrat L, et al. Mutational screening of phospholamban gene in hypertrophic and idiopathic dilated cardiomyopathy and functional study of the PLN -42 C>G mutation. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 37-43.
24. Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (12): 1293-310.
25. Van Langen IM, Birnie E, Leschot NJ, et al. Genetic knowledge and counselling skills of Dutch cardiologists: sufficient for the genomics era? *Eur Heart J* 2003; 24: 560-6.

Capítulo 5

Muerte súbita y estratificación de riesgo en la miocardiopatía hipertrófica

L. Monserrat Iglesias

Servicio de Cardiología.

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita (MS) es la principal preocupación de los médicos que atienden a pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH). Aunque la evolución de los pacientes con MCH en poblaciones no seleccionadas es en general favorable, sigue existiendo una incidencia anual de muerte súbita de aproximadamente el 1%, lo que es preocupante en una enfermedad con una prevalencia en la población general de 1 en 500. La muerte súbita es importante en esta enfermedad no sólo por su incidencia, sino también por el tipo de pacientes que la sufren y por la dificultad de identificar a los pacientes de alto riesgo. En la MCH la muerte súbita puede producirse a cualquier edad, pero es más frecuente en la adolescencia, alcanzando una incidencia anual de un 4-6% en algunas series de pacientes jóvenes. En muchas ocasiones la muerte súbita se produce en pacientes con pocos síntomas, siendo la MCH una de las principales causas de muerte súbita en deportistas. Es importante identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo, pues, si podemos evitar la muerte súbita, la calidad de vida de los pacientes será buena y su expectativa de vida comparable a la de la población general⁽¹⁻⁵⁾. En esta revisión repasaremos las causas, mecanismos y desencadenantes de MS y realizaremos una puesta al día sobre la estratificación de riesgo de MS en la MCH.

CAUSAS, MECANISMOS IMPLICADOS Y DESENCADENANTES DE MUERTE SÚBITA EN LA MCH

La causa inmediata de la MS en pacientes con MCH es, en la gran mayoría de los casos, una arritmia ventricular sostenida, principalmente la fibrilación ventricu-

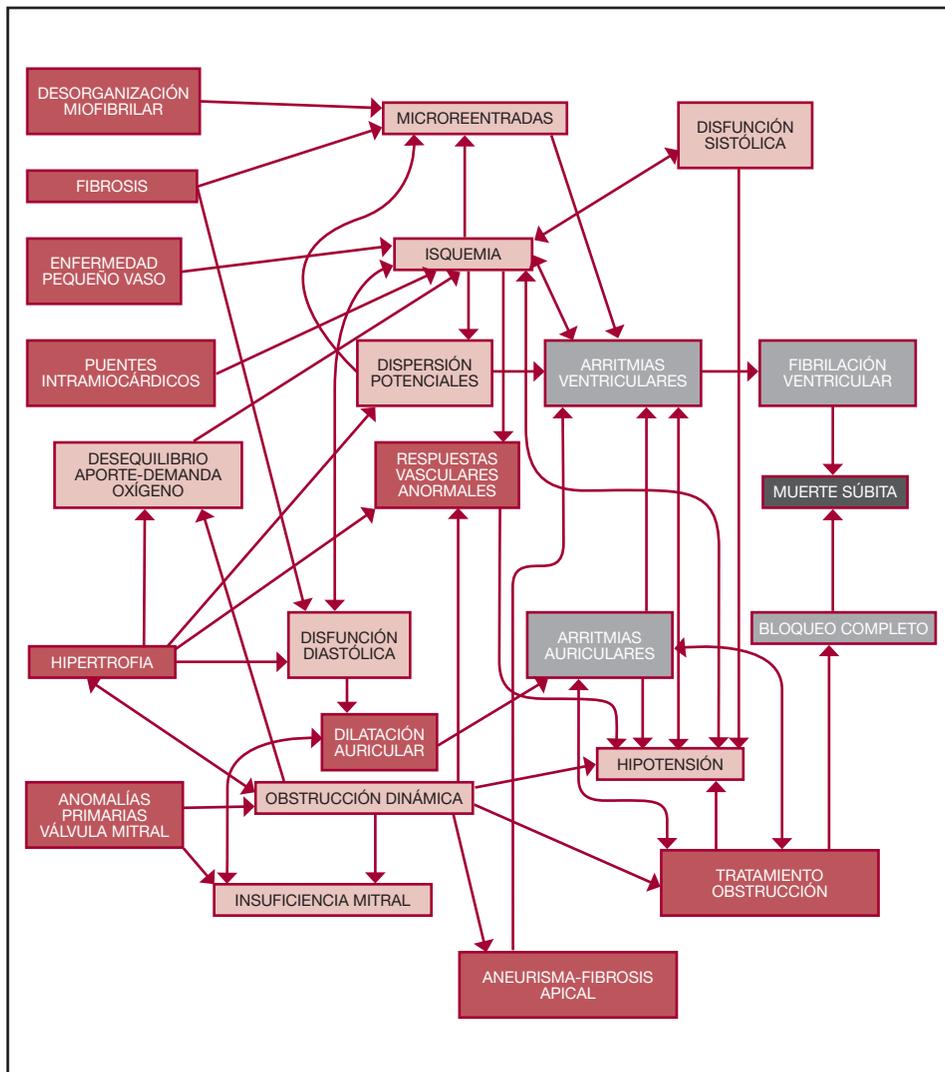


Figura 1. Visión esquemática de la fisiopatología de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. Se demuestra la variedad de factores y mecanismos implicados. Se resaltan en rojo los componentes del sustrato arritmogénico. Los que están a la izquierda son sustratos primarios y los que están más a la derecha, sustratos adquiridos (como la dilatación auricular). En rosa, los mecanismos intermedios implicados en la génesis de las arritmias y, en gris, las arritmias que llevan a la muerte súbita.

lar, aunque no debemos olvidar que en algunos casos puede producirse muerte súbita por trastornos severos de conducción, lo que es especialmente relevante en pacientes sometidos a intervenciones, como la ablación septal con alcohol o la miectomía. La estratificación de riesgo en la MCH se centra en identificar a aquellos pacientes que presenten condiciones que les predispongan a sufrir estas arritmias. Estas condiciones son: un sustrato arritmogénico y el efecto de factores desencadenantes de las arritmias y modificadores de sus consecuencias hemodinámicas⁽¹⁻⁵⁾ (Figura 1).

El sustrato arritmogénico en la miocardiopatía hipertrófica

La anatomía patológica microscópica de la MCH se caracteriza por la existencia de desorganización miofibrilar (*disarray*), fibrosis intramiocárdica y enfermedad de pequeño vaso. La desorganización miofibrilar se caracteriza por la existencia de zonas más o menos extensas en las que los miocitos pierden su alineamiento normal en paralelo y se distribuyen en círculos alrededor de focos de tejido conectivo⁽¹⁻⁵⁾. La fibrosis puede aparecer de forma precoz en el curso de la enfermedad y pacientes jóvenes fallecidos con MCH presentan volúmenes de colágeno intersticial muy superiores a los de pacientes hipertensos de mediana edad y 8 veces superiores a los de controles sanos. En pacientes con MCH pueden aparecer además grandes cicatrices de colágeno en las zonas hipertróficas, que pueden ser visualizadas como zonas de realce tardío en la resonancia nuclear magnética con gadolinio⁽⁶⁾. Todas estas alteraciones constituyen una parte importante del sustrato arritmogénico de la MCH, que debemos tener en cuenta en nuestra estratificación de riesgo aunque no las podamos cuantificar *in vivo* (la biopsia endomiocárdica no es útil en este sentido). Como casi todas las manifestaciones de la MCH, estas alteraciones tienen una presentación muy variable y a veces pueden ir disociadas: un paciente puede tener mucha desorganización fibrilar y poca fibrosis, o viceversa. Otra característica a tener en cuenta es que estas alteraciones se modifican a lo largo de la evolución de la enfermedad (especialmente la fibrosis y la enfermedad de pequeño vaso), siendo esta evolución potencialmente modificable.

Desde un punto de vista macroscópico, la característica que define a la MCH es la existencia de un engrosamiento anormal de la pared del ventrículo izquierdo. Esta hipertrofia condiciona también un aumento del riesgo de aparición de arritmias ventriculares por mecanismos directos e indirectos. Por una parte, la hipertrofia hace posible un aumento en la dispersión transmiodiárdica (entre endocardio y epicardio) de los tiempos de repolarización. Por otra parte, la vasculatura miocárdica no se desarrolla en el mismo grado que la hipertrofia en la MCH, lo que condiciona un desequilibrio entre demanda y oferta de oxígeno que favorece la isquemia miocárdica y con ello la aparición de arritmias. Finalmente, en pacientes con MCH que presentan obstrucción dinámica a nivel apical o medioventricular pueden llegar a producirse aneurismas apicales que se asocian al desarrollo de taquicardia ventricular monomórfica sostenida. Otros mecanismos adicionales pueden contribuir a la generación de un sustrato arritmogénico en determinados pacientes, como puede ser el desarrollo de isquemia secundaria a la existencia de trayectos intramiocárdicos de las arterias coronarias epicárdicas⁽¹⁻⁶⁾.

Potenciales desencadenantes de arritmias ventriculares malignas y modificadores de sus consecuencias

Las arritmias ventriculares malignas pueden producirse espontáneamente, sin un desencadenante aparente, en pacientes con MCH por la existencia del citado sustrato arritmogénico; pero existen una serie de factores que pueden desencadenar su aparición y modificar sus consecuencias. Es importante reconocer estos factores y tratar de eliminarlos. Entre estos desencadenantes se encuentran las taquiarritmias supraven-

triculares, los trastornos de conducción, la isquemia miocárdica, los trastornos hidroelectrolíticos y los fármacos. Dentro de las arritmias supraventriculares, la fibrilación auricular en presencia de vías accesorias o conducción nodal rápida, o incluso la taquicardia sinusal, pueden desencadenar una fibrilación ventricular. Por ello hay que evitar situaciones o intervenciones que puedan facilitar la conducción a frecuencias rápidas a través del nodo auriculoventricular o por vías accesorias (como el uso de disopiramida no asociada a betabloqueantes, el hipertiroidismo, o el uso de antiarrítmicos como la propafenona o la flecainida). El desarrollo de isquemia miocárdica secundaria a la enfermedad de pequeños vasos característica de la MCH, a la presencia de fenómenos de obstrucción coronaria por trayectos coronarios intramiocárdicos o por el aumento de demandas del miocardio hipertrófico, puede ser también un factor desencadenante de la cascada de eventos que llevan a la muerte súbita. Las arritmias ventriculares pueden desencadenarse también a consecuencia de alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico en relación con problemas intercurrentes o con el tratamiento farmacológico. Dentro de los factores moduladores se pueden considerar la propia isquemia miocárdica, la presencia y severidad de obstrucción subaórtica, alteraciones en la respuesta vascular periférica y la existencia de anomalías en la función sistólica y diastólica⁽¹⁻⁵⁾. El conocimiento de estos mecanismos y la evaluación de su posible intervención en un paciente concreto son la base de una correcta valoración del riesgo y de la elección del tratamiento más adecuado.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MCH

Entendemos por estratificación de riesgo el procedimiento por el que evaluamos la probabilidad de muerte súbita precoz en un paciente concreto. La estratificación de riesgo es la piedra angular del manejo de los pacientes con MCH. En todos los pacientes con MCH debemos de realizar una estratificación de riesgo completa, que incluya la evaluación de los principales marcadores de riesgo que se resumen en la **Tabla 1**. Para ello, sólo es necesario realizar una correcta anamnesis (incluyendo una historia familiar y personal completa), exploración física, electrocardiograma, un ecocardiograma, un registro electrocardiográfico de al menos 24 horas (Holter) y una prueba de esfuerzo⁽¹⁻⁵⁾. Aunque la recomendación de los expertos suele ser que se realice esta valoración al inicio del seguimiento y se repita periódicamente, en nuestra experiencia vemos muchos pacientes que han sido diagnosticados de MCH hace años y nunca han realizado un Holter o una prueba de esfuerzo. En estudios sobre pacientes con MCH portadores de desfibrilador se da la paradoja aparente de que los pacientes de prevención secundaria tienen mayor número de descargas apropiadas que los pacientes de prevención primaria, a pesar de tener un menor número de factores de riesgo. La explicación de esta paradoja es que en los pacientes con MCH que sufren una parada cardíaca no es necesario completar la estratificación de riesgo con pruebas complementarias para decidir el implante de DCI. Muchos de estos pacientes no tienen antecedentes de taquicardia ventricular no sostenida o respuesta anormal de tensión arterial en la prueba de esfuerzo simplemente porque no se han evaluado⁽⁷⁾. Una vez realizado un estudio completo, existe un acuerdo generalizado en que los pacientes sin factores de riesgo tienen un pronóstico excelente y no requieren ninguna intervención (salvo evitar situaciones de riesgo, como

Tabla 1. Factores de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica*

Factores principales	Otros factores a considerar
Parada cardíaca previa (fibrilación ventricular)	Obstrucción subaórtica dinámica (sobre todo si es severa)
Taquicardia ventricular sostenida espontánea	Isquemia miocárdica
Historia familiar de muerte súbita prematura	Disfunción sistólica
Síncope sin causa aparente	Mutación de alto riesgo
Grosor máximo ≥ 30 mm	Fibrilación auricular (especialmente con frecuencias rápidas)
Respuesta anormal de tensión al esfuerzo (aumento sistólica < 20 mmHg o caída mayor de 10 mmHg durante ejercicio)	Ejercicio físico intenso (competitivo)
Taquicardia ventricular no sostenida en Holter (≥ 3 latidos a ≥ 120 /min)	

* Modificada Maron BJ *et al.*⁽¹⁾.

la realización de esfuerzos extraordinarios, deporte de competición y conductas de riesgo, como puede ser el consumo de drogas). Por otra parte, existe un pequeño grupo de pacientes de alto riesgo que incluye a los pacientes con antecedentes de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida sintomática (prevención secundaria) y a los pacientes con múltiples (3 o más) factores de riesgo principales. En estos pacientes hay acuerdo en la necesidad de realizar alguna intervención, ya sea el implante de un desfibrilador o una actuación que modifique el perfil de riesgo. Por último, existe un grupo relativamente numeroso de pacientes con un riesgo intermedio en el que las opciones terapéuticas son más discutibles y que plantean los mayores problemas de manejo⁽¹⁻⁵⁾. A continuación, comentaremos los aspectos básicos sobre los principales marcadores de riesgo y sugeriremos unas guías básicas de actuación en función del perfil de riesgo identificado.

FACTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA PRINCIPALES

Antecedentes de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida sincopal

El máximo riesgo de muerte súbita en la MCH lo presentan aquellos pacientes que han sufrido una parada cardíaca previa resucitada, secundaria a fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida. Aunque menos de un tercio de los pacientes con parada cardíaca previa vuelven a presentar eventos a corto-medio plazo, la expectativa de vida y con ello el período de tiempo en riesgo en estos pacientes es prolongado si se evita la muerte súbita. Por ello, en estos pacientes existe indicación absoluta de implante de DCI (prevención secundaria). Se ha mostrado que la incidencia de descargas apropiadas en este grupo de pacientes es de alrededor de un 20% a los 5 años^(1-5,7,8).

Historia familiar de muerte súbita

La presencia de antecedentes familiares de muerte súbita prematura es un factor de riesgo claramente establecido. En general, se considera que el riesgo de muerte súbita se multiplica por dos cuando existe este factor. Como ocurre con el resto de factores de riesgo, sus valores predictivos positivo y negativo son modestos: la ausencia de antecedentes familiares de muerte súbita no es suficiente para establecer un bajo riesgo y la presencia de los citados antecedentes no implica por sí sola un alto riesgo⁽¹⁻⁵⁾. Sobre estas consideraciones generales podemos hacer ciertas matizaciones. La existencia de antecedentes de muerte súbita aislados en familiares con edad avanzada no debe de considerarse como un factor de riesgo relevante. Por el contrario, si en una familia existen múltiples antecedentes de muerte súbita precoz, este factor adquiere un peso mucho mayor y puede ser motivo suficiente para decidir el implante de un desfibrilador. En estos casos, es importante tener en cuenta, si es posible, cuáles eran las características particulares de los familiares que presentaron muerte súbita y valorar si la presentación clínica de la enfermedad en el paciente que estamos evaluando es similar o diferente a la de estos familiares. Si las características clínicas y el resto de factores de riesgo de nuestro paciente son muy diferentes a las que tenían sus familiares con eventos, la decisión de implantar un desfibrilador sería cuestionable.

Los antecedentes familiares son un reflejo de la expresión de la alteración o alteraciones genéticas responsables de la enfermedad en una determinada familia y el diagnóstico genético permite superar algunas de las limitaciones que los antecedentes familiares tienen como marcador de riesgo. En primer lugar, cuando no existen datos sobre los familiares, o cuando las familias son muy pequeñas, el diagnóstico genético permite utilizar la información de otros pacientes con la misma mutación y su historia familiar en la toma de decisiones. En segundo lugar, el diagnóstico genético puede identificar situaciones particulares de riesgo dentro de una familia, como la existencia de portadores homocigotos o pacientes con más de una mutación y, con ello, matizar el riesgo asociado a los antecedentes familiares^(1,4).

Taquicardia ventricular no sostenida

Aproximadamente un 25% de los pacientes con MCH presentan episodios de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), definida como la presencia de tres o más latidos ventriculares consecutivos a una frecuencia mayor o igual a 120 latidos/minuto, cuando se realiza un registro Holter de ECG de 48 horas (el porcentaje disminuye si sólo se monitorizan 24 horas). Ya en los años ochenta, dos estudios mostraron que en pacientes adultos con MCH, la TVNS se asocia con un aumento en el riesgo de muerte súbita. Posteriormente, estudios en poblaciones de bajo riesgo sugirieron que la TVNS no era un factor de riesgo importante en poblaciones no seleccionadas y estos autores concluyeron que la TVNS sólo sería importante en casos con episodios repetitivos y/o prolongados o en pacientes sintomáticos. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido contrastada en ningún trabajo. Nosotros analizamos la relación entre riesgo de muerte súbita, características de la TVNS (número de episodios y duración de los episodios) y características clínicas en una cohorte de 532 pacientes con MCH (104 con

TVNS). La muerte súbita no mostró ninguna relación con el número o duración de los episodios de TVNS. Sin embargo, este trabajo demostró que el factor más importante a tener en cuenta ante un paciente con MCH que presenta TVNS es la edad. La incidencia de muerte súbita estaba muy aumentada en los pacientes jóvenes (edad menor o igual a 30 años) que presentaban TVNS, mientras que la TVNS tenía menor relevancia en pacientes de más edad, en los que la presencia de TVNS es más frecuente. El 40% de los pacientes menores de 30 años que presentaban algún episodio de TVNS en un Holter de 48 horas (casi todos breves e infrecuentes) fallecieron en un período de 5 años. Con estos datos, hemos de considerar que la presencia de episodios infrecuentes y breves de TVNS en menores de 30 años debe hacernos considerar seriamente el implante de un desfibrilador⁽⁹⁾. Estudios más recientes confirman la relevancia de la TVNS como factor de riesgo de muerte súbita, no sólo en pacientes jóvenes sino también en pacientes de más edad^(9,10).

Síncope

Se ha descrito que la presencia de síncope recurrente sin causa aparente es un factor de riesgo importante, sobre todo en niños y adolescentes. El síncope puede tener múltiples causas en la MCH, incluyendo arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares rápidas, hipotensión relacionada con respuestas vasculares anormales, trastornos de conducción, obstrucción dinámica severa asociada a vasodilatación periférica inadecuada, síncope vasovagal... En la práctica, demostrar la causa del síncope y conjurar el riesgo asociado en pacientes con MCH es difícil, salvo que existan trastornos de conducción evidentes. Por ello, podemos tener en cuenta que la presencia de síncope previo debe considerarse casi siempre un marcador de riesgo, aunque más importante cuando es recurrente, en pacientes jóvenes, en relación con esfuerzos, sin pródromos y cuando es reciente. Como excepción a esta regla podemos señalar como poco relevantes los episodios aislados muy antiguos de síncope, sobre todo cuando hay un desencadenante claro y perfil vasovagal, y los síncope asociados a trastornos de conducción tratables. Incluso los síncope con un perfil vasovagal claro pueden plantear serios problemas de manejo. El test de mesa basculante tiene poca utilidad en los pacientes con MCH por su inespecificidad. Por otra parte, un síncope vasovagal puede ser peligroso en pacientes con un sustrato arritmogénico importante o en pacientes con obstrucción dinámica severa basal o provocable. En los casos de síncope asociado con obstrucción severa, si el tratamiento médico no es eficaz para reducir la obstrucción, se debe considerar el tratamiento intervencionista⁽¹⁻⁵⁾.

Respuesta anormal de tensión arterial al ejercicio

Los pacientes con MCH presentan con frecuencia alteraciones en el control vasomotor que se manifiestan como respuestas de vasodilatación inadecuada durante el ejercicio en lechos vasculares no implicados en el esfuerzo. Cerca de un 40% de los jóvenes con MCH presentan episodios de hipotensión a lo largo de la actividad diaria durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial, que se relacionan con la aparición de episodios de presíncope-síncope. Estas anoma-

lías en la respuesta vascular periférica pueden condicionar una mala adaptación en situaciones críticas, como durante una arritmia ventricular o supraventricular, y facilitar la aparición de síncope o el desarrollo de muerte súbita. Además, se pueden valorar en la clínica mediante la realización de prueba de esfuerzo en bicicleta o cinta rodante. Aproximadamente un 25% de los pacientes con MCH presentan respuestas anormales de la tensión arterial al esfuerzo, con un comportamiento plano (elevación de tensión sistólica menor de 20-25 mmHg) o incluso con aparición de hipotensión con el ejercicio (caída de tensión superior a 10-15 mmHg). Esta respuesta anormal de la tensión arterial es más frecuente en pacientes con historia familiar de muerte súbita y también se asocia con la presencia de ventrículos izquierdos de pequeñas dimensiones. Especialmente en los pacientes jóvenes (menores de 40-50 años), se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita. Al contrario de lo que ocurría en la TVNS, la respuesta anormal de tensión arterial es más frecuente en los pacientes jóvenes y, por ello, su valor predictivo positivo es bastante bajo^(1-4,11).

Hipertrofia severa (grosor parietal máximo \geq 30 mm)

Alrededor de un 10% de los pacientes con MCH presentan engrosamiento parietal severo, con grosor máximo igual o superior a 30 mm, y existe consenso en que este grado de hipertrofia se asocia con un aumento de riesgo de muerte súbita con un riesgo relativo de alrededor de 2 (similar al de los otros factores de riesgo cuando se consideran aisladamente). Algunos autores han sugerido que la presencia de un grosor parietal superior a 30 mm debería considerarse indicación suficiente para realizar el implante de un desfibrilador como prevención primaria. Datos de otros autores han permitido matizar esta indicación al comprobar que la incidencia de muerte súbita es muy baja en los pacientes con hipertrofia severa que no presentan factores de riesgo adicionales^(1-5,12,13). En este grupo de pacientes, especialmente cuando son jóvenes, se debe realizar un seguimiento estrecho con repetición periódica de las pruebas de estratificación de riesgo. En la práctica, son pocos los pacientes con hipertrofia severa que no presentan otros factores de riesgo, ya sea al diagnóstico o durante el seguimiento.

Por otra parte, a la hora de valorar el riesgo de muerte súbita en un paciente concreto, es importante recordar que 30 mm no es una cifra mágica, sino un punto de corte establecido arbitrariamente sobre la base de un número limitado de estudios de seguimiento. Existe controversia sobre si la relación entre severidad de la hipertrofia y riesgo de muerte súbita es o no lineal, pero hay acuerdo sobre la relevancia de la hipertrofia severa. Cualquier paciente con grosor \geq 30 mm tiene hipertrofia severa, pero también tiene hipertrofia severa un adolescente o una mujer con una superficie corporal pequeña con un grosor de 28 mm. La severidad de la hipertrofia no depende sólo del grosor máximo, sino también de la extensión mayor o menor de la hipertrofia, aunque en la práctica no se suele utilizar este parámetro, difícil de medir. Finalmente, la relación entre severidad de la hipertrofia y pronóstico depende de otros factores, como el tipo de mutación causal, ya que, por ejemplo, hay mutaciones que producen hipertrofia ligera pero se asocian con un riesgo elevado de muerte súbita⁽³⁾.

Obstrucción subaórtica

El documento de consenso del American College of Cardiology y la European Society of Cardiology del año 2003 recoge la presencia de obstrucción subaórtica dinámica como un posible factor de riesgo de muerte súbita⁽¹⁾. Varios estudios recientes con elevado número de pacientes han demostrado que la presencia de obstrucción dinámica (gradiente dinámico superior a 30 mmHg) se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita con un riesgo relativo de aproximadamente 2 (similar a otros factores)^(1,2,10,14), y estamos convencidos de que la presencia de obstrucción subaórtica debe ser considerada en la estratificación de riesgo. Existen varios puntos de controversia sobre el papel y las implicaciones de la obstrucción en la estratificación de riesgo. Maron *et al.* sugieren que la presencia de obstrucción aumenta el riesgo, pero que el riesgo no depende de la severidad de la obstrucción⁽¹⁴⁾. Nosotros pensamos que esta conclusión surge de una interpretación sesgada de los datos y hay evidencias de que la severidad de la obstrucción es un determinante fundamental del riesgo, el cual se concentra especialmente en los pacientes con obstrucción severa (gradiente ≥ 90 mmHg, como cifra de referencia)^(10,15). Muchos pacientes que no presentan obstrucción en reposo, o que tienen obstrucción ligera, pueden desarrollar obstrucción moderada o severa con maniobras de provocación o durante el ejercicio⁽¹⁶⁾. No sabemos si el riesgo de muerte súbita en este grupo es el mismo que en los pacientes con similares grados de obstrucción en reposo. Un aspecto muy importante que no está resuelto surge del hecho de que la obstrucción es un factor de riesgo potencialmente modificable. Se considera que, idealmente, la evaluación del perfil de riesgo debe realizarse sin tratamiento. No sabemos si el riesgo asociado a la presencia de obstrucción desaparece si eliminamos la obstrucción, ya sea con un tratamiento médico (betabloqueantes, disopiramida), o mediante intervención con ablación septal, marcapasos o cirugía. Los datos disponibles sobre evolución a largo plazo de series quirúrgicas sugieren que sí podría haber una reducción del riesgo, pero todos estos datos proceden de estudios observacionales, no aleatorizados, con muchas limitaciones por la posibilidad de sesgos de selección, de interpretación de los resultados y de pérdidas de seguimiento. En un trabajo reciente, McLeod *et al.* describen una incidencia muy baja de descargas de desfibrilador en pacientes previamente operados (0,24% al año), tanto en casos que recibieron el desfibrilador como prevención primaria como en prevención secundaria. En esta serie, la incidencia de descargas en portadores de desfibrilador que no habían sido operados fue del 4,3% anual. El perfil de riesgo de ambos grupos era comparable, salvo por una mayor frecuencia de taquicardia ventricular no sostenida en pacientes no operados. Estos datos sugieren que efectivamente la cirugía podría ser eficaz para disminuir el riesgo de muerte súbita en aquellos casos de MCH obstructiva en los que clínicamente está indicada. Y por otra parte apoyan la relevancia de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter como factor de riesgo⁽¹⁷⁾. De todos modos, la morbimortalidad de la cirugía no es despreciable, especialmente si no existe una amplia experiencia con este tratamiento. La cirugía es, por tanto, una buena alternativa en pacientes con obstrucción significativa con síntomas refractarios a tratamiento médico y en estos casos, la indicación de desfibrilador podría estar condicionada al perfil de riesgo evaluado tras la intervención.

OTROS MARCADORES POSIBLES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA

Genética: mutaciones de alto riesgo

El diagnóstico genético abre nuevas oportunidades en la estratificación de riesgo de la MCH. Se han descrito hasta la fecha más de 400 mutaciones diferentes asociadas con esta enfermedad⁽¹⁸⁾. La información sobre las consecuencias clínicas de cada una de estas mutaciones es ya abundante, pero muy dispersa y difícil de analizar e interpretar. Hay un consenso sobre la existencia de ciertas mutaciones asociadas con riesgo elevado de muerte súbita y otras mutaciones que en general se asocian con un buen pronóstico^(1,2,4,5). La utilización práctica de la información genética exige la combinación de conocimientos sobre genética y clínica, y un esfuerzo importante para reunir la información existente sobre cada mutación y analizarla de forma crítica. Hay que tener en cuenta otros factores, como la posibilidad de existencia de varias mutaciones en una misma familia o en un mismo paciente, la influencia de factores ambientales o genéticos adicionales en la manifestación clínica de una mutación o el análisis de la solidez de la evidencia disponible sobre las consecuencias de una mutación⁽³⁾. En otro capítulo de esta monografía profundizaremos en la revisión sobre la utilidad e implicaciones de los estudios genéticos en esta enfermedad.

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica es frecuente en los pacientes con MCH y no cabe duda sobre la relación entre isquemia miocárdica y riesgo de muerte súbita en esta enfermedad^(1,2,4,5). El problema es que las pruebas utilizadas en la práctica clínica habitual para la valoración de la isquemia miocárdica, como la ergometría, la gammagrafía y la ecocardiografía de esfuerzo o con estrés farmacológico, son muy poco específicas en los pacientes con MCH. La isquemia es por ello uno de los factores más difíciles de evaluar. La relación entre isquemia y pronóstico se ha demostrado utilizando tomografía por emisión de positrones⁽¹⁹⁾, pero esta técnica no es una alternativa accesible para la mayoría de los pacientes. En nuestra opinión, debemos utilizar las herramientas disponibles (ergometría, eco de ejercicio, gammagrafía), teniendo en cuenta que su especificidad es baja. Los datos de isquemia dudosos o de poca severidad no deben considerarse marcadores de riesgo significativos; pero la presencia de datos sugestivos de isquemia extensa o severa deben considerarse indicativos de riesgo. Es importante recordar que los pacientes con MCH pueden, además, tener cardiopatía isquémica asociada y ésta es una combinación con un riesgo especial. Por ello, la angiografía coronaria está indicada en los pacientes con síntomas y pruebas complementarias sugestivas de isquemia.

Disfunción sistólica

Entre un 5 y un 10% de los pacientes con MCH desarrollan disfunción sistólica durante el seguimiento, generalmente asociada con adelgazamiento parietal, ligera dilatación ventricular izquierda y disfunción diastólica importante. Probablemente este proceso esté muy relacionado con la isquemia miocárdica. Algunos de estos

pacientes desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca refractaria y precisan trasplante cardíaco⁽¹⁻⁵⁾. Aunque este factor no suele citarse dentro de los factores de riesgo de muerte súbita en la MCH, la experiencia indica que es un marcador de riesgo muy importante. Aproximadamente el 50% de las muertes de causa cardiovascular en la MCH se asocian con clínica de insuficiencia cardíaca. Estas “muertes por insuficiencia cardíaca” son frecuentemente muertes súbitas en pacientes sintomáticos. Por otra parte, la disfunción sistólica en la MCH suele ser de grado moderado, con fracción de eyección superior al 45%, por lo que llama poco la atención. En nuestra experiencia con un seguimiento a largo plazo de más de 400 pacientes con MCH, la disfunción sistólica es un marcador de riesgo importante, que frecuentemente se asocia con la presencia de arritmias ventriculares, datos de isquemia miocárdica en el eco de ejercicio, realce tardío en la resonancia magnética y con alto riesgo de muerte súbita.

Fibrilación auricular

Se ha sugerido que la presencia de fibrilación auricular es un posible marcador de riesgo de muerte súbita⁽¹⁾. La fibrilación auricular presenta en la MCH una fuerte asociación con la edad y también se vincula a otros factores de riesgo, como la taquicardia ventricular no sostenida. En el análisis de nuestros datos de seguimiento (datos no publicados) la fibrilación auricular muestra una asociación estadística con la mortalidad total en el análisis de supervivencia que desaparece al ajustar por la edad de los pacientes. De todos modos, como ya hemos comentado, la fibrilación auricular puede ser un desencadenante de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. Por otra parte, la fibrilación auricular crónica o paroxística se asocia con un alto riesgo de embolias, que pueden ser también causa de muerte súbita en pacientes con MCH⁽¹⁻⁵⁾.

Otros factores

Algunos estudios han señalado que la dispersión del QT, la variabilidad de la frecuencia cardíaca o las alteraciones en electrocardiograma de señal promediada podrían ser predictores de riesgo de muerte súbita, pero no son utilizados de forma habitual. La estimulación eléctrica programada se utilizó en la valoración del riesgo de muerte súbita en la MCH, pero actualmente no se considera indicada salvo en casos particulares con arritmias sostenidas sintomáticas, o síncope sin causa aparente⁽³⁾.

Realce tardío en resonancia magnética con gadolinio

El realce tardío en la resonancia magnética con gadolinio permite identificar regiones con fibrosis miocárdica en pacientes con MCH. Se ha demostrado la existencia de una asociación entre presencia y extensión de realce cardíaco y presencia de factores de riesgo de muerte súbita, como la hipertrofia severa, la taquicardia ventricular no sostenida y la presencia de datos de isquemia miocárdica. Todavía no sabemos si la presencia de realce tardío puede ser un marcador de riesgo independiente⁽¹⁴⁾.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN FUNCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Una vez recogidos los datos necesarios para la estratificación de riesgo debemos realizar una valoración global del paciente que tendrá en cuenta no sólo el número de factores de riesgo, sino también su potencia, la existencia de factores desencadenantes o circunstancias modificadoras del riesgo, la edad del paciente, su actividad y la existencia de posibles comorbilidades. También hemos de tener en cuenta los recursos disponibles y la propia experiencia. La decisión de implantar o no un desfibrilador, o de realizar otro tipo de intervención terapéutica, no puede ser el simple resultado de un algoritmo matemático, ya que existen muchas circunstancias que un esquema simplificado no puede tener en cuenta. En algunos casos la decisión es sencilla. Los pacientes que no presenten ningún factor de riesgo, asintomáticos o con síntomas leves, con buena función sistólica y sin datos de isquemia, tienen un pronóstico excelente y no precisan ninguna intervención para prevenir la muerte súbita, salvo evitar la realización de

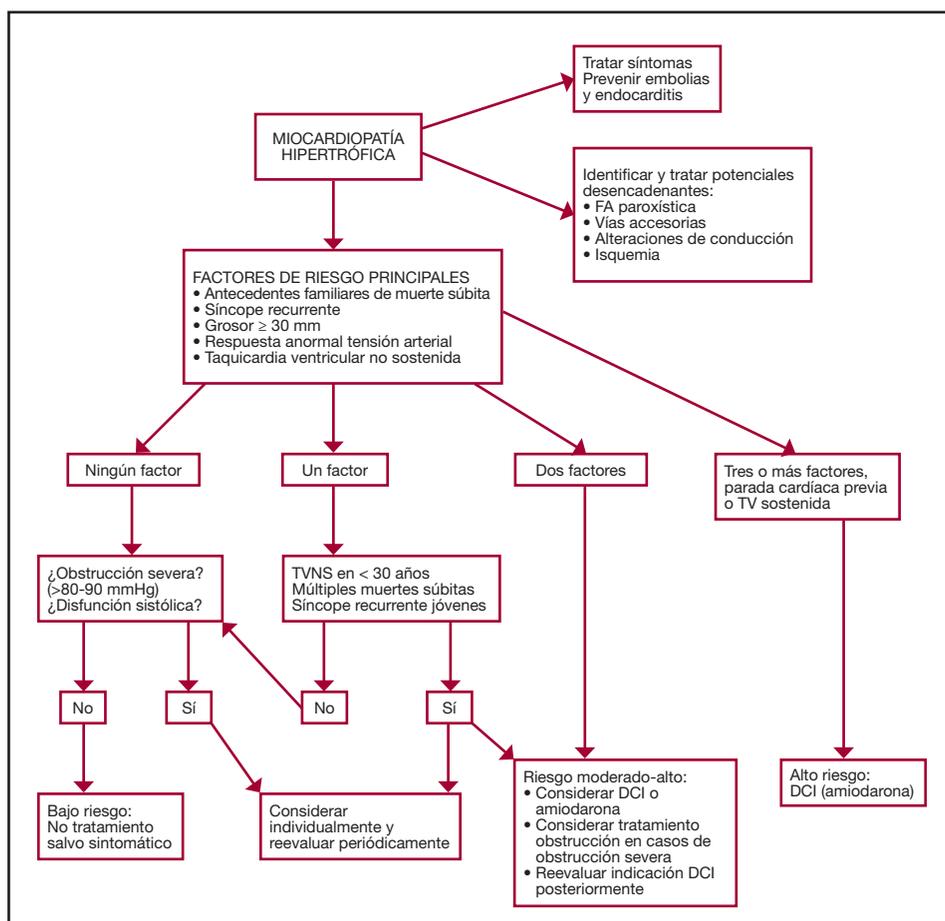


Figura 2. Algoritmo de estratificación de riesgo y toma de decisiones para prevenir la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

ejercicio muy intenso y el consumo de fármacos u otras sustancias potencialmente peligrosas (antiarrítmicos tipo I, drogas, intoxicación etílica...). Por otra parte, los pacientes con antecedente de parada cardíaca y aquellos con tres o más factores de riesgo de muerte súbita principales son claros candidatos a implante de desfibrilador⁽¹⁻⁵⁾. Un caso especial dentro de este grupo podrían ser los pacientes con obstrucción dinámica severa con síntomas refractarios a tratamiento médico. En estos casos, la reducción de la obstrucción mediante cirugía o ablación septal con alcohol podría, además de mejorar los síntomas, modificar el perfil de riesgo y cambiar la decisión; aunque éste es un aspecto muy controvertido⁽¹⁷⁾. En pacientes de riesgo que no acepten el implante de desfibrilador o presenten algún problema para este tratamiento, puede utilizarse como alternativa profiláctica el tratamiento con amiodarona⁽³⁾. En la **Figura 2** presentamos un algoritmo orientativo para la toma de decisiones en función de los resultados de la estratificación de riesgo. Debemos recordar siempre la necesidad de prevenir las embolias utilizando la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular crónica o paroxística objetivada e incluso en pacientes con dilatación auricular izquierda importante y sospecha de posible fibrilación auricular paroxística por clínica de palpitaciones. Se debe considerar la profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes con obstrucción subaórtica dinámica y en aquellos con patología valvular asociada^(1,3).

En resumen, es necesario realizar una adecuada estratificación de riesgo en todos los pacientes con MCH que tendrá en cuenta la presencia y número de factores de riesgo y las circunstancias individuales de cada paciente. El desfibrilador implantable es una herramienta eficaz en la prevención de la muerte súbita arrítmica en estos pacientes, pero no debe ser utilizado en pacientes de bajo riesgo donde la relación coste-beneficio es baja y las complicaciones superan a los beneficios esperados. Necesitamos un esfuerzo importante de investigación clínica para obtener más datos sobre el significado de los factores de riesgo ya conocidos, la posible utilidad de nuevos factores de riesgo incluyendo los datos que nos proporcionan los estudios genéticos y evaluar adecuadamente el impacto de diferentes medidas terapéuticas y profilácticas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
2. Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363: 1881-991.
3. McKenna WJ, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-30.
4. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
5. Maron BJ. Contemporary considerations for risk stratification, sudden death and prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 977-8.
6. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 15-23.

7. Marin F, Gimeno JR, Paya E, et al. The implantable cardioverter-defibrillator and hypertrophic cardiomyopathy. Experience at three centers. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 537-44.
8. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
9. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 5: 873-9.
10. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1933-41.
11. Frennaux MP, Counihan PJ, Caforio A, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
12. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 324: 1778-85.
13. Elliott PM, Gimeno JR, Mahon NG, et al. Relation between the severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 420-4.
14. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348 (4): 295-303.
15. Monserrat L, Penas-Lado M, Castro Beiras A. Hypertrophic cardiomyopathy and outflow tract obstruction. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1815-6.
16. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-9.
17. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2007; 28 (21): 2583-8.
18. Genomics of Cardiovascular Development, Adaptation, and Remodeling. NHLBI Program for Genomic Applications, Harvard Medical School. www.cardiogenomics.org [Accessed: May 2007].
19. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (11): 1027-35.

Prevención de la muerte súbita. Papel del estudio electrofisiológico y del desfibrilador automático implantable

B. Benito Villabriga, A. Berruezo Sánchez,
Ll. Mont Girbau, J. Brugada Terradellas

Servicio de Cardiología. Instituto Clínico del Tórax Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardiovascular de transmisión genética más frecuente, con una prevalencia de alrededor de 1:500 individuos⁽¹⁾. Su característica fundamental, la hipertrofia ventricular izquierda (con o sin obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo), es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que incluyen la disnea, el dolor torácico, el síncope o la más temida, la muerte súbita (MS). Aunque la MS no es excesivamente frecuente en la MCH –incidencia anual menor del 1% en estudios de comunidad⁽²⁾, proporción que aumenta hasta el 4-6% en poblaciones seleccionadas de alto riesgo^(3,4)–, suele presentarse en una edad joven (entre los 15 y los 35 años de vida), y a menudo como primera manifestación de la enfermedad, de forma que resulta dramática en el entorno en el que acontece. Ello ha provocado que gran parte de la investigación en los últimos años haya ido dirigida a la identificación de marcadores de riesgo con el fin de detectar el subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de MS^(5,6).

En el capítulo anterior se han detallado los factores que definen la estratificación del riesgo de MS en la MCH. En el presente capítulo, nos centraremos fundamentalmente en las anomalías eléctricas que explican la MS en los pacientes con MCH, en el papel del estudio electrofisiológico (EEF) y en la utilidad del desfibrilador automático implantable (DAI).

MUERTE SÚBITA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. PRESENTACIÓN Y MECANISMOS

La incidencia de MS en los pacientes con MCH varía ampliamente según las series publicadas. Como se ha comentado, en cohortes no seleccionadas la incidencia anual de

MS se sitúa por debajo del 1%^(2,7), mientras que en poblaciones remitidas a centros terciarios de referencia (sesgadas por su alto riesgo) este porcentaje puede aumentar hasta el 4-6% anual^(3,4). Aunque el riesgo de MS es mayor antes de los 35 años, persiste en edades medias de la vida e incluso en edades avanzadas⁽⁷⁾. La MS suele aparecer en individuos previamente asintomáticos o paucisintomáticos, y habitualmente durante actividades de ejercicio leve o en reposo (incluso durante el sueño)⁽⁶⁾. Sin embargo, el ejercicio intenso también puede ser un desencadenante de MS^(6,8). Todo ello explica que la MCH sea la primera causa de MS en individuos jóvenes y en atletas menores de 40 años^(6,8,9).

Los registros de los pacientes con DAI han permitido confirmar que la MS en la MCH se debe fundamentalmente a taquicardia/fibrilación ventricular, aunque el hecho de haber estudiado esta población particular pueda estar minimizando otros posibles mecanismos, como la bradiarritmia, ya que en estos casos el dispositivo podría enmascararla simplemente activándose en función de marcapasos⁽¹⁰⁾. Estudios recientes sugieren que la arquitectura desordenada del miocardio hipertrófico, que incluye desestructuración de los miocardiocitos y aparición de áreas de fibrosis, podría ser la base sobre la que las arritmias ventriculares ocurren, fundamentalmente por un mecanismo de reentrada^(11,12). Schumacher *et al.* acabaron de confirmar esta hipótesis al demostrar que en las regiones de hipertrofia ventricular (fundamentalmente el septo) existe una reducción de la amplitud del voltaje bipolar, junto con la aparición de potenciales fraccionados y bloqueo de la conducción, hallazgos no presentes en las áreas de miocardio no hipertrófico y que podrían explicar la aparición de arritmias ventriculares⁽¹³⁾. Sobre este sustrato, la isquemia por enfermedad de pequeño vaso podría otorgar cierta inestabilidad eléctrica y contribuir de forma definitiva a la aparición de arritmias fatales⁽¹¹⁾. Aunque también las arritmias supraventriculares con conducción rápida se han propuesto como posibles desencadenantes de taquiarritmias ventriculares, su relación directa con la MS está menos establecida⁽¹⁴⁾. Sin embargo, es importante destacar que la hipertrofia ventricular izquierda con la consiguiente disfunción diastólica y la obstrucción al tracto de salida si está presente pueden mermar gravemente la tolerancia hemodinámica a las arritmias y contribuir así al colapso cardíaco.

Se ha sugerido que los mecanismos involucrados en el síncope y muerte súbita podrían ser distintos en niños y adultos. En menores de 14 años, el síncope, el paro cardíaco o la muerte súbita serían primariamente fenómenos isquémicos. Esta afirmación se basa en el hecho de que la mayoría de pacientes de esta edad con síncope presentan isquemia en el estudio con talio, presentan alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia durante el ejercicio y no presentan arritmias ventriculares en el Holter ni en el EEF⁽¹⁵⁾. Es posible que con la edad y la presencia reiterada de isquemia se desarrolle el sustrato arritmogénico necesario para la aparición de arritmias ventriculares malignas en el futuro. Ello explicaría el aumento en la incidencia de muerte súbita en niños mayores y la aparición de mayor inestabilidad eléctrica manifestada por la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la inducibilidad de arritmias sostenidas en el EEF.

ANOMALÍAS ELÉCTRICAS EN LOS PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y SU RELACIÓN CON LA MUERTE SÚBITA

Los pacientes con MCH presentan anomalías eléctricas, como se ha mencionado, en gran parte consecuencia de las alteraciones estructurales inducidas por la enferme-

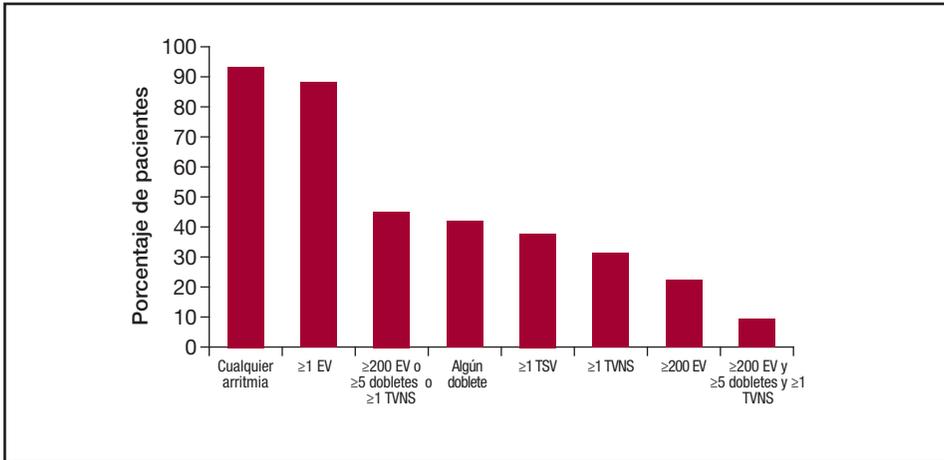


Figura 1. Incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares detectadas durante el registro Holter en los pacientes con MCH. EV: extrasístole ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TSV: taquicardia supraventricular. Tomado de Adabag et al.⁽²¹⁾.

dad. Dos tercios de los pacientes tienen algún grado de disfunción del nodo sinusal, un 30% presentan anomalías en la conducción en el sistema de His-Purkinje y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan arritmias supraventriculares; en general, taquicardia auricular derecha, taquicardia ortodrómica por vía accesoria o, en el 25-30% de casos, fibrilación auricular⁽¹⁶⁾. Esta última responde a la dilatación auricular izquierda, consecuencia de la disfunción diastólica. Los episodios arrítmicos, tanto por bradicardia como por taquicardia, que en la población general no tendrían prácticamente consecuencias, pueden ser mal tolerados hemodinámicamente y manifestarse como síncope y, según sostienen algunos autores, participar en algunos casos de MS mediante la promoción de arritmias ventriculares.

Los registros obtenidos con monitorización con Holter demuestran que las arritmias ventriculares son prácticamente constantes en los pacientes con MCH (**Figura 1**). El 80-90% de los pacientes presentan extrasístoles ventriculares; el 30-40%, dobletes, y el 25%, rachas cortas de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)^(14,17-20). La presencia de TVNS está directamente relacionada con el grado de hipertrofia ventricular^(14,21) y es la única de las arritmias ventriculares que se ha asociado a un riesgo aumentado de MS⁽¹⁹⁾. Así, en estudios de centros terciarios, compuestos fundamentalmente por poblaciones seleccionadas de alto riesgo, la presencia de TVNS en el registro Holter incrementa en 10 veces el riesgo de MS^(17,18), mientras que en estudios de comunidad el aumento es más discreto y no siempre alcanza significación estadística^(20,21).

PAPEL DEL ESTUDIO EEF EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

A pesar de las anomalías eléctricas y la frecuencia de arritmias en los pacientes con MCH, el EEF es de utilidad limitada en esta enfermedad. Durante la década de los ochenta, el EEF se utilizó en la MCH con dos propósitos principales: analizar la pre-

valencia de alteraciones eléctricas como disfunción sinusal o trastornos del sistema de conducción⁽²²⁾ y estudiar el valor pronóstico de la inducción de arritmias durante la estimulación ventricular. Trabajos iniciales señalaron que la inducibilidad de arritmias era mayor en los pacientes con historia previa de paro cardíaco respecto a los pacientes con síncope o los pacientes asintomáticos^(22,23). Fananapazir *et al.* presentó la serie con mayor número de pacientes con MCH (n = 230), en los que la inducibilidad de TV sostenida durante el estudio electrofisiológico fue predictor independiente de eventos cardíacos en el seguimiento (52% en los pacientes inducibles respecto al 8% en los no inducibles, p 0,002)⁽²⁴⁾. Sin embargo, este estudio posee ciertas limitaciones que obliga a entender los resultados con mucha cautela⁽²⁵⁾. En primer lugar, es importante destacar que el estudio estaba compuesto por una población seleccionada de alto riesgo, de forma que sus resultados son aplicables únicamente a este subgrupo de pacientes con MCH. Por otra parte, los protocolos de estimulación empleados fueron especialmente agresivos en los pacientes inducibles, aplicándose hasta tres extraestímulos en diferentes puntos de ventrículo derecho e izquierdo, de forma que el valor de la inducibilidad en estos casos es cuestionable, ya que hasta un tercio de los pacientes sin cardiopatía podrían haber desarrollado arritmias sostenidas ante el mismo protocolo⁽²⁶⁾. Además, aproximadamente el 30% de pacientes con historia personal previa de paro cardíaco resultaron no inducibles en el EEF⁽²⁴⁾. Finalmente, y quizá más importante desde un punto de vista práctico, los resultados del EEF no aportaron ningún valor adicional a la estratificación del riesgo mediante los parámetros clásicos no invasivos, los cuales, además, están aceptados tanto para poblaciones de alto como de bajo riesgo^(24,25).

Otros estudios confirmaron que la inducción de arritmias ventriculares era un hallazgo inespecífico y prácticamente constante en los pacientes con MCH⁽²⁷⁾, en gran medida dependiente del protocolo de estimulación ventricular empleado y que no discriminaba entre pacientes sintomáticos y asintomáticos⁽²⁸⁾.

Todo ello ha hecho que hoy en día se desaconseje la realización de estudio electrofisiológico con estimulación ventricular de forma sistemática para la estratificación del riesgo de MS en la MCH^(6,29). Éste sólo estaría indicado en casos determinados, como por ejemplo en aquellos pacientes con síncope no explicado, en los que pudiera ser interesante estudiar eventuales alteraciones del sistema de conducción, disfunción sinusal o la existencia de vías accesorias⁽⁶⁾; en los casos de *flutter* o fibrilación auricular para intentar la ablación de la arritmia o, en los refractarios, para ablación del nódulo auriculoventricular (NAV) junto a implante de marcapasos; o en los casos de TV monomórfica en los que se puede plantear la ablación⁽²⁵⁾.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA

La prevención de la MS en la MCH debe atacarse desde varios frentes. El primer paso es identificar a los pacientes con diagnóstico confirmado de MCH que están en riesgo de sufrir una MS. Al mismo tiempo, es importante identificar precozmente a aquellos individuos hasta el momento no diagnosticados y que también podrían tener riesgo de MS, lo cual puede realizarse a través del *screening* familiar o el *screening* en los deportistas de competición. Finalmente, en la prevención de la MS son fundamentales las medidas farmacológicas y especialmente las terapias no farmacológicas

(implante de DAI), que han permitido modificar el pronóstico de la enfermedad. En las siguientes líneas, se resumen cada uno de estos puntos.

Identificación de pacientes con riesgo elevado de muerte súbita

Numerosos estudios en los últimos años se han encaminado a identificar los factores predictores de mal pronóstico en la MCH. Se han elaborado tablas de estratificación de riesgo, que son sin embargo objeto de otro capítulo de esta monografía.

Desde el punto de vista de la electrofisiología, vale la pena remarcar que la herramienta más útil en la estratificación del riesgo es, además de la anamnesis, que permite valorar la presencia de síntomas previos o la historia familiar de MS, el Holter con monitorización continua durante 24 horas o, mejor, durante 48-72 horas. Además de la TV sostenida, que es indicación directa de DAI, sólo la existencia de TVNS en el registro Holter (y no la presencia de extrasístoles ventriculares o dobletes) debe tomarse en consideración en la estratificación del riesgo de MS⁽¹⁴⁾. Sin embargo, por sí sola, la presencia de pequeñas rachas de TVNS en un único registro Holter en un paciente asintomático no es indicación de DAI. Los centros con más experiencia proponen realizar hasta cinco nuevos registros ambulatorios con Holter para acabar de evaluar la carga arrítmica, e implantar DAI sólo a los pacientes que, pese a estar asintomáticos, presentan TVNS repetidamente⁽¹⁴⁾.

Screening familiar

En el momento en el que se diagnostica un paciente con MCH, es fundamental identificar precozmente a todos los familiares que también son portadores de la enfermedad. Si, dentro de ellos, existe algún miembro con riesgo elevado de MS, el *screening* familiar permitirá tomar medidas preventivas antes de que la enfermedad se manifieste.

Cuando se tiene identificada la mutación en el probando, lo cual ocurre en más del 60% de los casos analizados, el análisis genético de los familiares es la forma más precisa de detectar a los portadores, sobre todo teniendo en cuenta que la MCH tiene una gran variabilidad en su penetrancia⁽³⁰⁾. No obstante, la realidad clínica es que el análisis genético no se realiza de forma sistemática ni está al alcance de todos los centros. En ausencia de estudio genético, las exploraciones fundamentales en el *screening* familiar son la historia clínica, el examen físico, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma transtorácico. En la **Tabla 1** se resume la periodicidad con la que se recomienda practicar estas pruebas para realizar un *screening* familiar correcto, la cual viene determinada por la edad de los familiares a estudiar⁽³¹⁾.

Screening en los deportistas de competición. Recomendaciones sobre la actividad deportiva

La MCH es la causa más frecuente de MS inesperada entre la población joven y entre los atletas de competición menores de 40 años⁽⁹⁾. El ejercicio intenso puede ser un desencadenante de MS en los pacientes con MCH. Estas dos razones justifican un programa de *screening* a todos los atletas que quieran realizar deporte de competi-

Tabla 1. Estrategias en el *screening* familiar de los pacientes con MCH. Periodicidad recomendada para la realización de ECG y ECO*

Familiares menores de 12 años

- Estudio opcional excepto si:
 - Existe historia familiar de MS u otra complicación derivada de MCH en edades tempranas de la vida
 - Son atletas en programa de entrenamiento de competición
 - Se presenta un inicio de síntomas
 - Existe otro dato sugestivo o sospechoso de MCH

Familiares entre 12-18 años

- Cada 12-18 meses

Familiares mayores de 18 años

- Probablemente cada 5 años
- Intervalos más frecuentes si existe historia familiar de aparición tardía de la MCH MS tardía

* Tomado de Maron *et al.*⁽³¹⁾.

ción, con el fin de descartar la MCH y también otras enfermedades cardiovasculares que puedan entrañar un riesgo de MS. En este sentido, las recomendaciones europeas y americanas difieren. Mientras que en Europa se recomienda realizar una anamnesis detallada, en la que se haga hincapié en los síntomas previos y en los antecedentes familiares, una exploración física completa y un ECG de 12 derivaciones⁽³²⁾, las guías americanas proponen solamente la anamnesis y la exploración física, alegando que la realización del ECG no es suficientemente coste-efectiva⁽³³⁾.

Por otro lado, para los pacientes con diagnóstico confirmado de MCH, y sobre la base de lo explicado, se desaconseja la práctica de todo deporte de competición, con algunas excepciones en caso de deportes de baja intensidad. Son aceptables las actividades deportivas leves a nivel recreativo⁽³⁴⁾. Esta recomendación atañe a todos los pacientes con el diagnóstico de MCH, independientemente de la severidad de la hipertrofia, de si existe obstrucción al tracto de salida, de si se trata de pacientes sintomáticos o no, o de si han recibido algún tipo de tratamiento farmacológico o invasivo (ablación septal, miectomía, implante de DAI)⁽³⁴⁾. La restricción no se aplica a aquellos pacientes portadores de la enfermedad (genotipo positivos) sin ninguna manifestación de la misma (fenotipo negativos), los cuales podrían mantener la práctica deportiva bajo una supervisión médica cercana⁽³⁴⁾.

Tratamiento farmacológico en la prevención de la muerte súbita

Aunque el tratamiento farmacológico es eficaz en mejorar la isquemia o la disfunción diastólica, fenómenos que pueden participar en la MS asociada a la MCH, existen pocos datos sobre su papel directo en la prevención de arritmias. En general, se trata de datos obtenidos de análisis de subgrupos de estudios mayores destinados a analizar la efectividad de los fármacos en otros contextos de la MCH, como es la mejoría de la sintomatología o la reducción del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo⁽³⁵⁻³⁷⁾. Además, desde la introducción del DAI,

que ha demostrado su eficacia en reducir la MS, los estudios aleatorizados destinados a comparar estrategias farmacológicas frente a invasivas no son éticamente planteables.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo en el que se analiza la evolución de los pacientes con MCH, tratados y no tratados farmacológicamente, en términos de MS⁽³⁸⁾. El estudio, que fue realizado previo a la introducción a gran escala del DAI, incluyó 293 pacientes, 173 de ellos bajo tratamiento médico con β -bloqueantes, amiodarona, verapamil o sotalol, y 13 de ellos con DAI. Tras un seguimiento medio de 62 ± 52 meses, 17 pacientes de los 173 tratados (10%) presentaron MS, recuperada en tres de ellos. La incidencia de MS no difirió entre los pacientes tratados y no tratados farmacológicamente en su conjunto (**Figura 2**)⁽³⁸⁾. Es interesante destacar que la incidencia de MS en los pacientes tratados con amiodarona fue la más alta (6 de 30, 20%), aunque ello se deba posiblemente a que precisamente la población con amiodarona era de mayor riesgo. Sin embargo, y quizá de más interés, ninguno de los 21 pacientes tratados con sotalol presentó MS en el seguimiento, pese a que también en este caso la población era de alto riesgo⁽³⁸⁾. Quizá el sotalol pueda ser una terapia farmacológica eficaz en la prevención de la MS en la MCH, como ya venían insinuando estudios previos⁽³⁹⁾, pero éstas son conclusiones que deben interpretarse con cautela, ya que proceden de estudios no aleatorizados.

En conclusión, no existe actualmente ninguna evidencia definitiva de que el tratamiento farmacológico sea eficaz en prevenir la MS en la MCH, especialmente en los pacientes asintomáticos⁽⁶⁾. Para los pacientes en riesgo, se recomienda el implante de DAI, la única medida de eficacia demostrada⁽⁶⁾.

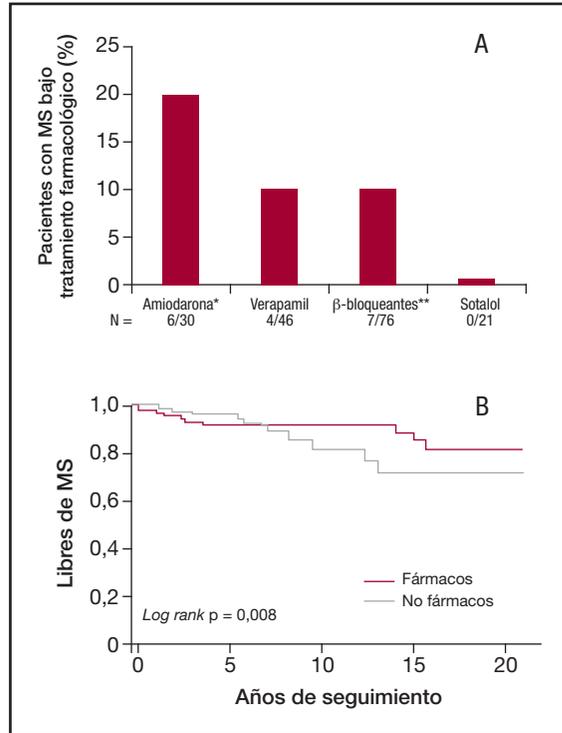


Figura 2. A: Probabilidad de MS en pacientes con MCH a pesar de tratamiento con amiodarona, verapamil, β -bloqueantes o sotalol. * Amiodarona, incluye 9 pacientes también con tratamiento β -bloqueante, 6 pacientes con verapamil y 1 paciente con sotalol. ** β -bloqueantes, incluye 3 pacientes también con tratamiento con verapamil; **B:** Curva de Kaplan-Meier que describe la evolución en los pacientes con MCH bajo tratamiento farmacológico (amiodarona, β -bloqueantes, verapamil o sotalol) y sin tratamiento farmacológico en términos de MS. Tomado de Melacini et al.⁽³⁸⁾.

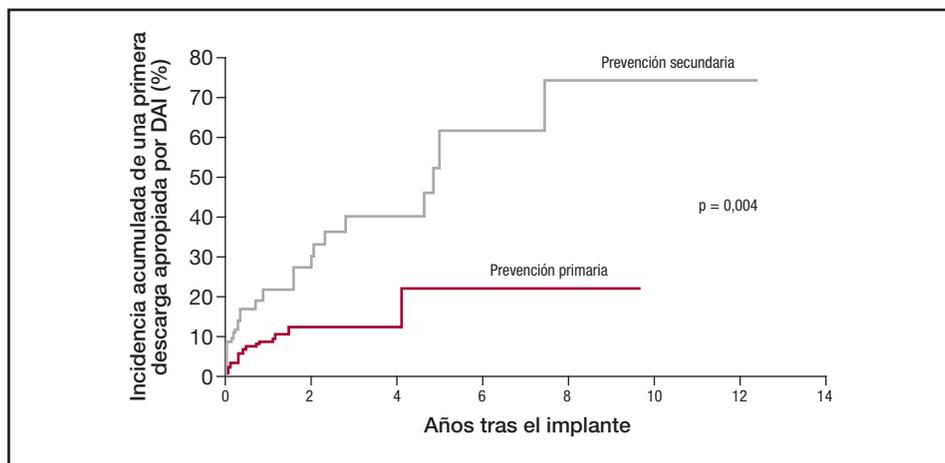


Figura 3. Tiempo hasta la primera terapia apropiada en pacientes que recibieron el DAI como prevención primaria y como prevención secundaria. La incidencia de eventos fue mayor en los pacientes que, previo al implante del DAI, habían presentado arritmias ventriculares potencialmente letales. Tomado de Maron et al.⁽¹⁰⁾.

Papel del DAI en la miocardiopatía hipertrófica

Tras algunos datos obtenidos de estudios pequeños⁽⁴⁰⁾, la primera evidencia a mayor escala de la eficacia del DAI en la prevención de MS en la MCH data del año 2000, a partir de un estudio retrospectivo, multicéntrico, que incluyó a 128 pacientes con MCH y DAI⁽¹⁰⁾. Tratándose obviamente de una población de alto riesgo, el implante del DAI fue para prevención secundaria en 43 pacientes (34%) y para prevención primaria en los restantes 85 pacientes (66%). En un seguimiento medio de 3,1 años, 29 pacientes requirieron terapia (apropiada) por el DAI (23%)⁽¹⁰⁾. En concreto, la tasa de terapias apropiadas fue del 11% anual en los pacientes que habían recibido el DAI como prevención secundaria y del 5% anual en los pacientes que lo recibieron como prevención primaria sobre la base de factores de riesgo clínicos (**Figura 3**). Es importante remarcar dos resultados secundarios de este estudio: por un lado, que hasta un 25% de los pacientes presentaron descargas inapropiadas por el DAI, aunque en el 21,8% de ellos existieron también descargas apropiadas en el seguimiento posterior; y, por otro lado, que el tiempo hasta la primera terapia fue enormemente variable, pudiéndose prolongar hasta 9 años tras el implante, lo cual revela que el DAI es una medida preventiva a largo plazo y posiblemente más eficaz de lo que hoy pensamos si se prolonga el seguimiento de los pacientes de los que actualmente tenemos datos.

Resultados preliminares del Registro Internacional de MCH, con más de 500 pacientes, establecen que el DAI fue efectivo en tratar arritmias potencialmente fatales en hasta el 20% de los pacientes de alto riesgo⁽⁴¹⁾. La incidencia de terapias apropiadas en prevención primaria y secundaria fue similar a la del estudio del año 2000⁽⁴¹⁾.

En nuestro país, existen datos de un estudio multicéntrico español que analizó 45 pacientes con MCH portadores de DAI⁽⁴²⁾. La indicación fue por prevención primaria en 27 pacientes y por prevención secundaria en 18 pacientes. En un seguimiento

relativamente corto (32 meses), 10 pacientes (22%) requirieron terapia adecuada por el DAI⁽⁴²⁾. La tasa de terapias fue del 11,1% anual en los pacientes que recibieron el DAI como prevención secundaria y sólo del 1,6% en aquellos que lo recibieron como prevención primaria. Es importante destacar que, entre los tres centros participantes, la proporción de pacientes con MCH que recibieron DAI fue tremendamente variable, principalmente a expensas de la indicación como prevención primaria (8,3, 4 y 1,6%)⁽⁴²⁾. Ello traduce la situación actual que se vive, no sólo a nivel nacional, sobre las indicaciones de DAI en la MCH.

Actualmente existe poca controversia en cuanto a la indicación de DAI como prevención secundaria en pacientes que han presentado MS recuperada o arritmias potencialmente letales documentadas. Sin embargo, no existe todavía un consenso universal para el implante de DAI como prevención primaria⁽¹⁴⁾. Aquí entran en juego los factores de riesgo de MS globalmente aceptados y el peso que se le da a cada uno de ellos. Por ejemplo, existen centros (habitualmente norteamericanos) en los que la presencia de un solo factor de riesgo mayor es suficiente para el implante de DAI⁽¹⁴⁾. Por su parte, en otros centros (principalmente europeos), se aconseja implantar DAI a aquellos pacientes que cumplan dos o más factores de riesgo de MS⁽⁴³⁾. Las guías de la ACC/AHA/NASPE del 2002 han designado indicación clase I el implante de DAI en prevención secundaria y clase IIb el implante de DAI en prevención primaria⁽⁴⁴⁾. Es importante recordar que la decisión última sobre el implante de DAI (especialmente para prevención primaria) no debe basarse únicamente en un número de marcadores de riesgo, sino que debe individualizarse en cada caso y valorarse teniendo en cuenta el contexto global del paciente.

Otros tratamientos en la prevención de la muerte súbita asociada a la miocardiopatía hipertrófica

Recientemente la miectomía quirúrgica (y no la ablación septal) ha demostrado reducir la incidencia de arritmias potencialmente letales en algunos trabajos^(41,45). En un estudio retrospectivo de 125 pacientes con DAI, de los cuales 56 habían sido sometidos a miectomía y 69 no, la tasa global de eventos en un seguimiento medio algo superior a 4 años fue significativamente inferior en el primer grupo respecto al segundo (2 frente a 17%, $p < 0,004$)⁽⁴⁵⁾. Serán necesarios nuevos estudios, idealmente prospectivos, para acabar de establecer el papel de la miectomía quirúrgica en la prevención de la MS asociada a la MCH.

En conclusión, la MS en la MCH se produce principalmente por la presencia de arritmias ventriculares. El estudio electrofisiológico no es un buen indicador de los pacientes en riesgo. Hasta la fecha, la única medida preventiva altamente eficaz es el implante de un DAI, aunque sus indicaciones en prevención primaria todavía no están completamente establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
2. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-55.

3. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-9.
4. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.
5. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
6. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
7. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-64.
8. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-75.
9. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
10. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
11. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-98.
12. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 36-44.
13. Schumacher B, Gietzen FH, Neuser H, et al. Electrophysiological characteristics of septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and moderate to severe symptoms. *Circulation* 2005; 112: 2096-101.
14. Adabag AS, Maron BJ. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; 12: 171-80.
15. Cannon RO, III, Dilsizian V, O'Gara PT, et al. Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 1660-7.
16. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1-5.
17. McKenna WJ, England D, Doi YL, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
18. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.
19. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 873-9.
20. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 90: 2743-7.

21. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 697-704.
22. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80: 1259-68.
23. Kowey PR, Eisenberg R, Engel TR. Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1566-9.
24. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-40.
25. Behr ER, Elliott P, McKenna WJ. Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 482-6.
26. Wellens HJ, Brugada P, Stevenson WG. Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the correct stimulation protocol? *Circulation* 1985; 72: 1-7.
27. Jansson K, Dahlstrom U, Karlsson E, et al. The value of exercise test, hotter monitoring, and programmed electrical stimulation in detection of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13: 1261-7.
28. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, et al. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 9: 177-85.
29. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
30. Wren C. Screening children with a family history of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 1001-6.
31. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2125-32.
32. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516-24.
33. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007; 115: 1643-55.
34. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1340-5.
35. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-6.
36. Ostman-Smith I, Wettrell Go, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-22.

37. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251-8.
38. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93: 708-10.
39. Pacífico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
40. Primo J, Geelen P, Brugada J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1081-5.
41. Maron BJ, Spirito P, Hass TS; ICD in HCM Investigators. Efficacy of the implantable defibrillators for prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: data from the International Registry of 506 High-Risk Patients. (abstr). *Circulation* 2005; 112: II-531.
42. Marín F, Gimeno JR, Payá E, et al. Desfibrilador automático. En: La miocardiopatía hipertrófica. Experiencia de tres centros. (abstr). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 537-44.
43. Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. (abstr). *Lancet* 2004; 363: 1881-91.
44. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145-61.
45. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2007; 28 (21): 2583-8.

Capítulo 7

Estrategia del tratamiento médico y quirúrgico. Miectomía

M.T. Tomé Esteban^(a), W.J. McKenna^(b)

^(a) Cardiology in the Young. The Heart Hospital. Londres (Reino Unido)

^(b) Division of Medicine. University College London. Londres (Reino Unido)

INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) de distribución asimétrica en la mayoría de los casos. En un subgrupo de pacientes, según las series al menos el 30%⁽¹⁾ la localización y extensión de la hipertrofia ventricular izquierda obstruye el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) causando síntomas del tipo síncope, dolor torácico de tipo anginoso, palpitaciones, disnea y, en algunos, casos parada cardíaca.

A diferencia de la obstrucción de la estenosis aórtica, la obstrucción del TSVI en la MCH es de carácter dinámico y la severidad de la obstrucción va a verse afectada por numerosos factores que a veces van a hacer difícil su diagnóstico⁽²⁾. La severidad de la obstrucción no se relaciona de forma lineal con la severidad de los síntomas ni de forma directa con el máximo grosor ventricular izquierdo (**Figuras 1, 2 y 3**).



Figura 1. Plano eje paraesternal largo. Hipertrofia ventricular asimétrica severa con disminución de la cavidad ventricular e inserción anómala del músculo papilar al velo anterior de la válvula mitral.

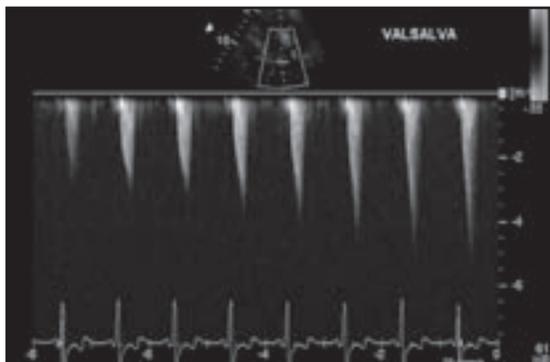


Figura 2. Doppler continuo del mismo caso anterior, el cual –a pesar de la hipertrofia severa– no tenía gradiente significativo en reposo, pero sí con la maniobra de Valsalva.

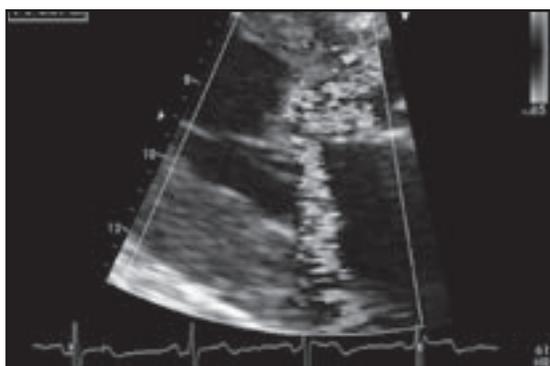


Figura 3. Insuficiencia mitral con ‘jet’ de regurgitación dirigido hacia la pared posterior auricular, típicamente asociado al movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y a la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

la hipertrofia ventricular izquierda desproporcionada o, de forma más precisa, más de dos desviaciones estándar el grosor ventricular esperado para un individuo del mismo sexo e índice de masa corporal⁽³⁾, y es el concepto admitido por la OMS. Los controvertidos orígenes de la nomenclatura relacionada con la patofisiología de la MCH sólo reflejan que el concepto de la obstrucción es complejo. La MCH fue descrita con más de setenta nombres diferentes hasta que la denominación **miocardiopatía hipertrófica** se acuñara como consenso en 1982. La primera descripción en la cardiología moderna data de 1956, cuando lord Brock⁽⁴⁾ operó a un paciente, con supuesta estenosis aórtica, que finalmente falleció sin que el patólogo pudiera encontrar obstrucción valvular alguna. Lord Brock describiría el caso como una “obstrucción funcional del tracto de salida del ventrículo izquierdo”⁽⁵⁾.

Numerosas preguntas quedan aún por responder acerca de este fenómeno en el futuro. Sin embargo, en los últimos diez años el entendimiento de la patofisiología

No todos los pacientes que tienen obstrucción significativa refieren síntomas limitantes, y algunos pacientes sólo presentan síntomas transitorios, mayormente relacionados con el ejercicio, la ingesta copiosa o cambios bruscos de actividad (como incorporarse desde la posición de sentado). La presencia de obstrucción al TSVI no es diagnóstica de MCH: puede aparecer de manera transitoria en otras patologías y hasta en individuos normales si el estado adrenérgico está muy aumentado (p. ej., con fármacos del tipo dobutamina⁽³⁾). Sin embargo, el reconocimiento de la presencia de esta patología es muy importante ya que, en la mayor parte de los casos, el tratamiento es efectivo y con buenos resultados a largo plazo.

Históricamente la comprensión de la importancia de la obstrucción del TSVI en la MCH va ligada a la historia de la descripción de la enfermedad. Hoy día el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica se basa en el hallazgo de

de la obstrucción dinámica ha aumentado de manera notable, y recientemente se han publicado estudios poblacionales que han arrojado respuestas a este problema. A la cabeza de estas respuestas está el conocimiento de que la presencia de obstrucción significativa, establecida a partir de 30 mmHg en reposo, se relaciona con peor pronóstico^(6,7). En una serie de 1.101 pacientes consecutivos, el 25% (273) presentaron gradiente basal significativo. Durante el seguimiento, el 12 % murió y un 20% presentó en el seguimiento síntomas incapacitantes del tipo disnea en clase funcional NYHA III-IV. La presencia de obstrucción a partir de 30 mmHg se relacionó de forma significativa con la progresión de los síntomas de insuficiencia cardíaca o muerte. Aunque los estudios son observacionales, y debido a ello presentan ciertas limitaciones, se admite hoy día que **la presencia de obstrucción en pacientes sintomáticos a pesar del máximo tratamiento médico constituye una indicación para el tratamiento quirúrgico, ablación septal por alcohol o implantación de un marcapasos.**

Existen estudios que sugieren que los pacientes que son intervenidos cuando tienen síntomas congestivos a pesar de tratamiento médico mejoran no sólo desde el punto de vista sintomático sino también pronóstico⁽⁸⁾. Aunque es tentador pensar que el tratamiento puede prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes con gradiente y sin síntomas, no existe aún prueba de ello⁽⁷⁾.

Merece reflexión aparte el hecho de que los resultados de series quirúrgicas publicadas provienen de centros con gran experiencia⁽⁸⁾ y que los resultados a largo plazo reflejan, entre otras cosas, el manejo del paciente con miocardiopatía hipertrófica por un equipo médico experto en miocardiopatías. Los resultados de estos centros a veces son difíciles de reproducir en centros con escasa experiencia.

CARACTERIZACIÓN ANATÓMICA Y ESTUDIOS ECOCARDIOGRÁFICOS

El tratamiento de la obstrucción del TSVI comienza por el adecuado diagnóstico. El TSVI está definido por la relación espacial entre la raíz aórtica, la válvula aórtica, el septo interventricular con su porción membranosa y su porción muscular, y la valva anterior de la válvula mitral. Es frecuente encontrar durante la exploración quirúrgica anomalías en la inserción de los músculos papilares y anomalías de la válvula mitral asociadas con el fenómeno obstructivo. El velo anterior de la válvula mitral se encuentra a menudo elongado con hipermovilidad de la porción más distal. Este fenómeno se ha observado en numerosos pacientes y crea la duda de si representa un fenómeno primario o secundario a la obstrucción. La disposición espacial de los músculos papilares, particularmente la inserción del músculo papilar anterolateral, puede crear problemas obstructivos de forma independiente. El desplazamiento más frecuente es el anterior^(9,10).

El estudio ecocardiográfico juega un papel fundamental a la hora de evaluar el componente obstructivo. Es importante que el operador esté familiarizado tanto con la caracterización ecocardiográfica de la miocardiopatía hipertrófica como con el componente dinámico de la obstrucción, y que el estudio recoja los gradientes tanto en reposo tanto como con maniobras de provocación como la de Valsalva (**Figura 1**). En los pacientes en los que se sospechen síntomas relacionados con la obstrucción pero ésta no se objetive en reposo, se recomienda practicar una prueba de esfuerzo y recoger el gradiente en el pico de ejercicio así como en el inmediato reposo. El uso de

Tabla 1. Estudio ecocardiográfico en la miocardiopatía hipertrófica**Valoración de la hipertrofia ventricular**

- Eje paraesternal largo: 2D, modo M (aorta, válvula mitral, presencia de inserciones tendinosas, movimiento anterior de velo anterior de la válvula mitral (SAM), *jet* de regurgitación mitral y dirección del mismo)
- Eje paraesternal corto: visualización y medición del grosor ventricular a tres niveles: mitral, músculos papilares y punta ventricular
- Apical 4, 5 y 3 cámaras

Obstrucción

- Presencia o no de turbulencias intraventriculares
- Valoración de la presencia de SAM completo, incompleto o debido a contacto de las cuerdas tendinosas. 2D y modo M
- Localización de la obstrucción, TSVI, a nivel los músculos papilares, distal-apical (Doppler pulsado y continuo)
- Insuficiencia mitral asociada: dirección del *jet*, típicamente posterior. Descartar otra patología asociada
- Cambios secundarios: tamaño auricular
- Componente dinámico: Valsalva o Valsalva más sedestación (Doppler y 2D)

Aparato valvular mitral

Función diastólica: Doppler mitral, Doppler de venas pulmonares, TDI

nitroglicerina sublingual puede ser de gran utilidad para provocar gradientes dinámicos⁽¹¹⁾. Los gradientes obtenidos a través de pruebas de esfuerzo con dobutamina son de dudosa interpretación en el contexto de la miocardiopatía hipertrófica, y por ello se desaconseja este tipo de técnica en este grupo de pacientes⁽¹²⁾. En la **Tabla 1** se recogen las recomendaciones para el asesoramiento ecocardiográfico de la miocardiopatía hipertrófica. Sobre el estudio ecocardiográfico estándar se recomienda especial atención a los puntos recogidos en la tabla.

TRATAMIENTO MÉDICO

El reconocimiento de la obstrucción dinámica del tracto de salida es la primera parte del tratamiento. En la mayoría de los pacientes va a constituir un problema con cierta cronicidad, aunque la aparición de los primeros síntomas, síncope, dolor torácico, etc., haya aparecido de forma abrupta. Distinguímos en este contexto entre tratamiento **agudo** y **crónico**.

Tratamiento agudo

En algunas ocasiones, el paciente puede presentar colapso hemodinámico secundario a la obstrucción aguda del TSVI. El paciente va a requerir tratamiento inmediato. Esta obstrucción puede ser de nueva aparición o empeoramiento debido a:

- Interrupción de la medicación de tipo betabloqueante o antagonista del calcio de forma aguda.

- Rápida disminución de la precarga debido a deshidratación, uso excesivo de diuréticos, vómitos y diarrea o cualquier reducción aguda de volumen sanguíneo (hemorragia, vasodilatadores venosos, síndrome postepidural).
- Reducción aguda de la poscarga debida al uso de vasodilatadores.
- Arritmias: supraventriculares, fibrilación auricular-flúter o taquicardia sinusal.

Los síntomas que el paciente puede haber presentado son angina, palpitaciones, mareo, síncope postural, o síncope. Pero lo más probable es que una vez que el cuadro se establece, la clínica es compatible con insuficiencia cardíaca congestiva y el tratamiento convencional sólo va empeorar el cuadro clínico. El uso escalado de vasodilatadores y diuréticos van a aumentar el gradiente y el paciente puede desarrollar además edema pulmonar.

Bases del tratamiento agudo

Establecer el grado de severidad del cuadro clínico, los menos severos mejoran con rehidratación y betabloqueantes.

Aumento de la precarga

Elevación de miembros inferiores, sueroterapia i.v. corrección de la causa, anemia, etc.

Vasoconstricción periférica

- Fenilefrina i.v. bajo monitorización cardíaca.
- Betabloqueantes iv. Bajo monitorización cardíaca.
- Disopiramida i.v bajo monitorización cardíaca.

Se desaconseja el uso de adrenalina o otros fármacos inotrópicos positivos en estos pacientes. En los casos en los que la hipotensión se mantiene con síntomas de congestión pulmonar los inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo milrinona o amrinona en combinación con noradrenalina y diuréticos pueden usarse de forma transitoria bajo monitorización cardíaca en unidades de cuidados intensivos.

Tratamiento crónico

En este caso, los síntomas, aunque se pueden haber presentado de forma aguda son persistentes y generalmente se reproducen con el ejercicio o los cambios posturales bruscos. El objetivo del tratamiento médico es aliviar la sintomatología (**Figura 4**). Los fármacos más empleados son los betabloqueantes, evitándose en la medida de lo posible aquellos con un efecto vasodilatador predominante frente a los más cardioselectivos que son de mejor utilidad. Los betabloqueantes se pueden utilizar solos o en combinación con disopiramida.

El tratamiento médico con disopiramida en monoterapia se desaconseja ya que puede favorecer la conducción auriculoventricular. Se ha descrito mejoría de los síntomas en los pacientes que toleran la combinación de betabloqueantes y disopiramida hasta en un 80% de los casos y esta combinación ha demostrado ser segura en los

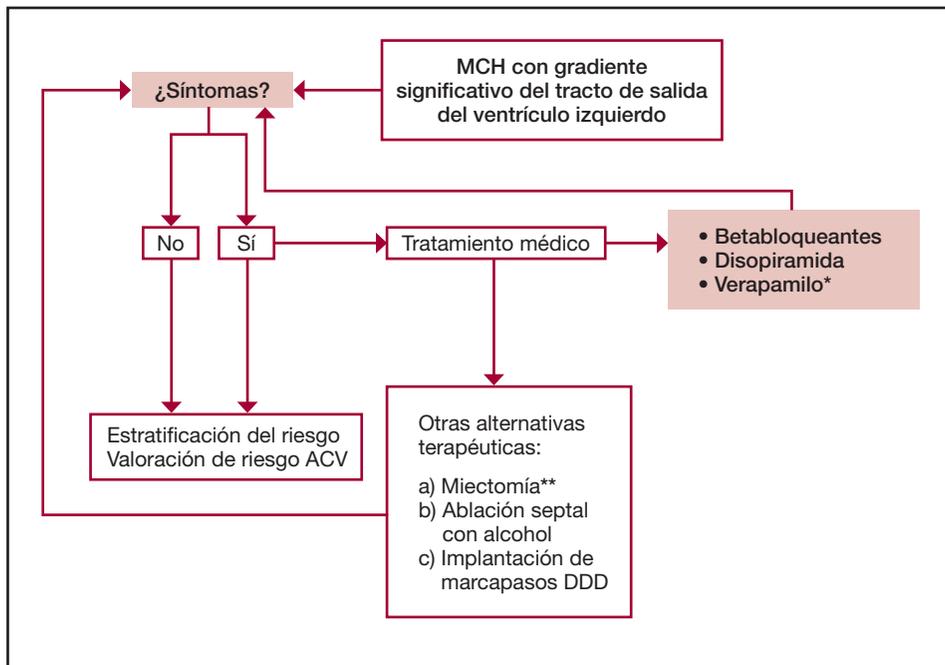


Figura 4. Estrategia del tratamiento de la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. *Ver texto; **Técnica de referencia.

pacientes con MCH. Sin embargo, a veces los pacientes presentan un efecto de taquifilaxia tras cierto tiempo de tratamiento con disopiramida^(13,14) o bien presentan efectos secundarios del tipo visión borrosa, dificultad urinaria, estreñimiento, sequedad de ojos y boca que desaconsejan este tratamiento.

A los pacientes que no responden a betabloqueantes, o que son intolerantes, o que presentan mayormente dolor torácico se los puede tratar con verapamilo^(15,16). El verapamilo usado en monoterapia o asociado con disopiramida es de gran utilidad en cierto número de pacientes. Sin embargo, está descrito que en algunos pacientes el efecto vasodilatador predominante con la primera dosis puede desencadenar edema pulmonar. Por ello, particularmente en aquellos pacientes en los que el gradiente es severo o la cavidad ventricular es pequeña se recomienda iniciar el tratamiento con verapamilo bajo monitorización en el hospital y en dosis bajas, con aumento progresivo si no hay signos de hipotensión o congestión pulmonar.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existe un grupo de pacientes en los que el tratamiento médico de la obstrucción es particularmente difícil: los hipertensos. En general, los vasodilatadores arteriales (p. ej., los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los diuréticos) tienden a aumentar el gradientes del TSVI y pueden empeorar los síntomas. Se aconseja, en la medida de lo posible, cambiar el tratamiento a betabloqueantes

y a diuréticos que no sean de asa. El uso de diuréticos se aconseja siempre bajo estrecha monitorización.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. MIECTOMÍA

El tratamiento quirúrgico ha sido la estrategia primaria para aliviar la obstrucción del TSVI en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica con síntomas severos a pesar del tratamiento médico. En la actualidad, constituye la técnica de referencia; sin embargo, la técnica quirúrgica tiene una curva de aprendizaje importante. Los resultados publicados provenientes de centros como la Mayo Clinic⁽¹⁰⁾ reflejan que es una técnica eficaz en la reducción del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo tanto en adultos como en niños. La cirugía permite el tratamiento de otras lesiones asociadas a la MCH en el mismo acto quirúrgico con una tasa baja de complicaciones y con buenos resultados a largo plazo. La mortalidad asociada cuando se realiza una miectomía simple es 0-2,5%. La reducción del gradiente es persistente a largo plazo y la mejoría de los síntomas ocurre en el 90% de los pacientes.

La primera intervención quirúrgica para la obstrucción en la MCH fue realizada en el Reino Unido por Cleland⁽¹⁷⁾, pero los pioneros en realizar y perfeccionar la intervención quirúrgicas que se realizan actualmente fueron Morrow⁽¹⁸⁾ en el National Institutes of Health, Kirklin en la Mayo Clinic y Bigelow en el Toronto General Hospital.

La técnica ha evolucionado en las últimas cuatro décadas desde la miotomía ventricular septal, sin resección muscular, a la clásica miectomía de Morrow. En la actualidad se realiza más habitualmente una miectomía ampliada hasta unos 7 cm, comparada con la clásica de hasta unos 3 cm, combinada con reparación de la válvula mitral o del aparato subvalvular mitral.

Según Danielson, la miectomía se realiza a través de una aortotomía transversa hacia abajo, hacia la mitad del seno no coronario a una distancia aproximada de 0,5 a 1 cm del anillo aórtico. La porción clásica de la resección comienza con una incisión longitudinal a nivel medio ventricular y, dirigiendo el bisturí hacia arriba, hasta 8 a 10 mm del nadir del anillo correspondiente al seno coronario derecho. Cuando se realiza este corte, hay que tener en cuenta que las resecciones más hacia la derecha del nadir de la cúspide aórtica derecha pueden dañar el tejido de conducción y provocar bloqueo auriculoventricular completo. La resección inicial se sigue con otra incisión longitudinal un centímetro hacia la izquierda y se completa con una incisión transversal resecao aproximadamente dos tercios del espesor ventricular. Una vez realizado esto, hay que completar si es necesario resecao la porción ventricular que representa el área de fricción, así como la protuberancia septal resecao siempre hacia la izquierda. En algunos casos será también necesaria la movilización de músculos papilares y la resección extendida de la porción septal medioventricular.

Las complicaciones de este tipo de cirugía incluyen bloqueo auriculoventricular completo, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral que requiera bien reparación o recambio no planeados, comunicación intraventricular y accidente cerebrovascular. La intervención quirúrgica se debe hacer guiada por ecocardiografía transesofágica, y el operador indicará con la mayor precisión posible los parámetros incluidos en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Ecocardiografía transesofágica perioperatoria**Examen prequirúrgico debe incluir:**

- Válvula aórtica: insuficiencia, estenosis, coaptación, movilidad de las valvas semilunares
- TSVI:
 - Punto de contacto con la valva anterior de la válvula mitral, grosor del septo interventricular, presencia de cuerdas accesorias y pseudotendones
 - Doppler del tracto de salida (considerar isoprenalina si es necesario)
- Válvula mitral: movilidad de las valvas, presencia de insuficiencia mitral (IM) y dirección del *jet*
 - Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM). Doppler de la IM
- Ventrículo izquierdo: función ventricular, disposición de los músculos papilares. Distribución de la hipertrofia ventricular. Grado de rotación
- Aurícula izquierda: dilatación, presencia de trombos, visualización de la orejuela. Integridad del septo interauricular

Examen posquirúrgico:

- TSVI: presencia de gradiente o SAM
- Válvula mitral: IM, grado, necesidad de reintervención (?)
- CIV: comunicación interventricular
- Ao: válvula aórtica, competencia y movilidad

Experiencia de la Mayo Clinic⁽¹⁰⁾

En centros terciarios con experiencia, la miectomía es una cirugía asociada a una mortalidad perioperatoria baja y con resultados que perduran en el tiempo. Desde 1959 hasta el 2003, se realizaron en la Mayo Clinic unas 700 miectomías. Se han publicado los resultados de 199 pacientes con datos obtenidos de forma retrospectiva. La edad de los pacientes fue desde 2 meses hasta 80 años. La clase funcional preoperatoria fue NYHA III-IV en el 60% de los casos; 54% presentaban IM moderada a severa, y el gradiente medio fue de 85 mmHg. El 45% de los pacientes requirió procedimientos quirúrgicos adicionales, incluyendo escisión, inserciones accesorias de los músculos papilares, recambio valvular mitral y otros. El gradiente medio postoperatorio fue de 4 mmHg. Se observó insuficiencia mitral moderada postoperatoria en 16 pacientes (8%) y bloqueo completo cardíaco en dos (1%). En los pacientes (109) a los que se les practicó una miectomía simple no hubo mortalidad temprana; en el resto, se registraron 3 muertes (1,5%). El gradiente medio en el seguimiento (mediana 4 años) fue de 5 mmHg en el 68% de los pacientes, y la clase funcional fue NYHA I-II en el 81% de los pacientes.

Experiencia en niños con MCH

La miectomía es la técnica de elección en los casos resistentes al tratamiento médico. Dearani⁽¹⁰⁾ y Danielson publicaron su experiencia de 25 casos en niños con buenos resultados a largo plazo y baja tasa de complicaciones. Sin embargo, respecto a

los adultos, en este grupo la tasa de reoperación fue considerablemente más alta. El factor de riesgo asociado con la tasa de reoperación fue una edad de hasta 14 años en la primera intervención.

REPARACIÓN VALVULAR MITRAL, RECAMBIO VALVULAR MITRAL Y MIECTOMÍA

En ocasiones, asociada a la MCH hay enfermedad mitral añadida, bien de origen degenerativo o debida a rupturas de las cuerdas tendinosas. La técnica tradicional de reparación tradicional con resección cuadrangular de la valva posterior y anillo mitral se debe evitar, ya que puede ocasionar obstrucción al tracto de salida. Se prefiere la reparación siempre que sea posible, ya sea mediante la creación de nuevas cuerdas, plicación del velo anterior de la mitral, técnica del Alfieri, etc. Si la válvula mitral se tuviese que recambiar, se debe elegir una de bajo perfil y reseca la valva anterior mitral. Si hay obstrucción completa de la cavidad debido a los músculos papilares e hipertrofia masiva, el aparato valvular mitral puede requerir escisión completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott PM, McKenna WJ. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 419-23.
2. McKenna WJ, Elliott PM. Diagnostic criteria in hypertrophic cardiomyopathy: another paradigm shift. *Eur Heart J* 1998; 19: 539-40.
3. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
4. Zarco P, Alfonso F. [Myocardial diseases: lessons from the past and future prospects]. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 616-27.
5. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20: 1-8.
6. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
7. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1933-41.
8. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 470-6.
9. Yamada Y, Yaku H, Shimada Y, Kitamura N. Abnormal anterior papillary muscle causing obstruction of the left ventricular outflow tract. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2160.
10. Dearani JA, Danielson GK. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005; 86-91.
11. Shah JS, Tomé MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007.
12. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy.

- A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
13. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251-8.
 14. Duncan WJ, Tyrrell MJ, Bharadwaj BB. Disopyramide as a negative inotrope in obstructive cardiomyopathy in children. *Can J Cardiol* 1991; 7: 81-6.
 15. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998; 8: 310-9.
 16. Wheeldon NM, Pringle TH, Lipworth BJ. Obstructive left ventricular hypertrophy. Reversibility of outflow tract obstruction by drug therapy. *Q J Med* 1992; 84: 629-36.
 17. Cleland WP. The surgical management of obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1963; 4: 489-91.
 18. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998; 98: 2505-8.

Capítulo 8

Ablación septal alcohólica

M. Valdés Chavarri, J.R. Gimeno Blanes

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

INTRODUCCIÓN

El tratamiento médico se ha considerado tradicionalmente como la aproximación terapéutica inicial en pacientes sintomáticos. Con él se consigue la mejoría de la calidad de vida y el control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes⁽¹⁾. Cuando el tratamiento médico es insuficiente para controlar los síntomas, se han utilizado distintos tratamientos no farmacológicos. Estos tratamientos van en su mayoría dirigidos a la reducción del gradiente (**Figura 1**).

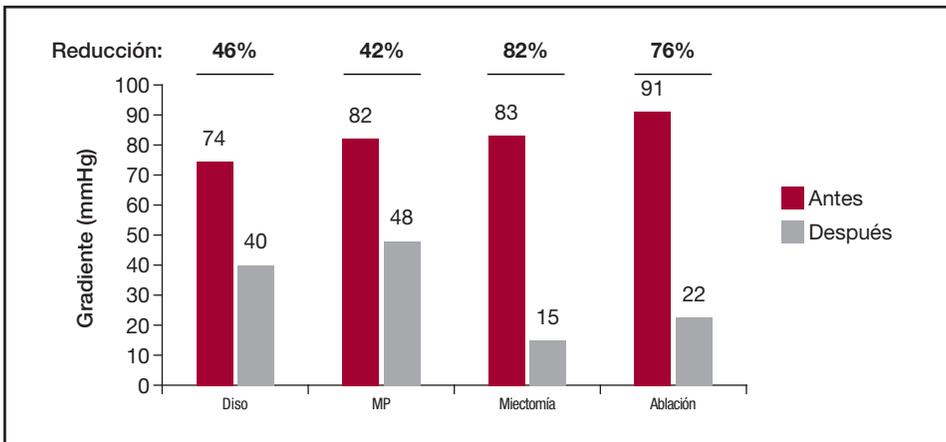


Figura 1. Efecto del tratamiento sobre el gradiente.

La miectomía quirúrgica ha sido comentada extensamente en el capítulo anterior. A continuación hablaremos sobre las indicaciones, el procedimiento, los resultados y las complicaciones de la técnica de la ablación septal alcohólica (ASA).

Se han ensayado diferentes métodos percutáneos con objeto de producir una necrosis septal que simule la miectomía quirúrgica. Estos métodos van desde la oclusión de la primera septal por medio de endoprótesis cubiertas implantadas en la descendente anterior proximal⁽²⁾, pasando por la embolización de la rama septal con espirales (*coils*) o microesferas, hasta la ablación del miocardio septal por radiofrecuencia. La limitación más importante de estas técnicas es que la oclusión de la rama septal sin administración de alcohol produce una escara de tamaño insuficiente y de límites muy irregulares y con frecuencia se generan colaterales que revascularizan la zona de interés⁽²⁾. A pesar de que estos métodos se continúan realizando en algunos centros, la ASA guiada por ecocardiografía con contraste se ha convertido en la técnica de elección.

Desde su primera descripción por Sigwart⁽³⁾ en 1995, se han producido modificaciones importantes en la técnica de la ASA que la han convertido en un procedimiento eficaz y seguro con una baja tasa de complicaciones. La introducción de la ecocardiografía con contraste ha permitido identificar correctamente la rama septal que irriga la zona del tabique donde se produce la obstrucción y se han reducido las complicaciones relacionadas con la administración del alcohol en septales con recorridos anómalos^(4,5). En más del 25% de los casos la ecocardiografía con contraste implica un cambio en la estrategia, si se compara con la ASA guiada exclusivamente por control hemodinámico. Finalmente, la implantación del marcapasos temporal de forma rutinario y la reducción de la cantidad de alcohol administrado han supuesto un drástico descenso en el porcentaje de bloqueo auriculoventricular (BAV) de alto grado.

INDICACIONES DE LA ABLACIÓN SEPTAL

En aquellos pacientes con síntomas limitantes (NYHA III-IV, síncope relacionado con esfuerzo) y gradiente basal superior a 50 mmHg, o superior a 100 mmHg tras provocación, se debe considerar la miectomía o la ASA. Básicamente las indicaciones son las mismas para una u otra técnica, excepto en el caso de patología valvular u otra patología cardíaca asociada que aconseje cirugía^(1,5-7). Actualmente no se recomienda ablación ni miectomía en pacientes asintomáticos o con síntomas leves independientemente de la severidad de la obstrucción. Esta indicación puede cambiar en el futuro en el caso de que se demuestre que el tratamiento de la obstrucción severa en sí mismo modifica el perfil de riesgo y mejora el pronóstico de los pacientes⁽⁸⁾.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

En cerca del 50% de los pacientes aparece BAV durante o a las pocas horas de la ASA, aunque sólo el 5% precisarán la implantación de un marcapasos definitivo. La alteración de la conducción más frecuente (>60%) es la aparición de bloqueo de rama derecha (BRD), que suele ser persistente⁽⁹⁾. Este procedimiento no debe realizarse en pacientes que presenten bloqueo de rama izquierda (BRI): en estos casos se recomienda la implantación de un marcapasos definitivo bicameral previo al procedimiento. Exis-

te un riesgo muy elevado de BAV completo durante la ASA en pacientes con BRI. Se han identificado algunos marcadores de aparición de BAV durante la técnica⁽¹⁰⁾.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El abordaje preferido es el femoral. Se colocan tres introductores (dos arteriales: 7F y 6F; y uno venoso: 6F). Se progresa un catéter de tipo latiguillo (*pigtail*), preferiblemente un 5,2F con 4 orificios en el extremo (Cordis), en el ventrículo izquierdo. Se realiza ventriculografía de control



Figura 2. Ventriculografía característica con imagen en "reloj de arena".

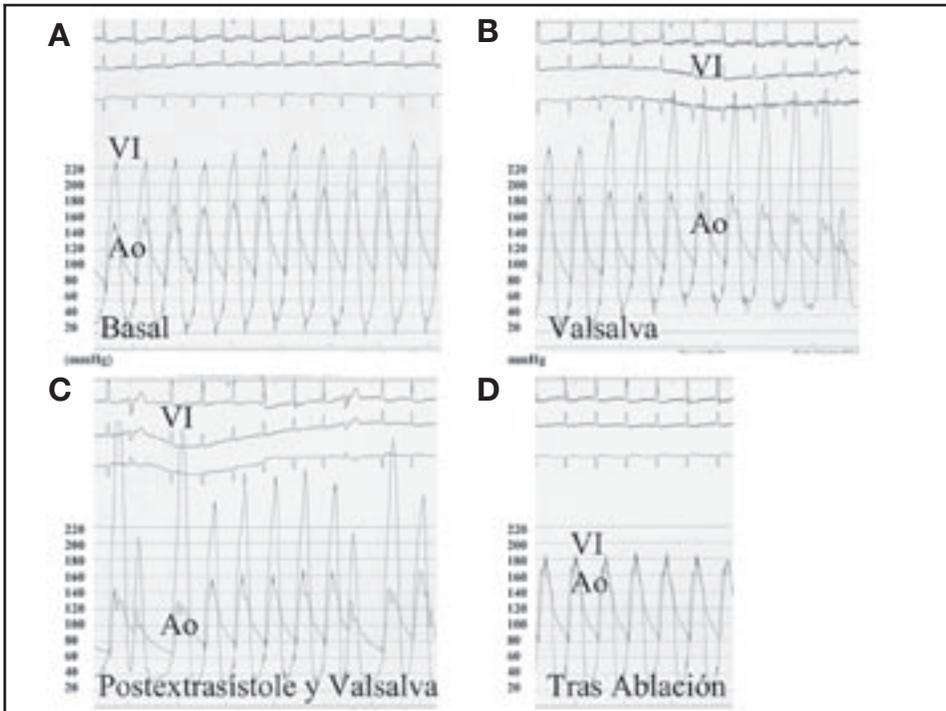


Figura 3. Registros de presión simultánea en ventrículo izquierdo (VI) y aorta ascendente (Ao). **A:** Basal. **B:** Durante maniobra de Valsalva. **C:** Magnificación de gradiente tras extrasístole durante el Valsalva. **D:** Efecto final deseado tras la ablación alcohólica.

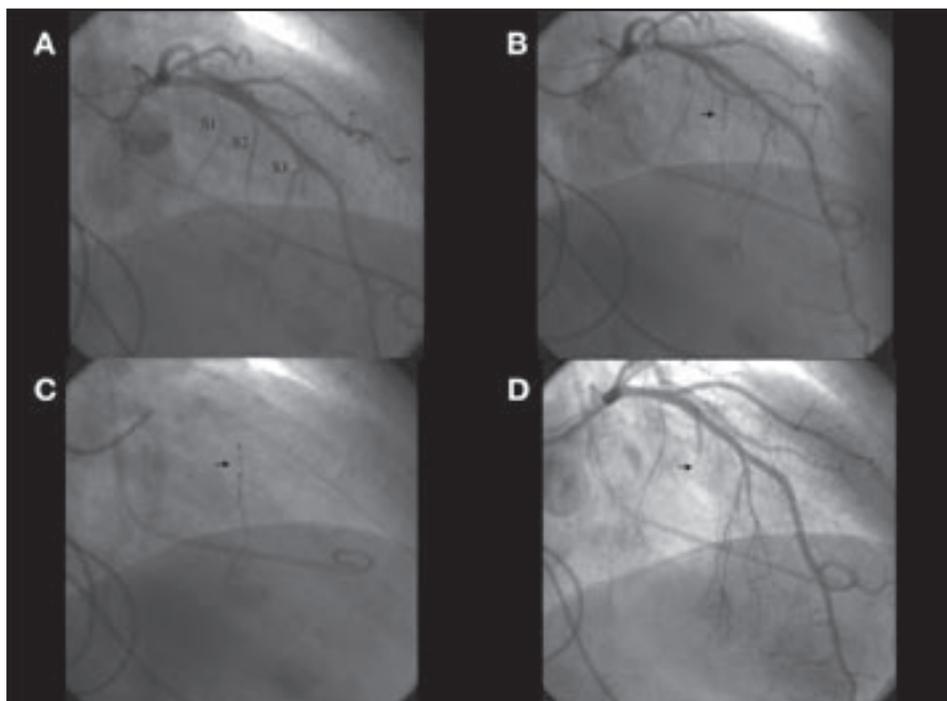


Figura 4. **A:** Coronaria izquierda, se identifican tres ramas septales. **B:** Segunda septal con guía intracoronaria y balón coaxial. **C:** Balón hinchado en segunda septal con la rama contrastada tras inyección de contraste yodado por la luz del balón. **D:** Amputación de la segunda rama septal. Resultado final.

(Figura 2). Se progresa catéter guía para coronaria izquierda, preferiblemente 7F. Se registran medidas de presión ventricular y aórtica simultáneas basales, tras extrasístole y durante el Valsalva (Figura 3). El paciente debe estar monitorizado con registro de presión en ventrículo izquierdo y aorta, y ECG continuo durante todo el procedimiento. Se identifican las proyecciones donde se visualicen las septales con mayor nitidez (habitualmente, craneal o craneal con OAD). Se coloca un cable de marcapasos en el ventrículo derecho (4F o 6F) y se comprueba su correcto funcionamiento.

Se administran de 7.000 a 10.000 unidades de heparina sódica y se progresa una guía intracoronaria con la punta moldeada con una curva pronunciada larga inicialmente en la primera septal. La elección de balón es una parte importante del procedimiento. Se recomiendan balones coaxiales cortos de diámetro superior al calibre de la arteria (aprox., 0,5 mm superior). Existe un balón diseñado específicamente para esta técnica *Coaxial Concerto* (Occam) que tiene una sola marca radioopaca en el borde proximal del balón que permite comprobar que éste se halla completamente dentro de la septal. Pueden emplearse con éxito balones coaxiales de otros laboratorios (tamaños habituales: 1,5 × 10 mm; 2,0 × 10 mm; 2,5 × 10 mm). Se comprueba con inyecciones de contraste la posición del balón en relación con la DA y septal. Seguidamente se hincha el balón a baja presión (6 atm). Tras comprobar de nuevo la posición, se retira la guía intracoronaria (Figura 4A y 4B).



Figura 5. Ecocardiografía con contraste que muestra realce en septo basal. **A:** Eje paraesternal largo. **B:** Eje corto a nivel de la válvula mitral. **C:** Plano apical de cuatro cámaras.

Se inyecta 1 mL de contraste angiográfico por el catéter balón para estar seguro de la posición y que no refluye contraste a la DA (**Figura 4C**). Suelen emplearse jeringuillas de las llamadas *de insulina* de 1 mL para las inyecciones a través de la luz del catéter balón. Además se realiza un control angiográfico en la DA por el catéter guía para asegurarnos que no hay ningún problema.

Control ecocardiográfico

Antes de la inyección de contraste es preciso recoger imágenes del septo en diferentes proyecciones (longitudinal, eje corto, apical 2C y 4C y subdiafragmático) identificando la zona de contacto de válvula mitral donde se produce el SAM. Es importante grabar imágenes que puedan ser sospechosas o confusas posteriormente, como calcificaciones o imágenes de catéteres o cable de marcapasos⁽¹¹⁾, además de localizar los músculos papilares derechos e izquierdos, la pared lateral de ventrículo izquierdo y la pared libre de ventrículo derecho.

Una vez realizado un estudio ecocardiográfico completo, se repite el protocolo tras la administración de contraste ecocardiográfico a través del catéter balón (**Figura 5**). El contraste ecocardiográfico más utilizado y recomendado por los expertos en la técnica es Levovist®. Se administra 1 mL de contraste en la septal mientras se visualiza con Eco la zona resaltada. Puede repetirse la inyección en caso de imágenes dudosas. En caso de que el contraste no realce la zona deseada, puede repetirse el procedimiento con otras ramas septales.

Administración del alcohol

Una vez que se está completamente seguro de que no se contrastan zonas diferentes al septo basal, se procederá a la inyección de alcohol etílico (96%, 99% o absoluto). Es importante no desinflar el balón entre el control ecocardiográfico y la inyección de alcohol. Confirmar angiográficamente que el balón no se ha desplazado (**Figura 4C**). Preparar dos jeringas de 1 mL con alcohol. Antes de inyectar el alcohol, administrar 5 mg de morfina por la vía periférica. Inyectar lentamente 1 mL de alcohol (aprox., en 1 minuto). Es aconsejable realizar ecocardiografía durante la inyección de alcohol; éste se visualiza en blanco, similar contraste. En caso de que aparezca BAV completo o el alcohol se distribuya en una zona diferente a la región de interés, debe interrumpirse su administración. En cualquier caso no debe desinflarse el balón hasta pasados 10 minutos del final de la administración del alcohol. Si no aparece BAV se inyecta

entre 0,5 mL a 1 mL más, dependiendo del grosor del septo y de la respuesta del gradiente. La dosis habitual de alcohol es de 2 mL. Como guía, la dosis necesaria es de 1 mL por cada 10 mm de espesor del septo.

Durante la espera tras la inyección del alcohol pueden recogerse de nuevo las tomas ecocardiográficas. Confirmamos de nuevo que el alcohol contrasta la zona deseada. Una vez cumplidos los 10 minutos, se desinfla el balón y, manteniendo presión negativa en ambas luces (luz del balón y luz interna), se retira. No se aconseja realizar ningún purgado del balón ni progresar la guía intracoronaria. Una vez retirado el balón, se realiza una comprobación angiográfica de la oclusión de la rama septal y la ausencia de complicaciones en la DA.

En caso de aparecer BAV completo, tanto durante el procedimiento como en las horas o días posteriores, se aconseja tratamiento con corticoides (Solu-Moderin® 250 mg i.v. en bolo y, posteriormente, 100 mg i.v. cada 12 horas durante tres días). Es aconsejable realizar profilaxis antibiótica y mantener el tratamiento hasta que se hayan retirado los introductores y el cable del marcapasos.

Fin del procedimiento y cuidados en la unidad coronaria

Se pueden retirar los introductores arteriales por medio de algún dispositivo de cierre de tipo Angio-Seal™ o Perclose®. El marcapasos temporal debe mantenerse durante 24 o 48 horas. Se recomienda anticoagulación completa con heparina por el introductor venoso donde está implantado el cable de marcapasos, especialmente si fuera preciso el marcapasos durante más de 24 horas. Es importante recordar que más del 50% desarrollan BAV completo durante el ingreso aunque sólo un 5% precisarán marcapasos definitivo. El BAV puede aparecer en cualquier momento durante la primera semana del procedimiento, aunque es mucho más frecuente durante las primeras 48 horas.

Los cuidados en la unidad coronaria son similares a los del paciente con infarto de miocardio. El pico de CK es variable, habitualmente en torno a 600 u 800 UI/L. El QRS suele ensancharse durante el ingreso y acortarse parcialmente durante el seguimiento⁽⁹⁾. El intervalo QT puede alargarse, aunque debe mantenerse dentro de límites normales; se normaliza habitualmente en el seguimiento. Es conveniente reiniciar los betabloqueantes unas horas antes de retirar el marcapasos, habitualmente 12-24 horas tras el procedimiento.

Si no hay complicaciones, el paciente puede ser trasladado a la sala de cardiología a las 48 horas. El paciente permanecerá monitorizado con telemetría. Debe disponerse de un desfibrilador, con posibilidad para estimulación percutánea, en la sala de cardiología por si fuera necesario. En casos de particular alto riesgo de BAV puede retirarse el acceso venoso femoral y dejar una vía yugular durante unos días. El paciente puede de esta manera iniciar deambulación y tendrá un acceso venoso central en caso de necesidad de marcapasos.

Se realiza una ecocardiografía de control antes del alta, en la que no se suele observar ninguna disminución del gradiente o disminuciones muy leves. En ocasiones se observan imágenes blanquecinas en la zona infartada. Puede realizarse una prueba de esfuerzo, no superior a submáxima previa, al alta para valorar la capacidad funcional y descartar arritmias y bloqueos.

Seguimiento

Habitualmente se realiza un control mensual, semestral y, posteriormente, anual. Es importante recordar que el resultado final sólo se alcanza transcurridos 3-4 meses, y en ocasiones no se observa el beneficio hasta pasado un año. El proceso de remodelado es lento. Al año de la intervención el grosor septal se reduce unos 5 mm, el gradiente se reduce de forma importante en un 80% de los pacientes y la capacidad funcional, determinada por el consumo máximo de oxígeno, se incrementa en un 20% de promedio^(4,12-14). También pueden observarse pequeños cambios en el diámetro auricular izquierdo (reducción media de 3-4 mm).

En ocasiones es posible repetir el procedimiento ampliándolo a otras ramas septales si el resultado no es óptimo y existen ramas susceptibles.

Las complicaciones graves son inferiores al 1%. Los resultados de esta técnica son muy dependientes de la experiencia del centro. En este sentido la persona de referencia internacional es el Dr. Hubert Seggewiss (Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt, Alemania). El Dr. Seggewiss ha sido un gran promotor del control ecocardiográfico en la ASA y cuenta con más de 1.000 intervenciones realizadas en los últimos diez años.

La ASA es un procedimiento relativamente novedoso: el primer caso fue comunicado en 1995, por lo que no se dispone de resultados de supervivencia a largo plazo^(3-5,12). No obstante, los resultados en este sentido son prometedores (**Figuras 1 y 6**). Se ha observado una reducción en el porcentaje de pacientes con respuesta tensional anormal durante el ejercicio y disminución del síncope sin aumentar el porcentaje de taquicardia ventricular no sostenida⁽¹²⁾. Se asocia a un incremento en la capacidad funcional y mejora del perfil de riesgo de muerte súbita. Por tanto, la ASA se presenta como una opción terapéutica segura y eficaz en la reducción de síntomas en pacientes obstructivos.

PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA

La identificación de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) y alto riesgo de muerte súbita continúa siendo un reto clínico. Como se ha comentado con anterioridad (**Capítulos 5 y 6**), se han identificado diferentes marcadores clínicos que se asocian a la aparición de muerte súbita. El valor predictivo positivo de cada uno

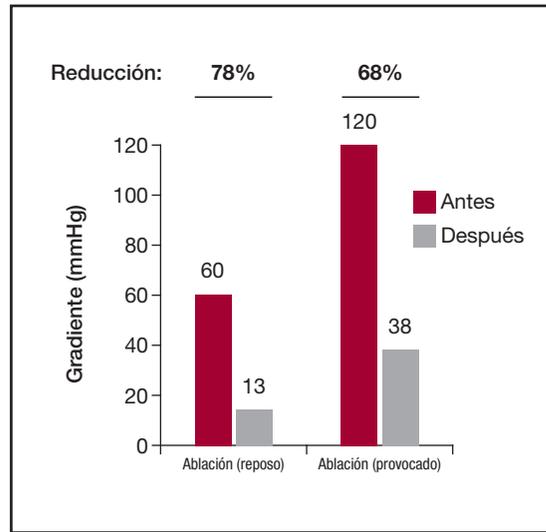


Figura 6. Efecto del tratamiento sobre el gradiente ($n = 337$).

de estos factores es bajo, por lo que se ha establecido una puntuación de riesgo (0-6). Esta puntuación se encuentra matizada por la edad del paciente, por lo que, a igual número de predictores, el riesgo es mayor en los jóvenes. Los pacientes con obstrucción presentan una peor clase funcional, suelen ser más sintomáticos, desarrollan con más frecuencia insuficiencia cardíaca y también tienen un riesgo aumentado de muerte súbita^(8,15). Se ha visto que el riesgo de muerte súbita es mayor en los pacientes con gradientes más severos⁽⁸⁾. La presencia de obstrucción de forma aislada no debe implicar la necesidad de implantación de un DAI.

Todavía no existe evidencia científica de que la desaparición de la obstrucción tras una miectomía o la ASA lleve aparejada una disminución del riesgo, aunque sí que hay series numerosas de pacientes quirúrgicos en las que el pronóstico es bueno y la tasa de muerte súbita es muy baja y similar a los grupos de MCH de bajo riesgo (uno o ningún factor de riesgo). Como se ha comentado, por el momento las guías no recomiendan miectomía o ablación en pacientes con gradiente que estén asintomáticos u oligosintomáticos.

LA ABLACIÓN SEPTAL ALCOHÓLICA FRENTE A LA MIECTOMÍA Y EL MARCAPASOS EN NUESTRO MEDIO

La elección del mejor tratamiento para nuestro paciente con obstrucción en mala clase funcional va a depender de algunas características clínicas y ecocardiográficas, de la edad, y de la disponibilidad y experiencia en las diferentes opciones terapéuticas.

La miectomía es probablemente la mejor opción para pacientes jóvenes (<40 años) con grados de hipertrofia severa (>25mm), o cuando se asocian anomalías valvulares. Hay unos pocos centros que realizan más de 50-100 miectomías al año con resultados sorprendentemente buenos (90-100% de supresión del gradiente) y tasas de mortalidad muy bajas (<1%), como algunos centros en Estados Unidos y en Canadá^(7,9,16). En nuestro país la experiencia tanto para la miectomía como para la ASA se encuentra repartida en unos cuantos centros que realizan un número reducido de casos al año.

La ASA parece ser más eficaz en pacientes de mayor edad (>50-60 años) o con grados menores de hipertrofia (15-25 mm), y es una buena opción en pacientes con comorbilidad en los que los riesgos asociados a la cirugía son elevados. La mujeres mayores presentan habitualmente gradientes más severos que los varones y suelen mostrar buena respuesta a la ASA si la hipertrofia no es muy severa.

El marcapasos puede ser una opción puente en pacientes con BRI en los que se plantease ASA, o con BRD en los que se vaya a indicar una miectomía⁽⁹⁾. En ocasiones el marcapasos permite además intensificar el tratamiento médico y puede observarse la respuesta durante unos meses y, en caso de que no haya mejoría, plantear entonces la miectomía o la ASA. No hay evidencia para recomendar la implantación de un marcapasos como primera opción en pacientes jóvenes fuera de estas consideraciones. Es difícil predecir qué pacientes se benefician de la estimulación con marcapasos bicameral (DDD), pero parece claro que los pacientes mayores de 65 años tienen más posibilidades de éxito⁽¹⁷⁾.

Otro subgrupo de pacientes en los que puede ensayarse el efecto de la estimulación DDD son los pacientes de alto riesgo en los que se indica un DAI. La estimulación

permitiría intensificar el tratamiento médico –por ejemplo, aumentar la dosis del betabloqueante y añadir disopiramida– y, en caso de que no se observara una buena respuesta, valorar entonces la miectomía o la ASA.

La obstrucción medioventricular es menos frecuente y suele ser mejor tolerada que la originada en el tracto de salida. La decisión de la opción terapéutica puede ser difícil en estos casos y los resultados esperables son peores. La ASA puede ser una opción en centros con experiencia cuando el grosor no es severo, aunque quizá la cirugía ofrezca mejores resultados en centros con una buena casuística.

Por todo lo expuesto, se entiende que las tres opciones terapéuticas son complementarias y no excluyentes, y la estrategia depende de la edad y de ciertas características clínicas, electro y ecocardiográficas. Afortunadamente, sólo un 10% de los pacientes con MCH precisarán alguno de estos tratamientos invasivos, por lo que sería deseable promover el desarrollo de centros de excelencia en estas técnicas de uso limitado en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
2. Fifer MA, Yoerger DM, Picard MH, Vlahkes GJ, Palacios IF. Covered stent septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial success but ultimate failure resulting from collateral formation. *Circulation* 2003; 107: 3248-9.
3. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
4. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, Horstkotte D. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 347-55.
5. Seggewiss H, Rigopoulos A. Ablación septal en la miocardiopatía hipertrófica: situación actual. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(12): 1153-9.
6. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975; 52: 88-102.
7. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards Anthony, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: 2033-41.
8. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1933-41.
9. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Asher CR, Popovic ZB, Greenberg NL, Agler DA, Drinko JK, Smedira NG, Tuzcu EM, Lytle BW, Thomas JD. Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93 (2): 171-5.

10. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (2): 296-300.
11. Alfonso F, Isla LP, Seggewiss H. Contrast echocardiography during alcohol septal ablation: friend or foe? *Heart* 2005; 91 (2): e18.
12. Seggewiss H, Faber L, Ziemssen P, Gleichmann U. One-year follow-up after echocardiographically-guided percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 424-30.
13. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, Murday A, Brecker SJ, Hamid MS, Sachdev B, Thaman R, McKenna WJ. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1617-24.
14. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, Ommen SR, Gersh BJ, Tajik AJ, Rihal CS, Schaff HV, Maron BJ. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (3): 350-7.
15. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
16. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 470-6.
17. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.

Tratamiento con estimulación auriculoventricular

J.C. Tascón Pérez^(a), I. Gómez Blázquez^(a), R. Coma Samartin^(b),
J.J. Parra Fuertes^(a), J. García Tejada^(a),
F. Hernández Hernández^(a), A. Albarrán González-Trevilla^(a),
M.^aT. Velazquez Martín^(a), J. Andréu Dussac^(a), J. Rodríguez García^(b)

^(a) Servicio de Cardiología; ^(b) Unidad Coronaria.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica asimétrica (MHA), descrita por Teare en 1958⁽¹⁾, se caracteriza por la presencia de hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo, con predominio a nivel septal y cara anterolateral del mismo, en ausencia de causa orgánica conocida. En muchos casos está ligada a transmisión genética con afectación de más de 11 cromosomas con diferentes mutaciones en los mismos. Los más frecuentes y presentes la mayoría de los casos son los que afectan a la génesis de la betamiosina, troponina T y de la proteína C fijadora de miosina⁽²⁻⁸⁾, pero en otros muchos casos su etiología aún es desconocida.

La MHA puede cursar con o sin obstrucción, siendo más frecuente su presentación no obstructiva, pero aproximadamente un 30% de los pacientes cursan con obstrucción dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)⁽⁹⁻¹³⁾ (**Figura 1**).

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) se manifiesta clínicamente con disnea, angina, síncope, presíncope y muerte súbita, con una mortalidad anual en las grandes series de pacientes sintomáticos del 2 al 4%. La sintomatología de estos pacientes se debe a disfunción diastólica, incremento de la poscarga secundario a la obstrucción subaórtica, insuficiencia mitral y presencia de isquemia miocárdica. Las arritmias supraventriculares, ventriculares o bloqueos auriculoventriculares son igualmente responsables de la aparición de síntomas y causan el 50% de la mortalidad en esta patología⁽⁹⁻¹⁶⁾.

La evolución de la enfermedad lleva a deterioro de la función diastólica y, en un 10% de los casos, a deterioro de la función sistólica. Se ha relacionado la presencia



Figura 1. Registro de presiones en retirada de ventrículo izquierdo a aorta. Obstrucción dinámica subaórtica. Ao: presión de aorta; B: potenciación post-extrasistólica; E: escala; EV: extrasístole ventricular; VI: presión de ventrículo izquierdo. Flechas: morfología presión aórtica en “dedo de guante”.

esta patología se ha basado en el uso de betabloqueantes, bloqueantes del calcio, disipiramida y amiodarona, por su efecto antiarrítmico e inótrofo negativo, que han conseguido controlar los síntomas en la mayoría de los pacientes; pero, aun así, de un 5 a un 10% persisten en clase funcional III-IV de la NYHA^(12,16,23-30).

En los pacientes sin respuesta al tratamiento médico, se ha recurrido al tratamiento quirúrgico, efectuándose miectomía septal o reemplazo valvular mitral. La cirugía consigue excelentes resultados en la mayoría de los pacientes. Su morbimortalidad ha disminuido considerablemente en los últimos años, pero persiste elevada en pacientes de más de 65 años y con patología coronaria asociada⁽³¹⁻³⁵⁾.

A partir de 1990, y como alternativa al tratamiento quirúrgico, se utiliza la estimulación secuencial auriculoventricular (A-V) y la necrosis septal con alcohol⁽³⁶⁻⁴⁹⁾.

Últimamente, Ommen *et al.*⁽⁵⁰⁾, en un trabajo retrospectivo con una duración de más de veinte años, demuestran que la miomectomía quirúrgica disminuye la mortalidad en el seguimiento a largo plazo. La estimulación auriculoventricular y la necrosis septal aún no han demostrado este beneficio.

En las últimas décadas, y en pacientes con episodios de muerte súbita, síncope y arritmias ventriculares demostradas, se está utilizando con éxito el desfibrilador implantable con capacidad de estimular en modo DDD⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA Y ESTIMULACIÓN SECUENCIAL

El hecho de que el bloqueo completo de rama izquierda produzca acinesia o discinesia del septo interventricular hizo pensar que la estrategia de provocarlo de forma artificial podría –al incrementar el tracto de salida del ventrículo izquierdo– ser beneficiosa en el tratamiento de la MHO.

y magnitud del gradiente subaórtico con las manifestaciones clínicas y mortalidad⁽⁹⁻¹⁷⁾.

Fuera del ámbito hospitalario, se han descrito series más amplias que, abarcando a pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, han demostrado una mortalidad considerablemente menor⁽¹⁸⁻²²⁾.

El tratamiento de la MHO se ha dirigido fundamentalmente a disminuir la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, mejorar la función diastólica y el control de las arritmias supraventriculares y ventriculares.

El tratamiento médico de

Desde que, en 1975, Hassenstein *et al.*⁽⁵⁶⁾ comunican los resultados clínicos obtenidos con estimulación auriculoventricular en cuatro pacientes en ritmo sinusal y, en 1978, Duport *et al.*⁽⁵⁷⁾ en un paciente en fibrilación auricular con estimulación en modo VVI, el interés por este tipo de tratamiento en la MHO ha sido creciente y convertido.

Los trabajos de McDonald *et al.* y Fananapazir *et al.*^(36,37,39) demostraron que la estimulación secuencial en la MHO disminuye el gradiente, la presión telediastólica del VI, mejora la clase funcional e incrementa la capacidad de esfuerzo.

Los resultados obtenidos en fase aguda se mantenían en el seguimiento realizado con eco-Doppler y ECG de esfuerzo y persistían durante un tiempo a pesar de suspender la estimulación A-V⁽³⁹⁾.

Estos resultados, confirmados por trabajos posteriores^(38,40,58-64), generalizaron el uso de la estimulación A-V en la miocardiopatía hipertrófica en ritmo sinusal y la estimulación VVI en casos de fibrilación auricular. Ninguno de estos estudios era aleatorizado y existían entre ellos diferencias significativas en los criterios de inclusión, selección de pacientes y método de estimulación. Estas diferencias, en ocasiones sustanciales, originaron que los resultados de la estimulación secuencial no fueran equiparables en los diferentes estudios. Así, mientras la mayoría demostraba en la fase aguda disminución del gradiente, de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (VI), la insuficiencia mitral y las presiones del circuito derecho sin deterioro del gasto cardíaco, en otros se demostraba disminución ligera del gradiente e incremento de las presiones de llenado del VI. Estas importantes diferencias en los resultados se deben fundamentalmente a la selección de los pacientes, así como el intervalo elegido para la estimulación auriculoventricular. La consideración de que el intervalo óptimo es aquel capaz de producir mayor bloqueo de rama izquierda, puede llevar a la utilización de intervalos A-V inferiores a 90 ms. Los intervalos muy cortos, que tienen la ventaja de producir un mayor grado de bloqueo de rama izquierda, interfieren con el llenado ventricular y el vaciado de la aurícula izquierda. El resultado es un incremento en las presiones de aurícula izquierda y disminución del gasto cardíaco, sin conseguir el objetivo fundamental de disminuir significativamente el gradiente subaórtico.

Ésta puede ser la causa de la disparidad existente en los resultados obtenidos con la estimulación secuencial en la MHO sobre las presiones del circuito derecho y función diastólica del VI. Nishiumura *et al.* y Betocchi *et al.*^(65,66), utilizando intervalos de estimulación A-V cortos, encuentran disminuciones discretas en el gradiente subaórtico, incremento de las presiones en aurícula izquierda y circuito derecho, con deterioro de la función diastólica y disminución del gasto cardíaco, a diferencia de los resultados obtenidos por otros autores utilizando intervalos A-V más largos^(38,40,58-64).

El hecho de que el 10-15% de los pacientes no respondieran a la estimulación A-V en fase aguda⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ originó la controversia de si se debería realizar o no estudio hemodinámico con estimulación secuencial antes de la implantación de un marcapasos definitivo, con objeto de descartar a los pacientes sin respuesta a la estimulación y a aquellos en que podría ser perjudicial. Se ha demostrado que los resultados agudos no se correlacionan con el resultado obtenido después de unos meses de estimulación secuencial, por lo cual la estimulación en fase aguda fue perdiendo interés. Actualmente en la mayoría de los casos no se realiza estudio hemodinámico previo a la implantación del marcapasos definitivo, salvo con objeto de descartar patologías

coronarias asociadas. En nuestra experiencia, el intervalo A-V con mejor respuesta está en torno a los 120 ms. Posteriormente se ajusta éste, dependiendo del resultado obtenido, de forma no invasiva con eco-Doppler⁽⁶⁷⁻⁷⁷⁾.

A finales de los noventa, y con objeto de valorar la efectividad real de la estimulación secuencial en la MHO, se realizaron estudios multicéntricos, aleatorizados y con medición objetiva de la clase funcional por medio de las pruebas de esfuerzo con consumo de O₂⁽⁷⁸⁻⁸²⁾. Los resultados de estos estudios son equiparables. No se consiguió demostrar que la estimulación secuencial fuese eficaz en la mayoría de los pacientes, salvo en un importante subgrupo con unas características determinadas. En aquellos con peor clase funcional, con afectación más severa y con edad más avanzada, la estimulación secuencial se mostraba eficaz, mejorando la clase funcional, disminuyendo de forma significativa el gradiente e incrementando su capacidad de esfuerzo. Estos últimos resultados han disminuido el entusiasmo inicial por esta modalidad de tratamiento, concretándose en pacientes de más de 60 años y en peor clase funcional, que tienen mayor morbilidad quirúrgica y en pacientes con contraindicación a la cirugía o necrosis septal con alcohol.

Se ha comentado el posible efecto placebo del marcapasos definitivo⁽⁸³⁻⁸⁵⁾. Como en todo tipo de intervención, el efecto placebo no se puede descartar totalmente, pero en nuestra experiencia la mejoría en la sintomatología guarda estrecha relación con los resultados obtenidos en cada paciente, objetivados tanto en el laboratorio de hemodinámica en la fase aguda como por eco-Doppler en el seguimiento^(63,64). La mejoría clínica obtenida está relacionada fundamentalmente con la reducción del gradiente subaórtico, de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la insuficiencia mitral.

Dado que la estimulación secuencial ha demostrado su eficacia en pacientes seleccionados, últimamente se intenta optimizar la eficacia de la estimulación secuencial con

revisiones periódicas y ajustes en el intervalo de estimulación A-V. Debido a la edad de los pacientes en los cuales se utiliza este tipo de intervención, no es infrecuente que en el seguimiento existan cambios significativos en la conducción auriculoventricular basal, y en consecuencia se debe ajustar el intervalo de estimulación de manera individualizada. Con esta metodología, Topilski *et al.* consiguen excelentes resultados⁽⁷⁷⁾.

Tabla 1. Resultados hemodinámicos obtenidos con estimulación auriculoventricular

Disminuye	↓ Gradiente subaórtico
	↓ Presión telediastólica del VI
	↓ Presión sistólica del VI
	↓ Contractilidad del VI
	↓ Contribución auricular al llenado total del VI
	↓ Insuficiencia mitral
	↓ Presión capilar pulmonar
	↓ Presión arterial pulmonar
	↓ Presión telediastólica del VD
Aumenta	↑ Gasto cardíaco
	↑ Presión aórtica
	↑ Llenado rápido inicial de VI

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

RESULTADOS HEMODINÁMICOS

Los resultados hemodinámicos y angiográficos obte-

Tabla 2. Resultados angiográficos*

	Medida	Basal	EST A-V	p
Insuficiencia mitral	Grado 0-3	1,53 ± 1,2	0,78 ± 1	0,001
Volumen telediastólico de VI	cm ³	136 ± 34	132 ± 33	N,S,
Volumen telesistólico de VI	cm ³	27 ± 8	36 ± 10	0,001
Volumen de eyección	cm ³	109 ± 33	95 ± 27	0,001
Fracción de eyección	%	79 ± 6	71 ± 6	0,001
Eyección inicial (30% sístole)	%	49 ± 13	34 ± 14	0,001
Llenado inicial (30% diástole)	%	39 ± 11	52 ± 10	0,001
Llenado final (50% diástole)	%	36 ± 10	24 ± 10	0,001
Volumen de eyección/segundo	cm ³ /s	272 ± 99	258 ± 73	NS

*34 pacientes consecutivos. EST A-V: estimulación auriculoventricular; NS: no significativo.

nidos con la estimulación A-V en nuestra serie se muestran en las **Tablas 1 y 2**. La mayoría de los pacientes con MHO responden a la estimulación A-V con reducción significativa del gradiente subaórtico, incremento de la presión aórtica y disminución de la presión sistólica y telediastólica del ventrículo izquierdo sin cambios en el gasto cardíaco (**Figuras 2-3**). No es infrecuente obtener en fase aguda una reducción moderada del gradiente, acompañada de normalización de la presión telediastólica del VI así como incremento en la presión aórtica (**Figura 4**). También se ha objetivado disminución significativa de la insuficiencia mitral con total desaparición de la misma en algunos casos (**Figura 5**).

En nuestra experiencia estimamos que se debe considerar como intervalo de estimulación óptimo el intervalo más largo que disminuya en mayor cuantía el gradiente subaórtico. Utilizando el intervalo eficaz más largo, que tiene la ventaja de no interferir con el vaciado auricular izquierdo, hemos objetivado que también existe efecto sobre la función diastólica, con mejoría del llenado rápido inicial y disminución de la contribución de la aurícula al llenado total del VI^(38,61,63,64) (**Tablas 1 y 2**). Estos resultados son equiparables a los previamente descritos por McDonnad *et al.*, Jeanrenaud *et al.* y Fananapazir *et al.*^(36,37,39,40).

Por otra parte, la estimulación secuencial disminuye la

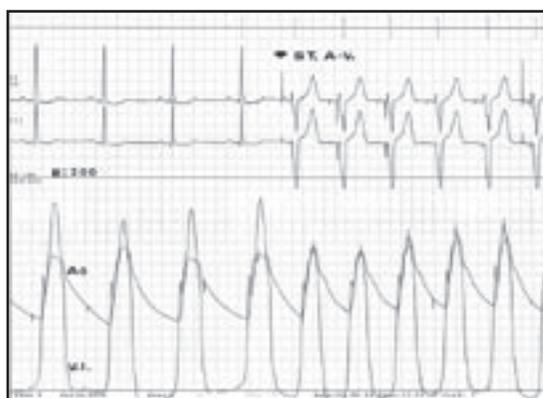


Figura 2. Desaparición del gradiente subaórtico con la estimulación. Ao: presión aórtica; ST A-V: inicio de la estimulación; E: escala; VI: presión de ventrículo izquierdo.

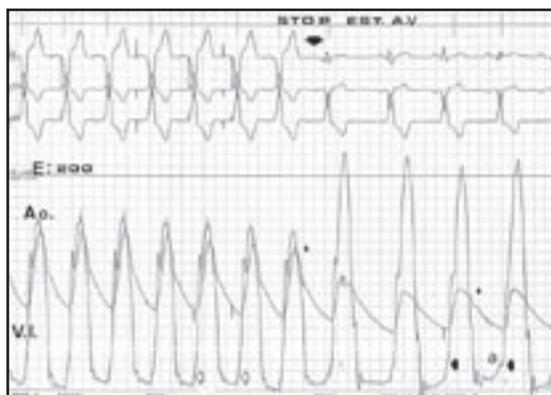


Figura 3. Reparición del gradiente e incremento de la presión telediastólica de VI al interrumpir la estimulación secuencial. Ao: aorta; E: escala; 'STOP EST. A.V.': cese de la estimulación; VI: ventrículo izquierdo. Flechas blancas: Presión telediastólica de VI con estimulación. Flechas negras: presión telediastólica sin estimulación.

estudio hemodinámico, antes del implante de un MP definitivo, por el posible efecto paradójico de la misma. No obstante, y dado que este comportamiento es excepcional, se ha abandonado el estudio invasivo previo a la estimulación definitiva.

Hemos realizado control hemodinámico tardío en 5 pacientes de nuestra serie (intervalo de 6 a 24 meses), bien por enfermedad coronaria asociada tratada percutáneamente con ACTP y endoprótesis (3 pacientes), bien por persistir con clínica a pesar de controles ecocardiográficos sin gradiente ni insuficiencia mitral significativa (2 pacientes). En todos ellos hemos objetivado que los resultados obtenidos en fase aguda, con la práctica desaparición del gradiente y disminución de las presiones de VI y circuito derecho, se mantenían en el seguimiento (Figura 8).

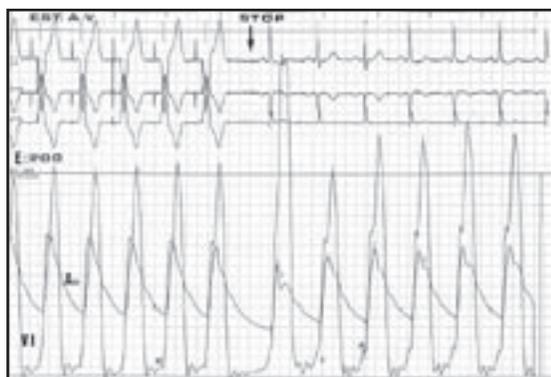


Figura 4. Moderada reducción del gradiente, con normalización de presión telediastólica de VI y la morfología de la curva de presión aórtica. a: presión telediastólica de VI. Ao: presión aorta; E: escala; 'EST A-V.': estimulación secuencial; STOP: fin estimulación; VI: ventrículo izquierdo.

fracción de eyección y el volumen de eyección al inicio de la sístole. Igualmente se objetiva un incremento en el volumen telesistólico.

Como ya hemos comentado, un 10% de pacientes no responde a la estimulación secuencial. En ellos no se obtiene una disminución significativa del gradiente ni la presión telediastólica del VI (Figura 6). En pacientes concretos la estimulación puede producir efectos contrarios a los esperados, con incremento del gradiente, hipotensión sistémica y bajo gasto (Figura 7). Este tipo de respuesta justificaba la realización del

RESULTADOS ECO-DOPPLER

Los hallazgos ecocardiográficos, tanto en fase aguda como en la evolución, son reflejo de los cambios obtenidos sobre la hemodinámica de la MHO con la estimulación A-V. Están

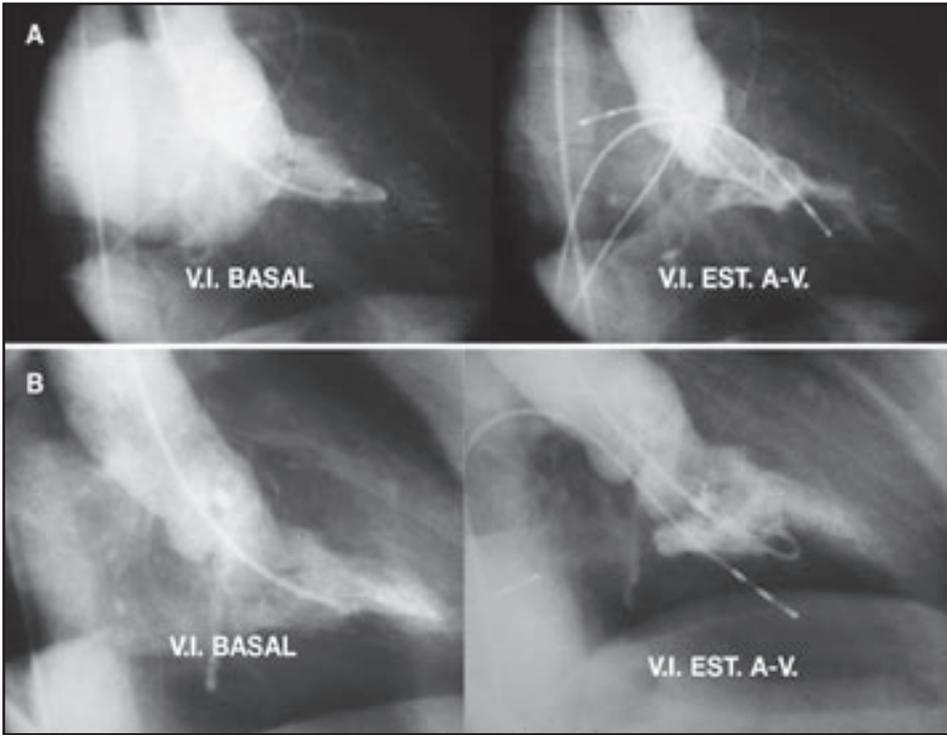


Figura 5. A: Ventriculografía izquierda en oblicua anterior derecha. Desaparición de la insuficiencia mitral severa con estimulación secuencial. VI: ventrículo izquierdo. **B:** Ventriculografía izquierda en oblicua anterior derecha. Desaparición de la insuficiencia mitral moderada con estimulación secuencial. 'EST. A-V.': estimulación secuencial; VI: ventrículo izquierdo.

resumidos en la **Tabla 3** y las **Figuras 9, 10 y 11**.

La acinesia del septo inter-ventricular provoca un incremento real del trato de salida del VI. Secundariamente se produce una reducción del movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, con disminución del gradiente sub-aórtico y mejor cierre de la misma, con clara mejoría de la insuficiencia. Estos resultados son evidentes en los primeros controles realizados después del implante del marcapasos definitivo. En el seguimiento a

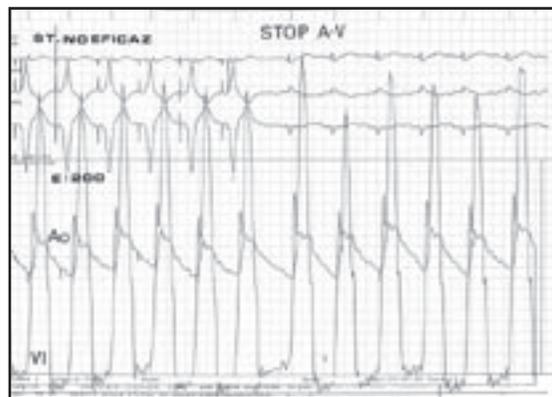


Figura 6. Estimulación secuencial ineficaz. Ao: presión aórtica. E: escala. ST: estimulación. 'STOP A-V': fin de la estimulación. VI: presión de ventrículo izquierdo.

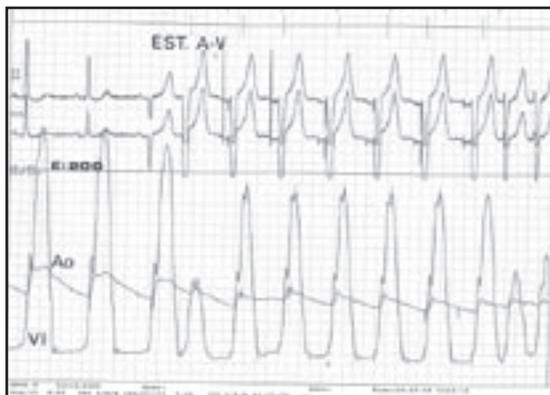


Figura 7. Deterioro hemodinámico con estimulación secuencial. Ao: presión aórtica. E: escala. 'EST. A-V': estimulación secuencial. VI: presión de ventrículo izquierdo.

mejoran, con incremento de la onda E, disminución de la onda A e incremento de la relación E/A. Se corresponden con la mejoría hemodinámica obtenida en la fase aguda, con incremento del llenado rápido inicial y disminución de la contribución auricular al llenado total ventricular. Estos resultados podrían reflejar una posible mejoría de la distensibilidad ventricular^(39,59,63,64). No obstante, otros autores^(65,66) lo atribuyen a deterioro de la función diastólica con pseudonormalización del llenado del VI.

Últimamente, Bettochi *et al.*⁽⁸⁶⁾ han presentado los resultados de la estimulación A-V, sobre la función diastólica, en pacientes tratados con estimulación secuencial a

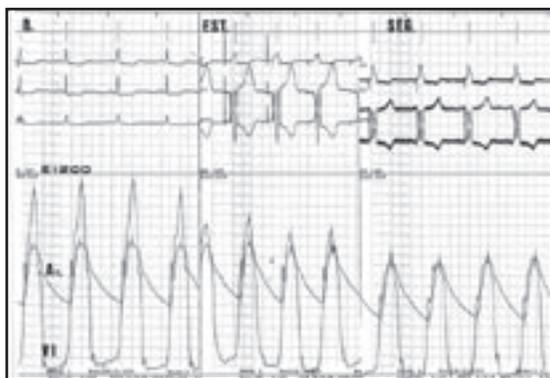


Figura 8. Seguimiento hemodinámico del resultado de la estimulación a los 12 meses. Derecha: registro de presiones basales. Centro: registro de presiones con estimulación en fase aguda. Izquierda: registro de presiones con marcapasos definitivo al año del implante. Ao: presión aórtica; B: basal; E: escala; EST: estimulación secuencial; SEG: seguimiento; VI: presión de ventrículo izquierdo.

largo plazo se objetiva una disminución progresiva del gradiente subaórtico^(38,39,59,64). No se ha podido demostrar que esta disminución sostenida del gradiente subaórtico tenga efecto sobre la hipertrofia de pared libre del VI. En nuestra serie de 34 pacientes, seguidos de 6 a 74 meses (36 ± 20), objetivamos una disminución progresiva del grosor del septo interventricular, sin que se produzca una disminución del grosor de la pared libre, que sería lo esperado⁽⁶⁴⁾.

Los indicadores ecocardiográficos de función diastólica mejoran, con incremento de la onda E, disminución de la onda A e incremento de la relación E/A. Se corresponden con la mejoría hemodinámica obtenida en la fase aguda, con incremento del llenado rápido inicial y disminución de la contribución auricular al llenado total ventricular. Estos resultados podrían reflejar una posible mejoría de la distensibilidad ventricular^(39,59,63,64). No obstante, otros autores^(65,66) lo atribuyen a deterioro de la función diastólica con pseudonormalización del llenado del VI.

Los indicadores ecocardiográficos de función diastólica mejoran, con incremento de la onda E, disminución de la onda A e incremento de la relación E/A. Se corresponden con la mejoría hemodinámica obtenida en la fase aguda, con incremento del llenado rápido inicial y disminución de la contribución auricular al llenado total ventricular. Estos resultados podrían reflejar una posible mejoría de la distensibilidad ventricular^(39,59,63,64). No obstante, otros autores^(65,66) lo atribuyen a deterioro de la función diastólica con pseudonormalización del llenado del VI.

Últimamente, Bettochi *et al.*⁽⁸⁶⁾ han presentado los resultados de la estimulación A-V, sobre la función diastólica, en pacientes tratados con estimulación secuencial a largo plazo. Demostraron que la función diastólica mejora, fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan mayor deterioro de la misma, no registrándose el mismo beneficio en aquellos que previamente tenían función diastólica normal o ligeramente afectada.

Estos resultados sobre la función diastólica, demostrados con Eco, serían equiparables a lo ya demostrado previamente en trabajos multicéntricos sobre el gradiente y la clase funcional. Los pacientes que más se benefician de la estimulación secuencial son aquellos con afectación más

severa y con mayor repercusión clínica.

RESULTADOS CLÍNICOS

Los resultados clínicos se resumen en la **Tabla 4**. Es de destacar la desaparición de la angina en prácticamente todos los pacientes. Otro tanto ocurre con la desaparición de los síncope y presíncope de esfuerzo. La mejoría en la clase funcional es importante: la mayoría pasa de la clase funcional

III-IV a clase funcional I-II de la NYHA. Esta mejoría ha sido cuantificada, mediante la prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, por McDonald *et al.* y por Fananapazir *et al.* (36,37,39), demostrando incremento significativo de la capacidad de esfuerzo. Posteriormente, en estudios multicéntricos aleatorizados (78-84), se han obtenido efectos beneficiosos de forma objetiva solamente en pacientes de mayor edad y peor clase funcional.

La implantación de un marcapasos definitivo en modo DDD o VVI/R, dependiendo del ritmo basal del paciente, permite ajustar la medicación en función de la respuesta

Tabla 3. Resultados eco-Doppler obtenidos con la estimulación auriculoventricular

Disminuye	Gradiente subaórtico
	Movimiento sistólico anterior mitral
	Insuficiencia mitral
	Colapso valvular aórtico
	Contractilidad del VI
Función diastólica	Velocidad de eyección al inicio de la sístole
	Incremento en la velocidad de la onda E
	Disminución de la velocidad de la onda A
	Normalización de la relación E/A

VI: ventrículo izquierdo.

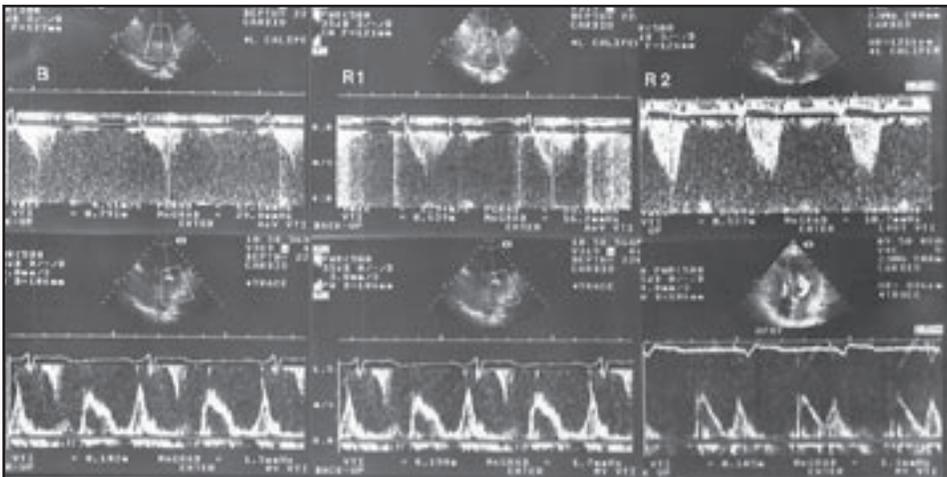


Figura 9. Disminución progresiva del gradiente aórtico y normalización del llenado ventricular. **Izquierda:** registro basal. **Arriba:** gradiente subaórtico. **Abajo:** llenado ventricular izquierdo. **Centro:** registro a los tres meses de implante del marcapasos definitivo con estimulación secuencial. **Derecha:** registro a los doce meses.

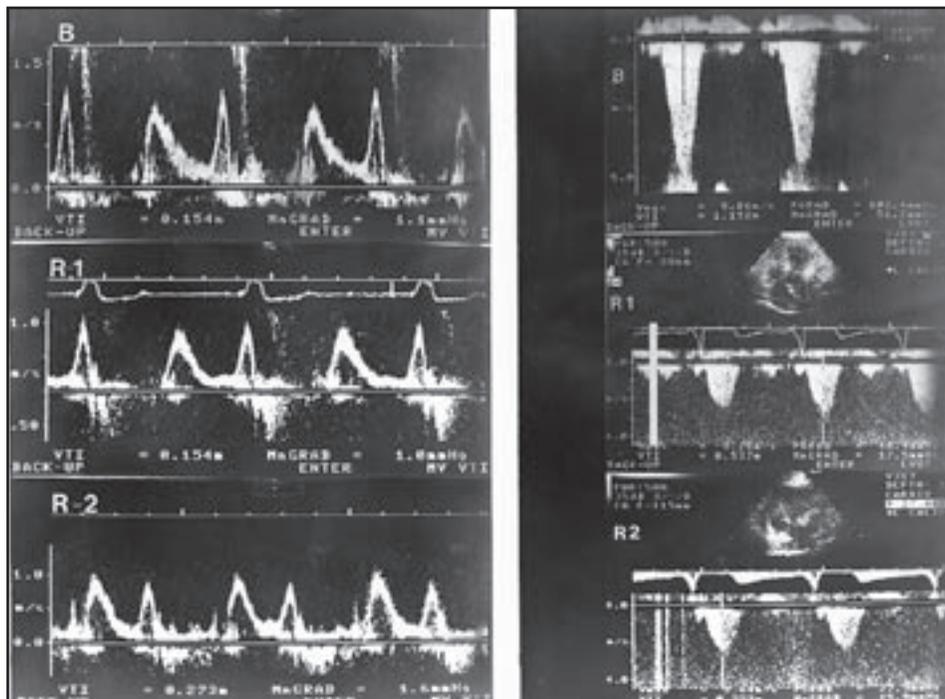


Figura 10. Disminución progresiva del gradiente aórtico y normalización del llenado ventricular con incremento de la onda E y reducción de la onda A. **Izquierda:** llenado ventricular. **Derecha:** gradiente subaórtico. **Arriba:** registro basal. **Centro:** registro inmediatamente después del implante de marcapasos con estimulación secuencial. **Abajo:** registro a los seis meses de estimulación secuencial.

obtenida. Se debe mantener tratamiento con betabloqueantes con objeto de disminuir la frecuencia cardíaca y optimizar el efecto de la estimulación. En pacientes concretos, el hecho de que la frecuencia y la conducción A-V estén aseguradas por la estimulación DDD o VVI permite incrementar las dosis de fármacos depresores de la contractilidad sin sus efectos adversos sobre el sistema de conducción. En aquellos con conducción A-V rápida, puede ser necesario recurrir a la modulación o ablación del nodo auriculoventricular con objeto de optimizar la estimulación secuencial en caso de ritmo sinusal o ventricular en fibrilación auricular⁽⁶⁴⁾.

Deben mantenerse los antiarrítmicos en pacientes con historia de fibrilación auricular previa o arritmias ventriculares severas, dado que la estimulación secuencial no

ha demostrado que disminuya las arritmias ventriculares ni supraventriculares. Igualmente, se debe mantener la anticoagulación en pacientes de riesgo.

Respecto a los posibles efectos de la estimulación A-V sobre los síncope y

Tabla 4. Resultados clínicos obtenidos con estimulación auriculoventricular

- Mejoría de la clase funcional para disnea
- Mejoría o desaparición de la angina
- Disminución o desaparición de los síncope
- Disminución o desaparición del presíncope

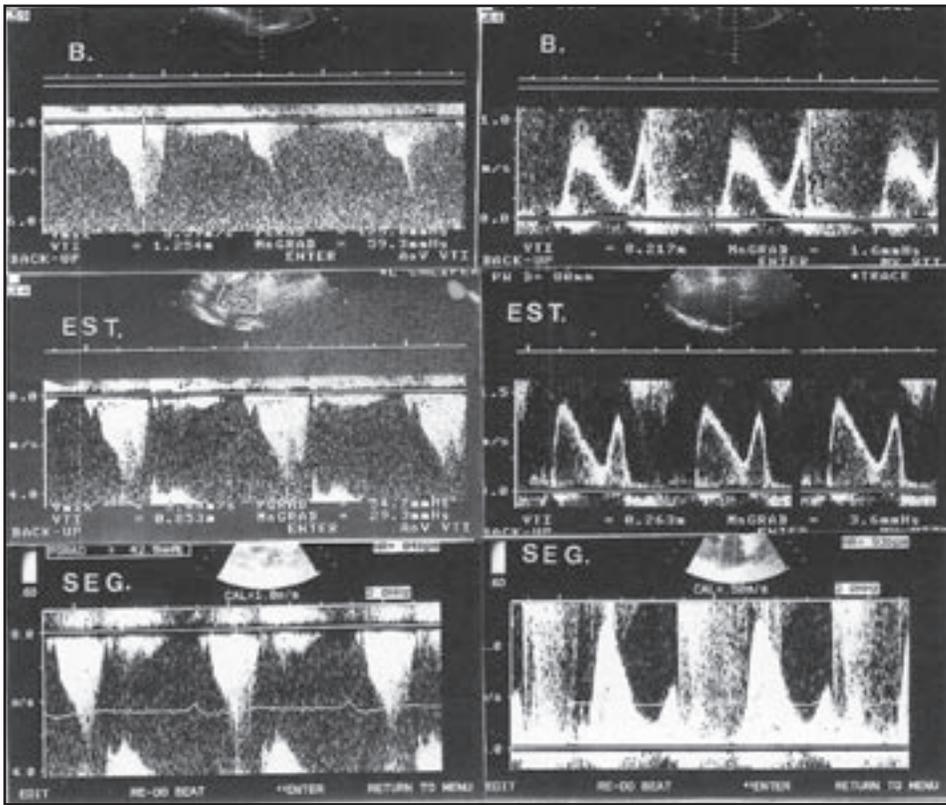


Figura 11. Disminución progresiva del gradiente aórtico y normalización del llenado ventricular. **Izquierda:** gradiente subaórtico. **Derecha:** llenado ventricular. **Arriba:** registro basal. **Centro:** registro inmediatamente después del implante de marcapasos con estimulación secuencial. **Abajo:** registro a los doce meses de estimulación secuencial.

muerte súbita, existen algunas causas potencialmente tratables con estimulación A-V, tal como se muestra en la **Tabla 5**. Los síncope pueden deberse bien a bradiarritmias, arritmias supraventriculares, ventriculares o bloqueos A-V. En este caso, la estimula-

Tabla 5. Mecanismos probables de síncope y muerte súbita*

- Taquiarritmias ventriculares o supraventriculares
- Bradiarritmias (sinusales o bloqueos A-V)
- Isquemia miocárdica inducida por taquicardia
- Obstrucción dinámica al tracto de salida del VI
- Disminución del llenado del VI
- Hipotensión sistémica inducida por el ejercicio
- Activación de barorreceptores ventriculares con hipotensión, con o sin bradicardia
- Anomalías de conducción A-V
- Falta de homogeneidad en la conducción ventricular

*Potencialmente modificables con la estimulación

ción A-V evitaría los secundarios a bradiarritmias y bloqueos A-V. Por otra parte, como ya hemos comentado, la estimulación permite frenar el nodo auriculoventricular, bien mediante fármacos o con modulación o ablación del mismo. Evita así, en casos de entrada en fibrilación auricular o arritmias supraventriculares rápidas, la respuesta ventricular inadecuada, con el consecuente deterioro hemodinámico agudo característico de los pacientes con MHO en estas situaciones. En cuanto al efecto de la estimulación A-V sobre la muerte súbita, y a pesar de que Fananapazir *et al.*⁽³⁹⁾ apuntaban esta posibilidad, no existe por el momento ninguna evidencia de que la estimulación tenga ninguna repercusión sobre la misma.

El efecto placebo del marcapasos definitivo es indudable en algunos pacientes, pues se ha demostrado que éstos refieren mejoría clínica independientemente del modo de estimulación^(78,84,85). Sin descartar esta posibilidad, en nuestra experiencia, la mejoría en la sintomatología guarda estrecha relación con los resultados hemodinámicos obtenidos en cada paciente, objetivados tanto en el laboratorio de hemodinámica en la fase aguda, como por eco-Doppler en el seguimiento^(63,64). La mejoría clínica obtenida está relacionada fundamentalmente con la reducción del gradiente subaórtico, de la presión telediastólica y la insuficiencia mitral, tal como ocurre con la cirugía o necrosis septal. Es de destacar que nuestros pacientes, dadas sus características clínicas –tienen una media de edad de 64 ± 11 años, siendo el 62% mayor de 65 años y la mayoría se encontraba en clase funcional III-IV de la NYHA–, entran en el grupo que se beneficiaría en mayor medida de la estimulación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTIMULACIÓN EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA

Que la estimulación eléctrica del corazón (bien en modo DDD en caso de ritmo sinusal, bien en modo VVI en caso de fibrilación auricular) mejora los síntomas en pacientes seleccionados con MHO está hoy bien establecido. No obstante, aún persisten dudas en cuanto a su mecanismo de acción. Conocemos que un porcentaje de los síntomas de la MHO se deben a la obstrucción al tracto de salida ventricular, y otro, a la alteración de la función diastólica propia de esta patología.

La eficacia de la cirugía, la estimulación secuencial y la necrosis septal se han atribuido desde el punto de vista fisiopatológico al incremento real del tracto de salida del VI, disminuyendo la obstrucción, la velocidad de la eyección al inicio de la sístole ventricular y, en consecuencia, el efecto Venturi (succión de estructuras por efecto vacío). Secundariamente hay menor tracción sobre la válvula mitral con reducción del SAM y, por tanto, incremento del tracto de salida real del VI y disminución e, incluso, desaparición de la insuficiencia valvular, por mejoría en la coaptación de los velos. La disminución del gradiente es responsable igualmente de la disminución de la sobrecarga sistólica del VI y de la mejoría en el llenado rápido inicial. Estos cambios en la fisiopatología de la MHO se acompañan de una normalización de la presión telediastólica del VI^(36,39,59,60,64).

Existe acuerdo prácticamente unánime en que la reducción del gradiente subaórtico en la MHO tratada con estimulación A-V se basa en la tesis inicialmente expuesta por Dupont *et al.*⁽⁵⁷⁾ y McDonald *et al.*⁽³⁶⁾, que relaciona el incremento real del tracto de salida útil del VI a la acinesia o discinesia del septo interventricular provocado por el bloqueo completo de rama izquierda. Esto ha sido confirmado por Kappenber-

ger *et al.*⁽⁶⁰⁾ mediante ecocardiografía.

Esta explicación es satisfactoria para la mayoría de los pacientes; no obstante, existe un subgrupo en los cuales no se consigue movimiento paradójico del septo o bien ya tienen bloqueo completo de rama izquierda y, aun así, persisten con gradientes altos y síntomas que han respondido satisfactoriamente a la estimulación secuencial A-V. Por otra parte, la estimulación AV también es eficaz en casos de obstrucción medioventricular, sin que en este caso esté implicado el tracto de salida de VI propiamente dicho^(39,64,87).

En nuestra opinión, existen otros posibles mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la reducción del gradiente, relacionado con la depresión de la contractilidad ventricular, producida por la estimulación ventricular. Esto produce disminución en la velocidad de eyección al inicio de la sístole y, en consecuencia, reducción del efecto Venturi, con disminución de la tracción sobre la válvula mitral e incremento real del tracto de salida del VI, al disminuir el movimiento sistólico anterior mitral⁽⁶⁴⁾. Por otra parte, la disminución de la contractilidad disminuiría el grado de constricción medioventricular y el movimiento sistólico anterior del aparato subvalvular mitral^(64,87).

La acinesia septal y la disminución de la velocidad de eyección inicial pueden ser responsables complementarios en la disminución del gradiente subaórtico, explicando así la disminución del mismo obtenida en pacientes que previamente registraban bloqueo completo de rama izquierda (**Figura 12**).

Por otra parte, al disminuir la obstrucción y, en consecuencia, la presión intraventricular sistólica y diastólica del VI, junto al incremento de la presión aórtica, se facilitarían la perfusión coronaria. Este mecanismo podría justificar la práctica desaparición de la angina en la MHO tratada con estimulación A-V en ausencia de enfermedad coronaria orgánica^(62,69,74,75).

Los síncope y presíncope de esfuerzo, característicos de esta patología, se han atribuido fundamentalmente a la disminución del llenado ventricular, incremento del gradiente con el ejercicio e hipotensión sistémica, así como a la activación de los barorreceptores intramiocárdicos por incremento de la presión intraventricular. Todos estos mecanismos fisiopatológicos se modifican con la estimulación A-V.

Los efectos sobre la función diastólica conseguidos mediante estimulación secuencial son controvertidos. Algunos autores encuentran deterioro de la misma y otros mejoría, fundamentalmente en los pacientes con afectación más severa de la función diastólica y en peor clase funcional^(64-66,86). Estas diferencias pueden deberse al resulta-

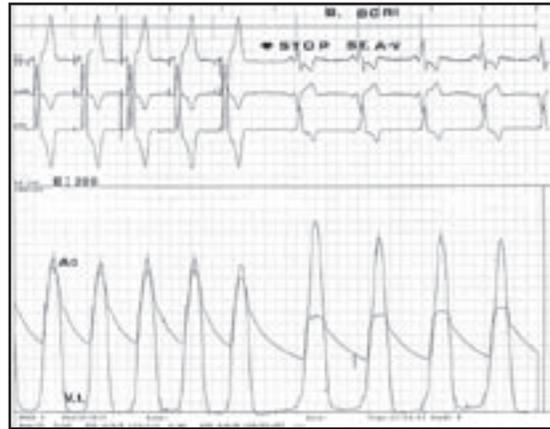


Figura 12. BCRI basal. Reparación del gradiente al cesar la estimulación. Ao: presión de aorta. B: ECG basal. BCTI: bloqueo completo de rama izquierda. E: escala. 'STOP EST. A-V': cese de la estimulación. VI: presión de ventrículo izquierdo.

do obtenido sobre el gradiente subaórtico, así como sobre la insuficiencia mitral^(59,68-73). No podemos esperar una mejoría en el llenado ventricular si no se ha conseguido el objetivo fundamental, que no deja de ser otro que disminuir o eliminar la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

No conocemos en profundidad el mecanismo por el cual se produce esta mejoría de la función diastólica. La justificación puede encontrarse en la disminución de las cargas sistólicas del VI, según los trabajos de Brutsaert *et al.*⁽⁸⁸⁾. Por otra parte, es conocido que, tanto en la estenosis aórtica fija como en los pacientes con MHO tratados quirúrgicamente, la desaparición del gradiente mejora el llenado ventricular, con normalización del mismo^(89,90). La disminución o desaparición del gradiente en la MHO tratada con estimulación secuencial tendría los mismos efectos sobre la función diastólica que los conseguidos con la cirugía o necrosis septal.

La falta de respuesta a la estimulación en las formas no obstructivas apoya la tesis antes comentada de que los efectos obtenidos sobre la función diastólica están directamente relacionados con la disminución de la poscarga y la presión intraventricular conseguida en la forma obstructiva.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA NO OBSTRUCTIVA

No existe el mismo grado de experiencia en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con estimulación A-V. Los resultados iniciales apuntados por Cannon *et al.* y Fananapazir *et al.*⁽⁹¹⁻⁹²⁾ hacían concebir esperanzas sobre este tipo de tratamiento, que lograría mejorar la clínica, aunque no los parámetros hemodinámicos. Trabajos posteriores no parecen demostrar beneficio con la estimulación A-V en esta patología⁽⁹³⁾. No se ha podido comprobar que la estimulación A-V en la forma no obstructiva mejore la relajación ventricular y, en consecuencia, la hemodinámica de la misma, tal como ocurre en la obstructiva. No obstante, y aunque se trata de un estudio con pocos pacientes, Watanabe *et al.*⁽⁹⁴⁾ han demostrado mejoría de la función diastólica, así como de la clase funcional y la capacidad de esfuerzo en la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva tratada con estimulación A-V.

Aunque es posible que las formas obstructivas y no obstructivas en la miocardiopatía hipertrófica sean sólo grados diferentes de una misma patología, también es cierto que desde el punto de vista fisiopatológico tienen comportamientos diferentes. Son necesarios más estudios sobre los efectos de la estimulación A-V en la forma no obstructiva para poder extraer conclusiones sobre sus posibles beneficios.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA ESTIMULACIÓN SECUENCIAL EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

Es evidente que ha disminuido el entusiasmo inicial de los años noventa por este tipo de tratamiento. Los excelentes resultados comunicados en los primeros años y el hecho de su baja morbimortalidad lo convertían en el tratamiento de elección para la MHO sintomática y sin respuesta al tratamiento médico.

Los resultados de trabajos multicéntricos como los de Nishimura, el *M-PATHY* y los múltiples del *PIC* (*Pacing in Cardiomyopathy*) han hecho que esta modalidad de tratamiento no sea el de primera elección, pero sí una alternativa en pacientes selec-

cionados. En la actualidad no se discute la indicación de la estimulación secuencial o VVI, en caso de fibrilación auricular, en pacientes de más de 65 años, clase funcional III-IV de la NYHA, gradiente severo e insuficiencia mitral severa no orgánica y con alto riesgo quirúrgico o contraindicación para la necrosis septal con alcohol.

Las guías de actuación –tanto de la Sociedad Española de Cardiología como de la European Society of Cardiology y del American College of Cardiology⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾– consideran que la estimulación secuencial en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva es una indicación II-B.

Hemos revisado los resultados del *Registro de Marcapasos* (Banco Nacional de Datos de Marcapasos, de la Sección de Estimulación Cardíaca de la SEC) sobre los datos de la implantación de marcapasos en la MCH en España^(99,100). Hasta el año 2003 el porcentaje de implante de marcapasos en miocardiopatía hipertrófica constituía el 0,7% del total. En el año 2005 este porcentaje se elevó al 0,98%. En este último período se han implantado 315 marcapasos definitivos en pacientes con MHO. Una vez descartados los pacientes que tenían indicación de marcapasos definitivo por trastornos del ritmo o conducción, hemos encontrado que se han implantado durante el año 2005 al menos 45 marcapasos definitivos en MHO, sin trastornos del ritmo ni de la conducción que lo justifiquen (ya sea con un ECG basal con ritmo sinusal normal, o con bloqueo A-V de primer grado o bloqueo de rama derecha, y que suponen el 14% de los MP totales implantados en MHO)*. Éstos son los casos en los cuales se supone que se ha realizado el implante con intención de tratar los síntomas de la MHO sin respuesta al tratamiento médico, dado que en el Banco Nacional de Datos no existe apartado específico para esta indicación.

En la actualidad podemos considerar que la estimulación secuencial en la MHO continúa siendo una alternativa a la cirugía y a la necrosis septal en la mayoría de los centros, dada su baja morbilidad y que no descarta la posibilidad de otro tipo de terapéutica si los resultados obtenidos no son los satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1957; 20: 1-8.
2. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl.): S4-S9.
3. Schwart K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995; 91: 532-40.
4. Tardiff JC. Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 237-48.
5. Laredo R, Montserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X, Rodríguez I, Cazón L, et al. Mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1008-18.
6. Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (Supl. 1): 22-32.

*Según datos proporcionados por el Dr. Coma-Samartín, director del Registro de Marcapasos.

7. García-Pavía P, Segovia J, Molano J, Mora R, Kontny F, Berge KE, et al. Miocardiopatía hipertrófica de alto riesgo asociada con una nueva mutación de la proteína C fijadora de miosina. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (3): 311-4.
8. Hirota T, Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Furuno T, Doi YL. Morphologic characteristics of hypertrophic cardiomyopathy of elderly with cardiac myosin-binding protein C gene mutation. *Cir J* 2006; 70: 875-79.
9. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964 (Suppl. IV); 29-30: 3-119.
10. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 28: 639-704.
11. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-89, 844-52.
12. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, William GW. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
13. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-39.
14. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Lois MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2003; 348: 295-303.
15. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.
16. McKenna W, Monsterrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-30.
17. Thaman R, Gimeno J, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005; 920-25.
18. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999. 33: 1590-5.
19. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study 1976 through 1990. *Circulation* 1995, 92: 2488-95.
20. Spirito P, Chiarella F, Carrantino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-55.
21. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FG. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in a large clinical population. *Am J Cardiol* 1993; 72: 939-43.
22. Shapiro LM, Zedulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis. Five years experience of a district general hospital. *Br Heart J* 1983; 50: 530-4.
23. Stenson RE, Flamm MD Jr, Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis: clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J. Cardiol* 1973; 31: 763-73.
24. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967; 35: 847-51.
25. Adelman AG, Shah PM, Grtamiack R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 804-11.

26. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981; 48: 545-53.
27. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437-42.
28. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Grenn MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-64.
29. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-16.
30. Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1252-5.
31. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-years follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989; 80 (Suppl. I): 57-64.
32. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976; 17: 380-7.
33. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: 2016-28.
33. Schulte HD, Bircks WH, Loesse B, Godehardt EZ, Schwartzkopff B. Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic myectomy. Late results up to twenty-five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 709-17.
34. Brunner-La Schonbek MH, Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1207-14.
35. Castedo E, Cabo RA, Núñez I, Monguio E, Montero CG, Burgos R, et al. Tratamiento quirúrgico de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Rev Esp Cardiol* 2004. 57: 751-6.
36. McDonald KM, Maurer B. Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 108-10.
37. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-61.
38. Tascón J, Albarrán A, Carasa MP, Andreu J, Rodríguez J, Coma R, Cosío FG. Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva refractaria al tratamiento médico con estimulación DDD. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 294-302.
39. Fananapazir L, Epstein N, Curiel R, Panza J, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
40. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
41. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna, Meisel E, et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 1: 77-84.

42. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
43. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D, et al. Non surgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2075-81.
44. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.
45. Nagueh S, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quiñones MA, et al. Changes in left ventricular diastolic function 6 months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 344-7.
46. Seggewiss H, Faber L, Ziemssen P. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 1999; 7: 316-23.
47. Seggewiss H. Medical therapy versus interventional therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 115-29.
48. Seggewiss H, Faber L, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 94-100.
49. Delgado V, Sitges M, Andrea R, Rivera S, Masotti M, Francino A, et al. Seguimiento clínico y ecocardiográfico de pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva tratados con ablación septal percutánea. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1123-30.
50. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005. 46: 470-6.
51. Brugada J. Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 991-6.
52. Maron BJ. Desfibrilador implantable para la prevención de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 527-30.
53. Marín F, Gimeno JR, Payá E, García-Alberola A, Pérez-Álvarez L, Fernández X, et al. Desfibrilador automático en la miocardiopatía hipertrófica. Experiencia de tres centros. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 537-44.
54. Tripodi D, McAreavey D, Epstein ND, Fanapazir L. Impact of the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 352A.
55. O'Donoghue S, Platia E, Mispireta L. Safety of defibrillator implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 11A.
56. Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. Erfahrungen mit der schrittmacher dauerbehandlung bei patienten mit obstruktiver Kardiomyopathie. *Thoraxchirurgie* 1975; 23: 496-8.
57. Dupont G, Valeix B, Lefevre J, Nebunu JC, Bouteau JM, García-Dupont M, Chabrilat Y, Gerard R. Intérêt de la stimulation ventriculaire droite permanente dans la cardiomyopathie obstructive. *Nouv Presse Med* 1978; 32: 2868-9.
58. Blanch P, Soto A, Tornos P, Bosch R, Evangelista A, Soler J. Marcapasos VVI en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 455-7.
59. Simon JP, Sadoul N, Chillou Ch, Isaaq K, Bruntz JF, Beurrier D, et al. Long-term dual chamber pacing improves hemodynamic function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993, 88: 211.
60. Kappenberger L, Jeanrenaud X. Regional wall motion during dual-chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *Circulation* 1993; 88: 210.

61. Tascón J, Kabbani Z, Albarrán A, Carnero A, Rodríguez J. Impacto de la estimulación cardíaca eléctrica sobre la función ventricular y la historia natural de los pacientes con miocardiopatía. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 598-608.
62. Fananapazir L, Bonow RO, Dilsizian V. Dual chamber pacing relieves angina and improves myocardial perfusion abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 273
63. Tascón J, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Lobera F, Escribano P, et al. Respuesta hemodinámica inmediata a la estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 815-22.
64. Tascón JC, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R, et al. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estimulación secuencial auriculoventricular. Resultados agudos y seguimiento a largo plazo. Siete años de experiencia. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1028-39.
65. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik J. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll. Cardiol* 1996; 27: 421-30.
66. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Boccalatte M, Pace L, Golino P, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 498-502.
67. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribero A, Rydeén L. Long-term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy without outflow tract obstruction at rest. *Eur Heart J* 1997; 18: 636-42.
68. Gadler F, Lind D, Rydén L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 553-7.
69. Lellouche D, Nourrendine M, Duval AM, Pujadas P, Gartenlaub O, Castaigne A, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and double-chamber pacing. Long-term results in a consecutive series of 22 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 199; 92: 1737-44.
70. Pavin D, de Place C, Le Breton H, Leclercq C, Gras D, Victor F, et al. Effect of permanent dual-chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 203-10.
71. Sakai Y, Kawakami Y, Hirota Y, Ito T, Shimada S, Tokaji Y, et al. Dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of acute and chronic effects. *Jpn Circ J* 1999; 63: 971-75.
72. Cappezuto A, Guerra R, Pontillo D, Sassara M, Savelli MS, Castellani R, et al. The long-term effects of dual-chamber stimulation in 8 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and symptoms refractory to medical therapy. *Ital Heart J* 2000; 1 (2): 250-5.
73. Gilligan DM. Dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 154-9.
74. Mohri M, Ichiki T, Kuga T, Takeshita A. Evidence for anti-ischemic effect of dual-chamber pacing in patients with the obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2003; 44: 587-92.
75. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 2005; 95: 991-3.
76. Ito T, Suwa M, Sakai Y, Hozumi T, Kitaura Y. Usefulness of tissue Doppler imaging for demonstrating altered septal contraction sequence during dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 96 (11): 1558-62.

77. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy > 50 years of age. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1769-75.
78. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*.1997; 29: 435-41.
79. Kappenberger L, Linde D, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-56.
80. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1998; 19: 352-3.
81. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna, Meisel E, et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 1: 77-84.
82. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
83. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, et al.; for the PIC Study Group. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. *Eur Heart J* 1999; 20: 1044-50.
84. Kappenberger L, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna W, Meisel E, et al. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace* 1999. 1: 77-84.
85. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L; for the PIC Study Group. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999. 83: 903-7.
86. Betocchi S, Elliott PM, Briguori C, Virdee M, Losi MA, Matsumura Y, et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: long-term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1433-40.
87. Begley D, Mohiddin S, Fannapazir L. Dual chamber therapy for mid-cavity obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1639-44.
88. Brutsaert DL, Rademaker FE, Stanislas U. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-6.
89. Schwarzkopff B, Stark P, Schulte HD, Mundhenke M, Klein RM, Losse B, et al. Early postoperative changes in systolic and diastolic function at rest and during stress in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) after myectomy. *Z Kardiol* 1997; 86: 438-49.
90. Sitge M, Shiota T, Lever HM, Qin JX, Bauer F, Drinko JK, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am J Cardio* 2003; 91: 817-21.
91. Cannon III RO, Fannapazir L. Symptoms and exercise benefit of synchronized atrial-ventricular pacing in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: II-326.
92. Fannapazir L, Tripodi D, McAreavey D. Rate-responsive ventricular pacing improves drug-refractory symptoms and hemodynamic indices in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy

- following radiofrequency ablation of atrioventricular node for cronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*.1993; 88: 1122.
93. Canon III RO, Tripodi D, Dilsiziam V, Panza J, Fananpazir L. Results of permanent dual chamber pacing in symptomatic non-obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 571-6.
 94. Watabe K, Sekiya M, Ikeda S, Funada J, Suzuki J, Sueda S, et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Dirc J* 2001; 65: 283-8.
 95. Oter R, de Juan J, Roldán T, Bardají A, Molinero E. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en marcapasos. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 947-66.
 96. Maron J, McKenna W, Danielson G, Kappenberger L, Kuhn H, Seidman C, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Experts Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
 97. Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, Freedman R, Hayes D, Hlatky M, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1703-19.
 98. Galve E, Alfonso F, Ballester M, Castro A, Fernández de Soria R, Penas M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 360-93.
 99. Coma-Samartín R. Registro Español de Marcapasos. II Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1994-2003). *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1205-12.
 100. Coma-Samartín R, García R, Martínez J, Sancho MJ, Ruiz F. Registro Español de Marcapasos. III Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2005). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1303-13.

