

TESIS DOCTORAL

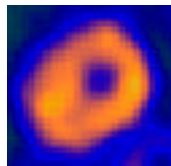
Perfil clínico y pronóstico de la miocardiopatía hipertrófica del adulto en medio hospitalario.



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



Hospital Universitari Vall d'Hebron
Servicios de Cardiología y Medicina Nuclear



Jorge Guillermo Romero Farina
2001

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el resultado de un intenso trabajo realizado en los Servicios de Cardiología y Medicina Nuclear del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona durante el período comprendido entre los años 1998 y 2001. Quisiera agradecer en primer lugar al Dr. Jordi Soler Soler y al Dr. Domingo Ortega Alcalde, como responsables de estos Servicios, el haberme permitido realizar esta tesis que forma parte de una etapa básica de mi vida profesional. Estos tres años han sido los más productivos de mi carrera profesional y han contribuido a solidificar mi formación médica y humana al lado de personas realmente excepcionales. El largo camino que he tenido que recorrer para trabajar con ellas ha estado plenamente justificado.

El doctor Jaume Candell Riera es el director de esta tesis. Es la figura más destacada de la Cardiología Nuclear en España. Él ha diseñado las estrategias de esta tesis doctoral y ha seguido de cerca cada paso de este trabajo aportando siempre nuevas ideas. He tenido siempre su apoyo y sin él no hubiera podido llevar a cabo este proyecto. Con él he aprendido no sólo conceptos básicos en lo científico y académico sino también en lo personal y humano. En todo momento me ha estimulado, me ha creado inquietudes y me ha tratado como a un hermano. Lo considero un verdadero “maestro catalán de la Cardiología” y es para mi un honor poder considerarme además su amigo.

Pero detrás de esta tesis hay un enorme equipo humano en constante trabajo: cardiólogos, especialistas en Medicina Nuclear y en Estadística y Epidemiología.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al doctor Enrique Galve por haberme confiado la evolución de las historias clínicas de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica de su consulta externa que, durante tantos años, ha ido siguiendo y tratando con tanta tenacidad y dedicación. A la Dra. M. Pilar Tornos Mas por haber depositado su confianza en mi y haber accedido a ser tutora de esta tesis. A los doctores Jordi Palet y Ana Mallol les agradezco su contribución invaluable en el seguimiento clínico de los pacientes y en la obtención de muchos de los datos valorados en esta tesis. Al Dr. H. García del Castillo debo agradecerle la información obtenida de los estudios ecocardiográficos, al Dr. J. Montoyo su

personal ayuda en la interpretación de los registros de Holter y al Dr. J. Angel la valoración de los cateterismos cardíacos. Un agradecimiento especial a la Sra. Josefina Fernández Zaplana, bibliotecaria del Servicio de Cardiología, por su paciencia en ayudarme en la búsqueda de más de 800 citas bibliográficas, a Rosa Violeta y al Dr. César Santana quienes me ofrecieron su apoyo desde el inicio de esta tesis y a los doctores Mario Missorici y Guillermo Oller, becarios del Servicio de Cardiología, con quienes he compartido largas tardes de estudio en el hospital. Deseo realizar una mención especial a Osvaldo Pereztol que colaboró con gran dedicación y entusiasmo en el análisis cuantitativo del SPET miocárdico de perfusión.

Los doctores Joan Castell Conesa y Santiago Agudé Bruix, del Servicio de Medicina Nuclear, han aportado sus amplios conocimientos en Medicina Nuclear, incorporándolos siempre desde una perspectiva clínica. Ellos, junto con el Dr. Jaume Candell Riera, son los pilares del grupo más importante de Cardiología Nuclear de España y con un fuerte impacto también fuera de su país. Desde la primera gammagrafía cardíaca, realizada en agosto de 1977 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, hasta la actualidad estos 24 intensos años de investigación han quedado reflejados en sus artículos y libros en castellano e inglés. Deseo también dar las gracias a los colegas que fueron residentes durante el tiempo de realización de la tesis, Marina Soler, Marc Simó, Susana Díez y Toni Rubio, y a los doctores Francisco Porta, Isabel Roca, Bernat Soriano y Carmen García que demostraron siempre una gran profesionalidad en el desarrollo del trabajo asistencial y en su trato humano.

El análisis estadístico de los datos de esta tesis ha sido tarea de los doctores Lluís Armadans y Dolores Reina, del servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, de los cuales he aprendido importantes conceptos de la estadística aplicada a la medicina. Voy a estar siempre muy agradecido por todas las entrevistas que me concedieron y por su paciencia en el análisis y discusión de los resultados. Quiero, también, expresar mi agradecimiento al Dr. J. Vaqué, jefe del Servicio, por haberme proporcionado la última versión del programa SPSS. También un especial agradecimiento al epidemiólogo Dr. Carles Brotons que ha colaborado en el análisis de la mortalidad catalana.

Finalmente quiero agradecer de forma especial la paciencia de mi esposa Tere y de mis hijos Fede y Bruno por todo el tiempo que les he robado. Sin su amor y apoyo no hubiera podido concluir satisfactoriamente esta etapa de mi vida profesional. A mi hermano y gran amigo Andrés que, estando cerca o lejos, siempre me ha apoyado en todo. A mis padres Jorge y Julieta quienes han sacrificado parte de su vida para que yo pudiera hacer la carrera de medicina y que la principal herencia que me han dejado es "hacer las cosas con el corazón". Es a ellos a quienes dedico esta tesis, porque sin el corazón no la hubiera podido concluir.

J. Guillermo Romero Farina

INDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. FUNDAMENTOS	3
2.1. Consideración histórica	3
2.2. Epidemiología y nomenclatura	4
2.3. Etiología y genética	6
2.4. Anatomía	9
2.4.1. Anatomía macroscópica	9
2.4.2. Anatomía microscópica	10
2.5. Fisiopatología	11
2.5.1. Disfunción diastólica	11
2.5.2. Obstrucción ventricular	13
2.5.3. Isquemia miocárdica	16
2.5.4. Disfunción autonómica	21
2.5.5. Arritmias	22
2.6. Clínica	23
2.6.1. Síntomas	23
2.6.2. Examen físico	24
2.7. Exploraciones complementarias	27
2.7.1. Técnicas electrocardiográficas	27
2.7.1.1. Electrocardiograma	27
2.7.1.2. Holter	31
2.7.1.3. Estudio electrofisiológico	33
2.7.1.4. Electrocardiograma de esfuerzo	34
2.7.2. Ecocardiograma-Doppler	34
2.7.2.1 Ecocardiograma	34
2.7.2.2 Doppler	42
2.7.3. Técnicas isotópicas	47
2.7.3.1. Tomogammagrafía miocárdica por emisión de fotón único (SPET)	47

2.7.3.2. Tomogammagrafía miocárdica por emisión de positrones (PET)	49
2.7.3.3. Otros trazadores	51
2.7.3.4. Ventriculografía isotópica	52
2.7.4. Tomografía axial computada (TAC)	53
2.7.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)	54
2.7.6. Cateterismo cardíaco	55
2.8. Diagnóstico	56
2.9. Historia natural	61
2.9.1. Evolución de la enfermedad	61
2.9.2. Miocardiopatía hipertrófica en el paciente de edad avanzada	64
2.10. Pronóstico	67
2.10.1. Estratificación del riesgo	68
2.10.1.1. Clínica	69
2.10.1.2. Técnicas electrocardiográficas	71
2.10.1.3. Ecocardiograma-Doppler	81
2.10.1.4. Técnicas isotópicas	83
2.10.1.5. Histología	87
2.10.1.6. Genética	88
2.11. Tratamiento	89
2.11.1. Farmacológico	90
2.11.2. Quirúrgico	95
2.11.3. Marcapasos	96
2.11.4. Desfibrilador implantable	101
2.11.5. Ablación septal percutánea	101
2.11.6. Genético	103
2.11.7. Estrategia terapéutica	103
3. OBJETIVOS	105
4. PACIENTES Y METODOLOGÍA	106
4.1. Pacientes	106
4.2. Técnicas electrocardiográficas	106
4.2.1. Electrocardiograma	106
4.2.2. Holter	107
4.3. Ecocardiograma-Doppler	107
4.4. Prueba de esfuerzo	111

4.5. Técnicas isotópicas	112
4.5.1 Tomogammagrafía miocárdica de perfusión (SPET)	112
4.5.2. Ventriculografía isotópica en equilibrio en equilibrio	120
4.6. Cateterismo cardíaco	122
4.7. Seguimiento	122
4.8. Análisis estadístico	123
5. RESULTADOS	136
5.1. Clínica y exploraciones complementarias	136
5.1.1. Datos clínicos	136
5.1.2. Electrocardiograma	138
5.1.3. Holter	139
5.1.4. Ecocardiograma-Doppler	140
5.1.5. Prueba de esfuerzo	143
5.1.6. Tomogammagrafía miocárdica de perfusión	146
5.1.7. Ventriculografía isotópica en equilibrio	156
5.1.8. Cateterismo cardíaco	158
5.2. Pacientes sintomáticos versus asintomáticos	159
5.2.1. Datos clínicos	159
5.2.2. Electrocardiograma	160
5.2.3. Holter	160
5.2.4. Ecocardiograma-Doppler	161
5.2.5. Prueba de esfuerzo	162
5.2.6. Tomogammagrafía miocárdica de perfusión	163
5.2.7. Ventriculografía isotópica en equilibrio	163
5.3. Obstructivos versus no obstructivos	164
5.3.1. Datos clínicos	164
5.3.2. Electrocardiograma	165
5.3.3. Holter	166
5.3.4. Ecocardiograma-Doppler	167
5.3.5. Prueba de esfuerzo	168
5.3.6. Tomogammagrafía miocárdica de perfusión	168
5.3.7. Ventriculografía isotópica en equilibrio	169
5.4. Evolución	172

5.4.1	Clínica y tratamiento	172
5.4.2	Ecocardiograma-Doppler	176
5.5.	Complicaciones	179
5.6.	Comparación mortalidad de la miocardiopatía hipertrófica con la población normal	182
5.7.	Variables pronósticas	185
6	DISCUSIÓN	193
6.1.	Perfil de los pacientes sintomáticos y asintomáticos	194
6.2.	Perfil de los pacientes con formas obstructivas y no obstructivas	196
6.3.	Papel del SPET miocárdico de perfusión	199
6.3.1.	Defectos de perfusión en los pacientes con MH	199
6.3.2.	Dolor torácico en los pacientes con MH	201
6.3.3.	Limitación de la tomografía de perfusión para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria asociada a la MH	202
6.3.4.	Análisis morfológico cualitativo	203
6.3.5.	Análisis morfológico cuantitativo	205
6.4.	Evolución clínica y ecocardiográfica	206
6.4.1	Evolución clínica	206
6.4.2.	Evolución ecocardiográfica	211
6.4.3.	Progresión-regresión de la hipertrofia	211
6.4.4.	Función sistólica ventricular izquierda	212
6.4.5.	Dilatación ventricular izquierda	212
6.4.6.	Evolución del gradiente dinámico	213
6.4.7.	Evolución de la función diastólica	213
6.4.8.	Evolución de la Insuficiencia Mitral	213
6.5.	Mortalidad de la MH	214
6.6.	Estratificación de riesgo de la MH	216
6.6.1.	Fibrilación auricular	219
6.6.2.	Dilatación auricular izquierda	220
6.6.3.	Gradiente dinámico	220
6.6.4.	Severidad de la hipertrofia ventricular izquierda	221
6.6.5.	Insuficiencia mitral	222

7. CONCLUSIONES	223
8 BIBLIOGRAFÍA	225

1. INTRODUCCIÓN.

Desde la acuñación del nombre inicial de miocardiopatía propuesto por Bridgen (1) para describir aquellas enfermedades del miocardio de origen no coronario, han sido numerosas las controversias surgidas en el estudio de las mismas, a las que se suma la gran confusión semántica de su denominación. Las enfermedades del miocardio han sido clasificadas etiológicamente en miocardiopatías idiopáticas o primarias y miocardiopatías secundarias, o mejor denominadas hoy, alteraciones específicas del músculo cardíaco. Las primeras son de origen desconocido y las segundas ligadas a una enfermedad conocida que normalmente se manifiesta en otros sistemas del organismo: enfermedades tumorales, granulomatosas, neuromusculares, metabólicas o enfermedades del tejido conectivo.

Desde el punto de vista clínico-anatómico se sigue habitualmente la clasificación de Goodwin quien, basándose en parámetros hemodinámicos y anatomopatológicos, dividió las miocardiopatías en congestivas o dilatadas, hipertróficas y restrictivas (2). Esta clasificación presenta la ventaja no sólo de ser la más extensamente utilizada, sino de que los parámetros en que se basa son fácilmente obtenibles con estudios ecocardiográficos.

Como demuestra De María (3) la ecocardiografía representa un instrumento de diagnóstico válido para distinguir los tres tipos fundamentales de miocardiopatías atendiendo a tres parámetros relativos al ventrículo izquierdo, las dimensiones de la cavidad, el espesor de las paredes y la fracción de acortamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros del ventrículo izquierdo que definen los tres tipos de miocardiopatías.

	Diámetros ventriculares	Grosor ventricular	Contractilidad ventricular
Congestiva	-	N	-
Restrictiva	N	No -	No -
Hipertrófica	No -	-	No -

N: normal.

La ecocardiografía, significa un importante avance no sólo para el diagnóstico de las miocardiopatías, sino para la comprensión de su fisiopatología, siendo hoy día una de las técnicas de elección para su estudio.

Posteriormente en el año 1996 Richardson y col. (4) realizaron una nueva clasificación basada en una descripción anatómica de las dimensiones de las cámaras cardíacas en sístole y diástole, utilizada actualmente por la OMS (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de las miocardiopatías según la OMS.

Tipo	Definición
I. Dilatada 1. Primaria 2. Secundaria	↑ VTD, ↑ VS, ↓ FE
II. Restrictiva 1. Primaria 2. Secundaria	↓VD, ↔VS, ↑ PLL, ↔FE
III. Hipertrófica	Engrosamiento parietal septal (↑) y posterior (↑), desarreglo miocárdico, mutación de las proteínas del sarcómero, herencia autosómica dominante.
IV. Arritmogénica del VD	Sustitución grasa del miocardio ventricular derecho Herencia autosómica recesiva o dominante.
V. Sin clasificar 1. Primaria 2. Secundaria	

FE: fracción de eyección, PLL: presión de llenado, VD: ventrículo derecho, VS: volumen sistólico, VTD: volumen tele diastólico .

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad que se conoce desde hace más de 100 años, es una importante causa de muerte en los adolescentes y la primera causa de muerte súbita en los atletas jóvenes. Es una enfermedad compleja en todos sus aspectos (etiología, fisiopatología y tratamiento) pero lo más dificultoso es determinar cuales son los factores de riesgo de muerte, y de qué manera se pueden prevenir. Todo esto ha llevado a que durante estos años se hayan publicado múltiples trabajos de investigación para comprender un poco más estos aspectos de la enfermedad. Pero el gran desafío para el clínico y el cardiólogo es determinar cuales son los factores predictores de mal pronóstico y

de muerte.

Aunque diversos autores han descrito la historia natural de la MH en USA (5), Inglaterra (6), Italia (7), Japón (8) y Grecia (9), en nuestro país no existen publicaciones con esta orientación. El propósito de este trabajo ha sido la valoración del perfil clínico y seguimiento de una serie hospitalaria de pacientes adultos con MH en la que se han practicado todas las exploraciones no invasivas de las que disponemos en la actualidad con la finalidad de establecer una estratificación del riesgo.

2. FUNDAMENTOS.

2.1. CONSIDERACION HISTORICA.

La primera descripción de la MH se realizó hace más de 100 años (10,11). La primera publicación fue realizada por Henry Liouville (10) el 28 de noviembre de 1868. Se trataba de una paciente de 75 años que ingresó el 4 de junio de 1868 en la enfermería de la Salpêtrière falleciendo en noviembre del mismo año y en la que se encontró una estrechez subaórtica en la autopsia. Alrededor del 1907 autores alemanes reportaron 4 pacientes que en la autopsia presentaban un llamativo engrosamiento del septum interventricular responsable de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (12).

En 1957 Sir Russell Brock describe por primera vez la oclusión funcional del ventrículo izquierdo (13). Pero la primera descripción de la MH asimétrica como una entidad clínica y patológica distinta fue detallada por el patólogo Teare (14). Teare un año más tarde describió en 8 pacientes (7 de ellos murieron súbitamente) un característico patrón asimétrico en el engrosamiento de la pared ventricular izquierda con cavidades ventriculares no dilatadas.

Entre 1960 y 1970, las claves para el diagnóstico de esta enfermedad se basaron en la clínica, el estetoscopio y el cateterismo cardíaco (15-18).

A partir del año 1970 el principal estudio para el diagnóstico fue el ecocardiograma en modo M (19-23); sin embargo en la década del 80 el ecocardiograma bidimensional y el Doppler han llegado a aclarar el espectro de la MH (24-26) y se ha convertido en el “patrón oro” para el diagnóstico.

2.2. EPIDEMIOLOGIA Y NOMENCLATURA.

La MH ocurre en todos los grupos raciales, pero la mayor parte de las publicaciones provienen de poblaciones de Norte América, Europa y Japón. La MH es una enfermedad cardíaca relativamente poco frecuente. Su prevalencia en la población general es del 0,2% (22 MH, 20 hombres y 2 mujeres, en 12.841 sujetos), un paciente de cada 1500 sujetos analizados. Estos datos fueron obtenidos después de estudiar una población de 12.841 adultos japoneses entre 26 y 67 años de edad (27) en la que se utilizó como primer test de valoración el electrocardiograma y luego el ecocardiograma en modo "M" y bidimensional.

Sin embargo, el uso del electrocardiograma como primer test de valoración subestimaría los resultados de la frecuencia de la MH, porque cuando se utilizó el ecocardiograma como primer test en más de 3000 sujetos del estudio original de Framingham, se encontró una frecuencia del 0,3% (28).

En el estudio CARDIA se evaluó una población de 4.111 pacientes entre 23 y 35 años de edad, siendo el método de valoración el ecocardiograma bidimensional, y se encontró una prevalencia en hombres del 0,26%, en mujeres del 0,09%, en negros del 0,24% y en blancos del 0,10%. Es decir la MH se presentó en dos de cada 1.000 sujetos (1:500) (29).

En cambio cuando se analizó una población de 714 pacientes con sospecha de una enfermedad cardíaca y fueron derivados para un estudio ecocardiográfico (30) con edades comprendidas entre 50 y 69 años, se encontraron 4 pacientes con MH (3 hombres y 1 mujer), con una prevalencia del 0,5%.

También en el estudio epidemiológico de Olmsted County (31) de 10 años, se demostró que dentro de los pacientes con enfermedad cardíaca entre 15 y 75 años de edad la prevalencia de MH en el hombre era del 20,1 en 100.000, para las mujeres del 12,1 en 100.000 y la incidencia fue de 2,5 en 100.000 por año para el hombre y de 1,7 en 100.000 por año para las mujeres. En otros estudios se encontró una incidencia (32) del 3,6 por 100.000 por año y una prevalencia (33) de 33 en 100.000.

Hay que tener en cuenta que todos estos porcentajes no son verdaderamente reales. Probablemente sean un poco mayores, porque muchos individuos con MH no son detectados porque están asintomáticos o con síntomas muy leves y no

son referidos para estudio ecocardiográfico (34,35).

Por lo tanto podemos decir que la prevalencia de la enfermedad oscila entre 0,2 y 0,5%, dependiendo de la población en estudio (de la comunidad o hospitalaria), del método de valoración, el sexo y la raza.

En cuanto a la terminología, esta enfermedad durante estos últimos 40 años, se ha denominado de 57 maneras diferentes (36) (Tabla 3).

Tabla 3. Terminología utilizada para definir la miocardiopatía hipertrófica.

Terminología	Año
Obstrucción funcional del ventrículo izquierdo	1957
Estenosis seudoaórtica	1958
Hipertrofia asimétrica del corazón	1958
Estenosis subaórtica muscular familiar	1959
Estenosis aórtica funcional	1959
Estenosis subaórtica funcional	1960
Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática	1960
Cardiomiopatía obstructiva	1960
Estenosis subaórtica hipertrófica familiar	1961
Displasia cardiovascular hereditaria	1961
Estenosis muscular del ventrículo izquierdo	1961
Estenosis aórtica subvalvular difusa	1961
Estenosis subaórtica hipertrófica	1962
Hipertrofia ventricular septal idiopática	1962
Estenosis aórtica subvalvular de tipo muscular	1962
Estenosis aórtica baja subvalvular	1962
Hipertrofia miocárdica idiopática	1963
Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva	1964
Estenosis idiopática de la cámara de salida del ventrículo izquierdo	1964
Estenosis aórtica subvalvular muscular	1964
Estenosis hipertrófica subaórtica	1964
Estenosis muscular subaórtica	1964
Cardiomiopatía hiperkinética hipertrófica	1965
Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva idiopática	1966
Estenosis subvalvular hipertrófica idiopática	1966
Estenosis subaórtica hipertrófica muscular idiopática	1966
Hipertrofia muscular estenótica del ventrículo izquierdo	1966
Estenosis subaórtica muscular	1966
Hipertrofia estenosante del ventrículo izquierdo	1966
Estenosis de la cámara de eyección del ventrículo izquierdo	1966
Estenosis subaórtica muscular dinámica	1966
Enfermedad miocárdica familiar	1967
Estenosis aórtica hipertrófica obstructiva	1967
Estenosis aórtica subvalvular funcional obstructiva	1968
Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva	1968
Miocardiopatía obstructiva	1968
Cardiomiopatía hipertrófica irregular	1968
Estenosis muscular del ventrículo izquierdo	1968
Estenosis idiopática subaórtica	1968
Estenosis subaórtica hipertrófica funcional	1969
Estenosis muscular idiopática del ventrículo izquierdo	1969

Estenosis aórtica muscular	1969
Cardiomiopatía hipertrófica	1970
Estenosis aórtica infundibular hipertrófica	1971
Estenosis subaórtica hipertrófica dinámica	1971
Cardiomiopatía constrictiva hipertrófica	1972
Cardiomiopatía hipertrófica estenosante	1972
Cardiomiopatía hipertrófica idiopática	1972
Cardiomiopatía hipertrófica asimétrica	1972
Hipertrofia septal asimétrica	1973
Estenosis subaórtica muscular difusa	1973
Cardiomiopatía obstructiva funcional	1973
Cardiomiopatía no dilatada	1974
Cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva	1975
Enfermedad de Brock´s	1977
Enfermedad de Teare	1977

Henry y col. en el año 1973 (22) demostraron que el hallazgo en el ecocardiograma en modo-M de una hipertrofia septal asimétrica identificaba una anomalía anatómica característica en la estenosis subaórtica hipertrófica, sugiriendo que el término más apropiado para ésta enfermedad era el de hipertrofia septal asimétrica. Pero la terminología más aceptada en el momento actual es la de miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Este nombre ha sido desarrollado y utilizado durante muchos años por los investigadores del Reino Unido (37,38).

2.3. ETIOLOGIA Y GENETICA.

La MH es una enfermedad familiar hereditaria de transmisión genética autosómica dominante de alta penetrancia (39-43) y expresión clínica variable. Sin embargo aproximadamente un 10% corresponden a casos esporádicos. Hasta el momento actual se han descrito 80 mutaciones, asignadas a 8 loci génicos separados (Tabla 4): el gen de la cadena pesada de la Beta-miosina (B-MyHC) (34,40,44), el de la troponina T (cTnT) (41), el de la troponina I (cTnI)(45), el de la alfa tropomiosina (-TM)(41), el de la proteína C (cMyBP-C)(46), el de las cadenas ligeras de miosina esencial (MLC-1s/v), el de la cadena liviana reguladora de la miosina (MLC-2s/v)(47) y el gen de la alfa-actina cardíaca.

Se ha descrito otro locus en el cromosoma 7q3 de una familia irlandesa afectada de MH asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White (48). Algunos

estudios sugieren que las mutaciones de la troponina T (41) ocurren en el 10-20% de las MH familiares y la mutación de la cadena pesada de la beta-miosina puede ocurrir en el 30-40% de los pacientes con MH familiar (34,40). Esta mutación se caracteriza por la sustitución de un nucleótido por un aminoácido a nivel de la cabeza de la cadena pesada de la beta miosina. El primer locus identificado fue en la región 14q1 del cromosoma 11 en una familia canadiense y se denominó MH 1 (49).

Tabla 4. Genética de la miocardiopatía hipertrófica.

Proteínas	Gen	Localización	Miofilamento
P.contráctiles			
β -MyHC	MYH7	14q11.2-q12	filamento grueso
MLC-1s/v	MYL3	3p21.3-p21.2	filamento grueso
MLC-2s/v	MYL2	12q23-q24.3	filamento grueso
P.asociadas			
α -TM	TPM1	15q22	filamento fino
cTnT	TNNT2	1q3	filamento fino
cTnI	TNNI3	1913.2-q13.2	filamento fino
P.fijadora			
CMyBP-C	MYBPC3	11p11.2	filamento grueso

P: proteínas.

Liew y cols. (50) encontraron que, al igual que en el gen de la cadena pesada de la miosina esquelética, el gen de la cadena pesada de la β -miosina cardíaca se divide en 41 exones, de los cuales los dos primeros no son codificantes. Sin embargo, los exones 37 y 38 están fusionados, es decir, no hay un intrón interviniente. El gen contiene 21.828 nucleótidos y codifica una proteína de 1.339 residuos con un peso molecular de 222.937 daltons (51). Así pues, con esta información crucial fue posible, usando técnicas de mapeo y secuencia de DNA, identificar mutaciones en el gen de la cadena pesada de la β -miosina cardíaca como probable causa de la MH (44).

Se ha observado que las mutaciones que se producen en el locus del cromosoma 14q (52,53) están presentes en el 50% de los que padecen MH.

La evidencia de que estos cambios resultan en una enfermedad, están basados en que las mutaciones de la beta miosina se hallan solamente en pacientes con MH familiar y no en individuos aislados sin MH. Además la sustitución aminoácida ha sido observada a través de la evolución y, más importante aún, en la enfermedad esporádica que está causada por una mutación de novo en la beta-miosina (54).

Existen varias isoformas de miosina, pero solamente la alfa y la beta se encuentran en cantidades elevadas en el miocardio. Los dímeros de beta-miosina predominan en los ventrículos y los alfa en las aurículas.

El mecanismo por el cual la mutación de la beta-miosina produce las características fenotípicas de la enfermedad no son bien conocidas. Se ha visto un fenotipo cardíaco similar en otros desórdenes genéticamente determinados como la ataxia de Friedreich (55,56), la neurofibromatosis (57), la esferocitosis hereditaria (58), la aniridia con deficiencia de catalasa (59) y el síndrome de Noonan (60,61). La extensión y la distribución de la hipertrofia es muy variable entre los miembros de una misma familia y la misma mutación puede producir una hipertrofia severa en un miembro de la familia y leve en otro. La causa de esta heterogeneidad fenotípica en pacientes con la misma mutación genética no es bien conocida. Se piensa que otros factores juegan un papel importante en la expresión de la hipertrofia ventricular, tales como el genotipo DD de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el péptido natriurético y otros determinantes del crecimiento muscular. El genotipo DD de la ECA es el más comúnmente hallado en pacientes con hipertrofia severa y en pacientes con antecedentes familiares de alta incidencia de muerte súbita.

Si bien las mutaciones son vistas como causantes de la MH, muchas de las características estructurales primarias de esta enfermedad no parecen estar vinculadas a las proteínas del sarcómero. Estas características incluyen la deformidad de la válvula mitral, anormalidad de las arterias coronarias intramurales y el aumento de la matriz de colágeno. Este hecho, junto a la observación de que en muchos pacientes parte de la pared del ventrículo izquierdo está libre de hipertrofia o sólo medianamente engrosada, sugiere que la expresión fenotípica está influenciada por otros factores genéticos o por otras variables no genéticas no definidas que contribuyen a la mutación causal.

La MH suele desarrollarse durante la fase de crecimiento somático rápido, si bien en algunos pacientes surge en décadas más tardías en forma de hipertrofia ventricular izquierda idiopática (denominada miocardiopatía hipertrófica senil o hipertensiva) (62,63). Las diferencias en la morfología ventricular izquierda y una prevalencia de la forma familiar de la enfermedad inferior al 15%, en comparación con el 90% en pacientes jóvenes, ha generado la creencia de que la forma de comienzo tardío constituye una entidad clínica diferente (64,65).

2.4. ANATOMIA

2.4.1. Anatomía macroscópica.

En la autopsia los corazones con MH se ven globulosos, firmes y muy pesados. La característica más llamativa al abrir la cavidad ventricular es la hipertrofia asimétrica del tabique interventricular (TIV)(66). La hipertrofia ocurre predominantemente a nivel del ventrículo izquierdo y puede ser subvalvular, difusa, limitada a la porción media del septum (67) o bien estar confinada a la región apical (68). Frecuentemente se identifica una cavidad ventricular izquierda reducida (69). En un estudio de Shapiro y col. encontraron una reducción de la cavidad en el 31% de los pacientes (70). El tamaño de la cavidad ventricular derecha puede también estar reducida.

El grosor desproporcionado del TIV, que excede al grosor de la pared libre del ventrículo izquierdo, es un hallazgo consistente (71). La asimetría del TIV produce un desplazamiento del músculo papilar, interfiriendo con la función normal de la válvula mitral, resultando una insuficiencia mitral (72).

Al realizar un corte transversal del ventrículo a nivel de la zona de mayor hipertrofia se observan zonas interpuestas de tejido fibroso con el aspecto de “watered silk” (73). También el endocardio presenta un engrosamiento localizado a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo debajo de la válvula aórtica atribuido al impacto de la valva anterior de la válvula mitral (74). Si la obstrucción se presenta durante toda la vida se pueden hallar hendiduras sistólicas a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo (75). Las valvas de la válvula mitral tienen una implantación normal pero frecuentemente están engrosadas como resultado

de la insuficiencia valvular. Se ha descrito una inserción anómala de la valva anterior, y es que en vez de estar relacionada con la base de la sigmoidea derecha de la válvula aórtica, está insertada debajo de la cúspide de la valva aórtica posterior (76).

Las arterias coronarias epicárdicas son normales en el origen, en su distribución y casi siempre sin enfermedad aterosclerótica, pero a pesar de ello hay registrados casos con infarto de miocardio (77). En el 80% de los pacientes, las coronarias están afectadas a nivel del trayecto intramural.

La insuficiencia cardíaca sistólica en la MH es rara (78) pero cuando ocurre hay cambios morfológicos evidentes a tal punto que puede convertirse en una hipertrofia excéntrica (79) y cuando se detectan los pacientes en esta etapa muchas veces se catalogan como miocardiopatías congestivas no clasificadas.

2.4.2. Anatomía microscópica.

A nivel histológico se observan alteraciones de las fibras miocárdicas hipertrofiadas en todas direcciones lo que constituye una de las características anatomopatológicas más relevante de la MH (66,71,80), pero no patognomónica ya que se puede ver también en otras enfermedades (valvulopatía aórtica, cardiopatía hipertensiva, cardiopatías congénitas)(81). En la MH el miocardio afectado es más del 40%, mientras que en las otras enfermedades el desarreglo afecta al 1-2% del miocardio (81).

Frecuentemente se encuentran finas células de tejido conectivo, aumento del colágeno intersticial y áreas de tejido fibroso reemplazando al tejido normal. Hendiduras intercelulares revestidas de células endoteliales, cubiertas por fibras elásticas contribuyen al aumento de los espacios intercelulares (82,83). Estas hendiduras comunican con ambos ventrículos, pero no tienen ninguna función en el transporte de sangre entre las cavidades (83). Los núcleos de las células miocárdicas tienen formas raras y están rodeados por una zona clara denominada halo perinuclear. Cuando las miofibrillas se aproximan a esta área se observa su separación y degeneración (82).

Las pequeñas arterias y arteriolas intramurales son normales pero también presentan engrosamiento de la capa media y proliferación de las células intimales.

Estos cambios son usualmente leves y no estrechan la luz más del 50% (83-85). Sin embargo algunos vasos pueden mostrar un engrosamiento fibroelástico intimal, estrechando severamente la luz. El ordenamiento del tejido elástico y de colágeno no es específico. Ocasionalmente se nota un aumento del componente del músculo liso cuando el ventrículo se dilata un tiempo antes de la muerte (86).

Las valvas de la válvula mitral, en los casos de insuficiencia mitral, presentan tejido fibroelástico sobre la cara valvular deforme resultando un aumento del grosor, que se nota macroscópicamente.

Se ha demostrado con estudios histológicos que cuando la obstrucción juega un papel importante en la sintomatología clínica, suele existir una distribución anormal de las fibras musculares en la zona de máximo engrosamiento septal, pero estas fibras se extienden por distancias variables entre la pared anterior y posterior del ventrículo izquierdo (80,87), y en los casos sin obstrucción las fibras tienen una distribución difusa por todas las paredes del ventrículo incluyendo la pared libre y las del ventrículo derecho (80).

2.5. FISIOPATOLOGÍA.

Se han descrito numerosos mecanismos fisiopatológicos responsables de los diferentes síntomas de esta enfermedad (26,88-97), pero los más importantes son la disfunción diastólica, la obstrucción ventricular, la isquemia miocárdica, la disfunción autonómica y las arritmias.

2.5.1. Disfunción diastólica.

Se ha establecido con claridad que numerosas enfermedades cardíacas tienen como vía final común la insuficiencia cardíaca congestiva, la cual se caracteriza por la presencia de dilatación cardíaca, pérdida de masa miocárdica funcional con hipertrofia compensadora insuficiente o inadecuada y disfunción sistólica. Actualmente se reconoce la existencia de una disfunción diastólica, ya sea en asociación al deterioro sistólico o bien en forma totalmente independiente de éste, cuyos síntomas y signos son iguales a los de la insuficiencia cardíaca congestiva clásica (98-101). En la mayoría de las enfermedades esta disfunción diastólica

precede a la disfunción sistólica (101-103) e incluso en el caso de la isquemia ya sea de reposo (104-106) o bien inducida por el ejercicio (107-109) o por marcapaso (110-112) puede observarse como un fenómeno transitorio reversible. La alteración de la función diastólica ha sido descrita en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial, miocardiopatías, pericardiopatías, valvulopatías, cardiopatía isquémica e incluso como fenómeno relacionado con la edad avanzada (110-117). El ecocardiograma-Doppler y la ventriculografía isotópica identifican alteraciones de la función diastólica en el 80% de los pacientes con MH (26,88,93,94). Se presume que esta alteración junto con la isquemia miocárdica son los mecanismos fisiopatológicos más importantes y responsables de los síntomas de fatiga, disnea de esfuerzo y angina.

Se observa una fase de llenado rápido prolongada que se asocia con una reducción de la velocidad y de la magnitud del volumen de llenado. Esta alteración se debe a los factores determinantes de las propiedades elásticas pasivas del ventrículo izquierdo (104,118-120), tales como la hipertrofia, fibrosis, desorganización celular y a otros factores que afectan la relajación dinámica del ventrículo izquierdo. La relajación puede estar disminuida en base a dos procesos: proceso de inactivación-dependiente y proceso de carga-dependiente (121,122). El mecanismo de inactivación-dependiente incluye la isquemia (91,92) u otro posible proceso primario vinculado al uso del calcio intracelular. El mecanismo de carga-dependiente incluye alteraciones en el acortamiento de las fibras (121), reducción de la velocidad y extensión del flujo sanguíneo coronario (91,92) y reducción de la tensión parietal en el comienzo de la apertura de la válvula mitral. La asincronía parietal es otro mecanismo carga-dependiente que afecta la relajación global del ventrículo izquierdo (122), la cual produce una interacción persistente de elementos contráctiles durante la fase diastólica logrando una prolongación de la tensión miocárdica, resultando una relajación ventricular prolongada, incompleta y desorganizada. La asincronía regional ha sido bien identificada en estos pacientes (123,124).

La disfunción diastólica puede ocurrir en ausencia o presencia de síntomas, con o sin obstrucción intraventricular y parece estar relacionada en parte con la severidad o distribución de la hipertrofia ventricular (93). La relajación ventricular está en relación con la sobrecarga sistólica y diastólica, con la inactivación

(recaptación del calcio por el retículo sarcoplásmico) y con la activación ventricular valorada en tiempo y espacio (122,123,125).

2.5.2. Obstrucción ventricular.

La obstrucción dinámica intraventricular en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, debido al movimiento anterior sistólico de la válvula la mitral y al contacto con el TIV (26,88,95,126), tiene una variabilidad espontánea (127). En las situaciones en que la contractilidad miocárdica disminuye (administración de betabloqueantes) o se incrementa el volumen ventricular o la presión arterial (agentes vasoconstrictores) se reduce el gradiente intraventricular. Por otro lado, en las situaciones opuestas donde se aumenta la contractilidad (ejercicio, drogas inotrópicas) o se disminuye la presión arterial o el volumen ventricular (maniobra de Valsalva o administración de nitritos u otros vasodilatadores) puede desencadenarse o incrementarse la obstrucción. No es infrecuente ver pacientes en condiciones de reposo sin obstrucción o con un grado leve de la misma, que tras las maniobras fisiológicas o farmacológicas (26,88,127) son capaces de generar gradientes intraventriculares importantes. Ello también puede ocurrir después de finalizar el ejercicio (128). El aumento de la presión sistólica intraventricular causada por la obstrucción en el tracto de salida puede aumentar el consumo de oxígeno miocárdico que, a través del tiempo, puede tener consecuencias en la función ventricular izquierda y ser responsable en la génesis de los síntomas (26,88,90,95). El mecanismo por el cual se produce el gradiente de presión intraventricular es multifactorial y se atribuye a la interacción de múltiples factores morfológicos y hemodinámicos (26,88,90,95,97,126,129,130):

- Desplazamiento anterior de la válvula mitral y de los músculos papilares.
- Reducción de las dimensiones del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Importante hipertrofia del septum anterior y basal.
- Aumento del tamaño y de la longitud de las valvas de la mitral.
- Eyección ventricular izquierda hiperdinámica, creando un efecto Venturi con el arrastre de la válvula mitral apoyándose sobre el TIV.
- Alteraciones geométricas de los músculos papilares y del aparato valvular mitral que alteran la distribución de la tensión en las valvas de la mitral.

De todos estos factores el movimiento sistólico anterior parece ser el responsable de la obstrucción dinámica hasta en un 95% de los casos. En la figura 1 se expone el mecanismo fisiopatológico de la obstrucción dinámica en la MH.

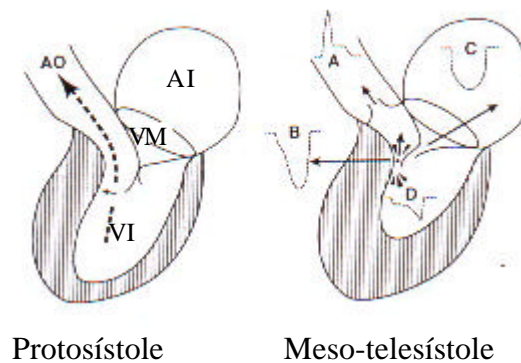


Figura 1. Mecanismo de la obstrucción dinámica en la MH. AI: aurícula izquierda, Ao: arteria aorta, VI: ventrículo izquierdo, VM: válvula mitral. Wigle y col. (90).

En la izquierda viene representada la protosístole. Se describe el mecanismo del MAS de la valva anterior de la mitral. La hipertrofia del septum causa estrechamiento del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) por lo que la velocidad de eyección aumenta y la trayectoria de lo eyectado (línea discontinua) se acerca más de lo normal a las valvas de la mitral; fuerzas Venturi (flecha pequeña) desplazan las valvas anterior y/o posterior hacia el septum. Como puede apreciarse a la derecha, el subsecuente contacto mitro-septal ocasiona obstrucción del TSVI y concomitantemente, regurgitación mitral. En mesosístole, el contacto septal del MAS está claramente establecido causando un marcado estrechamiento del TSVI con obstrucción a la eyección del flujo. En el área proximal al punto de contacto MAS-septum, las líneas convergentes indican la aceleración del jet proximal a la obstrucción y el estrechamiento que se produce en su amplitud. En la porción distal a la obstrucción, la flecha y las líneas divergentes señalan la alta velocidad del flujo que surge desde el lugar donde se produce el contacto MAS-septum el cual se dirige posterolateralmente con un ángulo considerable respecto del recorrido normal del flujo aórtico. En telesístole, aunque hay un flujo anterógrado en el tracto de salida de la aorta, su volumen es mucho menor que en la protosístole no obstructiva. Se muestran los registros

típicos de la velocidad del flujo Doppler. A, señal integrada del flujo Doppler en la aorta ascendente; B, registro del aumento de la velocidad en el tracto de salida con Doppler continuo a nivel del contacto MAS-septum; C, registro de la regurgitación mitral con Doppler continuo; D, pico de velocidad telesistólico que puede registrarse en la región apical del ventrículo izquierdo.

Ocasionalmente algunos pacientes presentan un gradiente sistólico debido a una obstrucción mesoventricular (en ausencia de movimiento sistólico anterior mitral) (67,131) provocada por anomalías de la valva anterior de la mitral insertada directamente en los músculos papilares (131) o por hipertrofia mesoventricular. Para Wigle y col. (90) se generan zonas de máxima presión que depende del tipo de hipertrofia ventricular izquierda (Figura 2).

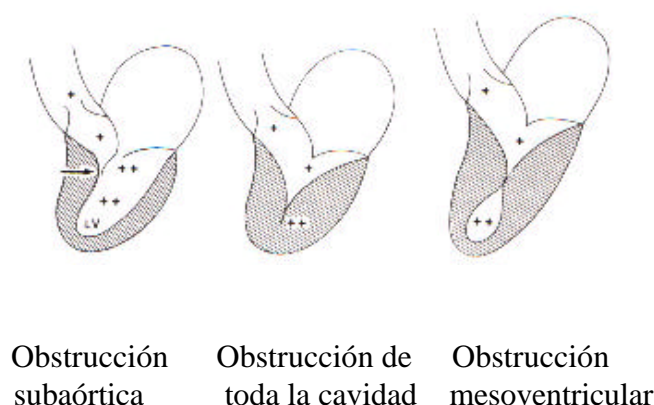


Figura 2. En la MH obstructiva subaórtica, la máxima presión generada por el desplazamiento de la válvula anterior de la mitral se observa en toda la cavidad ventricular (tracto de salida y de entrada del ventrículo izquierdo), mientras que en la obstrucción cavitaria y mesoventricular es a nivel apical. Wigle y col. (90).

En niños y adolescentes puede observarse obstrucción en el tracto de salida del ventrículo derecho que, ocasionalmente, se asocia a obstrucción ventricular izquierda (95,132,133). La obstrucción derecha está ocasionada probablemente por una importante hipertrofia muscular (cresta supraventricularis, banda moderadora, trabéculas) que protruye hacia una cavidad ventricular derecha reducida (134).

2.5.3. Isquemia miocárdica.

Está bien demostrado que la isquemia miocárdica ocurre en los pacientes con MH y en la mayoría de ellos no se relaciona con la enfermedad arterial coronaria epicárdica (77,81,85,91,92,135-138). Cuando los pacientes son sometidos a estimulación eléctrica auricular rápida pueden presentar dolor torácico de características anginosas, incrementando el flujo sanguíneo coronario pero menos que lo normal y con un aumento de la producción de lactato (91). También pueden tener isquemia inducible en los estudios de SPET indistinguible de los pacientes con isquemia vinculada a enfermedad arterial coronaria (138).

El mecanismo por el cual se produce la isquemia es multifactorial (Tabla 5) estando raramente relacionado con la enfermedad arterial coronaria.

Tabla 5. Mecanismos de producción de la isquemia miocárdica en la MH.

-
- Taquiarritmia con hipotensión (139).
 - Puente miocárdico sobre la arteria coronaria descendente anterior (140).
 - Compresión sistólica de la arteria perforante septal (140).
 - Enfermedad arterial coronaria intramural ("enfermedad arterial coronaria de pequeño vaso") (77,83).
 - Alteración de la arquitectura de las arterias subendocárdicas (141).
 - Espasmo coronario (142).
 - Alteración de la reserva vasodilatadora (91,143).
 - Densidad capilar inadecuada (92,144).
 - Alteración en la velocidad del flujo coronario (91,144,145).
 - Enfermedad arterial coronaria aterosclerótica (146-148).
 - Ectasia coronaria (149).
 - Origen coronario anómalo (150).
-

Las arritmias rápidas pueden ocasionar episodios de isquemia miocárdica. Durante el episodio arrítmico, sumado a la disfunción diastólica, se produce hipotensión arterial, hipoperfusión e isquemia miocárdica (137).

Existen dos tipos de compresión sistólica de las arterias coronarias, el puente miocárdico ("milking" o "bridging") sobre la arteria descendente anterior y la compresión sistólica de la arteria perforante septal. No obstante en un estudio (151) se demostró que el 76% de los pacientes con compresión de la arteria perforante septal no tenían angina. En el 63% de estos pacientes la compresión

de la arteria perforante septal se relacionaba con la extensión de la hipertrofia ventricular izquierda, mientras que el puente miocárdico se encontró en el 15% de los casos y no se relacionaba con angina ni con la extensión de la hipertrofia. El estrechamiento sistólico de la arteria descendente anterior provocado por un puente miocárdico es un fenómeno muy conocido (152-154). Esta alteración coronaria también puede observarse en sujetos normales. La presencia de un trayecto de arteria descendente anterior intramural fue descrito por primera vez en un estudio de autopsia por Crainicianu en 1922 (155) y en 1960 Porstmann (156) describió las características angiográficas. Se ha observado (157) que no existen diferencias fisiopatológicas entre los puentes musculares de los pacientes con y sin MH, pero en los pacientes con MH la compresión sistólica en la angiografía tiene un aspecto más irregular con apariencia de "sierra" y puede observarse una extensión de la compresión sistólica a otros vasos epicárdicos (septales), mientras que en los pacientes con hipertrofia severa de otro origen (estenosis aórtica, coartación de aorta) la compresión no tiene aspecto irregular. El aspecto angiográfico de la indentación sistólica de la arteria descendente anterior en estos pacientes y la asociación con compromiso sistólico en otros vasos epicárdicos, sugiere que la presencia de hipertrofia desorganizada (desorganización miofibrillar perivascular) y extensa juega un papel muy importante en el tipo de estrechamiento. En otro estudio (158) se observó que la compresión en el tercio proximal o en la parte media de la arteria descendente anterior era más frecuente y más severa en pacientes con MH (22%) al compararlos con los pacientes con estenosis aórtica (1,6%) y sujetos normales (0,5%). Este hallazgo concuerda con otros trabajos (Tabla 6). La compresión sistólica de la arteria descendente anterior es más frecuente en pacientes con MH no obstructiva ($p < 0,05$). Sólo un paciente de 54 estudiados tenía un puente a nivel de la arteria diagonal (158). También se ha observado que la compresión severa sistólica de la arteria descendente anterior puede ser un marcador angiográfico de la extensión de la hipertrofia miocárdica a la pared anterior y que ocasiona isquemia cuando el tiempo de restauración de la perfusión distal está muy retardado (158).

Tabla 6. Compresión sistólica coronaria.

REFERENCIA	POBLACION GENERAL		ESTENOSIS AORTICA		MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA	
	CSDA	CSDA	CSDA	CSPS	CSDA	CSPS
	Bourmaysan y col. (159)	-	0/16	1/16 (5%)	8/19 (26.5%)	12/19 (63,1%)
Angelini y col. (160)	61/1.100 (5,5%)	7/50 (14%)	-	8/50 (16%)	-	
Kramer y col. (161)	81/658 (12%)	7/133 (5%)	98/133 (74%)	20/66 (30%)	47/60 (71%)	
Navarro-López y col.(158)	7/1.500 (0,5%)	0/64	19/64 (30%)	12/54 (22%)	25/54 (46%)	

CSDA: compresión sistólica de la arteria descendente anterior, CSPS: compresión sistólica de la perforante septal.

También pueden existir alteraciones estructurales a nivel de las arterias coronarias intramurales (83,162) causantes de isquemia. Estas anomalías intramurales se caracterizan por presentar un engrosamiento parietal vascular vinculado a la proliferación de la íntima y de la media (aumento de las células musculares lisas y de las fibras de colágeno)(85,163). La mayoría (80%) de estos pacientes tienen anomalías en las arterias coronarias intramurales sobre todo (83%) a nivel septal (41% pared anterior, 18% pared posterior). Estos hallazgos concuerdan con otro estudio realizado por Jame y Marshall (83). Esta enfermedad microvascular no es un hallazgo único de la MH, también se la puede encontrar en otras enfermedades (Tabla 7) e incluso en sujetos normales (9%) siendo menos frecuente y menos severa.

Tabla 7. Causas de enfermedad microvascular.

-
- Diabetes mellitus (164).
 - Distrofia muscular progresiva (165).
 - Ataxia de Friedreich (165,166).
 - Esclerodermia (167).
 - Homocistinuria (168).
 - Síndrome de Marfan (165).
 - Estenosis membranosa subaórtica (169)
 - Hipertensión pulmonar primaria (165).
 - Atresia pulmonar (170).
 - Síndrome QT largo (165).
-

Todas estas alteraciones se hallan con igual severidad en pacientes con o sin obstrucción ventricular izquierda sugiriendo que no se relaciona directamente con

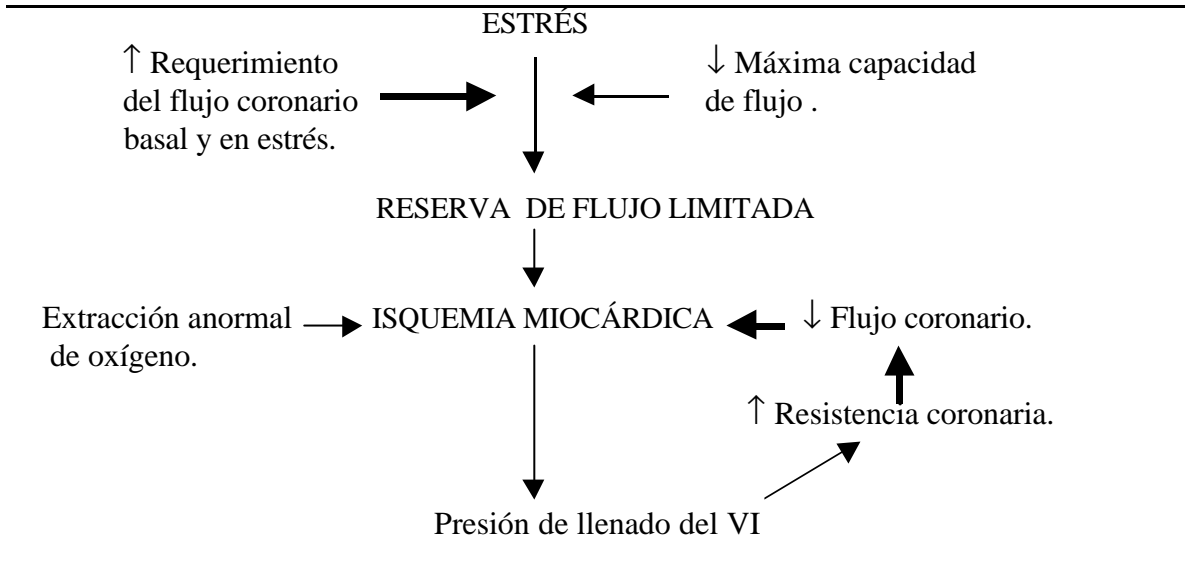
la tensión parietal (85). Esta alteración estructural es más común en los segmentos miocárdicos con mayor porcentaje de fibrosis (74%) al compararlos con los segmentos con grado leve o sin fibrosis (30%).

La enfermedad arterial coronaria intramural parece debida a un engrosamiento neointimal y los componentes más importantes son la hiperplasia de células musculares lisas y el aumento de la matriz extracelular (fibras de colágeno y elásticas) (171). Por otro lado, Schwartzkopff y col. (141) observaron la presencia de una verdadera remodelación de la arquitectura de las arteriolas coronarias subendocárdicas. Existe fuerte evidencia que estas anomalías arteriales coronarias intramurales pueden ser causantes de isquemia miocárdica (136).

Existe otro mecanismo productor de isquemia miocárdica que tal vez sea el más importante, nos referimos a la disminución de la reserva coronaria (91,142, 143,172-174). Se ha demostrado (91) que con la inducción de isquemia mediante pruebas farmacológicas se eleva la presión de llenado ventricular como resultado de la disminución de la distensibilidad ventricular izquierda asociada con una caída del flujo coronario y una anormal extracción de oxígeno.

Cannon y col. (144) propusieron diferentes mecanismos de isquemia miocárdica para las formas obstructivas y no obstructivas (Figura 3 A y B).

(A). Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.



(B). Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.

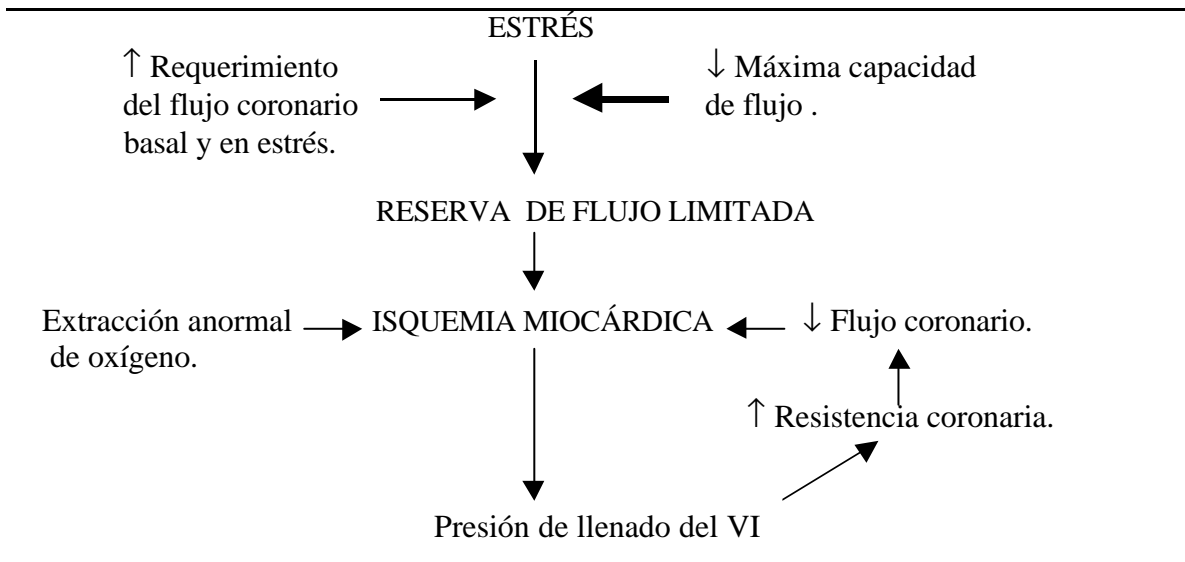


Figura 3. Mecanismos de isquemia miocárdica en los diferentes tipos de MH obstructiva (A) y no obstructiva (B). Las flechas gruesas indican los mecanismos de mayor importancia. Cannon y col. (144).

La reserva del flujo coronario en pacientes con MH obstructiva está limitada porque los requerimientos del flujo coronario en condiciones basales y durante el

estrés están aumentados, debido a la elevada presión sistólica del ventrículo izquierdo; mientras que en los pacientes no obstructivos el desarrollo de isquemia es debido a un deterioro severo del flujo coronario máximo (144). La alteración de la reserva coronaria no está limitada al miocardio hipertrófico, también se la observa en las paredes no engrosadas (172). Esto sugiere que la reducción de la reserva coronaria no se debe necesariamente a la hipertrofia y puede ser un defecto primario vascular (172). Las características del flujo coronario han sido bien demostradas en estos enfermos (175-177) incluyendo el desarrollo del componente retrógrado sistólico temprano, un componente sistólico reducido y un incremento del componente diastólico. La disminución del flujo coronario en la arteria descendente anterior debido al componente retrógrado parece ser un mecanismo compensatorio ya que reduce la contractilidad septal con una reducción del gradiente intraventricular. En algunos pacientes con MH obstructiva la distribución regional de la hipertrofia se acompaña de un deterioro del flujo coronario. También se ha observado que un pequeño grupo de pacientes no obstructivos que evolucionan a la forma obstructiva desarrollan un deterioro en la reserva del flujo coronario (173). El incremento de la relación del flujo coronario entre la descendente anterior y la circunfleja en reposo en pacientes con una marcada hipertrofia asimétrica indica que la descendente anterior es la responsable del mayor flujo sanguíneo de la arteria coronaria izquierda y que además existe una alteración severa de la reserva coronaria (173). Esto es importante porque estos pacientes podrían ser posibles candidatos para la ablación de la arteria septal por la técnica de Sigwart (178). Más recientemente Krams y col. (143) estudiaron la remodelación de la microcirculación coronaria y hallaron que la reducción de la reserva de resistencia coronaria y los cambios en la microcirculación pueden estar relacionados con el grado de hipertrofia.

2.5.4. Disfunción autonómica.

Diversos estudios sugieren que la disfunción autonómica puede jugar un papel en la patogénesis de la MH (179-184). En realidad los hallazgos clínicos y hemodinámicos en la MH obstructiva, tales como la hipercontractilidad del ventrículo izquierdo con obstrucción dinámica en el tracto de salida, la elevada

incidencia de taquiarritmias ventriculares y la eficacia de los betabloqueantes, sugieren un posible compromiso del sistema nervioso simpático (88,127,185-187). Otros estudios han mostrado una reducción del control cardíaco parasimpático en los pacientes con MH obstructiva (188,189). Se ha demostrado que la infusión de adrenalina a dosis sub-hipertensiva induce hipertrofia biventricular (190,191). La respuesta miocárdica anormal a las catecolaminas puede estar relacionada con una alteración de la densidad y/o sensibilidad de los receptores y a una disminución en la recaptación de norepinefrina desde las fibras simpáticas cardíacas (192,193). Sin embargo, la hipótesis del compromiso del sistema nervioso autónomo en la patogénesis de esta enfermedad ha sido muy cuestionado y sigue siendo problemático (194-196).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ha sido ampliamente aceptada como un método no invasivo para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón (197). Los pacientes con MH tienen una alteración en el estado del sistema nervioso autónomo tanto en la actividad simpática (componente de baja frecuencia) como en la actividad vagal (componente de alta frecuencia), si bien no se traduce en un desequilibrio entre actividad simpática-parasimpática (relación bajas/altas frecuencias) (181).

Otros investigadores (180) han hallado que el control autónomo cardíaco está alterado solamente en los pacientes con MH obstructiva y parece relacionarse más con la hipertrofia miocárdica que con la obstrucción en el tracto de salida.

La actividad simpática está disminuida durante las actividades diarias (184). El deterioro de la función diastólica y sistólica puede ser el resultado de la disfunción autonómica y esta actividad anormal puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica en estos pacientes. Las anomalías en la actividad simpática miocárdica regional pueden ser importantes en los pacientes con MH y hacer sospechar la progresión del daño miocárdico (183).

2.5.5. Arritmias.

Las arritmias rápidas (auriculares o ventriculares) pueden ocasionar episodios de isquemia miocárdica. Durante el episodio arrítmico, sumado a la disfunción diastólica, se produce hipotensión arterial, hipoperfusión e isquemia miocárdica

pudiendo desencadenar un síncope o muerte súbita .

2.6. CLINICA.

2.6.1. Síntomas.

Muchos enfermos con MH están asintomáticos o sólo levemente sintomáticos (34) y a menudo se diagnostican durante estudios de escrutinio de parientes de un enfermo con MH o por exámenes de rutina realizados en la población general. El cuadro clínico varía bastante, desde la ausencia de síntomas con electrocardiograma ligeramente anormal en un pariente de un enfermo con MH reconocida, hasta el enfermo con síntomas incapacitantes (198). La MH se diagnostica más a menudo en adultos en su cuarto y quinto decenio de la vida e incluso en pacientes ancianos (43,199).

Los síntomas comúnmente asociados a la MH incluyen disnea de esfuerzo, fatiga, angina, presíncope y síncope (20%) (200). Menos frecuentemente son las palpitaciones, disnea paroxística nocturna, insuficiencia cardíaca congestiva, vértigos y mareos. La mitad de los fallecimientos vinculados con esta afección se producen en forma súbita, que inclusive puede ser su primera manifestación en un 54% de casos (78,79). Ni el tipo ni la severidad de los síntomas se relacionan necesariamente con la presencia, ausencia o severidad de la obstrucción o con la extensión de la hipertrofia (88,201)

El síntoma más frecuente es la disnea, que se manifiesta hasta en el 90% de los pacientes sintomáticos. La disnea y la fatiga pueden ser manifestaciones tempranas de una insuficiencia cardíaca congestiva . Es consecuencia en gran parte de la elevada presión diastólica del ventrículo izquierdo (y, por tanto, de la presión auricular izquierda y venosa pulmonar), la cual se debe principalmente a la alteración del llenado ventricular (34,198). La aparición de una fibrilación auricular es mal tolerada, puede precipitar una hipotensión y a menudo es la causa de una insuficiencia congestiva. Rara vez una insuficiencia mitral es lo suficientemente severa, como para contribuir a la insuficiencia cardíaca congestiva. En una pequeña minoría de pacientes, la insuficiencia cardíaca es el resultado final de la progresión de una MH hacia una miocardiopatía dilatada

(77,202-204).

La angina puede ser típica, es decir desencadenada por el esfuerzo y puede presentarse hasta en un 75% de los pacientes sintomáticos. Además, cuando son tratados con nitroglicerina, no sólo frecuentemente no alivia el dolor sino que puede agravarlo. Los pacientes pueden descubrir medidas inusuales para el alivio de la angina. Así, algunos informan mejoría de la angina al ponerse en cuclillas o al acostarse, lo cual disminuye la obstrucción del tracto de salida. La angina inestable no es común en ausencia de enfermedad coronaria, pero a veces hay angina en reposo y nocturna. También puede haber infarto transmural en ausencia de estenosis de arterias coronarias extramurales (205).

Las palpitaciones (20%) se deben a las frecuentes arritmias, auriculares y ventriculares, que complican la MH.

Son frecuentes las crisis de presíncope que suceden en posición de pie y que se alivian al acostarse inmediatamente. Sin embargo, en contraste con la estenosis aórtica valvular, el síncope y presíncope pueden no ser un signo ominoso en adultos con MH; algunos pacientes tienen antecedente de estos episodios muchos años atrás, sin deterioro actual. Sin embargo, en niños y adolescentes el presíncope y el síncope parecen identificar a enfermos con mayor riesgo de muerte súbita.

Debemos recordar que la primera manifestación clínica de la enfermedad puede ser la muerte súbita, que constituye una consecuencia catastrófica de la MH. Esta es la causa más frecuente de muerte súbita en los atletas, pero también puede no guardar ninguna relación con el esfuerzo.

2.6.2. Examen físico.

Puede ser normal en el paciente sin gradiente dinámico, en particular en aquellos con la variante apical de la MH, excepto por la palpación anómala del latido de punta y un cuarto ruido cardíaco intenso, aunque por lo general suelen observarse hallazgos característicos en los pacientes con gradiente de presión en el tracto de salida del ventrículo izquierdo(206).

Examen vascular periférico.

Un signo importante para el diagnóstico de la MH es un ascenso sistólico rápido en el pulso carotídeo en presencia de un soplo sistólico que puede ser sugestivo de estenosis aórtica. Este ascenso sistólico arterial hiperdinámico es un signo clásico de la MH, con obstrucción o sin ella, en contraste con el ascenso sistólico carotídeo típicamente demorado de la estenosis aórtica (207).

Es posible palpar un contorno bífido del latido sistólico (pulso bisferiens, que significa en latín “golpear dos veces”) (208). Cuando se registra un trazado de presión arterial se observa que el pulso arterial tiene una configuración de espiga y cúpula. Esta configuración se debe a la rápida eyección inicial de sangre durante la sístole temprana por parte de un ventrículo hipertrófico, el desarrollo de una obstrucción en el tracto de salida ventricular izquierdo a medida que progresa la sístole, y luego un latido más prolongado a medida que el ventrículo completa su eyección contra la obstrucción. Algunas veces, la naturaleza bífida del pulso arterial puede ponerse de manifiesto haciendo que el paciente realice la maniobra de Valsalva.

El pulso venoso yugular por lo general no es notable, si bien algunas veces se ven grandes ondas A presistólicas como reflejo de una distensibilidad ventricular disminuida. La presión venosa puede aumentar en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

Examen cardiovascular central.

Palpación. El impulso precordial apical se halla desplazado hacia la línea axilar anterior, por lo general, es anormalmente intenso y prolongado. Por la disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, un impulso apical presistólico prominente es resultado de la sístole auricular intensa (198). Esto da origen a un doble impulso apical derivado de una onda A prominente. Una anomalía más característica, aunque menos frecuente, es un impulso apical triple, en que el tercer impulso corresponde a una protrusión telesistólica que ocurre cuando el corazón está casi vacío y realiza una contracción casi isométrica. Estos datos se registran fácilmente en el apexcardiograma.

Es común palpar un frémito sistólico, con mayor frecuencia en la punta o en el borde esternal izquierdo inferior, aunque tiene una pobre relación con la gravedad

del gradiente de presión (209).

Auscultación. El primer ruido cardíaco es normal y a menudo va precedido por un cuarto ruido cardíaco que corresponde al impulso presistólico apical (209). El segundo ruido se halla por lo general desdoblado. Sin embargo, en algunos pacientes hay desdoblamiento estrecho y en otros, sobre todo en los que tienen gradientes severos en el tracto de salida, se nota un desdoblamiento paradójico (209). En la MH también es común la auscultación de un tercer ruido cardíaco.

En ocasiones también se pueden escuchar ruidos sistólicos (127,210-213). En 1964, Braunwald y col. (127) describieron la presencia de un ruido sistólico en algunos pacientes, y en 1976, Sze y col. (210) mediante fonocardiografía, demostraron su asociación con el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y su coincidencia con el momento de contacto de ésta con el TIV. Candell y col (211) evaluaron 88 pacientes con fonomecanocardiograma y ecocardiograma M y 2D, y detectaron en 12 (14%) la presencia de un ruido protomesosistólico (entre 60-200 mseg del primer ruido), en la banda de medias frecuencias y con epicentro en borde paraesternal izquierdo bajo. Concluyeron que este hallazgo es un fenómeno relativamente frecuente (27% de las formas obstructivas) debido al contacto de la válvula mitral con el TIV.

El elemento auscultatorio fundamental de la MHO es un soplo sistólico característicamente áspero y con configuración creciente-decreciente, que comienza después del primer ruido cardíaco y se escucha mejor entre la punta y el borde izquierdo del esternón. A menudo se difunde hacia la parte del esternón, la axila y la base del corazón, pero no a los vasos del cuello. Este soplo es expresión de la turbulencia en la vía de salida y de la insuficiencia mitral concomitante. Por este motivo el soplo es más a menudo holosistólico y aspirativo en la punta y en la axila (debido a insuficiencia mitral), mesosistólico y más áspero en el borde esternal inferior (debido al flujo en el tracto de salida) (209).

El soplo es de intensidad y duración variables, y se utilizan diversas maniobras para aumentarlo o suprimirlo (213). Más intenso al ponerse de pie, durante la tensión de Valsalva o con nitrito de amilo; se desvanece al ponerse en cuclillas con rapidez, decúbito o con el esfuerzo isométrico. En pacientes con insuficiencia mitral notable puede haber un retumbo diastólico por aumento del flujo transmitral. El soplo de la insuficiencia aórtica se observa sólo ocasionalmente en pacientes

con MH, aunque se puede demostrar insuficiencia aórtica leve con ecocardiograma-Doppler en el 33% de los enfermos (214). Es más manifiesto después de la miectomía realizada para corregir el gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (215).

2.7. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

2.7.1. TÉCNICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS.

2.7.1.1. Electrocardiograma.

El electrocardiograma (ECG) de superficie de la MH ha cautivado, fascinado y confundido a los cardiólogos desde que se describió esta enfermedad, ya que, frecuentemente y de forma paradójica, muestra alteraciones dramáticas incluso en individuos jóvenes asintomáticos. Desde hace más de tres décadas se han realizado diferentes estudios en un intento de correlacionar las alteraciones del ECG en estos pacientes con diversos datos clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos (209,216). Si bien los cambios electrocardiográficos no son específicos ni diagnósticos de la MH, el ECG de superficie de 12 derivaciones es anormal en el 90% de los casos (26,217-219).

Entre las alteraciones electrocardiográficas encontradas en los pacientes con MH, se destacan:

- Hipertrofia ventricular.
- Ondas Q patológicas.
- Ondas T negativas.
- Elevación del segmento ST.
- Diferentes patrones de preexcitación.
- Alteraciones de la conducción intraventricular.

Hipertrofia ventricular. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG fue uno de los hallazgos iniciales en los pacientes con MH (209,216,220-223). Maron y col. (219) compararon la distribución de la hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma con el ECG en 153 pacientes (219). Las alteraciones electrocardiográficas más comunes fueron: las alteraciones de la repolarización (cambios del segmento ST y la inversión de la onda T) (61%),

seguido de los signos de hipertrofia ventricular izquierda (47%), ondas Q anormales (25%) y los signos de aurículomegalia izquierda en el 24% de los pacientes. La hipertrofia ventricular izquierda en el ECG fue significativamente más común en pacientes con una distribución más extensa de la hipertrofia por ecocardiograma, sobre todo del tabique interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo (74%) en comparación con los pacientes con hipertrofia más limitada (25%; $p < 0.001$). La mayoría (56%) de los pacientes con MH y electrocardiograma normal tenían una hipertrofia localizada. Por lo tanto estos autores concluyeron, que cuando la hipertrofia está presente en el ECG, tiene una sensibilidad del 74% como marcador de hipertrofia extensa. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios realizados posteriormente (224-227).

Ondas Q patológicas. La presencia de ondas Q patológicas en la MH ha sido descrita desde hace más de 25 años (127,228). Un 25-50% de los pacientes (216,219,220) tienen ondas Q anormales profundas, sobre todo en pacientes jóvenes (229) que frecuentemente se localizan en las derivaciones inferiores y precordiales izquierdas (V5 y V6) siendo menos frecuentes en las derivaciones anteriores (209,216,219,220,229 -231).

Algunos investigadores han descrito que estas ondas se deben a la activación del septum hipertrófico (232,233), a fibrosis septal (234) o son producidas por la activación del septum con propiedades electrofisiológicas diferentes (235). Wigle y Baron (230) describieron la desaparición de la onda Q luego de realizar una miectomía del tabique hipertrofiado, demostrando además que estos cambios no eran atribuibles al bloqueo de rama post quirúrgico, sino probablemente a la alteración de la activación septal. También estos cambios se observaron (235) luego de provocar estimulación auricular. Lemery y col. (236) estudiaron las posibles causas de estas ondas Q patológicas en 67 pacientes evaluados con ecocardiograma y ECG, observando una asociación significativa entre las ondas Q y 5 medidas ecocardiográficas: el aumento del grosor septal, el máximo grosor parietal del ventrículo izquierdo, la disminución del grosor de la pared ventricular derecha, el incremento de la relación entre el grosor septal y el de la pared libre del ventrículo derecho y el incremento de la relación entre el grosor del septum y el de la pared posterior del ventrículo izquierdo.

Las ondas Q pueden ser también el resultado de fibrosis miocárdica, un hallazgo común en las paredes del ventrículo izquierdo en los estudios de necropsia (229). En otros trabajos (77,237) se ha demostrado que todos los pacientes con MH y fibrosis transmural (en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica) tienen ondas Q patológicas en el ECG en comparación con pacientes portadores de cicatrices no transmurales los cuales no desarrollan ondas Q en el ECG (238).

En algunos pacientes con MH y episodios de dolor torácico, el hallazgo de ondas Q en el ECG puede inducir al falso diagnóstico de infarto de miocardio (238).

Ondas T negativas. Han sido descritas dos alteraciones electrocardiográficas de la onda T: las ondas T negativas gigantes (≥ 10 mm de profundidad en derivaciones precordiales laterales) y las ondas T isoelectricas. Hace 20 años, Yamaguchi y col. (239) y Sakamoto y col. (68), describieron una forma diferenciada de pacientes japoneses con MH que se caracterizaba por la presencia de hipertrofia localizada en el ápex del ventrículo izquierdo, ondas T negativas gigantes en el ECG y una imagen angiográfica típica en as de picas. Posteriores estudios en pacientes occidentales con MH apical demostraron que, aunque en algunos se cumplían las características descritas por los investigadores japoneses (240,241) esto sólo ocurría en una minoría de los casos (218,242).

Con el objetivo de determinar el significado de las ondas T negativas gigantes en los pacientes occidentales con MH, Alfonso y col. (217) estudiaron a 27 pacientes con MH y este patrón electrocardiográfico, comparándolos con 56 pacientes con MH sin ondas T negativas gigantes. Observaron que los pacientes con ondas T negativas gigantes tenían una mayor hipertrofia ventricular izquierda de forma global pero con mayor severidad en el ápex y presentaban una menor incidencia de movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y de hipertrofia septal asimétrica que el grupo control. Además, los pacientes con ondas T negativas gigantes tenían unas dimensiones ventriculares significativamente mayores que los pacientes sin este hallazgo electrocardiográfico.

Los pacientes con MH apical pueden sufrir cambios electrocardiográficos

evolutivos. Durante un seguimiento medio de 10,9 años se ha observado la desaparición de las ondas T gigantes con disminución del voltaje de las ondas R en la derivación V5 como expresión del cambio morfológico de la hipertrofia (243)

Con respecto a las ondas T isoelectricas, se han encontrado ondas T de baja amplitud en todas las derivaciones del ECG en un 8% de cada 1000 adultos sanos (244), siendo este hallazgo aún más frecuente en edades avanzadas (244-246).

Elevacion del segmento ST. En 1976, Falicov y col. (67) identificaron un subgrupo de pacientes con MH que presentaban obstrucción medio-ventricular debida a la contracción vigorosa de las porciones medias de un ventrículo izquierdo que presentaba hipertrofia severa a dicho nivel. En ellos, a diferencia de la forma convencional de MH con gradientes en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el gradiente dinámico se producía a nivel de los músculos papilares. Posteriormente se demostró que la evolución de algunos pacientes con MH conlleva el desarrollo de aneurismas apicales y que esto se produce, con mayor frecuencia, en aquellos pacientes que previamente presentaban obstrucción medioventricular. Gordon y col. (247) han sugerido que, al igual que ocurre en los pacientes con cardiopatía isquémica y aneurismas ventriculares, algunos pacientes con MH y aneurismas apicales presentan una elevación característica del segmento ST en el ECG, pero a diferencia de los primeros, raramente tienen ondas Q patológicas asociadas.

Signos de preexcitacion. Se han observado síndromes de preexcitación asociados a haces aurículo-ventriculares anómalos, (seudo-onda delta) (248,249). En una pequeña proporción de pacientes (2%) se asocia un síndrome de preexcitación (WPW) verdadero y en otros casos el empastamiento inicial del QRS se debe a la activación septal anormal por el músculo hipertrofiado (250).

Alteraciones de la conducción. El bloqueo incompleto de rama izquierda es frecuente mientras que el bloqueo completo no es muy común ocurriendo usualmente como resultado de la miotomía-miectomy. En un tercio de los pacientes se observa que el eje eléctrico está desviado hacia la izquierda. La

desviación del eje hacia la derecha y el bloqueo de rama derecha completo o incompleto pueden estar presentes cuando la hipertrofia compromete también el ventrículo derecho. Otras anomalías de la conducción, inespecíficas y poco frecuentes, son el acortamiento del intervalo PR y la prolongación del intervalo QT.

También se ha visto en una pequeña cantidad de pacientes, cambios electrocardiográficos que preceden al desarrollo de MH. Gregor y col. (251) hallaron anomalías electrocardiográficas en 13 (12,1%) de los 107 pacientes asintomáticos, familiares de primer grado de MH. Luego de un seguimiento medio de 6,8 años sólo 2 (15,3%) de los 13 desarrollaron MH por ecocardiograma. En estos pacientes las alteraciones eléctricas preceden a la hipertrofia y estas anomalías podrían revelar formas latentes de MH antes de que aparezcan signos ecocardiográficos de hipertrofia.

2.7.1.2. Holter.

El estudio Holter se ha realizado durante años en los pacientes con MH con la esperanza de detectar arritmias ventriculares para explicar el mecanismo de la muerte súbita. La incidencia de arritmias en el Holter está en relación directa con la edad. Son muy variados los trastornos del ritmo encontrados en estos pacientes: extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias ventriculares, taquicardia paroxística supraventricular, fibrilación auricular, bloqueos aurículo-ventriculares y bradicardia sinusal.

El Holter es superior a la prueba de esfuerzo para detectar arritmias ventriculares (252). Más del 50% de pacientes tienen extrasístoles ventriculares multifocales y repetitivas, y un 19% taquicardia ventricular no sostenida (252). Grados ≥ 3 de la clasificación de Lown ocurren en más del 50% de los casos y no existe una correlación significativa entre el máximo grado de Lown y el gradiente dinámico intraventricular. Además no hay correlación significativa entre el grosor septal y la frecuencia de extrasístoles. Sin embargo los pacientes con grosores ≥ 20 mm tienen mayores grados en la clasificación de Lown que aquellos con grosores menores a 20 mm. Hallazgo similar fue el de Lazzeroni y col. (253), que en los grados 3 y 4 de Lown se observó hipertrofia más extensa al compararlos

con aquellos pacientes que tenían solamente hipertrofia septal.

Dentro de las taquicardias ventriculares, la TVNS es la mas frecuente en los pacientes con MH, mientras que la taquicardia ventricular sostenida es una rareza. Las arritmias ventriculares son muy frecuentes y la TVNS se presenta en el 19-68% de los casos (Tabla 8) (254-261). La incidencia de taquicardia ventricular se correlaciona con el grosor del TIV y la extensión de la hipertrofia (262,263). La mayoría de las arritmias ventriculares son breves, de baja frecuencia casi siempre asintomáticas (226,252) y no responden al tratamiento con betabloqueantes (256).

El 54-79% de los pacientes tienen extrasístoles supraventriculares (ESV) (252,257). La mayoría de los pacientes con ESV frecuentes (> 100 en 24 horas) tienen un diametro auricular > de 40 mm en el ecocardiograma. Sin embargo el 84% de los pacientes con aurícula izquierda > de 40 mm presentan escasas ESV.

Es frecuente encontrar arritmias supraventriculares en los pacientes con MH (252,256). En el momento del diagnóstico el 7% tienen fibrilación auricular en el electrocardiograma de reposo (264) y 10% en el Holter (226). Ocurre más frecuentemente (24%) en pacientes con hipertrofia extensa ($p < 0,01$). Durante el registro con Holter de 72 horas, el 41% de los pacientes tienen episodios de taquicardia supraventricular paroxística o permanente o fibrilación auricular (264). Algunos estudios apuntan que la fibrilación auricular es más frecuente en pacientes con MH obstructiva (265) y en los pacientes con aurículomegalia izquierda, particularmente si los diámetros exceden los 45 mm (266-267). La taquicardia paroxística supraventricular ocurre entre el 15-46% de los pacientes (Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de arritmias más frecuentes en el Holter.

Autores	Ref	Año	Holter	N	AV	EV	TV	Lw. ³ 3	ESV	TPSV
Savage y col.	252	1979	24 hs	100	83%	64%	19%	65%	39%	15%
McKenna y col.	256	1980	48 hs	30	70%	45%	26%	83%	66%	46%
McKenna y col.	257	1981	72 hs	86	61%	34%	28%	38%	79%	26%
McKenna y col.	268	1981	24 hs	19	-	53%	68%	59%	-	-
Lazzeroni y col.	253	1989	24 hs	77	-	40%	20%	40%	52%	-
Fananapazir y col.	259	1992	48 hs	230	-	-	50%	-	-	-

AV : arritmias ventricuales, ESV: extrasístoles supraventriculares, EV: extrasístoles ventriculares, Lw. \geq 3: arritmias ventriculares grado Lown 3 y/o 4, Ref.: referencias bibliográficas, TPSV: taquicardia paroxística supraventricular, TV: taquicardia ventricular.

2.7.1.3. Estudio electrofisiológico.

El estudio electrofisiológico forma parte del diagnóstico y tratamiento de las arritmias, síncope y muerte súbita en diversas enfermedades cardíacas (260,269,270) y también se ha realizado en pacientes con MH proporcionando información terapéutica más específica (271-276).

Fananapazir y col. (260) analizaron los estudios electrofisiológicos de 155 pacientes con variadas presentaciones clínicas de MH y concluyeron que: el estudio electrofisiológico comunmente identifica anormalidades en los pacientes con MH, la taquicardia ventricular inducida ocurre más frecuentemente en pacientes con manifestaciones clínicas severas, la taquicardia ventricular en el Holter se asocia con un incremento de la inestabilidad eléctrica ventricular en pacientes con parada cardíaca o síncope pero no en los pacientes levemente sintomáticos, la utilización de tres estímulos prematuros en la estimulación ventricular programada inducen taquicardia ventricular en un pequeño porcentaje de pacientes con MH y manifestaciones clínicas severas, y la inducción de taquicardia ventricular sostenida con tres o menos estímulos prematuros (taquicardia ventricular polimorfa en la mayoría de los pacientes) es un hallazgo de mal pronóstico.

La prevalencia de las alteraciones en el nódulo sinusal, aurículo-ventricular o His Purkinge no es significativamente mayor en los pacientes con paro cardíaco, síncope o presíncope al compararlos con los pacientes asintomáticos. El flutter o la fibrilación auricular sostenida (>30 seg.) se inducen en el 11% de los pacientes. La fibrilación auricular se induce en el 55% de los casos con antecedentes de fibrilación auricular paroxística y en el 7% sin antecedentes 8 ($p<0,002$).

Las arritmias ventriculares pueden inducirse hasta en el 43% de los pacientes (260). Se ha observado una relación entre las arritmias ventriculares sostenidas inducibles y la presentación clínica (260). El 77% de los pacientes con paro cardio-respiratorio y el 49% de los pacientes con síncope durante la estimulación ventricular programada pesentaban arritmias ventriculares sostenidas.

El otro valor del estudio electrofisiológico es la valoración de los fármacos antiarrítmicos a largo plazo. Fananapazir y col. (277) evaluaron el efecto de la amiodarona en 35 pacientes. Observaron que la amiodarona es efectiva para

suprimir las arritmias auriculares y reducir o prevenir la inducción de taquicardia ventricular en aproximadamente un tercio de los pacientes con MH, pero por otro lado causa importantes anormalidades de la conducción en el 20%.

2.7.1.4. Electrocardiograma de esfuerzo.

La prueba de esfuerzo desempeña un papel relevante en el estudio de esta cardiopatía ya que es importante conocer la respuesta al ejercicio para determinar el nivel de esfuerzo tolerable sin efectos adversos. Esta prueba permite evaluar la respuesta cronotrópica (278), la capacidad funcional (279), el comportamiento de la presión arterial durante el esfuerzo (280-282), la respuesta hemodinámica, la respuesta vascular durante el ejercicio en posición supina (283), los cambios del segmento ST (8), el efecto de los fármacos durante el ejercicio (284) y, junto con el ecocardiograma, el comportamiento del gradiente intraventricular intra-esfuerzo (285), post-esfuerzo (128) y la función diastólica (286). Pero las variables más importantes en la valoración clínica de estos pacientes son la capacidad funcional y sobre todo el comportamiento de la presión arterial sistémica con importancia pronóstica. La capacidad funcional está afectada en la mayoría de los pacientes (287). En las pruebas de esfuerzo con treadmill se observan arritmias entre el 60-66% de los casos y en el 47% infradesnivel del segmento ST de 0,1-0,4 mV durante o inmediatamente después al estrés (252,256).

2.7.2. Ecocardiograma - Doppler.

2.7.2.1. Ecocardiograma.

Esta enfermedad es quizás una de las patologías que más interés ha determinado entre los ecocardiografistas. Posiblemente la riqueza de signos ecográficos presentes ha permitido el desarrollo de un importante caudal de elementos de diagnóstico y evaluación funcional. En este sentido la ecocardiografía se constituyó en el método de elección para confirmar la presencia de MH de manera no invasiva. Además el ecocardiograma en modo-M y bidimensional tienen una mayor sensibilidad que los criterios electrocardiográficos con una gran correlación en los estudios anatómicos de

autopsias (288).

Las características ecocardiográficas que definen este tipo de miocardiopatía son:

- una hipertrofia ventricular izquierda.
- una cavidad ventricular izquierda normal o reducida.
- una función sistólica conservada.
- una dilatación auricular izquierda.
- un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral.
- un cierre parcial protosistólico aórtico.
- una obstrucción dinámica intraventricular.
- una disfunción diastólica valorada por Doppler.

Hipertrofia ventricular izquierda. En general se acepta que existe una clara hipertrofia si, en presencia de un correcto registro ecocardiográfico, el grosor telediastólico de los segmentos septal-anterior y postero-lateral superan los 15 mm y el de los segmentos antero-lateral y septal-posterior es de más de 17 mm (25,289). Con estos criterios se descartan potenciales errores, atribuibles a la resolución lateral, de 2-5 mm. Conviene tener en cuenta que no todo aumento de grosor miocárdico en el ecocardiograma se debe a una hipertrofia ventricular, puesto que un aumento de masa secundario a una infiltración miocárdica (miocardiopatía infiltrativa) puede ofrecer el mismo patrón.

La hipertrofia ventricular izquierda puede ser asimétrica o predominantemente septal (grosor septal/grosor pared posterior > 1,3 o 1,5) (70,290,291) o concéntrica (en un 5% de los casos aproximadamente). Sin embargo, hay un gran número de procesos que pueden cursar con un TIV engrosado: obstrucción fija a la salida del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial sistémica o pulmonar, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, comunicación interventricular (292-294). Normalmente estos procesos cursan con una relación septum-pared posterior no superior a 1,5, al contrario de lo que sucede habitualmente en la MH. El espesor del septum no guarda relación directa con la presencia o no de obstrucción a la eyección del ventrículo izquierdo. Los criterios clásicos ecocardiográficos en modo-M tienen, para el diagnóstico de MH una sensibilidad y especificidad del

83% y 94% respectivamente (290). Pero hay un 15% de pacientes en que la hipertrofia no puede detectarse mediante ecocardiograma en modo M. En estos casos, el Eco 2D permite descartar hipertrofias localizadas a nivel septal-posterior o de la pared antero-lateral. Los valores del grosor telediastólico septal oscilan entre los 15 y 25 mm en la mayoría de casos (295) existiendo una relación inversa entre la magnitud de la hipertrofia y la edad (296-298). Valores mayores de 30 mm se encuentran en pacientes menores de 40 años de edad y en los que tienen más de 60 años de edad es raro encontrar grosores mayores de 25 mm.

Función sistólica. El tabique interventricular muestra habitualmente un movimiento hipoquinético, que se ve compensado por el hallazgo frecuente de una hipermotilidad de la pared posterior. Este hecho hace que, a pesar de la hipocontractilidad septal la fracción de eyección se mantenga dentro de límites normales o esté ligeramente aumentada (299). La diferente contractilidad de ambas zonas ventriculares puede relacionarse con los estudios anatomopatológicos en los que se demuestra que existe una alteración de la arquitectura normal de las miofibrillas septales. Los haces musculares se ramifican de un modo anormal orientándose oblicua o perpendicularmente al eje longitudinal de las fibras miocárdicas (14), mientras que, por el contrario, en la pared libre sólo observamos datos anatómicos de hipertrofia ventricular.

Con el ecocardiograma transesofágico multiplano con reconstrucción tridimensional de las imágenes se ha observado (300) que en estos pacientes existe un deterioro significativo en la fracción de engrosamiento a nivel del septum comparada con la pared lateral libre del ventrículo izquierdo. Por otro lado la función sistólica regional se relaciona inversamente con el grosor parietal telediastólico. Existe además una disminución en la función sistólica regional con el incremento de la hipertrofia, a pesar de que la función global está conservada o aumentada.

Dilatación auricular izquierda. La dilatación de la aurícula izquierda es consecuencia de la mala función diastólica ventricular izquierda que caracteriza este tipo de miocardiopatías.

Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (MSA). La obstrucción dinámica intraventricular es el resultado de la interacción de varios mecanismos complejos en la que el movimiento sistólico anterior de la valva anterior de la válvula mitral y el grado de hipertrofia septal basal cumplen un papel muy importante en el desencadenamiento de la obstrucción dinámica (301-313).

En el tracto de salida del ventrículo izquierdo en los casos de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cuando existe un gradiente dinámico de presión, es habitual que en el ecocardiograma pueda registrarse un movimiento sistólico anterior (MSA) de la válvula mitral y que llega a contactar con el septum durante la mayor parte de la sístole en los casos de obstrucción más severa y un cierre parcial proto-mesosistólico de las sigmoideas aórticas en el modo-M que refleja la disminución del flujo aórtico durante la protomesosístole.

El MSA de la valva mitral anterior fue descrito originariamente en pacientes con MH y gradiente de presión subaórtica (19,20). Desde las primeras publicaciones se sugirió que el MSA era causa del gradiente de presión intraventricular y se establecieron tres grados de MSA: ligero si la distancia entre la válvula y el TIV es mayor de 10 mm, moderado si la válvula contacta con el TIV menos de un tercio de sístole o si su distancia al mismo es inferior a 10 mm y severo si la válvula contacta con el TIV durante más de un tercio de la sístole (302,303). Posteriormente se demostró que el MSA no es específico de la MH,(303) y que no se asocia siempre con un gradiente de presión (304,305).

Cierre parcial proto-mesosistólico de las sigmoideas aórticas. El cierre sistólico parcial de las sigmoideas aórticas como expresión de la disminución del flujo al tracto de salida del ventrículo izquierdo se consideró como un dato diferencial entre la miocardiopatía obstructiva y la no obstructiva. Posteriores trabajos han demostrado las limitaciones de este signo (314).

Cuando todos estos signos descritos no existen o son poco manifiestos es posible, en algunos casos, provocarlos o acentuarlos (miocardiopatías hipertróficas con obstrucción latente o provocable) mediante maniobras que acentúen el gradiente de presión (inhalación de nitrito de amilo, ejercicio físico, maniobra de valsalva, perfusión de isoprenalina).

A pesar de que el ecocardiograma es la técnica de mayor utilidad clínica para

el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica, cabe resaltar que ninguno de los signos ecocardiográficos citados es específico de esta enfermedad (28,315). No tan sólo hipertrofias concéntricas sino también diferentes grados de hipertrofia septal asimétrica pueden observarse en corazones cuyo ventrículo izquierdo está sometido a sobrecargas de presión. También el movimiento sistólico anterior de la mitral, sobre todo si es de grado ligero y corresponde a las cuerdas tendinosas, puede observarse en pacientes con hipertrofias secundarias e incluso en sujetos normales (313). Un cierre parcial protosistólico aórtico, en general más precoz que el de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tiene lugar en la estenosis subvalvular aórtica fija y también puede registrarse en enfermos con dilatación importante de la raíz aórtica, comunicación interventricular, insuficiencia mitral, miocardiopatías restrictivas y pericarditis constrictiva. Con el ecocardiograma bidimensional es posible registrar una sección completa del tabique interventricular en diversos planos permitiendo descartar las falsas imágenes de hipertrofia septal asimétrica obtenidas con el modo-M al atravesar oblicuamente el septum con el haz de ultrasonidos (316) o bien las producidas por la banda moderadora, las cuerdas septales (317) o el músculo papilar posterior del ventrículo derecho.

Entre los hallazgos ecocardiográficos asociados se encuentra una elevada incidencia de imágenes sugestivas de calcificación del anillo mitral (318-320), prolapso de la válvula mitral (321-331) y una reflectividad miocárdica aumentada (332).

Clasificación morfológica y distribución de la hipertrofia. La MH tiene una expresión morfológica muy heterogénea. Los diferentes tipos de hipertrofia y su frecuencia varían considerablemente según la clasificación adoptada. En el estudio realizado en el Hospital de Toronto (26) el tipo más frecuente hallado fue la hipertrofia a predominio septal (90%). La hipertrofia concéntrica se observó en el 5%, la hipertrofia apical en un 3% y la hipertrofia medio ventricular en un 1% (26). Wigle y col. (26) evaluaron 100 pacientes con ecocardiograma bidimensional, encontrando que la localización septal se daba en el 100% de los casos y la antero-lateral en un 54% de casos.

Shapiro y McKenna (70) estudiaron 89 pacientes con ecocardiograma

bidimensional y modo-M, de los cuales el 31% tenían una hipertrofia concéntrica (simétrica), el 55% septal asimétrica y el 14% ventricular distal (apical). De éstos el 14% presentaba una hipertrofia septal anterior, el 35% anterior y posterior y el 51% restante septal más antero-lateral. En el mismo año Ciró y col. (42) analizaron los diferentes tipos morfológicos en 105 pacientes familiares de primera generación con MH. Observaron que el compromiso del TIV más el de la pared antero-lateral era del 48%, mientras que el compromiso del septum anterior basal fue de un 20%. Maron y col. (25,333) describieron 4 tipos morfológicos de hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma bidimensional (figura 4). Los Tipos I, II y III son detectados también en el ecocardiograma-M mientras que el Tipo IV requiere de un ecocardiograma bidimensional. La hipertrofia concéntrica fue muy rara, el Tipo I se observó en un 10% de casos, el Tipo II en el 20%, el Tipo III en el 52% y el Tipo IV en el 18%.

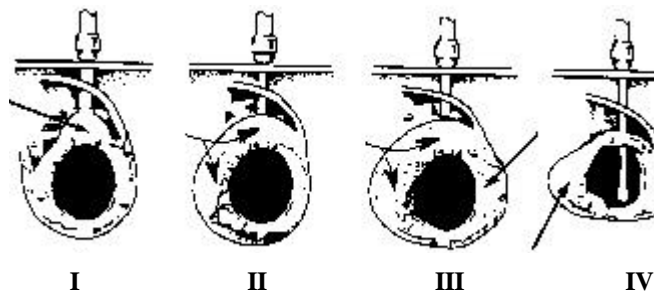


Figura 4. Tipo I: Hipertrofia confinada a la porción anterior del TIV, Tipo II: Hipertrofia Septal anterior y posterior, Tipo III: Hipertrofia confinada al septum y pared antero-lateral, Tipo IV: Incluye los modelos inusuales de hipertrofia, hipertrofia confinada al septum posterior o pared lateral o apex. Maron y col. (25,333).

Posteriormente Candell y col. (295) reclasificaron la MH en 6 Tipos, agregando el Tipo V (hipertrofia concéntrica) y el Tipo VI (hipertrofia apical) (Figura 5). Al igual que en los estudios previos hallaron que el segmento con mayor frecuencia afecto de hipertrofia es el septal-anterior (>90%) seguido del antero-lateral (75%) y que la afección septal pura es rara (<10%). Además observaron una baja frecuencia de hipertrofia simétrica o concéntrica (10%) y apical (5%).

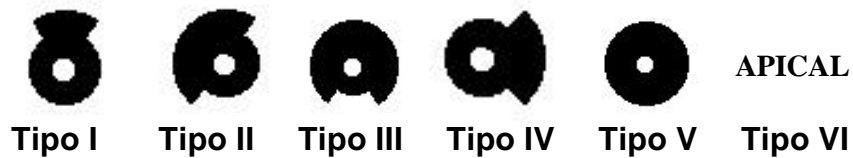


Figura 5. Tipo I: hipertrofia puramente localizada a nivel del segmento septal anterior, Tipo II: hipertrofia localizada a nivel de los segmentos septales anterior y posterior, Tipo III: hipertrofia de los segmentos septales anterior y posterior y del segmento antero-lateral, Tipo IV: hipertrofia puramente localizada a nivel del segmento antero-lateral, Tipo V: hipertrofia de todos los segmentos (incluido el posterolateral), hipertrofia concéntrica, Tipo VI: hipertrofia apical no detectable a nivel de la proyección paraesternal a nivel mitral, y sí a nivel de los músculos papilares. Candell y col. (295).

También se han descrito diferentes morfologías al comparar poblaciones jóvenes y de edad avanzada (296). En éstos se ha demostrado que la cavidad ventricular tiene forma ovoidea con curvatura septal normal (Figura 6), en contraste con la población joven que presenta una cavidad ventricular izquierda en forma de media luna, pared libre prominente y con una curvatura septal invertida (296). Además la pared libre del ventrículo derecho es más prominente en los jóvenes, por lo tanto la cavidad ventricular derecha es más ovoidea en los pacientes jóvenes con un ventrículo izquierdo en media luna.

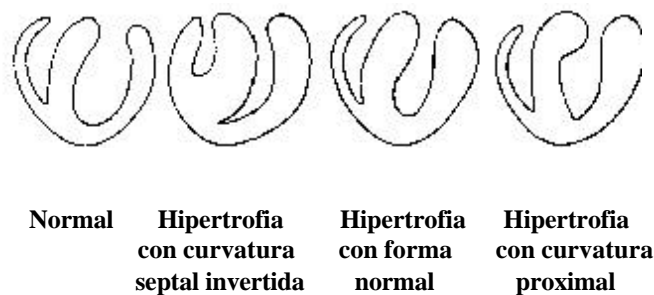


Figura 6. Diferentes formas del ventrículo izquierdo hipertrofiado. Lever y col. (296).

Existen casos de hipertrofia extrema; el grado máximo de hipertrofia publicado hasta ahora ha sido de 60 mm de tabique interventricular y 50 mm de pared posterior (335).

La hipertrofia mesoventricular puede ocasionar obstrucción medio-ventricular (67,336,337). Es una manifestación rara de la MH y fue reportada por primera vez por Falicov y col. en 1976 (67,336) en dos pacientes. El ecocardiograma muestra una hipertrofia asimétrica de la pared posterior o del septum. El MSA (338) no es común en estos pacientes y tampoco no es un factor necesario para que produzca gradiente intraventricular. El hallazgo característico es encontrar en la ventriculografía de contraste una cavidad ventricular izquierda en forma de “reloj de arena”. En estos pacientes, se ha observado durante la evolución, infarto de miocardio apical con posterior aneurisma apical (26,203,247,339).

Investigadores japoneses (68,239,340) describieron una forma de MH no obstructiva caracterizada por una hipertrofia desproporcionada de la región apical del ventrículo izquierdo asociada con ondas T negativas gigantes precordiales y elevado voltaje del QRS. En la ventriculografía de contraste se observa una configuración de la cavidad ventricular en “as de picas” al final de diástole (340-344). A esta forma de hipertrofia se la denomina hipertrofia apical y constituye aproximadamente el 25% de los casos de MH en Japón pero solamente el 1-2% en la población occidental (245,246). Existen raros casos publicados de hipertrofia apical bilateral (347). Loui y col. (218) luego de evaluar con ecocardiograma 965 pacientes occidentales hallaron 23 (2%) pacientes con hipertrofia apical o en la porción distal del ventrículo izquierdo por debajo del nivel de las cuerdas tendinosas.

La hipertrofia de la pared posterior aislada es poco frecuente. Lewis y col. (348) estudiaron un subgrupo de 17 pacientes (edad media 31 años) caracterizados ecográficamente por presentar un marcado engrosamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo y un TIV normal o levemente engrosado. Este patrón denominado “hipertrofia asimétrica invertida” se caracteriza por tener una relación TIV/PP <1.

Prakash y col. (349,350) y Matsukubo y col. (351) encontraron una buena correlación del grosor de la pared anterior del VD entre el ecocardiograma-M y los estudios de necropsia, con una sensibilidad de 93% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de hipertrofia de VD. La hipertrofia ventricular derecha se observa aproximadamente entre el 30% y 50% de los casos con MH. Se han observado pacientes con MH y compromiso de VD (352,353) con obstrucción

dominante de VD y aislada. Candell y col. (352) analizaron 48 pacientes y encontraron que el 52% tenían hipertrofia ventricular derecha, definida para un índice de grosor parietal igual o mayor que 3,5 mm/m² .

2.7.2.2. Doppler.

La aplicación sistemática de la técnica Doppler al estudio de la MH permite evaluar con mayor precisión las anomalías funcionales de esta enfermedad. Se ha usado el Doppler de onda continua para cuantificar exactamente el gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (354) y las imágenes del flujo en Doppler color para evaluar el grado de insuficiencia mitral (302,355-357). En cuanto a la naturaleza de la obstrucción intraventricular y sobre todo el mecanismo de la insuficiencia mitral, el ecocardiograma transesofágico proporciona una definición anatómica excelente. Así pues, el valor de la evaluación Doppler en la MH consiste en: establecer el diagnóstico, comprender la fisiopatología, evaluar anomalías en el llenado diastólico y de la función sistólica, cuantificar el gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, evaluar las alteraciones del flujo aórtico, cuantificar la severidad de la insuficiencia mitral y evaluar el beneficio del tratamiento (médico, marcapaso y quirúrgico).

Función diastólica del ventrículo izquierdo. El Doppler cardíaco permite estudiar la función diastólica a través del análisis de la señal espectral del flujo mitral. Para ello la muestra debe ubicarse en la proyección de cuatro cámaras apical a nivel del borde libre de las válvulas tratando de obtener un registro en el cual el flujo sanguíneo sea lo más paralelo posible al haz de ultrasonido. Estudios experimentales (358) han demostrado la existencia de una estrecha relación entre el gradiente de la presión transmitral y la velocidad del flujo transmitral. Así, al registrar dicha presión con cateterismo simultáneo de aurícula y ventrículo izquierdos y superponerlo con la señal espectral del flujo mitral obtenida por Doppler pulsado, fue posible analizar las cuatro fases de la diástole ventricular (Figura 7).

	DIASTOLE			
	PRIVD	LLVR	D	SA
	RELAJACION		DISTENSIBILIDA	
Proceso	ACTIVO		PASIVO	
Patrón	RIGIDO		RESTRICTIVO	

Figura 7. Fases diastólicas. D: diastasis, LLVE: llenado ventricular rápido, PRIVD: período de relajación isovolumétrica diastólica, SA: sístole auricular.

Al estudiar la función diastólica es importante comprender que la presencia de un determinado patrón de disfunción no depende de su causa sino de las propiedades miocárdicas y las condiciones hemodinámicas. Los patrones de llenado son dinámicos y pueden modificarse por progresión de la enfermedad, comienzo de un tratamiento farmacológico o bien un cambio súbito y espontáneo del estado hemodinámico.

La función diastólica es un fenómeno muy complejo (120), pero los patrones propuestos por Hatle y Popp (359) son de gran ayuda en la evaluación de las propiedades diastólicas de las diferentes cardiopatías (360-362). En la MH las alteraciones estructurales (hipertrofia, desorganización de las fibras musculares, fibrosis intersticial) y funcionales del miocardio (isquemia, trastornos en la captación del calcio intracelular) llevan a una disminución de la velocidad de relajación y a una reducción de la distensibilidad ventricular. Como consecuencia de esto la curva de presión/volumen a lo largo de la diástole se halla desplazada hacia la izquierda; por lo tanto existe una estrecha relación entre las anomalías del llenado ventricular y los síntomas debidos a hipertensión venosa pulmonar, en particular la disnea de esfuerzo (99,302).

Las anomalías diastólicas se encuentran en aproximadamente un 80% de los individuos portadores de MH (93). Su incidencia no parece tener relación con el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, ya que es similar tanto en pacientes con gradientes intraventriculares como sin ellos (93). Tampoco se encuentra vinculación con la magnitud y/o distribución de la hipertrofia ventricular (363). Más recientemente con el estudio de Doppler tisular,

se observaron alteraciones en la relajación regional intraparietal (364).

Función sistólica del ventrículo izquierdo. En los pacientes con MH es habitual encontrar fracciones de eyección normales o elevadas. Pero a pesar de ello la velocidad sistólica máxima y el tiempo de velocidad máxima se pueden encontrar alterados. En algunos estudios de Doppler tisular (365) se ha demostrado que la velocidad máxima sistólica tiene una relación directa con la fracción de eyección ventricular izquierda, mientras que el tiempo de eyección es inversamente proporcional. Oki y col. (366) observaron un aumento en la amplitud del movimiento sistólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo con una velocidad sistólica disminuida. La contractilidad regional presenta una relación inversa con el grosor parietal de fin de diástole (300).

Obstrucción dinámica del tracto de salida ventricular izquierdo. Wigle y col. (26) han descrito tres grupos hemodinámicos de obstrucción subaórtica entre los pacientes con MH sobre la base de la existencia o no de un gradiente de presión intraventricular (Tabla 8). El primero corresponde a aquellos pacientes con obstrucción en reposo (gradiente >30 mmHg). En éstos los gradientes varían desde niveles poco importantes hasta alcanzar en ocasiones, cifras superiores a los 100 mmHg. El otro grupo está caracterizado por la ausencia de gradiente en reposo, pero que se pone de manifiesto luego de determinadas maniobras desencadenantes (isoproterenol, nitrito de amilo, maniobra de Valsalva) (367). Por último existen pacientes que no generan obstrucción dinámica en reposo ni con las maniobras de provocación.

Tabla 8. Clasificación hemodinámica de Wigle y cols. (26)

Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Obstrucción subaórtica debida a contacto entre valvas mitrales y septo.

Obstrucción persistente (gradiente en reposo).

Obstrucción lábil (gradiente variable).

Obstrucción latente (gradiente provocable).

Obstrucción medioventricular.

Obstrucción en tracto de salida ventricular derecho.

Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva

Con Doppler se puede observar que la obstrucción al flujo puede ocurrir a distintos niveles, desde el ápex hasta la porción más alta del tracto de salida. El desplazamiento del volumen de muestra por Doppler pulsado a lo largo de este trayecto, permite localizar el sitio donde comienza a generarse el gradiente de presión. La señal espectral muestra un patrón que es característico de la obstrucción dinámica a la eyección. Esta se representa por un incremento gradual de la velocidad del flujo, hasta que en la mitad de la sístole aumenta abruptamente y alcanza su mayor amplitud en el momento de producirse el contacto septal durante el MSA (368).

Cuando la velocidad máxima supera la capacidad de detección del Doppler pulsado se genera turbulencia, la cual se manifiesta por "aliasing". Por lo tanto, la velocidad máxima del flujo sistólico del tracto de salida del ventrículo izquierdo se evalúa por el modo continuo (368).

Al iniciarse la eyección ventricular la velocidad aumenta con una aceleración progresivamente mayor y la señal espectral adopta una configuración cóncava. A medida que se alcanza la fase tardía de la sístole, la intensidad de la señal se reduce como consecuencia de la menor proporción de flujo en esta parte del ciclo cardíaco (368). Esto se compatibiliza con el análisis del flujo aórtico, donde se aprecia que aproximadamente las 3/4 partes del volumen eyectado corresponde a la fase temprana de la sístole (369). En el pico de la curva de velocidad se obtiene el valor del gradiente máximo por medio de la fórmula de Bernoulli ($P_1 - P_2 = 4 \times V^2$) (368). Se considera obstrucción leve cuando la velocidad máxima es inferior a 3 m/seg; moderada si esta alcanza entre 3 y 4 m/seg y severa si es superior a los 4 m/seg (370). La correlación con las cifras de gradiente de presión obtenidas por cateterismo es alta (0,94 a 0,97) con una baja variabilidad inter e intraobservador (354,355).

Es necesario señalar que debido a la orientación del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el cual se dirige en sentido más lateral con respecto al flujo aórtico, la señal puede mostrar cierta similitud con la regurgitación mitral. La característica distintiva entre ambos flujos es que el último tiene su inicio con la contracción isovolumétrica y por lo tanto es más precoz que el comienzo del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, que es simultáneo a la contracción ventricular. Ambas señales pueden aparecer superpuestas, lo que facilita su

identificación (368).

El incremento de la velocidad de flujo en el tracto de salida no suele transmitirse a la raíz aórtica, donde la velocidad máxima suele ser normal o levemente aumentada (371,372).

Alteraciones del flujo aórtico. El análisis de la eyección en la raíz aórtica revela una morfología bimodal. La integral de velocidad muestra que la mayor parte del volumen sistólico transcurre en la primera mitad del período eyectivo constituyendo el primer pico de la señal. La velocidad cae en el mismo momento en que se produce el cierre parcial protomesosistólico de la válvula aórtica. Con posterioridad se observan uno o más picos que consisten en ondas reflejas de presión, secundarias a la aceleración y desaceleración rápidas del flujo sistólico inicial (371). El período eyectivo, por otra parte, se prolonga en proporción directa con el incremento del gradiente de presión intraventricular (373). Este hallazgo conforma otro dato a favor de la hipótesis de la obstrucción mecánica del flujo durante la eyección ventricular. La presencia de altas velocidades más allá del plano valvular aórtico indica obstrucción adicional a este nivel. Se menciona una incidencia de insuficiencia aórtica leve en un 30% de los pacientes con MH (374,375).

Insuficiencia mitral. Se presenta en la mayoría de los pacientes con MH obstructiva. Su grado mantiene una relación directa con el gradiente de presión (354), cuya magnitud se vincula estrechamente con la gravedad del MSA. El MSA determina una alteración en la dinámica del cierre valvular, con el consiguiente defecto en la coaptación de las valvas que lleva a la incompetencia valvular. Las maniobras que provocan una reducción del gradiente intraventricular logran disminuir el grado de regurgitación mitral (376).

Por lo general, la regurgitación mitral es leve o moderada. En pocas ocasiones adquiere mayor intensidad, sobre todo en los casos con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo. De manera adicional se puede producir cierto grado de fibrosis valvular debido a la erosión traumática secundaria al contacto septal. Se produce un jet excéntrico que se dirige hacia la pared posterior o póstero-lateral de la aurícula izquierda (377). El mapeo con Doppler

color para intentar valorar la severidad de la insuficiencia mitral constituye la principal aplicación de esta técnica en el estudio de esta patología (378). Si bien la regurgitación mitral comienza con la contracción isovolumétrica, su intensidad se incrementa luego del inicio del MSA (356). Pero en la sístole tardía se reduce debido a la rápida eyección de gran parte del volumen ventricular hacia la aorta durante el primer tercio de la sístole (368). En la forma no obstructiva de MH la incidencia de regurgitación mitral es menor (35% de los casos) (379).

2.7.3. TÉCNICAS ISOTÓPICAS.

2.7.3.1. Tomogammagrafía miocárdica por emisión de fotón único (SPET: single photon emission tomography).

Los estudios de perfusión miocárdica con técnica planar o tomográfica, en los pacientes con MH realizados con ^{201}Tl , con ejercicio o con fármacos vasodilatadores muestran frecuentemente anomalías de la perfusión (138,380-383). Estos defectos se han descrito entre un 39% y 74% de los casos, y pueden ser reversibles (18%-78%), fijos (1%-48%) (Tabla 9).

Tabla 9. Estudios con gamagrafía de perfusión miocárdica en pacientes con MH.

Autores	Ref	N	Edad	Defectos	DR	DF	Estudio	Isótopo	Estrés
Pitcher y col.1980	381	23	47 años	14 (43%)	10 (43%)	4 (17%)	Planar	²⁰¹ Tl	Cicloer – gómetro
Hanrath y col. 1981	382	14 (260 seg.)	42 años	10p (71%)	5 regiones	25 regiones	Planar	²⁰¹ Tl	Cicloer – gómetro
O'gara y col. 1987	138	72	40 años	41 (57%)	24 (33%)	17 (24%)	SPET	²⁰¹ Tl	Treadmill
Udelson y col. 1989	384	29	12-55 años	15 (52%)	14 (51%)	1 (1%)	SPET	²⁰¹ Tl	Treadmill
Von Dohlen y col. 1989	385	28	47 años	11 (39%)	5 (18%)	6 (21%)	Planar	²⁰¹ Tl	Treadmill
Cannon y col. 1991	386	50	43 años	50 (74%)	26 (52%)	24 (48%)	SPET	²⁰¹ Tl	Treadmill
Cannon y col. 1992	387	32	48 años	18 (56%)	15 (46%)	2 (14%)	SPET	²⁰¹ Tl	Treadmill
Dilsizian y col. 1993	388	23	15 años	18 (78%)	18 (78%)	No valorado	SPET	²⁰¹ Tl	Cicloer- gómetro
Candell Y col. 1995	389	73	49 años	31 (42%)	31 (42%)	No valorado	SPET	²⁰¹ Tl	Cicloer- gómetro
Yamada y col. 1995	390	129	39 años	81 (62%)	33 (26%)	37 (29%)	SPET	²⁰¹ Tl	Dipiridamol
Yamada y col. 1998	391	216	29 años	116 (54%)	47 (22%)	54 (25%)	SPET	²⁰¹ Tl	Dipiridamol

DF: defecto fijo, DR: defecto reversible, Ref: referencia bibliográfica.

Se ha encontrado que los defectos reversibles pueden localizarse en cualquier región miocárdica, aunque predominan en la región antero-septal (35%) seguida de la postero-inferior (24%), antero-lateral (22%) y menos frecuente en apex (10%) y septum posterior (8%) (386). En los pacientes con fracción de eyección >50% se ha observado un 26% de defectos reversibles a nivel del tabique interventricular anterior y un 23% de defectos apicales (138). En los pacientes con fracción de eyección <50% predominaban los defectos fijos de localización apical (29%) seguidos por los antero-laterales (25%). Así pues, la localización más frecuente parece coincidir con las paredes más frecuentemente hipertroficadas. Pero no es infrecuente ver defectos de captación en zonas contralaterales o adyacentes a la pared de mayor hipertrofia y que podrían corresponder a fibrosis y/o alteración severa del metabolismo celular como parecen demostrar los estudios de PET (392). Estos defectos pueden ser modificados por el tratamiento

farmacológico (384,393) o quirúrgico (387).

Pero no todos los defectos reversibles son isquémicos ni los fijos son cicatrices. Estos corazones pueden verse afectados frecuentemente por el fenómeno de volumen parcial (que se observa sobre todo en corazones hipertróficos y pequeños) y por las zonas de mayor hipertrofia que generan áreas de actividad máxima. El aumento localizado del espesor parietal (hipertrofia asimétrica) con aumento en la densidad de cuentas pueden crear artefactos ya que al normalizar las imágenes se toma como punto de referencia la zona de máxima actividad. Por lo tanto las regiones adyacentes o distantes al punto caliente (“hot spots”, zona de máxima actividad) se observarían con una hipoactividad relativa creando pseudodefectos (394).

En el año 1975 Bulkley y col. (395) publicaron el primer intento de caracterización morfológica de la MH por gammagrafía miocárdica planar con ²⁰¹Tl. Diez años más tarde Suzuki y col. (396) demostraron una mayor sensibilidad del SPET al compararlo con el ecocardiograma bidimensional para el diagnóstico de hipertrofia apical.

2.7.3.2. Tomogammagrafía miocárdica por emisión de positrones (PET= positron emission tomography).

El PET permite estudiar la perfusión miocárdica (397) y el metabolismo miocárdico (398,399) para una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Mediante esta exploración Grover-McKay y col. (400) observaron que la actividad del trazador miocárdico dependía del grosor parietal (efecto de volumen parcial) y sumado a que el septum es de mayor grosor que la pared lateral, corrigieron la actividad miocárdica por el efecto del volumen parcial y hallaron una disminución del flujo sanguíneo y de la captación de los ácidos grasos libres a nivel del septum hipertrofiado. Por otra parte la cinética del palmitato marcado con carbono 11 sugería un metabolismo de ácidos grasos normal a nivel septal (400).

Mediante PET se evaluó a través de un análisis cuantitativo, la distribución de la perfusión miocárdica transmural, observándose una isquemia de predominio subendocárdico en los pacientes con MH (385). Esto estaría relacionado con

otras publicaciones en donde se ha evidenciado un aumento de la vulnerabilidad isquémica del miocardio subendocárdico en ausencia de lesiones coronarias (85,401,402).

Las características metabólicas del miocardio en pacientes jóvenes con MH son más heterogéneas que en los pacientes de edad media o avanzada (403). El incremento de esta heterogeneidad en los pacientes jóvenes no se asocia con el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo. La utilización miocárdica de 18-fluor desoxiglucosa (18-FDG) aumenta con la isquemia miocárdica (404,405) y la isquemia juega un papel importante en la fisiopatología de la MH. Pasternac y col. (92) y Cannon y col. (91) demostraron isquemia desde el punto de vista metabólico y hemodinámico tras el aumento de la frecuencia cardíaca por estimulación con marcapaso en la aurícula izquierda. O'gara y col. (138) también hallaron anomalías de la perfusión durante el ejercicio. Sin embargo Grover-McKey y col. (400) encontraron que en pacientes medianamente sintomáticos no se evidencia isquemia en reposo utilizando 18-FDG, palmitato marcado con C-11 y amonio marcado con N-13. La fibrosis o la cicatriz miocárdica (72,77,135) también pueden influir en la distribución de la captación regional miocárdica de 18-FDG. Por lo tanto, el incremento de la heterogeneidad de la captación de 18-FDG puede estar causada por la distribución inhomogénea e incremento del tejido fibroso o de la cicatriz miocárdica (403). La discordancia entre flujo y metabolismo de la glucosa es más significativa en los pacientes jóvenes, por lo que en éstos podrían observarse más patrones isquémicos (406,407).

El ácido metilpentadecanoico marcado con yodo-123 (^{123}I -BMIPP) es un agente utilizado para la evaluación del metabolismo de los ácidos grasos. En los pacientes con MH existe una discrepancia entre la distribución del ^{201}Tl y el ^{123}I -BMIPP (408,409). Esto puede sugerir que la alteración en la utilización de los ácidos grasos sea independiente del estado de la perfusión regional (410). También es sabido que la alteración del metabolismo de los ácidos grasos puede estar presente aunque no exista disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (408-412). Todos estos hallazgos sugieren que las alteraciones metabólicas del músculo cardíaco aparecen antes que las anomalías de la perfusión, dilatación cardíaca, disfunción sistólica o la pérdida de los miocitos como se observa en etapas finales de la MH (413,414).

2.7.3.3. Otros trazadores

La eficacia de la gammagrafía con anticuerpos antimiosina marcada con Indio-111 ha sido mostrada en el infarto agudo de miocardio (415-417) en el, trasplante cardíaco (418,419), en la miocarditis (420,421) y en los pacientes con miocardiopatía dilatada, miocardiopatía posparto y MH (422,423). La captación miocárdica en pacientes con MH en fase dilatada está muy elevada y esto concuerda con los resultados de la biopsia sugiriendo cambios necróticos (423).

También se ha estudiado la inervación simpática miocárdica a través de análogos estructurales de la noradrenalina, tales como metayodo-benzil-guanidina (MIBG) (181) y la hidroxiefedrina marcada con carbono-11 (424). La mayoría de los defectos de captación de la MIBG no se correlacionan con la topografía de los defectos observados con ^{201}TI (181,425). Esta diferencia entre el patrón de distribución entre el $^{123}\text{I-BMIBG}$ y el ^{201}TI reflejan una disfunción nerviosa adrenérgica (425). Recientemente se valoraron los mapas polares de distribución (SPET) con $^{201}\text{Talio/BMIPP}$ (ácido yodo 123-metil-iodofenilpentadecanoico) correlacionados con los mapas polares (PET) con FDG (fluor 18 desoxiglucosa) de pacientes con MH (426). Los resultados de este estudio sugieren que este nuevo método cuantitativo podría ser una alternativa del PET, para la evaluación de los pacientes con MH.

La dificultad técnica más importante en estos pacientes que interfiere en la interpretación de las imágenes y que contribuye a interpretaciones erróneas, es el efecto de volumen parcial. La evaluación cuantitativa y cualitativa de las imágenes con radionúclidos en los pacientes con MH se ven influenciadas por la baja resolución espacial de los aparatos. El efecto de volumen parcial causa subestimación de la actividad tisular regional cuando el grosor de la pared miocárdica es dos veces menor que la resolución espacial del dispositivo de imagen (427). Por lo tanto una corrección apropiada de este efecto para obtener una evaluación verdadera de las concentraciones del trazador puede lograrse utilizando un coeficiente de recuperación e información anatómica adicional obtenida mediante ecocardiograma o RMN (400,406,428). Recientemente se ha demostrado que después de la corrección del efecto de volumen parcial el flujo sanguíneo miocárdico en reposo es bastante homogéneo, que la isquemia

miocárdica es poco frecuente en reposo (428) y que la alteración del metabolismo de la glucosa y oxidativo ocurre principalmente en el miocardio hipertrófico y no en el normal (428).

2.7.3.4. Ventriculografía isotópica.

La función diastólica ha sido estudiada por ventriculografía isotópica en equilibrio utilizando generalmente el valor de la velocidad máxima de llenado ventricular izquierda. Este es un parámetro de la fase de llenado rápido que, con limitaciones, ha sido empleado en el seguimiento de la cardiopatía isquémica (429). En la MH su utilidad no ha sido tan manifiesta (123,430) y en otros no es calculable al no existir o ser muy reducida la fase de llenado rápido por lo prolongado del tiempo de eyección.

En la MH se ha observado una fracción de eyección ventricular significativamente elevada (431,432) en comparación con los sujetos normales, con un rápido vaciamiento ventricular en la primera parte de la sístole, mientras que en su parte final es lenta y prolongada (433). El tiempo de eyección es alrededor del $56 \pm 8\%$ del intervalo RR, significativamente mayor que en sujetos normales. El volumen eyectado en el tercio inicial de la sístole es mayor en los hipertróficos oscilando entre el 50% y el 80% del volumen eyectado no existiendo diferencias para otros investigadores entre los obstructivos o no obstructivos (434). Al aumentar el tiempo de eyección y reducirse la diástole, la contracción auricular ocupa un lugar principal en el llenado ventricular (430,435). De aquí que en aquellos pacientes con tiempo de eyección prolongado se pueda interferir su deterioro clínico y mal pronóstico si entran en fibrilación auricular (433).

Al comparar las fracciones de eyección entre el reposo y el estrés algunos autores han observado que en los pacientes no obstructivos aumenta significativamente durante el ejercicio, mientras que en los que presentan obstrucción latente no cambia y en los obstructivos disminuye durante el ejercicio (436). En otro trabajo Borer y col. (437) obtuvieron resultados diferentes, hallando una caída de la fracción de eyección significativa durante el ejercicio en los pacientes sin obstrucción ventricular. Probablemente la amplia variabilidad funcional que pueda presentarse en esta enfermedad se explique en parte, por la edad, tipo de hipertrofia y estado evolutivo de la enfermedad. Los pacientes

obstructivos con mayores tiempos de eyección en reposo se asocian con mayor sintomatología y caída de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el esfuerzo (433,438,439).

Está demostrado que estos pacientes tienen una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo lo que determina un deterioro del llenado ventricular (440,441). La fase de llenado rápido, el volumen de llenado, la fracción de llenado y la velocidad máxima de llenado están significativamente reducidas (431). Pero durante la fase sistólica auricular, el volumen de llenado, la fracción de llenado y la velocidad máxima de llenado están significativamente aumentadas al compararlas con los sujetos normales.

En la mayoría de los pacientes con MH existe además una asincronía ventricular sistólica y diastólica (442,443). Esta asincronía diastólica ocasiona una relajación no uniforme regional del ventrículo izquierdo determinando un deterioro del llenado ventricular (442). Se ha visto en la VEQ que tanto esta asincronía como las demás alteraciones de la función diastólica pueden revertir luego de la administración de verapamilo (440,442).

Así pues, en los pacientes con MH la VEQ permite caracterizar la función sistólica y diastólica, así como la repercusión que sobre ambas ejerce el esfuerzo. Esta información junto con el tamaño y la forma de la cavidad contribuye a un mejor conocimiento del estado funcional de cada paciente.

2.7.4. Tomografía axial computada.

El corazón es un órgano en constante movimiento, relleno de sangre y con un patrón contráctil complejo que limita la resolución espacial (444). Por ello, la tomografía axial computada (TAC) cardíaca precisa del realce con contraste y de métodos que ayuden a contrarrestar el movimiento cardíaco. Esto último puede conseguirse de forma parcial mediante la sincronización cardíaca, o bien utilizando tiempos de corte ultracortos (del orden de milisegundos), lo cual es posible con los equipos que emplean haces electrónicos para sus exploraciones (445). Los equipos de TAC rápidos, llamados "TC ultrarrápidos" (TCUR), cine TC o TC con haz electrónico pueden calcular fácilmente las dimensiones del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared y su movimiento pero son aparatos muy

costosos que además requieren un espacio físico adicional. Si no resulta imperativo obtener una información funcional, se puede conseguir información anatómica suficiente con imágenes de TC convencional no sincronizadas con el electrocardiograma. La TAC helicoidal permite la adquisición de datos volumétricos durante una única pausa de apnea, o en ocasiones durante varias pausas de menor duración. El tiempo total de adquisición oscila entre 10 y 60 segundos. Tras la planificación y adquisición de los datos de referencia, puede obtenerse información en imágenes transversales convencionales, multiplanares o incluso reconstrucciones tridimensionales. Las ventajas fundamentales de la TAC helicoidal se basan en usar menores volúmenes/concentraciones de contraste y en conseguir un adecuado realce de las estructuras cardíacas (446). La TAC ultrarrápida permite adquirir imágenes en tiempos de corte mínimos de aproximadamente 50 ms. El escáner es capaz de generar 34 cortes contiguos por segundo para analizar la anatomía y la fisiología del corazón. Además es capaz de mostrar la morfología y el funcionamiento cardíaco de forma similar a la ecocardiografía.

Debido a las ventajas que ofrecen la ecocardiografía y la resonancia magnética nuclear, existen pocas indicaciones en la práctica para realizar una TAC con vistas a evaluar específicamente problemas cardíacos. Pero a pesar de lo dicho, además de haberla utilizado para el diagnóstico de disección aórtica (447-449), patología pericárdica (450,451), tumores cardíacos (452), identificación de los injertos aorto-coronarios (453), trombos intracavitarios (454), algunos autores han publicado su posible aplicación para la valoración morfológica de la MH (455,456).

2.7.5. Resonancia magnética nuclear.

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite estudiar las características anatómicas y tisulares mediante la adquisición de imágenes en T₁ que permiten diferenciar el músculo cardíaco de la cavidad ventricular sin la necesidad de utilizar medios de contraste (457). Comparada con otras técnicas no invasivas tiene varias ventajas, tales como la excelente caracterización de tejidos blandos, el buen contraste natural entre la sangre y las estructuras cardíacas y la obtención

de imágenes en múltiples planos (458-462). Se la está utilizando en la valoración del grado y extensión de la hipertrofia ventricular (463-471) con una buena correlación con el ecocardiograma bidimensional (457). También permite evaluar las características tisulares (472), la función sistólica (473) y diastólica (474), y el metabolismo miocárdico (475) en los pacientes con MH.

Las imágenes de RMN sincronizadas con el electrocardiograma permiten limitar correctamente el miocardio de la grasa epicárdica y de la cavidad ventricular. Si bien las medidas por RMN son algo mayores que las obtenidas por ecocardiograma existe una buena correlación entre las dos técnicas (457). A pesar de la precisa información que aporta la RMN en cuanto a extensión y grado de hipertrofia, ésta no se ha correlacionado con las características clínicas de los pacientes (470).

En las imágenes de cine se han obtenido curvas de volumen-tiempo mediante las cuales se ha evaluado la función diastólica del ventrículo izquierdo encontrándose una velocidad máxima de llenado disminuida y una fracción de llenado también disminuida en comparación con valores en sujetos normales (466). Suzuki y col. (469) mediante el análisis de las imágenes de eje corto de RMN ha clasificado a la MH apical en dos subgrupos: con forma de as de picas ("spade") y sin forma de as de picas ("nonspade"), siendo esta última una importante causa de inversión marcada de las ondas T del electrocardiograma. Este subtipo hipertrófico se observa en el 30% de las MH con ondas T negativas gigantes ($>1,0$ mV) y en más del 40% de los que tienen onda T negativa moderada ($>0,5$ y $<1,0$ mV). Para Gaudio y col. (468) la RMN tiene mayor definición que el ecocardiograma en la evaluación de la hipertrofia apical del ventrículo izquierdo. Más recientemente Jung y col. (476) estudiaron el metabolismo miocárdico mediante el análisis espectroscópico en la resonancia magnética nuclear y observaron alteraciones del metabolismo de la glucosa en las zonas hipertrofiadas.

2.7.6. Cateterismo cardíaco.

El cateterismo cardíaco junto con el electrocardiograma son las técnicas más antiguas utilizadas en la valoración de la MH. Las características de la MH en la

ventriculografía de contraste se conocen desde hace más de 30 años (477,478). La característica hemodinámica más importante es el hallazgo de una función ventricular sistólica normal o supernormal asociada con un deterioro de la función diastólica (479). La función sistólica hiperquinética se demuestra por la presencia de una velocidad de eyección máxima elevada, acortamiento del tiempo de eyección, fracción de eyección elevada y un pequeño volumen sistólico residual (479). El 80% del volumen eyectado se realiza durante la primera mitad de la sístole ventricular (478). No se ha encontrado una relación entre la velocidad máxima de eyección y el tiempo máximo de eyección, fracción de eyección y volumen telesistólico y, por lo tanto, la velocidad máxima de eyección se puede considerar como índice independiente de la función sistólica (479). La velocidad máxima de llenado es normal en la mayoría de los pacientes (123) y esto concuerda con los estudios de ventriculografía isotópica (480) y con la mayoría de estudios ecocardiográficos (123,481), aunque contrasta con algunos estudios de eco-Doppler (430,482) que muestran una velocidad de llenado disminuida. La velocidad máxima de llenado y el tiempo a la velocidad máxima de llenado no muestran correlación en los estudios de cateterismo y para algunos autores podrían ser índices independientes de la función diastólica (480). Por otro lado las velocidades máximas de eyección y de llenado se correlacionan estrechamente con los volúmenes de eyección y de fin de diástole, pero no se correlacionan con la fracción de eyección (480). Hay casos de pacientes con relajación isovolumétrica anormal que generan un gradiente de presión diastólica desde el tracto de salida del ventrículo izquierdo hacia el ápex (483).

Actualmente el papel principal el cateterismo cardíaco consiste en el estudio del árbol coronario. Se han encontrado lesiones coronarias ateroscleróticas (145,146,148), ectasias coronarias (149), origen anómalo de la arteria circunfleja desde la arteria pulmonar derecha (150), puentes miocárdicos (152,157,158) y fístulas de arteria pulmonar y coronaria bilaterales (163).

2.8. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico clínico de la MH se basa en el hallazgo por ecocardiograma de las características morfológicas propias de la enfermedad, que son la hipertrofia

ventricular izquierda de causa inexplicada en ausencia de cualquier enfermedad cardíaca o sistémica capaz de ocasionarla (HTA sistémica o estenosis aórtica) asociada con una cavidad ventricular izquierda no dilatada (4,24,26,36,96,289,484-487).

McKenna y col. (488) propusieron realizar el diagnóstico en base a criterios mayores y menores para familiares de primer grado de pacientes con MH probada (Tabla 10): el diagnóstico de la enfermedad debe realizarse en un familiar de primer grado si existe,

- un criterio mayor, o
 - dos criterios ecocardiográficos menores, o
- un criterio ecocardiográfico menor más dos criterios electrocardiográficos menores.

Tabla 10. Criterios para el diagnóstico de MHO según McKenna y col. (488).

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
CRITERIOS ECOCARDIOGRÁFICOS	
<ul style="list-style-type: none">· Grosor de la pared ventricular >13mm en el septum anterior o pared posterior, o > de 15mm en el septum posterior o la pared libre.· MAS severo.	<ul style="list-style-type: none">· Grosor de la pared ventricular izquierda de 12mm en el septum anterior o posterior, o de 14mm en el septum posterior o de la pared lateral.· MAS moderado.· Válvula mitral "redundante".
CRITERIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS	
<ul style="list-style-type: none">· HVI más cambios de la repolarización (Romhilt & Estes)· Inversión de la onda T en D1 y aVL (3mm) (con un eje QRS-T (30°), V3-V6 (3 mm) o II y III y aVF (5mm).· Q anormal (> 40 ms o >25% de R) en al menos dos derivaciones, inferiores, en ausencia de hemibloqueo anterior izquierdo), V1-V4, o D1,aVL,V5-V6	<ul style="list-style-type: none">· Defecto de conducción interventricular o bloqueo completo de rama (D1,aVL, V5,V6)· Cambios mínimos de la repolarización en derivaciones izquierdas.· S profunda en V2 (>25mm).

MAS: movimiento anterior sistólico.

Charron y col. (489) estudiaron la eficacia diagnóstica del electrocardiograma y el ecocardiograma para el diagnóstico de MH en los pacientes adultos, hallando una buena especificidad y más baja sensibilidad (Tabla 11). El agregar criterios menores mejora la sensibilidad y la asociación de estas dos técnicas mejoraría el diagnóstico con valores predictivos positivo y negativo (95% en mayores de 30 años) muy buenos con excepción de los pacientes jóvenes (clínicamente sanos sin alteraciones ECG ni ECO que representan el 17% de los adultos afectados genéticamente).

Tabla 11. Eficacia del electrocardiograma y el ecocardiograma para el diagnóstico de MHO según Charron y col. (489).

	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)
Criterios				
ECG (M)	61	97	96	72
ECG (M+m)	77	86	84	79
ECO (M)	62	100	100	73
ECO (M+m)	71	95	93	77
ECG (M) + ECC (M)	70	97	96	77
ECG (M-m) + ECC (M+m)	83	82	82	83

ECO: ecocardiograma, ECG: electrocardiograma, M: criterio mayor, m: criterio menor, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

Más recientemente en otro trabajo Charron y col. (490) analizaron 35 jóvenes (<18 años) derivados de 13 familias con mutaciones identificadas. Tomaron como criterios mayores: grosor de la pared ventricular izquierda con un intervalo de confianza mayor del 95% en el ecocardiograma y por electrocardiograma la presencia de ondas Q, hipertrofia ventricular izquierda (voltaje por encima del percentil 95) o marcados cambios de ST-T. Utilizando estos criterios mayores la especificidad del electrocardiograma y ecocardiograma fueron elevadas (100%) pero la sensibilidad fue muy baja (ECG: 38% y ECO: 50%). Sin embargo al adicionar 4 criterios menores (eje del QRS, dimensión de la aurícula izquierda, TIV/PP y relación onda E/A) la sensibilidad aumentó al 88% manteniéndose elevada la especificidad (95%).

En la mayoría de los pacientes con MH el diagnóstico se realiza en base a datos ecocardiográficos (486). Pero la utilización de estos criterios pueden hacer confundir con otras enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial sistémica, estenosis valvular aórtica o la hipertrofia del atleta, ya que, en la realidad el ecocardiograma pone en evidencia el aspecto fenotípico de la enfermedad, siendo de diagnóstico incierto y con dilema clínico en los casos de hipertrofia no obstructiva boderline (13-15mm) (486). Así pues, en los casos inciertos como pueden ser la hipertrofia benigna fisiológica del atleta o sospecha de MH en un paciente con hipertensión arterial sistémica, el estudio genotípico podría cumplir una función importante en el diagnóstico de la MH (486,491). Recientemente (492) se ha observado que el ecocardiograma en 3D también

puede ser para valorar los grosores parietales, volúmenes ventriculares y la masa miocárdica (493).

Como diagnóstico diferencial existe una variedad de enfermedades que pueden presentar un importante aumento de la masa ventricular izquierda (Tabla 12) (55,294,494-500).

En la práctica, la mayoría de los autores aceptan el diagnóstico de MH en presencia de un correcto registro ecocardiográfico, cuando el grosor telediastólico de los segmentos septal-anterior y postero-lateral es superior a los 15 mm y el de los segmentos antero-lateral y septal-posterior es superior a los 17 mm, en ausencia de cualquier causa capaz de producirla (25). Este es el criterio adoptado también en este estudio.

Tabla 12. Diagnóstico diferencial de la MH.

DESÓRDENES GENÉTICOS

Síndrome de Noonan (494).

Síndrome de leopard (495).

Ataxia Friedreich (55).

Tetralogía de Fallot (294).

DESÓRDENES METABÓLICOS

Amiloidosis (496)

Enfermedad por depósito de colágeno (497).

Miopatía mitocondrial (498).

Enfermedad de Fabri (497).

Feocromocitoma (499).

Niños de madres diabéticas (497).

RESPUESTA FISIOPATOLÓGICA EXAGERADA

Hipertensión renal (497).

Cardiopatía hipertensiva (63).

Corazón de atleta. (500)

Obesidad. (497)

Por lo tanto, el diagnóstico de MH es un diagnóstico de exclusión y el principal diagnóstico diferencial es la cardiopatía hipertensiva ya que es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular izquierda.

2.9. HISTORIA NATURAL

2.9.1 Evolución de la enfermedad.

Gran parte de los pacientes con MH permanecen asintomáticos, hasta la tercera o cuarta década de la vida (78,501,502). A partir de los 20-30 años los pacientes se hacen lenta y progresivamente sintomáticos. El tiempo medio entre la aparición de los síntomas y la muerte es de unos 10 años (78,501,502). Hacia los 40-50 años, la mayoría de los pacientes están sintomáticos en mayor o menor grado. A partir de esta edad suele comenzar un deterioro más rápido, bien por la aparición de fibrilación auricular o bien por la aparición de insuficiencia cardíaca (Figura 8) (501,502), lo cual generalmente desemboca en la muerte, ya sea súbita o por la propia e intratable disfunción ventricular (78,501,503).

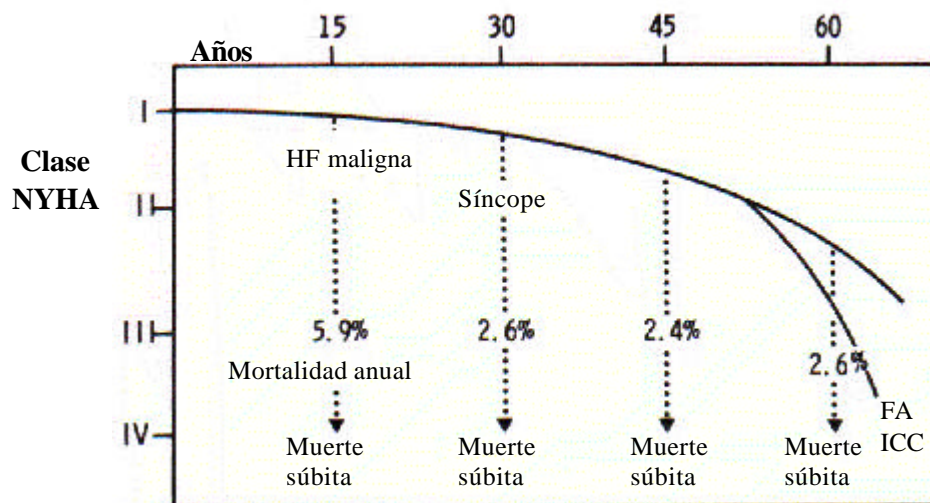


Figura 8. Historia natural de la MH. La línea continua relaciona la edad (eje horizontal) y el estado sintomático expresado en la clase funcional New York Heart Association (NYHA) (eje vertical). Se observa una lenta progresión de la sintomatología. La bifurcación de la curva después de la cuarta década de la vida muestra un deterioro progresivo asociado con la aparición de fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las líneas verticales de puntos muestran que la muerte súbita ocurre a pesar de una lenta progresión de los síntomas. Hardarson y col. (501) y McKenna y col. (502).

La remodelación ventricular (504-510) representa un importante factor fisiopatológico en la MH. Este proceso dinámico de remodelación puede tener una

influencia significativa en el curso clínico y en el manejo de esta enfermedad (24,26,89,90,96,204,223,287,342,484,511). Durante el seguimiento de estos pacientes se han reportado casos de progresión de la hipertrofia (512,513,223), de regresión de la hipertrofia (514), de dilatación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (10-15% de los casos) (204,486,512,515-517), de desarrollo de hipoquinesia segmentaria y global del ventrículo izquierdo en ausencia de enfermedad arterial coronaria (203), de cambios en el gradiente intraventricular (202,518), y de desarrollo de MH obstructiva a partir de no obstructiva (519) y viceversa (520). Diferentes autores han observado que los cambios morfológicos ocurrirían especialmente en la población pediátrica (223,514) y con menos frecuencia en la población adulta (514,521). También existen publicaciones más recientes (9) en donde no se observan diferencias ecocardiográficas a lo largo de la evolución.

En cuanto a la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda los primeros estudios fueron realizados con seguimiento electrocardiográfico. McKenna y col. (218) reportaron una progresión electrocardiográfica de la hipertrofia en el 20% de los pacientes. Pero el primer estudio de progresión ecocardiográfica fue realizado por Domenicucci y col. (513). Estos autores evaluaron con ecocardiograma dos grupos de pacientes (39 con tratamiento farmacológico y 11 con miotomía-miectomía) durante un seguimiento medio de 3.5 años. Sólo observaron progresión de la hipertrofia en 4 pacientes del grupo tratado con fármacos, concluyendo que con el ecocardiograma se puede detectar progresión de la hipertrofia y que el tratamiento quirúrgico podría prevenir su progresión.

Maron y col. (223) evaluaron la progresión y magnitud de la hipertrofia en la población pediátrica realizando un seguimiento medio de 4 años con ecocardiograma bidimensional a 39 niños (4-15 años). Hallaron 17 (43%) pacientes con un aumento en la extensión y magnitud de la hipertrofia. En otras series (9,514) no se ha evidenciado progresión de la hipertrofia en cuanto a severidad y extensión. Spirito y col. (514) estudiaron con ecocardiograma a 65 pacientes (23 a 50 años) durante un período de seguimiento medio de 6 años y ningún paciente mostró incremento > a 5 mm del grosor parietal. Además encontraron que sólo el 10% de los pacientes tenían cambios importantes en la morfología, con disminución significativa del espesor parietal. Estos cambios

morfológicos se asociaron con una progresiva y severa sintomatología cardíaca. Recientemente Kyriakidis y col. (9) estudiaron 174 pacientes con MH durante un seguimiento de 6 años y no encontraron diferencias significativas entre los resultados del primer y último ecocardiograma-Doppler.

En la mayoría de los pacientes con MH la función sistólica del ventrículo izquierdo es normal o supernormal con un deterioro de la función diastólica y reducción del volumen de fin de diástole (2,123,124,480,481,482,522). En investigaciones previas se ha descrito que un pequeño número de pacientes evolucionan a una fase morfológica y funcional como la de miocardiopatía dilatada (2,234,516,517,523-525). Posteriormente Adelman y col. (526) en una serie de 60 pacientes reportaron una incidencia de insuficiencia cardíaca del 7%. También se han descrito pacientes pediátricos con MH obstructiva que evolucionan a la forma congestiva (132,520,523). Spirito y col. (204) estudiaron 217 pacientes con ecocardiograma durante un seguimiento medio de 3,6 años y observaron que los 13 (6%) pacientes con disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo presentaban un incremento significativo de la cavidad ventricular izquierda con un curso clínico peor. En otro estudio Shah y Sylvester (527), durante un seguimiento ecocardiográfico de 42 meses de una pequeña serie no encontraron cambios significativos en el tamaño del ventrículo izquierdo. Estos resultados concuerdan con el trabajo más reciente de Kyriakidis y col. (9).

Se ha reportado también una progresión de la hipocontractilidad difusa o segmentaria hacia una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (517,524,525,528-530). Se desconoce la explicación de esta evolución, aunque se han reportado algunos casos después de sufrir un infarto agudo de miocardio (237,531,532), y después de la miotomía-miectomía (517). Fighali y col. (203) evaluaron 62 pacientes con ecocardiograma durante un seguimiento medio de 8 años y encontraron que la hipoquinesia generalizada o segmentaria puede desarrollarse en ausencia de enfermedad arterial coronaria.

Desde el año 1971 se conoce (520) que la MH puede evolucionar de la forma obstructiva a la no obstructiva. La aparición o regresión espontánea del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo ha sido descrita en varias publicaciones (202,518,519). Ciró y col. (202) analizaron el estado hemodinámico de 409 pacientes con MH, de los cuales 12 (un 5% de los no operados)

presentaron aparición (o aumento) y 7 desaparición espontánea (o disminución) del gradiente. En 5 de estos pacientes se observó un deterioro clínico importante. El mecanismo de la disminución o desaparición de la obstrucción dinámica subaórtica en los pacientes con deterioro clínico se relacionó con un deterioro de la función ventricular izquierda y con fibrilación auricular.

También puede ocurrir que la forma no obstructiva evolucione a la obstructiva como resultado de la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda (533). Se ha demostrado que el gradiente de presión intraventricular puede variar no sólo en cada ciclo sino también durante el día. Kizilbash y col. (518) analizaron 112 pacientes con Doppler continuo durante 5 días consecutivos y encontraron que el gradiente varía de un día a otro por lo que una única medida aislada no es adecuada para definir la severidad de la obstrucción.

2.9.2. Miocardiopatía hipertrófica en el paciente de edad avanzada.

Diferentes estudios han señalado que esta enfermedad puede ser diagnosticada por primera vez en pacientes de edad avanzada (> 60 años) (201,487,501,526). Los síntomas y los signos cardiovasculares son similares a los descrito en la población joven, pero en algunos casos son atribuibles a otras causas, estenosis valvular aórtica, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica o enfermedad cerebro vascular (534). Parecería que la MH en los pacientes añosos predomina en mujeres y la mayoría de los pacientes han permanecido levemente sintomáticos o asintomáticos hasta los 60 años de edad (534). En un estudio francés se observó que aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de MH obstructiva tienen más de 65 años de edad (535). Desde el punto de vista ecocardiográfico existen diferencias entre los pacientes jóvenes y los añosos. En la tabla 13 se muestran los resultados de un trabajo realizado por Lever y col. (296) donde se comparan las características ecocardiográficas entre jóvenes y añosos con MH.

Tabla 13. Diferencias ecocardiográficas entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada con MH (296).

	> 65años (n=28)	< 40 años (n=28)	p
Edad media ± DE	72±6	26±9	-
Rango	65-89	9-39	
Hombres	15(53%)	22(79%)	0,05
Mujeres	13(47%)	6(21%)	
HVI	18(64%)	23(82%)	0,05
AC x FA	7(25%)	1(4%)	
BCRD	4(14%)	3(11%)	
BCRI	2(7%)	5(18%)	
Ondas Q	8(29%)	14(50%)	
Normal	1(4%)	1(4%)	
HTA	13(46%)	5(18%)	0,02
TIV(mm)	19±3	23±6	0,006
13-15	0(0)	2(7%)	
15-20	21(75%)	11(39%)	
>20	7(25%)	15(54%)	
PP (>13mm)	18(64%)	15(54%)	-
PP (mm)	15±1	17±2	0,002
TIV/PP >1.3	20(71%)	21(75%)	-
MAS	20(71%)	24(86%)	-
Grad. Reposo	8(29%)	13(46%)	-
Grad. Provocación	9(32%)	9(32%)	
V. ovoideo	24(86%)	7(25%)	< 0,0001
TIV invertido	4(14%)	21(75%)	< 0,0001
Curvatura septal proximal	15(54%)	0	< 0,0001
Hipertrofia de la pared libre de VD	7(25%)	18/25(72%)	0,0001
Calcificación mitral	15(54%)	0	< 0,0001

AC x FA: arritmia completa por fibrilación auricular, BCRD: bloqueo completo de rama derecha, BCRI: bloqueo completo de rama izquierda, DE: desviación estándar, Grad.: gradiente, HTA: hipertensión arterial sistémica, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, MAS: movimiento anterior sistólico, PP: pared posterior, TIV: tabique interventricular, V: ventrículo, VD: ventrículo derecho.

Estas diferencias se centran en el tamaño y la forma de la cavidad ventricular izquierda. Los pacientes añosos tienen una cavidad ovoidea con una curvatura septal normal, en comparación con los jóvenes que muestran una cavidad en forma de media luna con la curvatura septal invertida mientras que las anomalías parietales del ventrículo derecho no se observan con frecuencia en los pacientes de edad avanzada. A estas edades se observan corazones

relativamente pequeños con un modesto incremento del grosor parietal (grosor máximo septal <22mm) y una morfología ventricular izquierda muy distorsionada. El engrosamiento fibroso del TIV en el área de contacto mitral puede ser prominente y con el tiempo desarrollar una extensa calcificación del anillo mitral (535-537). También la válvula aórtica puede estar calcificada y ser insuficiente (537). El depósito de calcio en la región del anillo mitral a nivel del sector posterior, entre la valva posterior y el endocardio de la pared libre contribuye a un desplazamiento más pronunciado anterior de la válvula mitral. El mecanismo por el cual el contacto sistólico entre la valva anterior y el TIV producen obstrucción dinámica subaórtica parece ser diferente al observado en la mayoría de los pacientes con MH (26,97,303,307,310,538,539). En la mayoría de los pacientes jóvenes la obstrucción sistólica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo ocurriría predominantemente como una consecuencia del movimiento sistólico anterior de la válvula contra el TIV (26,97,303,307,310,538,539) mientras que en los pacientes añosos el desplazamiento septal posterior contribuiría de una manera más importante a la obstrucción intraventricular.

El período asintomático prolongado que tiene lugar en los pacientes de edad avanzada con MH contrasta con la aparición habitual de los síntomas que ocurre entre los 40 y 50 años de edad (24,26,209,264,526) en la mayoría de los pacientes con la forma clásica de MH. No está claro el porqué de esta evolución, pero es razonable pensar que ciertos cambios en la morfología del ventrículo izquierdo pueden jugar un papel importante en la variación de las características clínicas. Como se ha dicho previamente la calcificación submitral entre el sector posterior de la mitral y el endocardio de la pared libre postero-basal que se desarrolla con los años puede explicar el aumento del grado de desplazamiento valvular anterior (318,540-542).

Se ha observado una tendencia a que el curso clínico de los pacientes con MH obstructiva y, sobre todo, de sexo femenino se caracterize por un comienzo tardío de una sintomatología progresiva y severa con peor respuesta terapéutica (536). La muerte súbita, en cambio, sería más frecuente en los adolescentes y jóvenes (78,543).

2.10. PRONÓSTICO.

En la década de los 60 se describió la MH como la causa más común de muerte súbita cardíaca inesperada en gente joven y atletas competitivos (6,79,544). Ahora bien, muchos pacientes sintomáticos pueden permanecer clínicamente estables por años, y otros pueden desarrollar una historia natural sin desarrollar síntomas (7,35,545).

Un factor que dificulta el análisis de la historia natural de la enfermedad es que la MH no es una enfermedad frecuente y que la mayor parte de las publicaciones corresponden a pacientes referidos a centros terciarios de una serie limitada de países: EEUU, Inglaterra, Japón, Canada, Alemania e Italia (5).

El 50% de 78 estudios de MH durante un período de 5 años (del año 1983 al 1987) fue publicado en *Circulation*, *The American Journal of Cardiology*, *The Journal of the American College of Cardiology* y en *British Heart Journal*. En treinta y cinco (45%) de estos 78 estudios se habían captado 2483 (73%) de los 3404 pacientes totales con MH y estos provenían solamente de dos centros: el National Heart, Lung, and Blood Institute (Bethesda, Md.) y el Royal Postgraduate Medical School (Hammersmith, London) (5,34).

La mayor parte de los pacientes con MH son referidos a los centros terciarios, esto es debido a que están sintomáticos, existiendo por lo tanto un sesgo importante en las poblaciones estudiadas (6,259,546,547). Estas consideraciones debemos tenerlas en cuenta cuando los resultados de estos trabajos, en cuanto a predicción de muerte cardíaca súbita y estratificación de riesgo, se pretenden aplicar a pacientes asintomáticos o medianamente sintomáticos (6,261,246,548,549).

La muerte prematura inesperada ha sido observada como una característica crítica de la historia natural de estos enfermos (6,24,26,511,543,544,550-554). Sin embargo, no todos los pacientes con MH tienen el mismo riesgo de muerte prematura, y efectivamente en otros individuos la misma enfermedad puede ser de bajo riesgo (257,545,553,554). Por consiguiente existe una investigación intensa dirigida hacia la identificación de factores de riesgo de muerte súbita (6,44,262,264,281,547,553-556).

La incidencia de muerte súbita entre los pacientes con MH varía según las series publicadas (5,555). Así en series que provienen de centros de referencia se

encuentran tasas de muerte súbita entre el 3% y el 6% por año. Sin embargo en poblaciones no seleccionadas la tasa publicada de muerte súbita no superan el 1% por año. La muerte súbita aparece con más frecuencia en niños y adultos jóvenes entre 14 y 35 años de edad (557), aunque también puede ocurrir en adultos y sería extremadamente rara en niños menores de 5 años (90).

Una proporción importante de muertes súbitas aparecen durante o inmediatamente después de un esfuerzo vigoroso (558). Ello ha hecho de la MH la primera causa de muerte en atletas jóvenes, desaconsejando totalmente la práctica de deportes de competición en los portadores de la enfermedad.

2.10.1. Estratificación del riesgo.

Uno de los principales objetivos a evaluar en los pacientes con MH es la identificación del riesgo individual de muerte cardíaca (MS) (559).

En los pacientes jóvenes, el síncope, la historia familiar de MH y de muerte súbita prematura son predictores específicos pero poco sensibles de muerte súbita (35,545). En pacientes mayores la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter agrega información para estratificar el riesgo, pero es un débil predictor de muerte cardíaca (5). Además de los datos clínicos, existen diferentes técnicas (Tabla 14) utilizadas para la estratificación del riesgo en la MH aunque no todas han demostrado ser eficaces.

Tabla 14. Técnicas utilizadas en la estratificación de riesgo en la MH.

-
- Técnicas electrocardiográficas:
 - Electrocardiograma de superficie.
 - Promediación de señales.
 - Dispersión y prolongación del intervalo QT.
 - Función autonómica.
 - Estimulación eléctrica programada.
 - Análisis de la conducción.
 - Holter.
 - Electrocardiograma de esfuerzo.
 - Ecocardiograma-Doppler.
 - Técnicas isotópicas.
 - SPET.
 - PET.
 - Ventriculografía isotópica.
 - Histología.
 - Genética.
-

Del análisis de los datos clínicos y de parámetros derivados de estas técnicas se han extraído diferentes variables clínicas y de laboratorio para la estratificación de riesgo. Maron y col. (555) las han agrupado en factores de riesgo probables y potenciales asociados a muerte súbita en la MH (Tabla 15).

Tabla 15. Factores de riesgo descritos en la MH. Maron y col. (555).

PROBABLES FACTORES DE RIESGO
Joven. Historia familiar maligna de muerte súbita. Anormalidades genéticas asociadas con elevada prevalencia de muerte súbita. Muerte súbita cardíaca abortada. Taquicardia ventricular. Taquicardia supraventricular. Síncope recurrente en jóvenes. Taquicardia ventricular no sostenida (Holter). Bradiarritmia (enfermedad de conducción oculta).
POTENCIALES FACTORES DE RIESGO
Pronunciado aumento de la masa y engrosamiento ventricular. Taquicardia-isquemia miocárdica inducida. Obstrucción dinámica severa. Dispersión y heterogeneidad en la conducción intraventricular. Hipotensión inducida por el esfuerzo. Ejercicio físico extenuante. Primeras horas de la mañana.

2.10.1.1. Clínica.

Se han realizado numerosos trabajos clínicos con diferentes diseños, prospectivos (8,9,560,561,562), retrospectivos (264,563,564,556), de población intrahospitalaria (9,209,258,287,560) y extahospitalaria (34,556,561), en centros de primer y tercer nivel de asistencia, en pacientes asintomáticos (560,561,565) y sintomáticos (565), con (8,566,567) y sin obstrucción (8,568) en el tracto de salida del ventrículo izquierdo con el objetivo de evaluar las variables pronósticas durante el curso clínico de la historia natural de la enfermedad (9,561,560,564,566,569).

En las tablas 11 y 12 de la discusión se resumen las publicaciones más recientes que incluyen como mínimo 100 pacientes y con un período de seguimiento superior a los 5 años. Las variables pronósticas derivadas de estos estudios se exponen en la tabla 16.

Tabla 16. Variables pronósticas halladas en diferentes estudios.

Clínicas	Referencias	Variables pronósticas
	264,333,502	HF de MS y MH
	264,287	< 20 años en el momento del diagnóstico
	259,333,502,560	MS
	561	ICC
	9,264, 563,564	CF III-IV
	9,259,264	Síncope recurrente en jóvenes o en adultos
	562	Tratamiento con Digoxina y diuréticos
ECG	562	Secuela de IAM
	264	↑ AI en los que tienen ICC
	264	Defectos de conducción en los que tienen ICC
	287,561,564	Fibrilación auricular
PE	8, 281	↑ PAS en esf. < 24 mmHg (menores de 50 años)
SPET	385,388,391	Isquemia miocárdica en jóvenes
EEF	554,258,259	TV inducida con o sin AP de PCR
	258	TVS inducida con o sin AP de PCR
Holter	6,9,258,333,631	TVNS en el adulto
	274	TVS polimorfa
ECO	563,564	HVI > 25 mm
	562	Calcificación del anillo mitral
	563,631	↑ Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
	563	↑ Aurícula izquierda
	570	↓ Fracción de acortamiento sistólico
Doppler	8,79,564,567	Gradiente > 30 mmHg
	567	Insuficiencia mitral severa
	567	↑ presión arterial pulmonar media
CATE	287	PTDVI > 20 mmHg
	79,557	↓ Fracción de eyección ventricular izquierda

AI: aurícula izquierda, AP de PCR: antecedentes personales de paro cardio respiratorio, CATE: cateterismo, CF: clase funcional, EEF: estudio electrofisiológico, IAM; infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, HF: historia familiar, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, MS: muerte súbita, PAS: presión arterial sistólica, PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo, TV: taquicardia ventricular, TVNS: taquicardia ventricular no sostenida, TVS: taquicardia ventricular sostenida.

2.10.1.2. Técnicas electrocardiográficas.

Electrocardiograma de superficie. El electrocardiograma de superficie no parece una técnica para determinar el pronóstico ni estratificar el riesgo de muerte súbita en la MH, pero se ha observado que en los pacientes con evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda, la presencia de arritmia ventricular frecuente o compleja se asocia con un incremento de la mortalidad, en pacientes asintomáticos (570). El pronóstico y la severidad de los síntomas no difiere entre los pacientes con o sin inversión de la onda T (571).

Otro hallazgo electrocardiográfico con impacto pronóstico es la presencia de fibrilación auricular (FA). La FA se observa entre el 10% el 28% de los pacientes con MH (252,257) y se ha asociado con deterioro de la función ventricular, edema pulmonar, angina, síncope y complicaciones embólicas (26,265-267). Datos de diferentes centros (127,248,252,264) sugieren que aproximadamente el 5% de pacientes tienen FA en el momento del diagnóstico y que después de 5 años de seguimiento se observa en un 10% adicional de pacientes. Parece existir una relación estrecha entre la velocidad del flujo en la orejuela izquierda y la función contractil de la aurícula izquierda con riesgo elevado de accidente cerebrovascular embólico en pacientes con MH y FA paroxística (572).

Se han descrito casos aislados (573) en donde la FA podría ser la causante de un paro cardiorespiratorio por fibrilación ventricular. Stafford y col. (573) reportaron un paciente de 15 años (antecedentes de paro cardíaco por fibrilación ventricular) que durante el estudio electrofisiológico se inducía FA con respuesta ventricular rápida asociada a hipotensión y evidencia de isquemia miocárdica, que acababa en fibrilación ventricular.

En otro estudio se demostró (574) que la clase funcional se deteriora en el 74% de los pacientes después de su primer episodio de FA. El 63% de los pacientes retornan a ritmo sinusal con tratamiento farmacológico y el 24% con cardioversión eléctrica adicional. Estos autores defienden que la FA no representa un signo ominoso en la historia natural de la MH. No obstante, estas conclusiones son contradictorias con otros estudios (575) donde se ha notado una mayor mortalidad con el desarrollo de FA.

Promediación de señales. Es un método que evalúa los potenciales de la porción final del complejo QRS y del segmento ST (576). Los potenciales tardíos se asocian con una predisposición a la taquicardia ventricular (TV) y muerte súbita (MS) en diferentes enfermedades cardíacas, incluyendo la cardiopatía isquémica después de un infarto de miocardio y la miocardiopatía dilatada (577-580).

Kulakowski y col. (581) evaluaron el valor del SAECG (signal-averaged electrocardiography) para identificar pacientes con MH de alto riesgo de muerte súbita y concluyeron que el SAEG no es útil para identificar pacientes con arritmia ventricular o riesgo elevado de muerte súbita. La incapacidad del SAEG para estratificar el riesgo probablemente se deba a diferentes factores:

1. El sustrato arritmogénico miocárdico en la MH es un proceso fibrótico más difuso, a diferencia de la cicatriz del infarto agudo de miocardio que es más localizada, y representa el sustrato anatómico de la taquicardia ventricular (559,582).
2. La hipertrofia ventricular de la MH puede enmascarar los potenciales tardíos (559,582).
3. Los potenciales tardíos son un marcador de TV monomorfa sostenida la cual es rara e la MH (559).
4. La muerte súbita también está provocada por otras causas: isquemia, bradicardia, taquicardia supraventricular y obstrucción severa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (260,261,264,551,583,584).

Dispersión y prolongación del intervalo QT. El intervalo QT representa la repolarización o la recuperación del miocardio excitado y la dispersión QT es la variación del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie (585-587).

La prolongación del intervalo QT y el aumento de la dispersión QT se han descrito en pacientes con síndrome de QT largo congénito (587-590), en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA, clase III, sotalol (591), amiodarona (588,592) y en pacientes con infarto agudo de miocardio (587,591,593) propensos a desarrollar arritmias ventriculares (585-588).

En la MH la presencia de inestabilidad eléctrica es un determinante importante de muerte súbita (258,257,543). El sustrato patológico de esta enfermedad puede ser una condición que provoque prolongación del intervalo QT y una excitabilidad

y recuperación inhomogéneas (220). En un estudio (594) se encontró que existía una prolongación del intervalo QT y un incremento de la dispersión QTc en los 24 pacientes con MH estudiados comparados con los sujetos normales.

Buja y col. (595), estudiando 26 pacientes, encontraron un aumento significativo de la dispersión del QT en pacientes con MH, especialmente en aquellos que tenían arritmias ventriculares. Estos hallazgos contrastan con los de Martin y col. (596). Estos autores al estudiar retrospectivamente una pequeña población de 25 niños con MH (evaluados además con Holter) hallaron que el estudio de dispersión y prolongación del intervalo QT tiene un valor limitado. Actualmente, se intenta relacionar la variabilidad del intervalo QT con la variabilidad de la frecuencia cardíaca, para obtener el índice de variabilidad QT (597,598). Este índice fue previamente estudiado en pacientes con miocardiopatía dilatada, encontrándose una amplia variabilidad al compararlo con sujetos normales (599).

Disfunción autonómica. El ritmo cardíaco está bajo la influencia del sistema nervioso autonómico (600). La disfunción autonómica cardíaca se evidencia a través de la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y se asocia con un incremento de la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita en la enfermedad arterial coronaria, especialmente después de un infarto agudo de miocardio (601). También se ha encontrado que la variación de la actividad baroreceptora es expresión de la disfunción autonómica y predictora de arritmias ventriculares y muerte súbita.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ha sido ampliamente aceptado como un método no invasivo para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón (34). Aunque la variabilidad de la frecuencia cardíaca mide la influencia del sistema nervioso autónomo en el nodo sinusal, se asume que refleja el control global de las actividades cardiovasculares. El análisis espectral de la VFC puede distinguir parcialmente la influencia simpática o parasimpática sobre el corazón. Los componentes del espectro de bajas frecuencias de la variabilidad ofrecen, en gran parte, la medida de la actividad simpática con alguna influencia del sistema nervioso parasimpático. Los componentes del espectro de las altas frecuencias están casi exclusivamente mediados por la actividad vagal. La relación entre los componentes de bajas y

altas frecuencias ha sido usada como índice del balance simpático vagal sobre el corazón (602,603,604). Un incremento en el índice o relación entre bajas/altas frecuencias sugiere un incremento de la actividad simpática o un descenso de la actividad parasimpática, o ambos, sobre el corazón. En un estudio reciente (180), se observó una disminución significativa de la VFC en los pacientes con MH, tanto en los componentes de altas como de bajas frecuencias, si bien posteriormente no se detectaron diferencias del índice de bajas/altas frecuencias con respecto a los sujetos normales. También se ha descrito un descenso en el tono simpático durante las actividades diarias (183,188). Algunos autores (189) señalaron que la alteración del tono autonómico está relacionado con la severidad de la hipertrofia ventricular. Otros autores (180) opinan que el reflejo baroreceptor contribuye a las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y que la VFC alterada podría ser en parte debida a una función sistólica supernormal (605), a una presión aumentada de la aurícula izquierda (reflejo de Bainbridge) y a una activación de los mecanorreceptores en los ventrículos (reflejo de Bezold-Jarisch). La isquemia miocárdica en la MH (606) y el fallo de los reflejos neurovegetativos en el corazón como consecuencia de la hipertrofia (607) pueden contribuir a los cambios autonómicos en esos pacientes.

Así pues, el análisis de la VFC en pacientes con MH puede ser una herramienta útil para conocer el estado del sistema nervioso autónomo y determinar el grupo con mayor tono simpático, que parece asociarse a mayor frecuencia de arritmias ventriculares y, por lo consiguiente, a un subgrupo de mayor riesgo.

Estimulación ventricular programada. El papel de la estimulación eléctrica programada en la MH ha sido tema de controversia. La estimulación ventricular programada fue utilizada inicialmente para la inducción de TV monomorfa sostenida en la cardiopatía isquémica (608-610) y más adelante diferentes estudios evaluaron el valor de la estimulación ventricular programada en la MH (213,611-614).

Fananapazir y col. (260) evaluaron los resultados del estudio electrofisiológico en 155 pacientes con MH. La TVNS fue inducida en 22 pacientes (14%), la TVS en 66 (43%) de las cuales 16 fueron monomorfas, 48 polimorfas y 2 fibrilaciones

ventriculares. La inducción de arritmias ventriculares requirió 2 extraestímulos en 19 pacientes y 3 en 47 pacientes. La inducción de una TVS (en la mayoría de los pacientes estudiados) es un hallazgo anormal en la MH que podría servir de guía para la terapéutica. En este estudio la utilización de menos de tres extraestímulos indujo TV solamente en un pequeño porcentaje de pacientes y un agresivo protocolo de estimulación en diferentes sitios del ventrículo derecho y ventrículo izquierdo con más de tres extraestímulos indujo fibrilación ventricular en el 70% de los sobrevivientes al alta hospitalaria luego de sufrir un paro cardiorespiratorio. Por lo tanto, la especificidad de esta técnica es muy pobre, lo que hace que sea un método de evaluación inapropiado para el seguimiento y particularmente para decidir el implante de un cardiodesfibrilador automático. La experiencia europea está de acuerdo en que la incidencia de arritmias ventriculares inducidas está en relación con la agresividad del protocolo de estimulación.

En algunos centros la experiencia con estimulación ventricular programada ha sido menos útil. De 52 pacientes estudiados en el Hospital St. George (276), 12 desarrollaron fibrilación ventricular o TV polimorfa, requiriendo cardioversión eléctrica y sólo en 2 de los 6 pacientes con FV documentada se indujo TV. La ausencia del uso de 3 extraestímulos en esta experiencia es una probable limitación a este estudio.

De los resultados obtenidos hasta la actualidad no puede deducirse que esta técnica deba aconsejarse de forma generalizada como guía terapéutica y para la estratificación del riesgo en los pacientes con MH.

Estudio de la conducción. Una alternativa electrofisiológica para la estratificación del riesgo es la valoración del desarreglo de las fibras miocárdicas reflejadas en el registro electrofisiológico (614). Esto está basado en la hipótesis de que el incremento del desarreglo miocárdico desarrolla vías de conducción anormales (más largas y tortuosas) vinculadas a la presencia de fibrosis miocárdica. Estas vías presentan características electrofisiológicas diferentes, como por ejemplo diferentes velocidades de conducción (615). Esta conducción heterogénea es un componente más del sustrato fisiopatológico de reentrada para la TV y/o FV.

Holter. La muerte súbita es una de las principales complicaciones de la MH. Si bien el mecanismo de esta complicación mayor no es bien conocido, es muy probable que en varios casos sea de origen arrítmico (553,616,617). Las arritmias ventriculares son frecuentes de observar (Tabla 17) en el Holter (252,255-259,261,613).

Tabla 17. Arritmias ventriculares durante el registro Holter en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

Autores	Ref	N	Tiempo	EV > 30 h.	Low III/IVa	TV	TPSV	FA	Segui. Meses	MT (MS)	TV/M	Conclusiones
Savage y col. 1979	252	100	24 hs.	20 (20%)	23 (23%)	19 (19%)	15%	2%	2	2(2)	+	El Holter puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo
McKenna y col. 1980 Prospectivo	256	30	48 hs.	19 (63%)	13 (43%)	8 (26%)	46%		-	-	-	Las arritmias ventriculares asintomáticas son frecuentes y no se reducen con los BB
Maron y col. 1981 Prospectivo	258	69	24 hs.	7 (13%)	37 (44%)	17 (20%)	8%		3 6	7(6)	+	El hallazgo de TV identifica un subgrupo de alto riesgo de muerte súbita
McKenna y col. 1981 Prospectivo	257	23	2 hs.	20 (17%)	47 (55%)	24 (28%)	31%	16%	30	7(7)	+	Los pacientes con arritmias ventriculares se asocian significativamente con MS
KucK y col. 1983	618	54	72 hs.	-	19 (35%)	26 (48%)	-	-	36	1(1)	-	
Fananapazir y col. 1992	259	230	24 y 48 hs.	-	-	115 (50%)	-	-	28	-	-	
Atiga y col. 1994	613	104	48 hs.	-	-	42 (40%)	-	-	36	-	-	
Spirito y col. 1994	255	151	24 hs.	-	-	42 (28%)	-	-	52	8(1)	-	La mortalidad es menor en asintomáticos o levemente asintomáticos con episodios infrecuentes de TV
Cecchi y col. 1998 Prospectivo	619	167	24 hs. y 48 hs.	-	-	77 (46%)	-	-	120	9(5)	+	

Arri.: arritmia, BB: betabloqueantes, EV: extrasístole ventricular, FA: fibrilación auricular, MS.: muerte súbita, MT: muertes totales, Segui.: seguimiento, TPSV: taquicardia paroxística supraventricular, TV: taquicardia ventricular, TV/M: muerte súbita relacionada con la taquicardia ventricular.

Varios estudios prospectivos han demostrado que las extrasístoles ventriculares y particularmente la TV se asocian con un elevado riesgo de MS cardíaca (620). Dos estudios (257,258) demostraron, en un total de 169 pacientes con MH y seguimiento de 3 años, que la MS cardíaca ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con TV en el Holter en comparación con los pacientes sin esta arritmia. Sin embargo la TV fue también hallada en el 21% de los sobrevivientes.

La mortalidad anual en los niños es del 6%, significativamente más elevada que la de los adultos, pero a pesar de ello la TV es poco frecuente en los niños y no parece ser una variable que sea de utilidad para identificar riesgo de MS (552).

En otros estudios (255,259,613,618) se ha confirmado que la TVNS en el Holter es benigna en pacientes asintomáticos, mientras que cuando se presenta en pacientes sintomáticos es de mal pronóstico (259). El hallazgo de esta arritmia depende en parte de la duración de la monitorización con Holter. Mulrow y col. (254) evaluaron 198 adultos con Holter de 24hs, 48hs, 72hs, 96hs, 120hs y 144hs. Hallaron que la probabilidad de no detectar episodios de TV disminuye al prolongar el tiempo del registro. Esto indica que se requiere una prolongación del Holter para excluir TV en aquellos pacientes con baja prevalencia de TV.

En dos series prospectivas (247,258) el hallazgo de TV en el Holter tiene una especificidad del 80%, una sensibilidad del 69% y un valor predictivo negativo del 97% como marcador de riesgo de muerte súbita cardíaca durante los próximos 3 años. Pero aunque la correlación entre TV y MS cardíaca ha sido bien demostrada en adultos, el papel de la TVNS como causa de MS sigue siendo objeto de debate.

La presencia de 30 o más extrasístoles ventriculares por hora o más de 500 en 24 horas se encuentra en aproximadamente el 20% de los casos y se asocian con TV pero no con la muerte súbita (252,257,258).

Se ha estudiado la importancia de la variabilidad biológica para la evaluación y manejo de las arritmias ventriculares (621-623). Morganroht y col. (621) hallaron una reducción diaria de la extrasístoles ventriculares en un 83% en los pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión sistémica y miocardiopatía dilatada que atribuyeron al efecto del tratamiento farmacológico y a la propia variabilidad biológica. En los pacientes con MH y TV se ha demostrado (254) que se reducen

en un 61% de los casos por el tratamiento farmacológico más que por la variabilidad biológica. Las extrasístoles ventriculares predominan en la noche y probablemente el mecanismo que las desencadene sea la variabilidad del sistema autónomo.

Electrocardiograma de esfuerzo. El 39% de las MS ocurren durante la práctica de ejercicio moderado o severo y se ha encontrado una buena reproducibilidad de arritmias ventriculares severas en las pruebas de esfuerzo realizadas en pacientes con MH (258).

La hipotensión relacionada con el ejercicio puede observarse en la prueba de esfuerzo de los pacientes con MH (281-283,624,625). La importancia potencial de este comportamiento hemodinámico es que un número significativo de las MS cardíacas ocurren durante o después del ejercicio (79,544). Frenneaux y col. (281) estudiaron 129 pacientes (edad media: 41 años) consecutivos y encontraron hipotensión inducida por el ejercicio en un 33% de los casos. Esta hipotensión era más común en pacientes jóvenes y se asociaba con historia familiar de MS. La evaluación invasiva demuestra que esta respuesta hemodinámica anormal durante el ejercicio se debe a una respuesta vascular periférica anormal con una exagerada disminución en la resistencia vascular sistémica pese al incremento apropiado del índice cardíaco (281,283). Esto concuerda con el trabajo de Counihan y col. (283) en donde a 103 pacientes se les practicó consecutivamente una prueba de esfuerzo con cicloergómetro en posición supina y encontraron que el 38% tenían una respuesta hemodinámica anormal durante el ejercicio, un incremento del gasto cardíaco y una disminución de la presión arterial sistólica.

Sadoul y col. (624) evaluaron 161 pacientes jóvenes (edad media:24 años) consecutivamente y en forma prospectiva. Se definió una respuesta de presión anormal cuando el incremento de la presión arterial sistólica no era superior a 20 mmHg entre el reposo y el esfuerzo máximo. Se halló una respuesta anormal en el 37% de los casos y se asoció con un riesgo aumentado de MS cardíaca independientemente de otros marcadores de riesgo. Durante el seguimiento medio de 3,6 años ocurrieron 12 muertes, 3 (3%) en el grupo de pacientes con respuesta de presión normal versus 9 (15%) en el grupo de pacientes con respuesta hemodinámica anormal ($p < 0.009$). La hipotensión intra-esfuerzo tiene

una sensibilidad de 75%, una especificidad de 66%, un valor predictivo negativo de 97% y un valor predictivo positivo de 15% para estratificar el riesgo de muerte súbita.

Más recientemente Olivotto y col. (625) evaluaron la respuesta de la presión arterial durante el esfuerzo en 126 pacientes con MH. Hallaron que el 20% de los casos tienen una respuesta hipotensiva (<20mmHg) que se asocia a un pronóstico adverso a largo plazo en los pacientes menores a 50 años. Pero debido a que tiene un valor predictivo bajo no se puede identificar el riesgo únicamente con esta prueba, y menos modificar el manejo clínico de los pacientes.

El mecanismo por el cual la respuesta vascular anormal durante el ejercicio se relaciona con la muerte súbita no es bien conocido. Yoshida y col. (282) examinaron los estudios gammagráficos de reposo-esfuerzo (^{201}TI -SPET) de 105 pacientes y encontraron una respuesta anormal (<25 mmHg) en 17 (16%) pacientes. La presión diastólica final fue significativamente más elevada en pacientes con respuesta vascular anormal. Los defectos de perfusión de tipo fijos y reversibles, y la dilatación ventricular izquierda se observó en el 69% de los casos. No encontraron diferencias en la prevalencia de defectos entre los pacientes con respuesta normal y anormal. La dilatación ventricular izquierda era secundaria a una hipoperfusión subendocárdica marcadora de isquemia subendocárdica difusa. Los pacientes con respuesta vascular anormal tenían una alta prevalencia de dilatación ventricular. Por lo tanto, concluyeron que la hipotensión inducida en el esfuerzo podría relacionarse con isquemia difusa subendocárdica.

Maki y col. (8) encontraron infradesnivel del segmento ST de tipo isquémico (infradesnivel de tipo horizontal > 0.1 mV a los 0.8 mseg. del punto J) en un 31% de los sobrevivientes de muerte súbita, en un 75% de las muertes cardíacas súbitas durante el ejercicio y en un 35% de las muertes súbitas no relacionada con el ejercicio. Para otros (287) investigadores, los pacientes con una prueba de esfuerzo positiva tenían peor pronóstico, y esto se asociaba con una presión telediastólica ventricular izquierda > 20 mmHg.

En la MH también se ha descrito (626) un comportamiento hemodinámico anormal después de la ingesta de alimentos dado por un aumento de la

frecuencia cardíaca, un aumento de la presión media auricular derecha, un aumento de la presión arterial pulmonar y un aumento de la presión capilar pulmonar. Generalmente se acepta la hipótesis de que los cambios postprandiales en los humanos están determinados por una reducción de la resistencia vascular periférica, importante vasodilatación entérica, un incremento del gasto cardíaco y una disminución de la presión arterial sistólica (627,628). Estos cambios ocurren poco después de ingerir los alimentos con un pico a los 30-60 minutos y persisten por algunas horas (627,628). El incremento del gasto cardíaco después de la ingesta en sujetos normales es debido sobre todo al incremento del volumen diastólico, mientras que en los pacientes con MH sería atribuible al aumento de la frecuencia cardíaca, manteniéndose un volumen sistólico constante (626).

2.10.1.3. Ecocardiograma-Doppler.

Existen pocos trabajos que relacionen la clínica y el pronóstico de la MH con los hallazgos ecocardiográficos (8,565,629). Candell y col. (565) estudiaron el valor pronóstico de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en 71 pacientes con MH. Estos enfermos se dividieron en dos grupos según hubieran presentado (síntomáticos) o no (asintomáticos) uno o varios de los siguientes síntomas o signos: angina, síncope, disnea, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Al comparar estadísticamente los resultados de los diferentes parámetros ecocardiográficos entre ambos grupos, se llegó a la conclusión que no había ningún signo que por sí mismo permitiera identificar a los pacientes con peor curso clínico. Sin embargo, los enfermos sintomáticos presentaron un mayor grado de dilatación auricular e hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo a expensas del segmento antero-lateral, si bien ambos parámetros tenían bastantes valores comunes en los dos grupos.

Romeo y col. (567) estudiaron 125 pacientes de forma consecutiva, realizando un seguimiento medio de 7,6 años. En el análisis bivariable los predictores de peor pronóstico fueron la fracción de eyección, la presión arterial pulmonar media, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, las arritmias ventriculares complejas y la regurgitación mitral severa. Utilizando el análisis multivariable los

predictores pronósticos independientes fueron, una fracción de eyección reducida y un aumento de la presión arterial pulmonar media. Además se observó que la presencia de gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo no tenía significado pronóstico. Esto es discordante con el trabajo de Maki y col. (8) donde después de analizar 309 pacientes, observaron en el análisis multivariado que la presencia de un gradiente de presión > 30 mmHg en el tracto de salida del ventrículo izquierdo era un predictor independiente de muerte súbita (8).

La relación entre la magnitud de la hipertrofia ventricular izquierda y la muerte cardíaca súbita no ha sido bien aclarada, pero algunos autores sugieren que la hipertrofia ventricular excesiva puede tener significado pronóstico (6,548,549,568,630,631). Louie y col. (632) analizaron las características morfológicas y clínicas de 34 pacientes con marcada hipertrofia ventricular izquierda (grosos parietales entre 35 y 52 mm, medio: 39 mm) con seguimiento medio de 6 años. En este estudio se observó que estos pacientes no tenían peor pronóstico a pesar de tener una masa ventricular tan elevada.

Maron y col. (564) observaron que la severidad de la hipertrofia no se correlacionaba con el pronóstico, ya que el curso clínico de los pacientes con hipertrofia severa no era necesariamente maligno al compararlos con los pacientes que tenían hipertrofia moderada. En contraste con estos estudios Spirito y col. (548) compararon 29 pacientes asintomáticos o medianamente sintomáticos que murieron súbitamente o experimentaron paro cardiorrespiratorio por fibrilación ventricular con un grupo control sin antecedentes de MS en estado sintomático similar. El grosor parietal máximo fue significativamente mayor en pacientes que sufrieron muerte súbita (26 ± 7 mm) en comparación al grupo control (21 ± 5 mm). La hipertrofia ventricular difusa y marcada con un engrosamiento parietal máximo > 30 mm o grosos parietales > 25 mm en dos o más de los cuatro segmentos en la que fue dividido el ventrículo izquierdo, fue 8 veces más común en pacientes con muerte súbita (38%) en comparación con el grupo control (5%). Una infrecuente localización de la hipertrofia es la apical descrita por primera vez en Japón en 1976 (340). El pronóstico de ésta localización se valoró en 26 pacientes durante un seguimiento medio de 7 años encontrándose un curso clínico favorable (0% de mortalidad). Otro tipo poco frecuente de hipertrofia es la hipertrofia asimétrica invertida (de pared posterior,

relación TIV/PP <1) que puede ser un marcador ecocardiográfico de peor evolución (348). La hipertrofia ventricular derecha se observa con relativa frecuencia en las autopsias de los pacientes con MH que fallecen súbitamente, pero su valoración no se realiza sistemáticamente. McKenna y col. (633) evaluaron 73 pacientes con MH mediante ecocardiograma bidimensional, encontrando un grosor parietal de ventrículo derecho que oscilaba entre 4 y 10 mm (medio: 7 mm). El 44% de estos pacientes tenían hipertrofia ventricular derecha que no se asociaba con la presencia de hipertensión arterial pulmonar secundaria, aunque era más común en pacientes con disnea de esfuerzo, hipertrofia ventricular izquierda severa, arritmias supraventriculares y taquicardia ventricular en el Holter. El análisis de regresión logística reveló que la presencia de hipertrofia ventricular derecha se asociaba con una enfermedad hipertrófica más severa.

En una minoría de pacientes (10%) con MH existe deterioro progresivo de la función y dilatación ventricular izquierda (204). Después de analizar 139 pacientes se observó tendencia a la dilatación ventricular izquierda en un 2% por año asociada a una disminución de la fracción de acortamiento sistólico. Estos pacientes presentaban más disnea, síncope recurrente y un peor pronóstico al compararlos con los enfermos sin dilatación ventricular izquierda (634,635).

2.10.1.4. Técnicas isotópicas.

Tomografía computada por emisión de fotón único (SPET). Los defectos de perfusión regionales reversibles no son infrecuentes en los pacientes con MH (138,381,384) y se han relacionado con arritmias potencialmente letales (385). Que estas alteraciones de la perfusión sean de causa isquémica parece apoyarlo la concordancia existente entre estos defectos y las alteraciones del metabolismo del lactato durante la estimulación eléctrica auricular (386), la desaparición de los defectos tras la miectomía (387) y la excelente concordancia con otros agentes de perfusión (^{99m}Tc -MIBI) donde la captación es independiente de la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa (636).

Aunque la isquemia miocárdica es una característica de los pacientes adultos con MH, se ha sugerido que también puede jugar un papel importante en pacientes jóvenes asintomáticos (138,381,384-386) y que podría contribuir al

desarrollo del síncope y de la muerte súbita. Dilsizian y col. (388) mediante Holter, tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo y reposo con ^{201}TI (^{201}TI -SPET) y estudio electrofisiológico sugirieron que en los pacientes jóvenes con MH, el paro cardíaco y el síncope podrían estar relacionados con la isquemia miocárdica. Así pues, la presencia de isquemia en la tomogammagrafía miocárdica de perfusión sería un signo predictor de mal pronóstico. El mismo hallazgo se observó posteriormente en los pacientes del grupo de estudio EPIC (Echo Persantine Italian Cooperative) con edades mayores (media 46 años) (637).

En otro estudio (385) las alteraciones de la perfusión de tipo isquémico (defecto reversible) o de tipo fibrótico o necrótico (defectos fijos) fueron un hallazgo común en los pacientes con MH, ocurriendo más frecuentemente en los pacientes con tabique interventricular de mayor grosor. Además se observó una estrecha relación con la TV, la enfermedad del sistema de conducción y la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Por lo tanto, estos autores concluyeron que la tomogammagrafía identificaría pacientes con riesgo elevado de MS.

Nagata y col. (383) observaron que los pacientes con marcada hipertrofia ventricular izquierda, defectos de perfusión y enzimas cardíacas elevadas (LDH1 y CPK-MB) tenían una mayor tendencia a desarrollar una miocardiopatía dilatada y/o disminución de la fracción de eyección.

Por otro lado, O'gara y col. (138), al estudiar 72 pacientes con ^{201}TI -SPET de esfuerzo-reposo y ventriculografía isotópica de equilibrio en reposo hallaron que el 93% de los pacientes con FEVI <50% tenían defectos fijos o parcialmente reversibles compatibles con cicatriz miocárdica o isquemia severa, mientras que los pacientes con defectos reversibles tenían FEVI >50%. Los defectos fijos en los pacientes con MH son compatibles con descripciones previas de infarto transmural demostrado en autopsias (77). Estos autores también observaron que la disnea y la fatiga fueron síntomas significativamente más comunes en los pacientes con defectos fijos o parcialmente reversibles comparado con el grupo de pacientes con SPET normal. Los defectos totalmente reversibles ocurrieron predominantemente en pacientes con función sistólica normal o supernormal. Estos autores concluyeron que los defectos fijos o parcialmente reversibles sugieren cicatriz miocárdica y/o isquemia severa en pacientes con alteración de la

función sistólica del ventrículo izquierdo, y que los defectos reversibles pueden reflejar un proceso isquémico.

Posteriormente Yamada y col. (390) evaluaron la ^{201}TI -SPET de 129 pacientes en reposo y luego de administrar 0,56 mg/Kg de dipiridamol, encontrando un 29% de defectos fijos, un 26% de defectos reversibles y un 9% con ambos. El defecto fijo fue más común en pacientes con historia de síncope y disnea clase III-IV, mayor diámetro telesistólico y telediastólico. La mayoría de los pacientes con FEVI <50% tenían defectos fijos. Los defectos reversibles fueron más comunes en pacientes con historia familiar, mayor diámetro de aurícula izquierda y mayor gradiente dinámico. Por lo tanto concluyeron que los defectos fijos son frecuentes en pacientes con disnea y deterioro de la función ventricular, pudiendo representar zonas de cicatriz miocárdica mientras que los defectos reversibles son también comunes aunque no se asocien con isquemia sintomática. Esto concuerda con otro trabajo (391) realizado recientemente en donde los defectos fijos se asocian con síncope, con aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo y reducción de la capacidad al ejercicio. También se ha demostrado (638) que el 50% de los pacientes tienen un deterioro de la capacidad vasodilatadora. Esta puede ser una importante anormalidad fisiopatológica de la MH causante de isquemia miocárdica y deterioro de la función ventricular durante el ejercicio.

Por otro lado, Candell y col. (389) estudiaron 73 pacientes consecutivos con SPET, ecocardiograma-Doppler, ventriculografía isotópica y cateterismo cardíaco con un seguimiento clínico de 6 años sin que hallaran diferencias significativas entre los pacientes con y sin defectos de perfusión.

Tomografía por emisión de positrones (PET). Diversos autores (408-412) han observado anormalidades metabólicas en las imágenes con ácido metilpentadecanoico (BMIPP) en pacientes con MH sin alteraciones de la perfusión y sin alteraciones de la contractilidad. Del mismo modo se ha evidenciado una reducción heterogénea de la captación de ácidos grasos en reposo en pacientes con MH y en otras cardiopatías (400,639-641). Estos hallazgos sugieren que las alteraciones metabólicas en las células miocárdicas aparecen antes de las anormalidades de la perfusión, dilatación ventricular,

disfunción sistólica o pérdida de miocitos en la etapa final de la MH. Se ha observado que los pacientes sintomáticos con función global levemente disminuida, sugestiva de un estadio moderado de la enfermedad se asocia con estas alteraciones en la captación (413). Ello podría tener una relevancia pronóstica para conocer en qué etapa evolutiva se encuentran los pacientes. En el análisis de la motilidad parietal regional y en la utilización de imágenes con doble isótopo (^{201}Tl y BMIPP) se ha observado una correlación entre las alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos y la discinesia parietal en los pacientes con perfusión miocárdica normal.

Otros radiotrazadores. La captación de anticuerpos antimiosina está aumentada en la fase dilatada de la MH, lo cual sugiere la presencia de cambios necróticos y/o degeneración de las células miocárdicas (423). Estos pacientes desarrollan dilatación ventricular izquierda con hipocontractilidad pudiendo progresar a la insuficiencia cardíaca congestiva (383,523,642). Si bien algunos autores han encontrado estos hallazgos en el 100% de los pacientes en fase dilatada (423), los estudios con anticuerpos antimiosina son limitados (423).

También en los estudios con MIBG, las anormalidades de la captación se han relacionado con la presencia de extrasístoles ventriculares en el Holter (181). En un estudio se observó que las anormalidades miocárdicas regionales en la actividad nerviosa simpática pueden hacer sospechar la progresión del daño miocárdico (182). Así pues, las diferencias de los patrones de distribución entre el ^{123}I -MIBG y el ^{201}Tl podrían marcar la progresión de la enfermedad (425). Recientemente también se ha descrito que la reducción en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos en los estudios con C6P-C11 se relaciona con la progresión de la enfermedad (424).

Ventriculografía isotópica en equilibrio. Los parámetros que pueden valorarse con esta exploración son la fracción de eyección ventricular izquierda y la función diastólica. Las anormalidades de la función diastólica son comunes de encontrar en estos pacientes (94,440,480,643). Se ha observado (94,480,440,643,644) una prolongación del período isovolumétrico, una disminución de la velocidad máxima de llenado, un aumento del tiempo de llenado y una reducción relativa del

volumen de llenado durante el período de llenado rápido con aumento de la contribución auricular.

No queda claro si estas alteraciones diastólicas tienen importancia pronóstica, pero Newman y col. (479) demostraron que los pacientes que murieron súbitamente tenían reducida la eyección máxima y la velocidad de llenado en el momento del diagnóstico cuando fueron comparados con los sobrevivientes. Esto concuerda con los resultados Chikamori y col. (645). Estos autores evaluaron 161 pacientes con un seguimiento de 3 años y hallaron que los pacientes con muerte súbita tenían reducida la velocidad de llenado máxima y mostraban un incremento relativo del volumen de llenado. Hay que tener en cuenta que si bien en el análisis estadístico estos índices se relacionan con la muerte, tienen un valor predictivo positivo bajo (25%). Por lo tanto la evaluación ventriculográfica de la función diastólica no parece permitir predecir la mortalidad ni contribuir a la identificación de pacientes con elevado riesgo de muerte súbita. Pero debe tenerse en cuenta que la ventriculografía isotópica es la técnica más reproducible para el seguimiento de la función sistólica y diastólica ventricular y su respuesta al tratamiento (644).

2.10.1.5. Histología.

No parece que através de la biopsia endomiocárdica pueda realizarse una estratificación del riesgo en la MH. El parámetro más estudiado hasta la fecha ha sido el desarreglo miofibrillar (617,646). En algunos estudios de pacientes con MH que murieron súbitamente o que sobrevivieron al paro cardíaco se ha encontrado un incremento considerable de la masa ventricular izquierda (24,26,72,548), pero en otros (646) se halló una masa ventricular normal. También se ha visto que la desorganización celular no es patognomónica de la MH y que se la puede encontrar en otras enfermedades (647) o incluso en corazones no patológicos (614,648). El desarreglo miofibrillar está presente siempre aunque no se haya desarrollado aún la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes que han presentado muerte súbita (646). Esto haría pensar que el desarreglo miofibrillar actuaría como sustrato anatómico histológico para el desarrollo de arritmias malignas y de muerte súbita. El desarreglo miofibrillar se asocia además con un

aumento del tejido conectivo y es cuantitativamente diferente al observado en otras formas de hipertrofia cardíaca (14,127,649). Una de las posibles consecuencias de esta desorganización miofibrillar y del aumento del tejido conectivo es la inestabilidad eléctrica del miocardio contribuyendo al desarrollo de TVNS y fibrilación ventricular. Además se piensa que esta misma desorganización miofibrillar es la responsable del desarrollo de fibrosis y dilatación ventricular (204). Recientemente en el National Heart, Lung and Blood Institute se ha estudiado la distribución y la estructura de la red de colágeno miocárdico en 16 pacientes jóvenes con MH, previamente asintomáticos, que fallecieron de muerte súbita (650). Se observó una alteración morfológica del colágeno en un área extensa. El aumento del compartimiento de la matriz de colágeno se observó desde edades tempranas con una expansión durante el crecimiento, siendo responsable del incremento del grosor del tabique interventricular. Esto probablemente represente la anormalidad morfológica primaria más importante de la enfermedad.

2.10.1.6. Genética.

En la MH se han encontrado hasta la fecha diferentes mutaciones en 8 genes: el gen de la cadena pesada de la Beta-miosina (B-MHC) (651), el gen de la alfa tropomiosina (652), el gen de la troponina cardíaca T (cTnT) (653), el gen de la troponina cardíaca I (45), el gen de la proteína C (MYBPC3)(46); el gen regulador de la cadena ligera de la miosina (47), el gen de las cadenas ligeras de la miosina y el gen de la alfa-actina cardíaca (654). Las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes con MH dependen de estas mutaciones. Se han reportado diferentes análisis de genotipo y fenotipo. Las mutaciones del gen B-MHC se asocian con una marcada hipertrofia ventricular izquierda (44,53) en contraste con las mutaciones del gen cTnT que se acompañan de una hipertrofia de grado leve a moderado (41).

Algunas mutaciones en el gen de la cadena pesada de la miosina cursan con peor pronóstico (44,53), mientras que 6 mutaciones en el gen de la cTnT (Ilc 79 Asn, Arg 92 Gln, Arg 92 Trp, Ala 104 Val, Aglu 160 y Intron 15G1) se han relacionado con una elevada incidencia de MS (41,653-655).

Parece ser que, tanto las mutaciones de la cadena pesada de la β -miosina con hipertrofia significativa y con una penetrancia cercana al 95% (656), como las mutaciones de la Troponina T, presentes en un 15% de las familias estudiadas, con una hipertrofia leve y de baja penetrancia (25%), se asocian con un mal pronóstico (41,653).

Moolman y col. (653) enfatizan la importancia del "screening" de las mutaciones del gen cTnT porque parecen asociarse, como se ha mencionado, a un mal pronóstico. Pero recientemente (657) se ha demostrado que no todas estas mutaciones predicen una evolución desfavorable de la enfermedad. Así, la primera mutación del gen cTnT cursaría con un pronóstico benigno al igual que la mutación en el exón 25 del gen MyBP-C con penetrancia incompleta y dependiente de la edad (658).

2.11. TRATAMIENTO.

Para tomar decisiones terapéuticas respecto a la MH, es importante tener en cuenta su heterogeneidad en las características genéticas, morfológicas, funcionales y clínicas así como su historia natural. El tratamiento de la MH persigue cuatro objetivos: mejoría de la sintomatología, tratamiento de las arritmias, evitar las complicaciones e identificar, reducir el riesgo de muerte súbita y aumentar la supervivencia. Para ello actualmente disponemos de diferentes tipos de tratamiento (Tabla 18).

Algunos autores recomiendan que el tratamiento debería realizarse en base a la sintomatología de los pacientes independientemente de que sea una enfermedad obstructiva o no. Además hay que tener en consideración la presencia de anomalías fisiopatológicas como la isquemia miocárdica, la disfunción diastólica y/o sistólica, arritmias cardíacas y el antecedente de muerte súbita. La indicación del tratamiento en el paciente asintomático no está claramente definido y la decisión de tratar o no, debería basarse en la presencia o ausencia de historia familiar maligna, en la naturaleza del defecto genético molecular y en la severidad de las alteraciones fisiopatológicas (90).

Tabla 18. Opciones terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica.

Tratamiento médico.

- Betabloqueantes.
- Antagonistas del calcio.
- Disopiramida.
- Amiodarona.
- Diuréticos.
- Anticoagulantes.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.

Tratamiento eléctrico.

- Marcapaso VVI.
- Marcapaso DDD.
- Desfibrilador implantable.

Tratamiento quirúrgico.

- Miotomía-miectomía.
- Reemplazo valvular mitral.
- Ensanchamiento de la valva anterior de la mitral.
- Trasplante.

Tratamiento hemodinámico.

- Ablación septal percutánea.

Tratamiento genético.

2.11.1 Tratamiento farmacológico.

Betabloqueantes. Los betabloqueantes constituyen, desde la década de los 60, el tratamiento farmacológico más utilizado en la MH, tanto en su variedad obstructiva como en la no obstructiva (185,186,659-662). Los betabloqueantes disminuyen el consumo de oxígeno por su efecto inotrópico y cronotrópico negativos. Estos agentes alivian los síntomas principales como la angina, la disnea y el síncope en el 30-50% de los pacientes (88). En algunos casos se obtiene mejoría con dosis de hasta 400 mg/día de propranolol y en algunas publicaciones (662,663) se han alcanzado 1000 mg/día. Sin embargo, estas dosis están muy frecuentemente asociadas a efectos secundarios indeseables con escaso beneficio clínico. También mejora la tolerancia a la actividad física. Hay que tener en cuenta que estos fármacos en algunas ocasiones producen astenia, limitando la capacidad funcional. Luego de la mejoría inicial lograda con los betabloqueantes, los síntomas pueden reaparecer en algunos pacientes (664). A pesar de la mejoría de los síntomas, no existen evidencias clínicas que sugieran

una mejoría en el pronóstico y en la disminución de la muerte súbita (79,256,659).

Otro de los objetivos del tratamiento betabloqueante es la disminución del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Esto se consigue preferentemente en situaciones de hiperestimulación simpática con aumento del grado de obstrucción dinámica. Este es un dato que se debe valorar en pacientes con un nivel elevado de actividad física y en los propensos a la taquicardia de carácter ansioso (665). Está demostrado que los fármacos con efecto inotrópico negativo disminuyen el gradiente sobre todo a expensas de la reducción o eliminación del contacto septal mitral. Además se ha observado que después del tratamiento la máxima velocidad de eyección ocurre en la segunda mitad de la sístole, con reducción de la aceleración media de la eyección ventricular izquierda y una prolongación del tiempo de velocidad máxima de eyección, lográndose la eliminación del contacto septal-mitral. En términos mecánicos puede decirse que los betabloqueantes reducen las fuerzas hidrodinámicas que arrastran la valvula mitral contra el tabique interventricular y además retardan el contacto con el tabique resultando una disminución del gradiente.

Por otra parte mejoran la función diastólica, al aumentar la distensibilidad miocárdica y mejorar la relajación (666). Pero su acción sobre el llenado ventricular depende más probablemente del efecto cronotrópico negativo y del control de la isquemia miocárdica que de una acción directa sobre la función diastólica (24,88,480,667,668). La mejoría de la función diastólica con el propranolol depende de la dosis, y frecuentemente se normaliza con dosis elevadas (480 mg/día) (666).

Se han utilizado otros tipos de betabloqueantes (669,670). Gebauer y col. (669) luego de evaluar el ecocardiograma y el cateterismo de 32 pacientes con MH obstructiva medicado con 30mg día de metoprolol después de 32 meses de seguimiento observaron que los betabloqueantes no evitan la progresión de la hipertrofia. Tampoco se ha observado beneficios terapéuticos con el uso del nadolol (670).

Antagonistas del calcio. En los últimos 20 años los antagonistas el calcio, principalmente el verapamilo, se han utilizado en el tratamiento de estos pacientes (671,672), mejorando la sintomatología y la capacidad del ejercicio en la mayoría

de los pacientes (94,672,643,673,674).

El verapamilo actúa sobre la relajación y el llenado ventricular, mejorando la distensibilidad y en definitiva la relación presión/volumen diastólico (643,675,676). La reducción de la asincronía regional podría ser según Bonow y col. (442) otros de los determinantes de la mejoría de la función diastólica. Además el verapamilo reduce significativamente el gradiente obstructivo basal y provocado (677,678) y controla eficazmente los determinantes miocárdicos del consumo miocárdico de oxígeno (88) de la misma forma que el propranolol.

La administración de 240-480 mg/día de verapamilo mejora la sintomatología y la capacidad funcional en el 60-70% de los pacientes con o sin obstrucción intraventricular (643,674). Se ha sugerido que el verapamilo mejora la isquemia miocárdica silente (384) y reduce el grosor parietal del ventrículo izquierdo (679), pero este último efecto aún no está bien demostrado (672,674).

Otros investigadores han hallado que los antagonistas del calcio reducen la masa ventricular y el diámetro de la aurícula izquierda (677) con una mortalidad anual no mayor al 2%, significativamente menor a la observada con el propranolol (677,680). También se puede administrar a los pacientes con MH y fibrilación auricular. Si bien es un excelente fármaco, debería evitarse la administración de verapamilo en pacientes con obstrucción basal y signos de hipertensión veno capilar pulmonar, pues en estos casos puede aumentarse el riesgo de un edema agudo de pulmón o de muerte súbita. Y en caso de ser administrado deberá realizarse bajo control hospitalario y monitorización de la presión arterial (681). Dentro de los fármacos antagonistas del calcio el verapamilo es el que ejerce mayor efecto sobre la función diastólica sin compromiso de la sistólica (480,643), y ello puede ser consecuencia de la mejor redistribución del flujo coronario (682).

El 25% de los pacientes que reciben verapamilo pueden tener una o más reacciones cardiovasculares adversas incluyendo edema pulmonar, hipotensión, disfunción del nódulo sinusal o bloqueo aurículoventricular (674,681) que obligue a discontinuar el tratamiento (674,681).

La nifedipina aumenta el índice cardíaco, reduce las resistencias vasculares sistémicas y la presión de fin de diástole (674,683,482,684) pero no produce cambios significativos en el gradiente dinámico (674,684) y, al ser un potente vasodilatador arterial, puede agravar la obstrucción (685). El diltiazem produce

escasa mejoría en la función diastólica (686-688).

Disopiramida. La disopiramide es un agente antiarrítmico con efecto inotrópico negativo eficaz en los pacientes con MH obstructiva. Puede producir mejoría clínica y hemodinámica en reposo y durante el ejercicio (689,690), pero no previene el incremento del gradiente generado durante el esfuerzo físico (665). Sin embargo, a largo plazo los efectos de esta medicación han resultado ser muy variables y existe escasa experiencia en los pacientes con MH no obstructiva (88).

Amiodarona. La amiodarona puede jugar un papel importante en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares (691) de los pacientes con MH. Estudios preliminares han demostrado que independientemente de su acción antiarrítmica, mejora los síntomas y aumenta la capacidad de ejercicio tanto en pacientes obstructivos como no obstructivos que no se benefician con los betabloqueantes y/o bloqueantes de los canales de calcio (692). Posteriormente algunos trabajos han demostrado que no es eficaz en todos los pacientes, y puede ser una potencial causa de deterioro hemodinámico y/o empeoramiento de los síntomas (693). Pero en los estudios de McKenna y col. (691) y Leon y col. (692) se observa un beneficio importante con dosis altas de 800-1600 mg/día. Produce bradicardia, mejoría de la función diastólica, y administrada en forma aguda disminuye significativamente el gradiente basal y deprime moderadamente la contractilidad (692,694). Este último hallazgo, junto con la probable repercusión sobre la función diastólica, han sido los mecanismos sugeridos para explicar la mejoría sintomática (692). Se sabe también que, al igual que la disopiramida, puede eliminar el MAS mitral, contribuyendo así a reducir la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Actualmente la amiodarona es el fármaco de elección para los pacientes con MH y fibrilación auricular, pero no se ha demostrado que pueda prevenir la muerte súbita en los pacientes de alto riesgo.

Algunos autores sugieren que mejora la supervivencia en los pacientes de alto riesgo (695,696). En esta condición se incluyen aquellos enfermos en los que se detectan crisis de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter. Se ha observado que disminuye de la incidencia de arritmias ventriculares y previene la

inducción de taquicardia ventricular en la tercera parte de los pacientes (277). Las grandes expectativas de la amiodarona en la prevención de la muerte súbita se basan esencialmente en un estudio clásico no aleatorizado que mostró una disminución de la taquicardia ventricular no sostenida y de la muerte súbita (697). Pero por otro lado se ha publicado el fallecimiento de algunos pacientes tratados con 400 mg/día de amiodarona, (698), sugiriendo un probable potencial arritmogénico. A dosis altas no disminuye la mortalidad y frecuentemente pueden aparecer efectos adversos (699).

Por tanto, la amiodarona ha demostrado ser eficaz en el tratamiento y prevención de las taquiarritmias supraventriculares, sobre todo la fibrilación auricular (574), pero todavía es muy prematuro afirmar que sea el fármaco ideal en la prevención y tratamiento de las arritmias malignas en la MH.

Diuréticos. Los diuréticos no están indicados de entrada en los pacientes con MH, sobre todo en la forma obstructiva. La disminución de la precarga produce un aumento de la obstrucción con mayor gradiente intraventricular. Sin embargo, muchas veces se los utiliza junto a los betabloqueantes o los calcioantagonistas en los pacientes con MH no obstructiva o obstructiva para disminuir la congestión pulmonar, lográndose un beneficio clínico probablemente debido a la reducción de la presión de llenado ventricular (88,700). También se los ha utilizado asociados a la digoxina en la etapa dilatada de la enfermedad con síntomas congestivos (90).

Anticoagulantes. En los casos de MH con fibrilación auricular crónica, la alta incidencia de embolismo periférico, similar a la de la valvulopatía mitral reumática, obliga a instaurar terapia anticoagulante con carácter indefinido, manteniendo un índice internacional normalizado (INR) entre 2 y 3 (88,664).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. Actualmente se está valorando el efecto de estos fármacos en la MH habiéndose realizado trabajos en animales y humanos (701). Pero se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para valorar realmente la eficacia de estos fármacos.

2.11.2. Quirúrgico.

En los pacientes severamente sintomáticos con MHO en reposo o durante las técnicas de provocación, y refractarios al tratamiento médico puede estar indicado el tratamiento quirúrgico (680). Este tratamiento se ha realizado durante más de 42 años (702-707) habiéndose utilizado diferentes técnicas (Tabla 19) (131,702,707-712). La técnica de referencia sigue siendo la miotomía-miectomía septal transaórtica (680,707,710). La descripción inicial de la miectomía septal fue realizada por Cleland (713), aunque se conoce más con el nombre de procedimiento de Morrow, que consiste en una doble miotomía septal subaórtica hasta 4 cm por debajo de la válvula aórtica (702). Este procedimiento se ha llevado a cabo incluso en pacientes de edad avanzada (714).

Tabla 19. Diferentes tipos de tratamiento quirúrgico en la MH.

. Miotomía-miectomía.
. Substitución valvular mitral.
. Miotomía-miectomía más substitución mitral.
. Miotomía-miectomía más reconstrucción del aparato mitral subvalvular.
. Miotomía-miectomía más ensanchamiento de la válvula mitral.
. Miectomía y plastia de los músculos papilares.

La sustitución de la válvula mitral es otro abordaje quirúrgico utilizado en el tratamiento de pacientes con síntomas persistentes. Algunos autores han reportado buenos resultados con la sustitución valvular aislada o combinada con la miectomía. Sin embargo, el curso postoperatorio se ve significativamente afectado por las complicaciones relacionadas con la prótesis (707,715).

Más recientemente se ha descrito la práctica de una miectomía más extensa con reconstrucción del aparato subvalvular mitral con excelentes resultados hemodinámicos y clínicos a largo plazo (716,717).

Otra alternativa terapéutica es el ensanchamiento horizontal de la valva anterior de la mitral realizado con la técnica de Carpentier y Chauvaud (718,719). Esta técnica consiste en la colocación de un parche de pericardio autólogo preservado

en glutaraldehído sobre la valva anterior. Koffard y col. (720) evaluaron el resultado de este procedimiento combinado con la miectomía a los 4 años de seguimiento en 8 pacientes, y hallaron una reducción significativa de la insuficiencia mitral, del MAS, del grosor septal, junto con una mejoría de la capacidad funcional y una reducción en el número de fármacos a utilizar.

Hay un grupo de pacientes con obstrucción mesoventricular debida a una inserción anómala de la valvula mitral sobre el músculo papilar (26,131). No reconocer esta anomalía puede tener consecuencias catastróficas durante la cirugía (131) porque la miotomía-miectomía convencional no mejora la obstrucción mesoventricular. En tales casos hay que realizar una resección extensa hasta la región mesoventricular (721).

El cambio hemodinámico resultante de la miectomía se asocia a una mejoría en la calidad de vida, evidenciado por la reducción de los síntomas congestivos (disnea de esfuerzo, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna) y del dolor torácico, así como también del síncope o presíncope (703,710,711,722-724). Pero el hallazgo más significativo es la reducción del gradiente intraventricular que se debe al aumento del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (725). También existen modificaciones metabólicas y del flujo coronario (726). Se ha observado que la función ventricular disminuye o permanece constante con mejoría de la función diastólica (727). Pero a pesar de todos estos beneficios, el 10% de los pacientes presentan limitación funcional persistente o recurrente.

Las complicaciones más graves de la miotomía-miectomía son el bloqueo arículoventricular completo, la comunicación interventricular y la insuficiencia aórtica grave (702,710). La mortalidad para este tipo de intervención varía del 1% en los pacientes jóvenes sin otra enfermedad subyacente hasta el 17% en pacientes mayores de 65 años, especialmente en presencia de cardiopatía isquémica o en aquellos que precisaron otro procedimiento quirúrgico simultáneo (728-735).

2.11.3. Marcapasos.

Una alternativa terapéutica entre el tratamiento médico y quirúrgico es la estimulación con marcapasos cardíaco. Con el tratamiento médico el 5-10% de

los pacientes persisten en clases funcionales III-IV, precisando de tratamiento quirúrgico. La cirugía, bien la miotomía-miectomía o bien la sustitución mitral, es eficaz en muchos casos, pero un 30% de pacientes persisten con síntomas severos que son incapacitantes en el 14% de los casos (707,680,711,734,735). Por otra parte, ni el tratamiento médico ni quirúrgico han demostrado ser eficaces para disminuir la mortalidad (711,734,735). En las últimas décadas (736-741) se ha demostrado que la estimulación aislada del ventrículo derecho o secuencial aurículo-ventricular era capaz igualmente de disminuir el gradiente subaórtico y mejorar los síntomas en la MH, incluso en pacientes sin obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (742,743). Esto ha motivado que la estimulación eléctrica haya substituido en parte a la cirugía como tratamiento de elección en los pacientes con MH obstructiva sin respuesta al tratamiento médico.

La observación de que la estimulación eléctrica cardíaca disminuye el gradiente de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo fue descrita por primera vez por Hassenstein y col. (736) en 1975. Pero el beneficio sintomático y la mejoría hemodinámica se observó posteriormente en estudios a largo plazo (744-747). El motivo por el cual la estimulación eléctrica mejora la sintomatología y la hemodinamia es multifactorial (Tabla 20).

Tabla 20. Modificaciones hemodinámicas producidas por los marcapasos en los pacientes con MH.

-
- . reducción del gradiente subaórtico (745,746,748,749).
 - . reducción del MAS (746,750).
 - . reducción de la presión telediastólica y telesistólica del ventrículo izquierdo (749).
 - . reducción de la contractilidad (751).
 - . incremento o no variación del gasto cardíaco (752).
 - . incremento de la presión aórtica (752).
 - . reducción de la masa ventricular izquierda (752)
 - . incremento del llenado rápido inicial (753).
 - . disminución de la contribución auricular (753).
 - . mejoría del flujo coronario capilar (754).
 - . remodelación ventricular (755).
 - . reducción del estrés parietal (752).
 - . disminución de la insuficiencia mitral (756,757).
 - . reducción del tiempo de eyección sistólica (752).
 - . reducción de la fracción de eyección sistólica del ventrículo izquierdo (745,758).
 - . mejoría de la función diastólica (750,759,760).
 - . cambios segmentarios de la motilidad parietal (748,758).
 - . alteración en la secuencia de contracción ventricular (758).
 - . sincronismo aurículo-ventricular (744,745,747,761,762).
 - . efecto placebo (763).
-

Unas de las ventajas del marcapaso es que no impide el uso de otros tratamientos simultáneos, permite aumentar las dosis de los fármacos sin riesgo de bradicardia extrema con mejor tolerancia y, además, su efecto es reversible al retirarlo (764).

El beneficio hemodinámico del marcapaso bicameral en la función diastólica se logra por el acortamiento óptimo del intervalo aurículo-ventricular (745-747,765,766) y el sincronismo aurículo-ventricular (745,765,766). El acortamiento del intervalo aurículoventricular mejora el llenado del ventrículo tanto en reposo como durante el ejercicio (745). También se ha evaluado el modo de estimulación VVI en los pacientes con fibrilación auricular (767).

En la tabla 21 se muestran los resultados del efecto del marcapasos sobre el gradiente intraventricular, grosor parietal, clase funcional y consumo de oxígeno.

Tabla 21. Resultados de estudios con marcapaso secuencial bicameral (DDD) en los pacientes con MH.

Autor	Ref	Nº	Edad Media (años)	Crit.	Segui.	Grad. (mmHg)	Grad. % p	Gro (mm)	Gro p	CF (%)	CO p
Galve y col. 2000	768	32	65	>30 mmHg	1	93±38 a 47±40	50% =.001	-	-	P=,039	-
Maron y col. 1999	769	48	53	>50 mmHg (reposo)	6	82±32 a 48±32	40% <.001	22±5 a 21±5	NS	12	?
Ommen y col. 1999	770	19	59	>50 mmHg (reposo)	3	77±61 a 55±39	25% =.007	?	?	9	NS
Kappenberger y col. 1977	747	83	53	≥ 30 mmHg (reposo)	6	59±36 a 30±25	30% <.001	22±5 a 21±5	NS	21 p<.007	NS
Nishimura y col. 1997	771	21	58	>30 mmHg (reposo)	3	76±61 a 55±38	25% <.05	?	?	?	NS
Fananapazir y col. 1994	761	84	49	≥30 mmHg (reposo)	2.3 años	96±41 a 27±31	72% <.00001	24±6 a 22±5	P≤.001	p<.00001	?
Fananapazir y col. 1992	746	44	49	≥30	9	87±43 a 38±3	57% <.0001	?	?	50% <.0001	?

CF: clase funcional, CO: consumo de oxígeno, Crit.: criterio de obstrucción dinámica, Grad: gradiente, Gro: grosor parietal, Ref: referencia, Segui: seguimiento.

A veces, la mejoría sintomática con el marcapasos no es tan espectacular como la reducción del gradiente obstructivo (772,773), y esto probablemente es consecuencia de que no logra mejorarse la disfunción diastólica.

También se ha observado una desaparición o disminución significativa en el grado del MAS (746,750), y en el grado de insuficiencia mitral (756). Recientemente Pavin y col. (757) hallaron que la estimulación del ápex produce una contracción prematura del músculo papilar anterior desplazando a la valva anterior de la mitral fuera del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La inversión de la secuencia de activación del tabique interventricular hace que se retarde la

aparición de la obstrucción y del desplazamiento de la mitral con cambios significativos en el jet regurgitante auricular izquierdo.

Para Gadler y col. (774) los pacientes con MH obstructiva provocable con isoproterenol también se beneficiarían del marcapasos cardíaco bicameral, sin diferencias significativas con respecto a los obstructivos después de 6 meses de seguimiento. Esto concuerda con los resultados de Cannon y col. (740).

El punto de la estimulación eléctrica del marcapaso en el ventrículo derecho es importante en la disminución de la obstrucción a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Gadler y col. (775) hallaron que al estimular a nivel del ápex del VD la reducción del gradiente es significativa (de 93 ± 33 a 38 ± 24 mmHg) en todos los pacientes a diferencia de lo que ocurre al estimular otras localizaciones (septal alta, tracto de salida de ventrículo derecho).

Existe un subgrupo de pacientes con bloqueo completo de rama izquierda y gradiente subaórtico que se benefician igualmente de la estimulación AV, lo que obliga a pensar en la existencia de otros posibles mecanismos para la disminución del gradiente subaórtico que la acinesia septal (752). También se han descrito pacientes que a pesar de la miotomía-miectomía persisten con síntomas severos y que mejoran con la estimulación AV (680,707,711,734,735). Los pacientes de edad avanzada en los que la cirugía es de mayor riesgo también podrían ser candidatos para marcapasos (62).

En el 5-10% de los pacientes no se obtienen resultados hemodinámicos favorables en el estudio agudo, por lo que sería de esperar que no se beneficiarían de la implantación de un marcapaso definitivo (745,746,748,749,751). No obstante, Fananapazir y col. (761) describieron algunos casos que sin respuesta favorable en la fase aguda posteriormente reducían el gradiente, resaltando que los mejores resultados se obtienen después de un año de estimulación eléctrica. McAreavey y col. (776) aconsejan el implante de marcapaso DDD en todos los pacientes con MH obstructiva sintomáticos sin necesidad de estudio hemodinámico previo.

La terapia con marcapaso no está exenta de riesgos y complicaciones. En el primer estudio multicéntrico prospectivo en doble ciego de tratamiento con marcapaso realizado por Kappenberger y col. (747) el nivel de complicaciones es relativamente alto.

En 1998 la ACC/AHA propusieron las guías para el implante de marcapasos cardíacos en los pacientes con MH (777) (Tabla 22).

Tabla 22. Indicaciones de marcapasos cardíaco en la miocardiopatía hipertrófica según la ACC/AHA (777).

Clase I

Disfunción del nódulo sinusal o BAV.

Clase II

Clase IIa

Ninguno.

Clase IIb

1. Refractario a tratamiento médico, MH sintomática con obstrucción significativa en reposo o provocada

Clase III

1. Pacientes asintomáticos o controlados con medicamentos.
2. Pacientes sintomáticos sin evidencia de obstrucción.

2.11.4. Desfibrilador implantable.

También la ACC/AHA considera que a los pacientes sobrevivientes de un paro cardíaco se les debe indicar un marcapaso cardiodesfibrilador con o sin tratamiento farmacológico asociado (777). Recientemente Maron y col. (778) estudiaron la eficacia del desfibrilador implantable para la prevención de muerte súbita (MS) en pacientes con MH. Concluyeron que la fibrilación y la taquicardia ventricular sostenida son los principales mecanismos de MS en pacientes con MH y que el implante de este dispositivo en los pacientes de alto riesgo es altamente efectivo teniendo un importante rol en la prevención primaria y secundaria de la MS.

2.11.5. Ablación septal percutánea.

En 1994 Gietzen y col. (779) describieron por primera vez la mejoría de la obstrucción mediante la oclusión con catéter de una rama septal de la arteria coronaria descendente anterior (780) y actualmente hay cuatro centros en el mundo que tienen amplia experiencia en la ablación septal percutánea, dos alemanes (781,782), uno inglés (783) y otro en los Estados Unidos (784), habiendo realizado en total más de 400 procedimientos hasta 1999. Gietzen y col.

(781) observaron que esta técnica es capaz de producir una reducción significativa del gradiente basal en más del 80% de los pacientes, similar al observado en otras publicaciones (782-785). Además se obtuvo una reducción significativa de la clase funcional y de los síntomas en el 84% de los casos.

Esta técnica tiene una mortalidad del 4% (786) que excede a la mortalidad de la miotomía-miectomía (1-2%) (485). Las complicaciones son el bloqueo aurículo ventricular completo, la agravación de los síntomas y la necesidad de practicar una miotomía-miectomía de urgencia. Más de un tercio de los pacientes no alcanzan el beneficio terapéutico o tienen consecuencias adversas incluyendo la muerte (786). Por todo ello se deben seleccionar los pacientes que tengan criterios quirúrgicos de miectomía (787). La técnica consiste en inyectar $4,6 \pm 2,6$ ml de etanol al 96% por un cateter, que es colocado en el ostium de la coronaria izquierda y guiado hasta la primera rama septal, se infla el balón a 300-800 K para prevenir el reflujo del etanol a la arteria descendente anterior y luego se inyectan 2 ml de contraste radiológico para verificar la correcta posición del catéter dentro de la rama septal. Cuando se infla el balón dentro de la arteria septal previo a la inyección de etanol, el gradiente suele disminuir un 30%. El procedimiento puede ser guiado con el ecocardiograma de contraste (784,788).

El fundamento de este nuevo tratamiento está fundamentado en conclusiones de estudios previos: A) la oclusión aguda de la primer rama septal produce resultados hemodinámicos favorables (779,780), B) el tratamiento exitoso en las arritmias supraventriculares y ventriculares luego de la ablación de la rama septal (789,790), y C) el gran beneficio hemodinámico con la miotomía-miectomía al reseca un pequeño trozo de músculo cardíaco septal basal (24,90,710,712,717,791).

En conclusión puede decirse que la ablación alcohólica es un procedimiento muy prometedor en los pacientes con MH obstructiva (788), que podría utilizarse como un procedimiento alternativo en los pacientes sintomáticos considerados de alto riesgo quirúrgico, pero que todavía se encuentra en fase de investigación.

2.11.6. Genético.

El esclarecimiento de la etiopatogenia de la MH puede modificar el tratamiento de esta enfermedad en dos sentidos, uno mejorando el tratamiento clásico farmacológico interviniendo sobre las moléculas que actúan favoreciendo la enfermedad y el otro, todavía no disponible, actuando sobre la alteración genética que produce la anormalidad funcional. La estrategia consistiría en intentar sustituir el gen alterado por uno de sano. Para la transferencia de genes existen dos estrategias: la transducción o inclusión en el genoma del paciente de copias del gen sano (esta técnica se realiza normalmente usando retrovirus como vectores de transporte) y la transferencia, en la que el vehículo es un adenovirus previamente modificado que normalmente no se transduce o un adenovirus asociado que tiene un lugar de inserción posible cercano al telómero y, por tanto, se integraría en las células del paciente. Las comisiones éticas sobre la terapia génica impiden los tratamientos sistémicos con vectores retrovíricos debido a las posibilidades de que células germinales se vean afectadas(792,793)

2.11.7. Estrategia terapéutica.

La estratificación del riesgo en la MH puede ayudar a identificar a un grupo de pacientes con riesgo elevado de muerte o de evolución a la fase dilatada de la enfermedad. En aproximadamente el 30% de estos pacientes se puede identificar el mecanismo inicial de la muerte súbita para ser tratado en forma específica. La fibrilación auricular puede ser prevenida con amiodarona, la taquicardia ventricular no sostenida puede tratarse con fármacos antiarrítmicos y/o desfibrilador implantable, los trastornos de la conducción con marcapasos cardíaco, las taquicardias por vías accesorias con ablación por radio-frecuencia, la isquemia con dosis altas de verapamilo, y la obstrucción dinámica con marcapasos bicameral, ablación septal percutánea o tratamiento quirúrgico. En el 70% restante de los pacientes de alto riesgo pueden detectarse múltiples posibles desencadenantes de muerte o no se puede identificar ninguno (559). Este grupo comprende las muertes súbitas por fibrilación ventricular reanimadas, los episodios de síncope, los adultos con taquicardia ventricular no sostenida en el

Holter y aquellos con antecedentes de familiares de primer grado con muerte súbita.

Algunos autores recomiendan que el tratamiento debería realizarse en base a la sintomatología de los pacientes, independientemente de que sea una enfermedad obstructiva o no. Además hay que tener en consideración la presencia de anomalías fisiopatológicas como la isquemia miocárdica, la disfunción diastólica y/o sistólica, las arritmias y el antecedente de muerte súbita. La indicación del tratamiento en el paciente asintomático no está claramente definido y la decisión de tratar o no, debería basarse en la presencia o ausencia de historia familiar maligna, en la naturaleza del defecto genético molecular y en la severidad de las alteraciones fisiopatológicas (90).

Aunque no hay datos que aseguren que evitar las actividades físicas intensas prevengan muertes, la mayoría de los expertos recomiendan a sus pacientes jóvenes evitar esfuerzos intensos o actividades físicas competitivas (289). Esto está fundamentado por el hallazgo de muertes súbitas durante o inmediatamente después del ejercicio (79,544) y por ser la MH la causa más frecuente de MS en el atleta (544). Se estima que un 40% de las muertes súbitas se producen después de la realización de esfuerzos moderados a intensos (79). En la 29^{ava} conferencia de Bethesda se recomienda que los pacientes con diagnóstico de MH no participen en la mayoría de los deportes competitivos independientemente de su sintomatología o de la presencia de gradiente (794). Finalmente, los pacientes asintomáticos con MH obstructiva tienen un ligero incremento del riesgo para endocarditis infecciosa por lo que sería prudente indicar profilaxis antibiótica en estos casos (795).