

Muerte súbita (V)

## Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita

William J. McKenna y Lorenzo Monserrat Iglesias\*

Servicios de Cardiología. St. George's Hospital. Londres y \*Hospital Juan Canalejo. A Coruña.

El principal objetivo en la investigación de la miocardiopatía hipertrófica en los últimos 20 años ha sido la identificación y tratamiento de los pacientes con riesgo de muerte súbita. La muerte súbita es un problema importante en esta enfermedad por su incidencia (el 1% anual en poblaciones no seleccionadas y el 4-6% en algunas series) y porque afecta principalmente a pacientes jóvenes, en muchas ocasiones previamente asintomáticos.

Hoy día sabemos que la miocardiopatía hipertrófica no es una sola enfermedad, sino un grupo de enfermedades producidas por mutaciones en proteínas del sarcómero, cuya expresión fenotípica depende de múltiples factores modificadores genéticos y ambientales. Aunque los estudios genéticos no constituyen actualmente una alternativa práctica en la estratificación de riesgo de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, es importante tener en cuenta estos nuevos conocimientos en la valoración pronóstica de los pacientes.

En este artículo revisamos los datos publicados acerca de la estratificación de riesgo en la miocardiopatía hipertrófica y exponemos nuestra opinión sobre las opciones terapéuticas disponibles y sus indicaciones en la prevención de la muerte súbita.

**Palabras clave:** *Miocardiopatía hipertrófica. Muerte súbita.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-130)

### Identification and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy at Risk of Sudden Death

During the last 20 years, the principal objective in hypertrophic cardiomyopathy research has been the refinement of algorithms for the identification and treatment of patients at risk of sudden death. Sudden death is an important problem in hypertrophic cardiomyopathy, with an incidence of 4-6% in referral populations and approximately 1% in non-referral centers and because it affects young and often asymptomatic patients.

We now know that hypertrophic cardiomyopathy is not a single disease, but a group of diseases caused by mutations in genes encoding different sarcomeric proteins. The phenotypic expression depends on multiple modifying genetic and environmental factors. Even though genetic testing is not presently a practical approach in hypertrophic cardiomyopathy risk stratification, it is important to consider new genetic data in the prognostic evaluation of patients.

In this paper, we review the published data on risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and we set forth our opinion with regard to the available therapeutic options and their indications in the prevention of sudden death.

**Key words:** *Hypertrophic cardiomyopathy. Sudden death.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-130)

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad primaria del miocardio producida por mutaciones de genes que codifican proteínas del sarcómero<sup>1-3</sup>. Desde el punto de vista anatomopatológico, la MCH se caracteriza por la presencia de hipertrofia miocárdica, desorganización de los miocitos y fibrosis, que contribuyen al desarrollo de un amplio espectro de anomalías funcionales, incluyendo isquemia miocárdica, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con-

gestiva, arritmias y muerte súbita<sup>1,4,5</sup>. A pesar de los continuos esfuerzos realizados en la investigación de esta enfermedad, existen múltiples aspectos controvertidos en cuanto a su manejo clínico, siendo el principal la identificación y tratamiento de los pacientes con riesgo de muerte súbita. En este artículo revisamos los datos publicados acerca de la estratificación de riesgo en la MCH y exponemos nuestra opinión sobre las opciones terapéuticas disponibles.

## HISTORIA NATURAL

Los pocos estudios existentes sobre prevalencia de la MCH han sido realizados en los EE.UU. y en Japón, y sugieren una cifra de aproximadamente 1:500

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.  
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo.  
As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

**TABLA 1. Anomalías genéticas y metabólicas con hipertrofia ventricular izquierda**

Anomalías genéticas primarias asociadas a hipertrofia ventricular izquierda	
	Síndrome de Noonan
	Ataxia de Friedreich
	Lentiginosis
Trastornos metabólicos	
	Recién nacidos de madres diabéticas
	Amiloidosis
	Glucogenosis
	Miopatías mitocondriales
	Feocromocitoma
	Enfermedad de Fabry

en la población general<sup>6-8</sup>. La historia natural de la enfermedad es benigna en la mayor parte de los afectados, con un deterioro gradual en clase funcional y función ventricular izquierda con la edad. En ocasiones se produce un deterioro más rápido de la función ventricular izquierda, pero menos de un 10% de los pacientes llegan a presentar síntomas y signos de insuficiencia cardíaca importante<sup>9</sup>. Una de las principales características de la MCH es el riesgo de aparición de muerte súbita. Ésta puede producirse a cualquier edad, con una incidencia anual de un 2-4% en centros de referencia y de alrededor de un 1% en poblaciones no seleccionadas<sup>10-12</sup>. La mayoría de las muertes súbitas se producen en la adolescencia, alcanzando una incidencia anual de un 4-6% en algunas series<sup>13,14</sup>. Probablemente la muerte súbita es poco frecuente en la primera década de la vida, pero existen pocos datos disponibles en pacientes de esta edad.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de MCH en adultos se basa en la presencia de hipertrofia ventricular izquierda sin otra causa cardíaca o sistémica que pueda explicarla. En trabajos recientes en los que se ha realizado un estudio genético sistemático de familiares de pacientes con MCH, se ha demostrado que un porcentaje relevante de pacientes con la enfermedad no cumplen los criterios diagnósticos convencionales, principalmente en cuanto a presencia y grado de hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma (penetrancia incompleta)<sup>15,16</sup>. En los familiares de primer grado de pacientes con MCH, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es del 50%, y en este contexto, la presencia de anomalías menores en electrocardiograma y/o ecocardiograma tiene una significación mucho mayor que en la población general. Teniendo en cuenta estos datos, recientemente se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos aplicables a familiares adultos de primer grado de pacientes con MCH que presenten alteraciones en ECG y/o ecocardiograma no explicadas por otra patología<sup>17</sup>. El diagnós-

tico es también problemático en niños y adolescentes, atletas, adultos con hipertensión y en pacientes obesos, requiriendo una valoración particular en cada circunstancia. En el diagnóstico diferencial de la MCH hay que considerar también una serie de síndromes neuromusculares y metabólicos infrecuentes que se confunden con la MCH «idiopática» (tabla 1)<sup>18</sup>. Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial antes de iniciar una valoración pronóstica de la enfermedad.

### MECANISMOS Y DESENCADENANTES DE MUERTE SÚBITA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Los pacientes con MCH presentan un sustrato patológico sobre el que pueden actuar diversos factores como desencadenantes de muerte súbita por diferentes mecanismos. Entre los mecanismos de muerte súbita propuestos están las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular), las taquiarritmias supraventriculares con conducción auriculoventricular rápida (fibrilación auricular paroxística en presencia de vías accesorias o conducción nodal rápida, incluso taquicardia sinusal) y los trastornos de conducción. A su vez, las consecuencias hemodinámicas de estas alteraciones del ritmo dependen de múltiples factores, como la presencia y severidad de obstrucción subaórtica, alteraciones en la función diastólica y en la respuesta vascular periférica, anomalías en la regulación de la función sistólica y diastólica por el sistema nervioso autónomo o isquemia miocárdica entre otros<sup>19-23</sup>.

Como vemos, los mecanismos de la muerte súbita en la MCH son complejos y es importante estudiar de forma individual en cada paciente la presencia de estos posibles factores desencadenantes.

### ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La mayor parte de los estudios realizados sobre la MCH proceden de un reducido número de centros de referencia cuyas poblaciones se caracterizan por una mayor incidencia de muerte súbita que la de poblaciones «no seleccionadas». En estas últimas, la mayor parte de los pacientes tienen un buen pronóstico<sup>11,12</sup>, pero la propia existencia de poblaciones «seleccionadas» nos indica que es posible identificar a grupos de pacientes de riesgo elevado.

Es importante identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo, pues si podemos prevenir la muerte súbita, el pronóstico de la mayor parte de los pacientes es relativamente favorable. Por otra parte, la estratificación de riesgo nos permite identificar a un número importante de pacientes de bajo riesgo. Los adultos asintomáticos o con síntomas moderados, con hipertrofia no severa (< 30 mm), sin taquicardia ventricular no soste-

nida en el Holter, sin historia familiar de muerte súbita prematura, que no presentan gradiente subaórtico severo (> 100 mmHg) ni respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio, tienen una evolución benigna y un pronóstico favorable que podemos comunicarles para su tranquilidad.

## IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE MUERTE SÚBITA

### Criterios clínicos

#### *Genes y muerte súbita*

La MCH es habitualmente una enfermedad familiar transmitida por herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se han descrito mutaciones responsables de la enfermedad en los genes correspondientes a 8 proteínas del sarcómero cardíaco (tabla 2): cadena pesada de la  $\beta$ -miosina (cromosoma 14q11), troponina T cardíaca (cromosoma 1q3),  $\alpha$ -tropomiosina (cromosoma 15q2), proteína C de fijación a la miosina (MyBPC, cromosoma 11p11.2), troponina I (cromosoma 19p13.2-q13.2), cadenas esencial y reguladora de la miosina beta (cromosomas 3 y 12, respectivamente)<sup>1-3</sup> y alfaactina cardíaca (cromosoma 15)<sup>24</sup>. Se ha identificado un *locus* adicional en el cromosoma 7 en una familia con MCH asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>25</sup>.

Nos encontramos todavía en una fase inicial de los estudios sobre implicaciones clínicas del genotipo en la MCH. En los primeros trabajos, se observó que ciertas mutaciones de la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina, como Arg403Gln, Arg719Trp o Arg453Cys parecen asociarse con una elevada incidencia de muerte súbita<sup>26</sup>. A partir de estas observaciones se elaboró la hipótesis de que las mutaciones que producen un cambio de carga en un aminoácido podrían ser malignas, pero algunas mutaciones que producen modificaciones en la carga eléctrica como Gly256Glu o Arg403Trp se comportan de forma benigna<sup>27</sup>. Parece ser que en general, las mutaciones de la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina con mal pronóstico se asocian a la presencia de hipertrofia significativa, con una penetrancia cercana al 95%<sup>28</sup>. En contraste, las mutaciones de la troponina T (presentes en un 15% de las familias estudiadas), que se asocian en general con hipertrofia ligera y baja penetrancia (hasta un 25% de portadores sin hipertrofia macroscópica en algunas familias) también se asocian en general con un mal pronóstico<sup>29,30</sup>. Como excepción a esta regla, la mutación Phe110Ile, que aparece en un 13% de las familias con mutaciones del gen de la troponina T, parece tener un pronóstico favorable<sup>31</sup>. Al menos otro 15% de las familias presentan mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina. Las mutaciones en este gen parecen asociarse a un desarrollo tardío de la hipertrofia, que se manifiesta sobre todo en adultos en edades relativamente

TABLA 2. Genes implicados en la miocardiopatía hipertrófica familiar

Cromosoma 14: cadena pesada de la $\beta$ -miosina
Cromosoma 1: troponina T
Cromosoma 15: $\alpha$ -tropomiosina
Cromosoma 11: proteína C de fijación a la miosina
Cromosoma 19: troponina I
Cromosoma 3: cadena ligera esencial de la miosina cardíaca
Cromosoma 12: cadena ligera reguladora de la miosina cardíaca
Cromosoma 15: alfaactina cardíaca
Cromosoma 7: proteína desconocida (asociado con Wolff-Parkinson-White)

avanzadas<sup>32</sup>. Parece ser que el riesgo de muerte súbita es bajo en los pacientes jóvenes con mutaciones de la proteína C de unión a la miosina, pero la supervivencia disminuye a un ritmo similar al de las mutaciones de la betamiosina o de la troponina T a partir del momento en que se desarrolla la hipertrofia, por lo que no pueden considerarse mutaciones benignas<sup>33</sup>. Las mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -tropomiosina aparecen en menos de un 5% de las familias, presentan una expresión morfológica variable y en general un buen pronóstico<sup>29,34</sup>. Existen pocos datos sobre las manifestaciones clínicas, fenotipo y pronóstico de mutaciones en el resto de genes descritos.

De todos modos, el número de pacientes estudiados hasta la fecha es reducido, y la expresión de la enfermedad en individuos con idéntica mutación es muy variable, indicando que otros factores genéticos y/o ambientales deben tener un papel en la expresión fenotípica.

#### *Sintomatología e historia familiar*

Aunque la presencia de síntomas severos en individuos jóvenes podría asociarse con un mayor riesgo de mortalidad, un número importante de muertes se producen en pacientes asintomáticos o con síntomas leves, a veces incluso en atletas de alta competición con una excelente capacidad funcional. Se ha descrito que la presencia de síncope recurrente sin causa aparente es un factor de riesgo importante en niños y adolescentes, con elevado valor predictivo positivo y bajo valor predictivo negativo para el desarrollo de muerte súbita<sup>4,10,13</sup>. La presencia de antecedentes de parada cardíaca resucitada se considera un factor de riesgo muy significativo, pero hay que señalar que menos de un tercio de los pacientes que la sufren vuelve a presentar eventos a corto-medio plazo<sup>35</sup>. No está claro si esto es una característica específica de la fibrilación ventricular en la MCH o el resultado de la aplicación de un tratamiento eficaz. En general, podemos decir que la sintomatología no es una guía eficaz en la evaluación del riesgo de muerte súbita en la mayor parte de los pacientes.

En pacientes jóvenes, la presencia de antecedentes de muerte súbita precoz en dos o más familiares se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita, pero es importante tener en cuenta que en niños y adolescentes sin estos antecedentes familiares la mortalidad anual llega a ser de hasta un 4%<sup>10,13</sup>.

### *Predictores ecocardiográficos de riesgo*

No se ha podido demostrar una relación directa entre severidad de la hipertrofia ventricular *per se* y pronóstico<sup>19,36</sup>, pero los pacientes sintomáticos con grados de hipertrofia muy severos (más de 3 cm) pueden constituir un grupo con mayor riesgo de muerte súbita. De igual modo, aunque no hay evidencia concluyente de un aumento de riesgo en pacientes con obstrucción subaórtica dinámica, la presencia de gradientes severos (> 100 mmHg) podría desempeñar un papel como desencadenante de arritmias ventriculares malignas y como agravante de las consecuencias hemodinámicas de dichas arritmias.

### *Respuesta de la presión arterial al ejercicio*

Un 24% de los pacientes con MCH presentan una respuesta tensional plana (elevación de la presión arterial sistólica menor de 20-25 mmHg), o con menor frecuencia, hipotensiva (descenso de la presión superior a 15 mmHg) durante la prueba de esfuerzo limitada por síntomas realizada en ortostatismo<sup>37</sup>. Esta respuesta anormal de la presión arterial es más frecuente en pacientes con historia familiar de muerte súbita y también se asocia con la presencia de ventrículos izquierdos de pequeñas dimensiones. En los pacientes menores de 40 años se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>38</sup>. El origen de la respuesta tensional anormal parece ser una vasodilatación inapropiada en los músculos que no participan en el ejercicio<sup>39</sup>. La respuesta anormal de la presión arterial puede ser un factor determinante para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas y colapso hemodinámico en respuesta a desencadenantes como el ejercicio físico intenso o taquiarritmias supra-ventriculares o ventriculares.

### *Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)*

Los datos agrupados de dos estudios<sup>40,41</sup> refirieron que en pacientes adultos con MCH, la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se asocia con un aumento en el riesgo de muerte súbita, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 80%. De todos modos, el valor de la TVNS como marcador de riesgo de muerte súbita resultaba limitado en los adultos por su bajo valor predictivo positivo (22%) y en los niños por su baja incidencia. Más recientemente, algunos investigadores han sugerido que la TVNS sólo sería importante en casos con episodios repetitivos y/o prolongados o en pacientes sintomáticos<sup>42</sup>.

Recientemente hemos presentado los datos iniciales de un estudio realizado en 532 pacientes adultos ( $\geq 14$  años) con MCH. De ellos, 104 (19,5%) presentaron episodios de TVNS en la monitorización Holter de 48 h. Durante un seguimiento medio de 47 meses se produjeron 51 muertes. No encontramos asociación entre el número y duración de los episodios de TVNS y el pronóstico. En la población total hubo una tendencia no significativa a mayor mortalidad en los pacientes con TVNS. El valor pronóstico de la TVNS en este estudio dependía de la edad: mientras que en pacientes mayores de 30 años no había diferencia de mortalidad entre pacientes con y sin TVNS, en los pacientes con edades comprendidas entre 14 y 30 años la mortalidad por muerte súbita y la mortalidad total fueron significativamente superiores en los pacientes con TVNS (test de rangos logarítmicos:  $p = 0,04$  para muerte súbita y  $p < 0,0001$  para mortalidad total), con una supervivencia acumulada a 5 años (para mortalidad total) del 54% en los 26 pacientes de 14 a 30 años con TVNS y del 91% en los 88 pacientes mayores de 30 años con TVNS ( $p < 0,0001$ ). Estos resultados sugieren que la TVNS podría ser un factor de riesgo importante y con un valor predictivo positivo elevado en adultos jóvenes (menores de 30 años) con MCH<sup>43</sup>.

## **VALORACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA**

### *No invasiva*

*Análisis del intervalo QT.* Tanto el intervalo QT como el QTc pueden estar prolongados en pacientes con MCH, pero el aumento del QT parece relacionarse más con el grado de hipertrofia que con el riesgo de muerte súbita<sup>44-46</sup>. La dispersión del QT (medida como la diferencia entre el intervalo QT más largo y el más corto en un ECG de 12 derivaciones) podría ser un marcador más sensible del riesgo de arritmias ventriculares<sup>47</sup>, pero hay pocos datos disponibles en pacientes con MCH y los resultados son contradictorios, por lo que serían necesarios más estudios para valorar su utilidad pronóstica.

*Electrocardiografía de señal promediada.* La presencia de anomalías en el electrocardiograma de señal promediada es más frecuente en los pacientes con MCH que presentan TVNS en el Holter<sup>48</sup>. No se ha descrito su asociación con otros factores de riesgo o con un aumento del riesgo de muerte súbita.

*Variabilidad de la frecuencia cardíaca.* Hay pocos estudios sobre variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de muerte súbita en pacientes con MCH. Los datos disponibles sugieren que tanto la variabilidad global como el componente específico vagal están reducidos en los pacientes con MCH, especialmente en pacientes con síntomas y en los que presentan taqui-

cardia ventricular no sostenida en el Holter<sup>49,50</sup>. No se han hallado diferencias significativas en la variabilidad de pacientes que murieron o sufrieron un episodio de fibrilación ventricular extrahospitalaria. Por el momento, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca no es útil en la evaluación rutinaria de los pacientes con MCH.

### Invasiva

*Estimulación eléctrica programada.* En varios estudios se ha investigado el papel de la estimulación eléctrica programada en la valoración clínica de pacientes con MCH. Cuando se utilizan protocolos de estimulación agresivos, con 3 o más extraestímulos, se induce TV sostenidas en un 30-40% de los pacientes, cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos (muerte súbita, parada cardíaca o síncope con descarga de desfibrilador)<sup>51</sup>, pero la inducibilidad depende de la agresividad del protocolo de estimulación, y el valor predictivo para predecir muerte súbita es muy bajo<sup>52</sup>. Si se usan protocolos menos agresivos, la sensibilidad disminuye significativamente. Por otra parte, las arritmias ventriculares inducen colapso hemodinámico con gran facilidad en los pacientes con MCH, y la necesidad de revertirlas rápidamente impide que sepamos si se trata de una arritmia sostenida.

El bajo valor predictivo positivo y negativo de la estimulación eléctrica programada en los pacientes con MCH, su riesgo inherente y la posibilidad de identificar a los pacientes de alto riesgo por otros medios no invasivos, limitan su aplicación a pacientes con arritmias sostenidas clínicamente significativas o reanimados de una parada cardíaca previa, y posiblemente estén justificados en pacientes con síncope de repetición de causa no aclarada.

*Fraccionamiento del electrocardiograma.* La desorganización miocitaria y miofibrilar característica de la MCH tiene como consecuencia la posible aparición de un espectro de velocidades de conducción y períodos refractarios dentro del miocardio que podría actuar como sustrato para el desarrollo de arritmias por reentrada<sup>53</sup>. Para comprobar esta hipótesis, Saumarez et al midieron la prolongación en el registro de los electrogramas locales en 3 puntos del ventrículo derecho en función de la precocidad de los extraestímulos aplicados<sup>53,54</sup>. En comparación con los controles (sin MCH) y con los pacientes sin factores clínicos de riesgo de muerte súbita, los pacientes con historia de fibrilación ventricular presentaron una marcada prolongación en los registros de los electrogramas locales (fraccionamiento) con intervalos de acoplamiento de los extraestímulos relativamente prolongados<sup>53,54</sup>. Los pacientes con historia familiar de muerte súbita prematura o con TVNS tuvieron respuestas que fueron desde el rango de bajo riesgo (similar a controles) al de alto riesgo

**TABLA 3. Factores de riesgo de muerte súbita aceptados de forma generalizada**

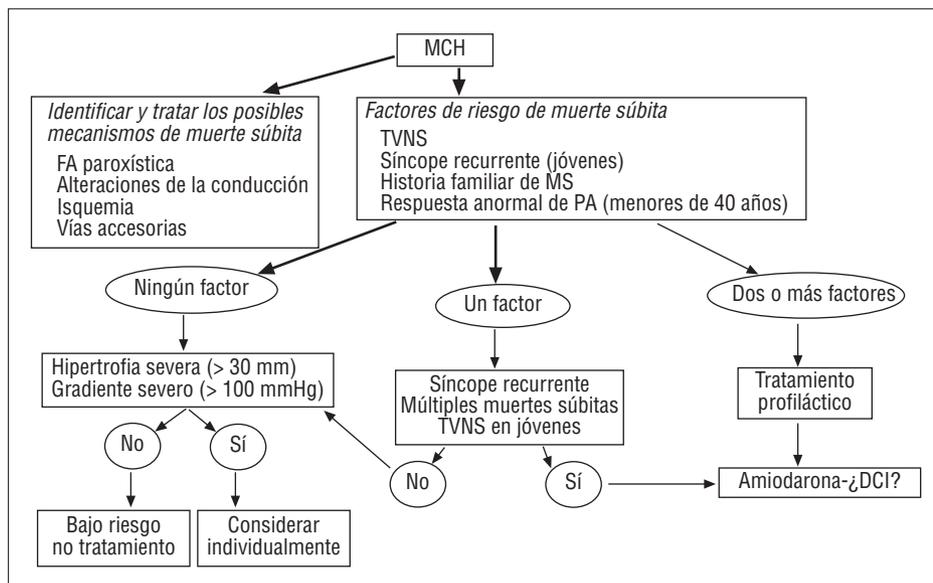
Historia familiar de muerte súbita prematura
Síncope recurrente en pacientes jóvenes
Taquicardia ventricular no sostenida (en adultos)
Respuesta anormal de presión arterial (en menores de 40 años)

(pacientes con antecedente de fibrilación ventricular). Los pacientes con síncope también presentaron respuestas variables; pero la prevalencia de antecedentes de síncope fue significativamente superior en los pacientes con antecedentes de fibrilación ventricular, lo que sugiere que las alteraciones hemodinámicas asociadas al síncope podrían actuar como desencadenantes de los eventos que llevan a la muerte súbita en los pacientes con un sustrato eléctrico adecuado.

### VALORACIÓN INTEGRAL DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

En todo paciente con MCH (incluso en los de «bajo riesgo») se debe valorar la presencia de potenciales desencadenantes de muerte súbita y tratarlos adecuadamente. Entre ellos podemos incluir episodios de fibrilación auricular paroxística (amiodarona o anticoagulación), taquicardia ventricular monomórfica sostenida (amiodarona y/o desfibrilador), enfermedad del sistema de conducción (marcapasos), vías accesorias (ablación por radiofrecuencia), e isquemia miocárdica (dosis altas de verapamil o betabloqueantes). Es importante también en todos los pacientes realizar un estudio familiar completo y especialmente, identificar a familiares jóvenes que pueden tener un riesgo elevado de muerte súbita a pesar de no presentar sintomatología.

Existe una serie de factores clínicos de riesgo de muerte súbita aceptados de forma generalizada que pueden estudiarse fácilmente y de forma no invasiva en todos los pacientes (tabla 3). Aunque no disponemos de datos concluyentes sobre el valor relativo de los diferentes factores de riesgo, y existe una cierta controversia sobre su abordaje terapéutico, nosotros consideramos que los pacientes con 2 o más de estos factores constituyen un grupo de riesgo elevado que debe recibir tratamiento profiláctico. En los pacientes adultos (sobre todo a partir de 30-35 años), sin ninguno de estos 4 factores de riesgo, que tampoco presentan gran hipertrofia (> 30 mm) o gradiente subaórtico muy elevado (> 100 mmHg), el riesgo de muerte súbita es muy bajo, y no precisan tratamiento específico para prevenirla. Los pacientes con un solo factor de riesgo deben ser valorados de forma individualizada. En este sentido es muy importante tener en cuenta la edad del paciente. Creemos que los pacientes menores de 30 años que presentan algún episodio de TVNS en



**Fig. 1.** Algoritmo de estratificación de riesgo y prevención de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica; DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; FA: fibrilación auricular; MCH: miocardiopatía hipertrófica; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; PA: presión arterial.

un Holter de 48 h deben de recibir tratamiento profiláctico, aunque no presenten otros factores de riesgo. Una historia familiar de muerte súbita prematura en múltiples familiares probablemente refleja la presencia de una mutación de alto riesgo y es lógico considerar un tratamiento preventivo y un diagnóstico precoz, incluso preclínico, mediante estudio genético. El síncope recurrente en pacientes jóvenes también se asocia a un riesgo elevado de muerte súbita y es recomendable el tratamiento profiláctico aunque no existan otros factores de riesgo. Quizás en pacientes mayores de 30-40 años con un solo factor de riesgo el pronóstico sea lo suficientemente bueno como para inclinarnos por una actitud conservadora, pero en todo caso la valoración debe ser individualizada. En la figura 1 resumimos nuestros criterios esenciales de estratificación de riesgo y tratamiento desde el punto de vista de la prevención de la muerte súbita.

**MANEJO DEL PACIENTE DE ALTO RIESGO**

Hasta la fecha, la amiodarona es el único tratamiento que ha demostrado una mejora significativa en el pronóstico, con una reducción significativa de la incidencia de muerte súbita en pacientes con taquicardia ventricular no sostenida<sup>55</sup> y en niños de alto riesgo<sup>13</sup>, y debe ser valorada como tratamiento en todos los pacientes de alto riesgo previamente señalados. Los efectos secundarios de la amiodarona pueden minimizarse mediante el empleo de dosis bajas (100-300 mg/día) y si es posible, midiendo periódicamente los valores sanguíneos de amiodarona (se consideran adecuadas unas concentraciones sanguíneas de 0,5 a 1,5 mg/l).

En la MCH la incidencia de insuficiencia cardíaca progresiva, tromboembolismo y endocarditis infecciosa es relativamente baja, y si podemos prevenir la muerte

súbita, el pronóstico es bueno en la mayor parte de los pacientes. Por este motivo, cada vez es mayor el número de pacientes de alto riesgo a los que se les implanta un desfibrilador. Éste tiene efectos secundarios relevantes, un alto coste e implicaciones sociolaborales importantes, por lo que es necesario mejorar la identificación de los pacientes que realmente se benefician de este tratamiento y evitar su empleo inadecuado.

**EJERCICIO Y MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Se estima que un 40% de las muertes súbitas en la MCH se producen después de la realización de esfuerzos moderados-intensos<sup>19</sup>. Aunque no hay datos que aseguren que evitar las actividades físicas intensas prevenga muertes, la mayor parte de los expertos recomienda a sus pacientes jóvenes que no participen en deportes competitivos o actividades físicas que requieran esfuerzos intensos. En la 29.<sup>a</sup> Conferencia de Bethesda se recomienda que los pacientes con diagnóstico de MCH no participen en la mayoría de los deportes competitivos, independientemente de su sintomatología o de la presencia de gradiente subaórtico dinámico<sup>56</sup>.

**FUTURO DE LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

En los últimos años, la biología molecular nos ha enseñado que la MCH no es una sola enfermedad, sino un grupo de enfermedades que tienen como denominador común ser secundarias a alteraciones en la síntesis de proteínas del sarcómero. Los estudios clínicos y morfológicos habían puesto de manifiesto la heteroge-

neidad de la MCH en múltiples aspectos, como su sintomatología, patrones ecocardiográficos y electrocardiográficos, presencia de arritmias y pronóstico. Hoy día, la genética y la biología molecular nos están proporcionando información clave para comprender esta heterogeneidad y desarrollar nuevas estrategias para la identificación de los pacientes de alto riesgo. Los primeros estudios sobre genética y pronóstico sugieren la existencia de ciertas mutaciones asociadas a un alto riesgo de muerte súbita, pero ya se ha comprobado que el fenotipo, la sintomatología y la evolución son variables en mutaciones «parecidas», en diferentes familias con una misma mutación e incluso en diferentes miembros de una misma familia. Como en otras enfermedades, múltiples características genéticas y ambientales se combinan para determinar la expresión de la enfermedad. Como ejemplo, ya existen datos sobre el efecto modificador en el desarrollo de hipertrofia de la presencia de polimorfismos del gen de la angiotensina y probablemente también del gen del angiotensinógeno en pacientes con MCH<sup>2,57,58</sup>, y en ratones transgénicos con MCH se ha demostrado que el ejercicio físico vigoroso produce un aumento en el grado de hipertrofia y se asocia con un aumento de la arritmogenicidad y con la aparición de muerte súbita<sup>59</sup>. No es probable, por tanto, que podamos establecer una identidad entre cada mutación, su fenotipo y su pronóstico.

Existen múltiples caminos abiertos para la investigación. Como ejemplo, puede resultar interesante analizar el significado pronóstico de los diferentes factores clínicos de riesgo en las diferentes mutaciones. Ya existen datos que sugieren que el significado de la severidad de la hipertrofia ventricular no es el mismo en las mutaciones de la betamiosina (donde la presencia de hipertrofia severa podría asociarse a peor pronóstico) que en mutaciones de la troponina T (que se asocian al parecer con hipertrofia ligera o moderada y riesgo relativamente elevado). Quizás en un futuro próximo sea posible identificar en cada paciente el gen responsable de su enfermedad y la presencia o ausencia de diferentes genes modificadores de su expresión y actuar sobre ellos, pero esto parece improbable a corto plazo. Por el momento, lo que sí es posible es reevaluar nuestros conocimientos sobre la MCH bajo la nueva premisa de que no es una sola enfermedad, sino varias enfermedades con mecanismos, evolución y pronóstico probablemente diferentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
2. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1.336-1.347.
3. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16: 379-382.
4. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789 y 844-852.
5. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
6. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987; 59: 183-184.
7. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
8. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 577-580.
9. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-129.
10. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England E, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
11. Spirito P, Chiarella F, Caratino L, Zoni-Berisso M, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-755.
12. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.529-1.536.
13. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-153.
14. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-975.
15. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-290.
16. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997; 96: 214-219.
17. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997; 77: 130-132.
18. McKenna WJ, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy. En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 745-768.
19. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1.388-1.394.
20. McKenna WJ, Camm J. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1.489-1.492.
21. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischaemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.
22. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-251.

23. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy- A risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.201-1.209.
24. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39-R43.
25. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1.216-1.220.
26. Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 368-376.
27. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bonne G et al. Genotype-phenotype correlations in familial hypertrophic cardiomyopathy: A comparison between mutations in the cardiac protein-C and the beta-myosin heavy chain genes. *Eur Heart J* 1998; 19: 139-145.
28. Abchee A, Marian AJ. Prognostic significance of beta-myosin heavy chain mutations is reflective of their hypertrophic expressivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Invest Med* 1997; 45: 191-196.
29. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and  $\alpha$ -Tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.058-1.064.
30. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink AP et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-555.
31. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998; 98: 391-397.
32. Nimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna WJ et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1.248-1.257.
33. McKenna WJ, Coccolo F, Elliott PM. Genes and disease expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 352: 1.162-1.163.
34. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation of a «hot spot» in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 635-640.
35. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1.283-1.288.
36. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1.521-1.526.
37. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio A, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1.995-2.002.
38. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2987-2991.
39. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 686-696.
40. McKenna WJ, England D, Doi Y, Deanfield JE, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-172.
41. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257.
42. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Saluzzi P, Bellone P, Ortolani P et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 90: 2.743-2.747.
43. Monserrat L, Elliott P, Penas-Lado M, Castro-Beiras A, McKenna WJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl 1): 17.
44. Dritsas A, Sabarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992; 15: 739-742.
45. Yanagisawa-Miwa A, Inoue I, Sugimoto T. Diurnal change in QT intervals in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1.428-1.430.
46. Fei L, Slade AK, Grace AA, Malik M, Camm AJ, McKenna WJ. Ambulatory assessment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effect of low dose amiodarone. *PACE* 1994; 1: 2.222-2.227.
47. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976.
48. Kulakowski P, Counihan PJ, Camm AJ, McKenna WJ. The value of time and frequency domain, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J* 1993; 14: 941-950.
49. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrell TG, Haywood GA, McKenna WJ. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88: 1.682-1.690.
50. Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, Ianniciello A, Marciano F, Apicella C et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 134: 165-172.
51. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prognostic evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740.
52. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 92: 177-185.
53. Saumarez RC, Camm AJ, Panagos A, Gill JS, Stewart JT, De Belder MA et al. Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased electrogram fractionation. *Circulation* 1992; 86: 6467-6474.
54. Saumarez RC, Slade AKB, Grace AA, Sadoul N, Camm AJ, McKenna WJ. The significance of paced electrocardiogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995; 92: 2.762-2.768.
55. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
56. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26<sup>th</sup> Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 880-885.
57. Tesson F, Dufour C, Moolman JC, Carrier L, Al-Mahdawi S, Chojnowska L et al. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 831-838.
58. Ishanov A, Okamoto H, Yoneya K, Watanabe M, Nakagawa I, Machida M et al. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; 133: 184-189.
59. Berul CJ, Christe ME, Aronovitz MJ, Seidman CE, Seidman JG, Mendelsohn ME et al. Electrophysiological abnormalities and arrhythmias in alpha MHC mutant familial hypertrophic cardiomyopathy mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 570.