



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

TESIS

**“SOBREVIDA EN PACIENTES MEXICANOS CON PATRONES  
FENOTÍPICOS DISTINTIVOS DE MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA:  
ESTUDIO DE COHORTE”**

Presenta:

Dr. Vega Rosales Juan Antonio

Para obtener el grado de:

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

Tutoras:

Dra en C. María Elena Soto López  
Investigador en Ciencias Médicas "D" SNI II  
Departamento de Inmunología

Dra en C. Nilda Espindola Zavaleta  
Investigador en Ciencias Médicas "D" SNI II  
Departamento de Consulta Externa

Julio 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



---

Dra. en C. María Elena Soto López  
Investigador en Ciencias Médicas "D" SNI II  
Departamento de Inmunología

**« Le cœur a ses raisons que la  
raison ne connaît point. »**

*Blaise Pascal*

Reconnaisances:

**Cher Dieu, merci**

*À ma famille:*

- *Juan Pedro Vega Silva: brave et honnête. Le meilleur professeur de la vie et mon modèle de l'homme.*
  
- *Carmen Rosales Falcon: tendre et bon cœur, m'ont appris l'humilité et de la patience.*
  
- *Martha Beatriz Vega Rosales : mon sang. Sagesse perpétuelle. Beauté complète et parfait.*

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN  | 5  |
| I. MARCO TEORICO   | 7  |
| Introducción   | 7  |
| Fisiopatología   | 10 |
| Diagnóstico  | 13 |
| Tratamiento  | 15 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA & PREGUNTA DE INVESTIGACION | 18 |
| Pregunta de investigación                                  | 18 |
| Hipótesis nula ( $H_0$ )                                   | 18 |
| Hipótesis alterna ( $H_1$ )                                | 18 |
| III. OBJETIVOS   | 19 |
| Objetivo primario  | 19 |
| Objetivos secundarios                                      | 19 |
| IV. MATERIAL Y METODOS                                     | 20 |
| Metodología estadística                                    | 21 |
| V. RESULTADOS  | 22 |
| VI. DISCUSION  | 27 |
| VII. CONCLUSIONES  | 34 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA   | 35 |

## RESUMEN

Introducción: la miocardiopatía hipertrófica (MH) es el padecimiento hereditario cardiaco más frecuente (prevalencia de 1:500 individuos). Es un padecimiento con importante variabilidad clínica y fenotípica. A pesar de la identificación de su carácter autosómico dominante y de gran cantidad de mutaciones genéticas involucradas en la expresión del padecimiento, la etiología primaria del padecimiento aún es elusiva.

Planteamiento del problema: la evolución de los pacientes con MH no ha sido descrita en la población mexicana, desconocemos la frecuencia del padecimiento, lo mismo que el fenotipo predominante de expresión y lo que es peor ignoramos el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Objetivo principal: determinar la tasa de supervivencia en una cohorte de pacientes mexicanos con MH seguidos de forma ambulatoria en un centro de referencia nacional. De forma secundaria se evaluó la variante fenotípica y su correlación con la sobrevida.

Material y métodos: se analizaron datos clínicos y ecocardiográficos de 77 pacientes ( $37.6 \pm 17.1$  años) con diagnóstico reciente (incidentes) de miocardiopatía hipertrófica, según los criterios diagnósticos de las directrices actuales (*ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy 2011*). La duración promedio de seguimiento fue superior a 10 años. La gran mayoría (96%) se encontraban en clase funcional I de la *New York Heart Association (NYHA)* y bajo tratamiento médico (76.6%).

Resultados: dentro de nuestra cohorte el 45% de los pacientes presentaban MH variante no obstructiva, el 25% variante obstructiva, el 17% MH concéntrica y 12% variante apical. La peor sobrevida a 10 años fue para los de hipertrofia apical, seguido de los de hipertrofia simétrica obstructiva y no obstructiva que al compararlos con los de hipertrofia concéntrica hay diferencias significativas ya que estos la sobrevida decae un 50% hasta los 20 años ( $p < 0.001$ ).

Conclusiones: En una cohorte de pacientes mexicanos portadores de MH, la sobrevida de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica fue peor en aquellos con la variedad apical, en comparación con los pacientes con MH concéntrica. La gran mayoría de los pacientes en nuestra institución son considerados para tratamiento médico. La indicación de miomectomía está por debajo de lo observado en otros centros de atención internacionales.

## I. MARCO TEORICO

### Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es uno de los padecimientos cardiacos congénitos de mayor variabilidad en términos de fenotipo. Actualmente más de 1400 mutaciones de los miofilamentos han sido descritas<sup>7</sup>. Sin duda la MH es el padecimiento hereditario cardiaco mas frecuente, se estima una prevalencia de un individuo por cada 500 habitantes<sup>19</sup>. Una de las características mas destacables es la heterogenicidad del fenotipo esto implica dificultades diagnósticas en muchos casos<sup>5</sup>. Desde hace décadas se conoce que en muchos casos existe obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo<sup>4, 5</sup> La importancia del padecimiento no se soslaya, ya que implica un riesgo incrementado de muerte súbita en el personas jóvenes, siendo la principal causa en ésta población<sup>15, 32</sup>

El diagnóstico se ve dificultado por la gran variabilidad fenotípica del padecimiento, sin embargo en general se caracteriza por un engrosamiento localizado del ventrículo izquierdo que es desproporcionado a la carga hemodinámica (no es explicado por condiciones sistémicas)<sup>5, 20</sup>, en éste sentido las directrices actuales indican que debe considerarse el diagnóstico de MH ante la presencia de engrosamiento máximo de pared ventricular de 15mm o más o 13-14mm en

presencia de historia familiar de MH (o electrocardiograma compatible), esto detectado ya sea mediante resonancia magnética o ecocardiografía<sup>11</sup>

Debe destacarse que realmente este valor numérico que define el diagnóstico de MH es, en cierta medida, arbitrario y que de acuerdo a lo comentado con anterioridad, la gran variabilidad fenotípica del padecimiento implica que cualquier grado de espesor de pared es compatible con la presencia del sustrato genético, asimismo se han descrito subgrupos de pacientes sin evidencia de el fenotipo de la enfermedad (pero con genotipo positivo) denominado también como MH subclínica<sup>16, 18, 26</sup>. Finalmente se han reportado pacientes con distribución difusa de hipertrofia ventricular.

El diagnóstico genético ha sido tema controversial<sup>12</sup>, las directrices actuales consideran que dada la gran variabilidad fenotípica la determinación genética en un paciente en particular con hipertrofia miocárdica sin antecedentes familiares tiene una pobre utilidad (de hecho se consideran recomendación clase III)<sup>11</sup> Por otro lado el tamizaje mediante estudios de imagen (con o sin determinación genética) se recomienda para familiares en primer grado de pacientes con MH<sup>11</sup>.

En 60% de los casos la MH presenta un patrón de transmisión familiar autosómico recesivo<sup>3, 10, 12</sup>, como se comentó inicialmente, se han identificado cientos de mutaciones con posibilidad causal para la MH sin embargo 80% de las mutaciones francamente causales, están concentradas en solo 8 genes<sup>12</sup> y afectan particularmente a la cadena pesada  $\beta$  de la miosina cardiaca, el escenario se ve complicado aún mas ahora que se sabe que hasta un 5% de los pacientes con MH

familiar presentan mas de una mutación causal simultáneas<sup>14, 15</sup>. Es necesario señalar que el diagnóstico preclínico de MH tiene implicaciones sociales y éticas importantes y no existe evidencia de que la detección precoz realmente modifique el curso de la enfermedad<sup>11</sup>.

La historia natural de la MH puede tomar tres cursos distintos de progresión<sup>9</sup> clínica, el primero de ellos y probablemente el más preocupante es el desarrollo de muerte súbita debido a arritmias ventriculares<sup>7, 24, 27</sup> y que generalmente ocurre en personas menores de 35 años y que se ha convertido en preocupación deportistas de alto rendimiento<sup>15</sup>. El segundo camino que puede tomar la evolución natural de la MH es la falla cardiaca lo cual ocurre en 5-10% de los pacientes<sup>32</sup> y cuya característica clínica más destacable es la disnea de esfuerzo, progresivamente mas limitante y que en la mayoría de los casos puede acompañarse de fracción de expulsión preservada y ritmo sinusal. Finalmente el tercer camino que puede tomar un paciente con MH es el desarrollo de fibrilación auricular (FA) que puede acompañar a la insuficiencia cardiaca y que es causa de incremento en el riesgo de cardioembolismo y de mortalidad<sup>24, 27</sup>. Un porcentaje (no estimado con exactitud)de pacientes pueden tener un curso indolente de la enfermedad y probablemente una supervivencia normal<sup>18</sup>.

Como mencionaremos posteriormente la historia natural de la MH puede modificarse de forma positiva con diversas intervenciones: farmacológicas, intervencionistas y quirúrgicas (*vide infra*).

## Fisiopatología

La fisiopatología es compleja, probablemente el aspecto más destacable es la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, de ahí la importancia de distinguir entre las formas obstructivas y no obstructivas de MH<sup>4, 5</sup>. En éste sentido se ha estimado que una tercera parte de los pacientes no presentaran gradiente (definido como gradiente pico instantáneo superior a 30mmHg) ni en reposo ni con maniobras inductoras<sup>5</sup>. El resto de los pacientes presentarán un gradiente pico instantáneo superior a 30mmHg, considerándose diagnóstico de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, la cual ocasiona incremento en la presión sistólica del ventrículo izquierdo, asimismo provoca prolongación de la relajación ventricular lo que a su vez incrementa la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (D2VI) y, eventualmente, provoca disminución del volumen latido. Tras bastante controversia, se ha establecido que en grado de obstrucción se relaciona con la severidad de los síntomas<sup>15, 30, 32</sup>, en especial el incremento del gradiente (máximo instantáneo) durante el ejercicio<sup>15</sup>. Sin embargo desde 2003 es sabido que la presencia de gradiente en reposo es un importante predictor independiente de riesgo para progresión a insuficiencia cardiaca<sup>20</sup> y además se asocia a un incremento del más del doble del riesgo de muerte súbita<sup>7, 8</sup> sin embargo éste último hallazgo no han sido reproducido en otros estudios. La obstrucción del tracto de salida es producto del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (MAS). La figura 1 resume de manera sucinta las características fisiopatológicas más destacables de la MH.

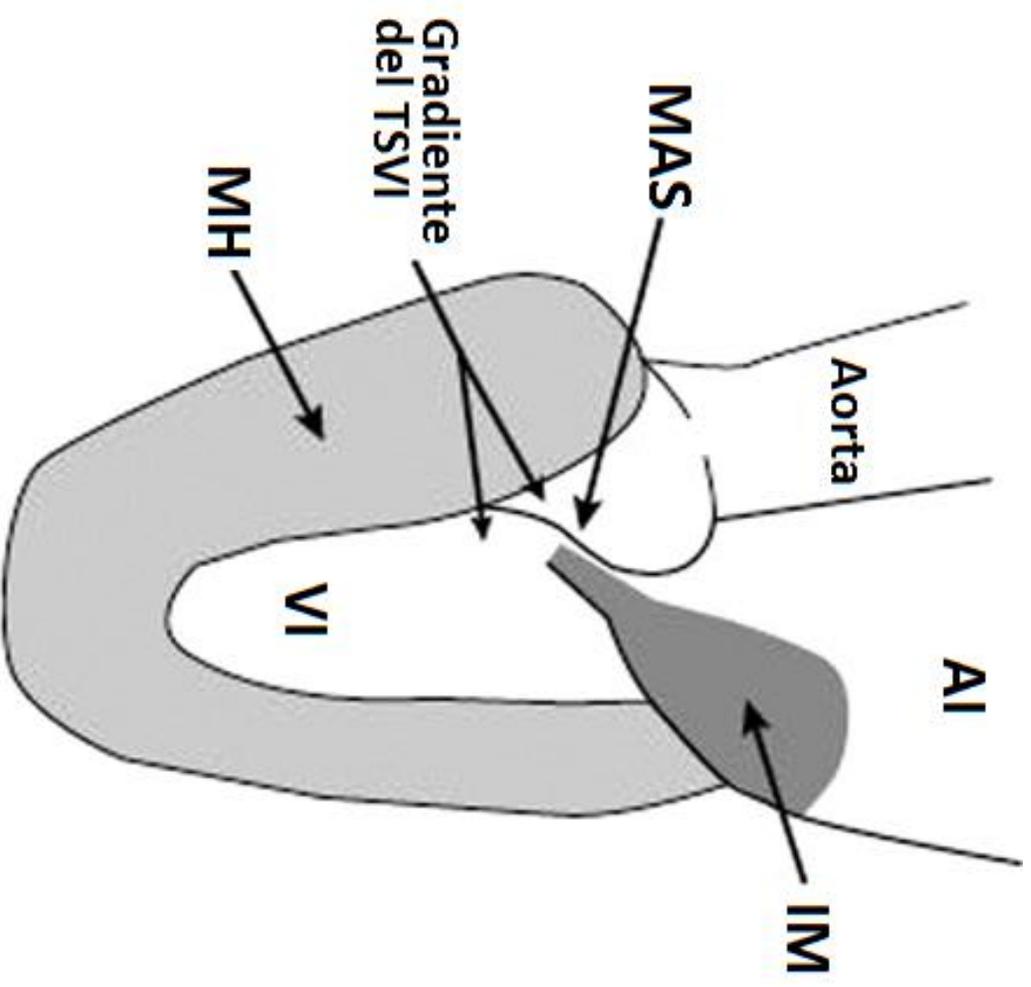


Figura 1. Características fisiopatológicas más destacables de la miocardiopatía hipertrofica (MH). La presencia de hipertrofia en este caso de la pared septal ocasiona gradiente dinámico del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) por los mecanismos explicados en el texto y que conyevan al movimiento sitólico anterior de la mitral (MAS), asimismo una característica destacada es la presencia de insuficiencia mitral (IM) causada por distorsión del aparato

Gran parte de estudios recientes enfatizan que durante la sístole el flujo contra un aparato valvular mal posicionado resulta en una “fuerza de arrastre” sobre una porción de las valvas mitrales que las empuja al tracto de salida<sup>8, 12</sup>. Asimismo la obstrucción a nivel medioventricular, también puede ser producto de la hipertrofia de músculos papilares que abultan el septum o debido a una inserción anómala del musculo papilar sobre la valva mitral anterior<sup>4</sup>.

La presencia de obstrucción localizada a nivel medio ventricular presenta un pronóstico desfavorable ya que se encuentra asociada a muerte súbita y eventos arrítmicos, característicamente la obstrucción medioventricular se asocia con la formación de aneurismas apicales (los cuales están presentes en el 2% de los pacientes con MH), de hecho el 70% de los pacientes con hipertrofia medioventricular presentan aneurismas apicales. Lamentablemente el 40% de los pacientes con aneurismas apicales presentan eventos cardiovasculares incluyendo muerte súbita ameritando la colocación de un dispositivo desfibrilador automático implantable (DAI)<sup>11</sup>.

Los pacientes con MH presentan grados variables de isquemia miocárdica, independientemente de la presencia de enfermedad coronaria, esto debido a un desequilibrio aporte/demanda ocasionado por incremento de la masa ventricular, lo cual se suma al compromiso del flujo coronario miocárdico producto del engrosamiento de media de la pared arteriolar con compromiso luminal<sup>7,8</sup>.

Otras características detectadas en los pacientes con MH incluyen la presencia de disfunción autonómica; una cuarta parte de los pacientes presentan respuesta

presora anormal y bradicardia durante el ejercicio lo cual conlleva un peor pronóstico. Finalmente una característica fisiopatológica generalmente soslayada es la presencia de insuficiencia mitral (IM), producto de la alteración del aparato subvalvular producto de la obstrucción del TSVI (de hecho el grado de IM es directamente proporcional la gravedad de la obstrucción). El jet de insuficiencia generalmente es lateral-posterior y meso-telesistólico, el hallazgo de un jet de IM de dirección anterior implica alteración intrínseca de la valva<sup>8</sup>.

## Diagnóstico

Una de las descripciones más memorables del cuadro es realizada por Braunwald desde la década de los 60s<sup>4</sup>, se refiere los hallazgos clínicos, hemodinámicos y angiográficos más representativos. Las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles o estar ausentes en un número importante de pacientes, en aquellos que si las presentan, los síntomas más frecuentes son la disnea y dolor torácico, angina de pecho bajo estrés, mareos, palpitaciones y, ocasionalmente, síncope<sup>5</sup>

La exploración física puede revelar un doble impulso apical resultado de una fuerte contracción atrial contra un ventrículo no complaciente. En algunos pacientes puede incluso encontrarse un triple impulso apical que ocurre cerca de la contracción isovolumétrica, este hallazgo es altamente específico de MH aunque poco sensible. La palpación de un pulso *bisferiens* también es común. La auscultación demuestra un primer ruido de características normales, el segundo ruido puede tener un desdoblamiento paradójico, lo cual implica un gran gradiente

en el TSVI. La presencia de tercer ruido cardiaco (en adultos) implica disfunción sistólica. El cuarto ruido es relativamente común y es resultado de contracción atrial contra un ventrículo no complaciente tal como se ha descrito previamente. No se ausculta chasquido de apertura aórtico, dado que la obstrucción es subvalvular. El soplo característico de MH es un expulsivo (romboidal) rudo, de epicentro en ápex y línea paraesternal izquierda, puede irradiarse a hueco supraesternal pero no a carótidas. El soplo se atenúa con las maniobras que disminuyen la precarga (y por lo tanto el gradiente) como la maniobra de Mueller y el encunclillamiento) mientras que se incrementa con las maniobras que acrecentan la poscarga (por ejemplo el empuñamiento). La presencia de un soplo holosistólico implica regurgitación mitral y suele observarse en pacientes con gradientes significativos. Finalmente en una minoría de pacientes puede escucharse un soplo de insuficiencia aórtica generalmente ligera<sup>4</sup>.

## Ecocardiograma

La ecocardiografía es una herramienta muy valiosa en el diagnóstico y evaluación de la condición hemodinámica, la evaluación de la terapia y los resultados, y el seguimiento de los pacientes con MH, ya que permite la identificación del sitio de hipertrofia y por lo tanto la clasificación, permite la medición del gradiente pico intraventricular y por lo tanto la confirmación diagnóstica, permite evaluar el grado de MAS e insuficiencia de la válvula mitral. La función ventricular medida por métodos convencionales (modo M, fracción de expulsión o porcentaje de

acortamiento) suele estar conservada<sup>13, 16, 17</sup>, sin embargo la presencia de disfunción sistólica incipiente ha sido confirmada con el uso de Doppler tisular<sup>18, 23</sup>, asimismo el *speckle tracking*<sup>26, 31</sup> proporciona un nuevo índice para la evaluación no invasiva de la disfunción del miocardio ventricular izquierda que ha sido previamente confirmado en muchos estudios<sup>31</sup>. En este sentido un de-torsimiento retrasado condujo a mayores presiones de llenado y reducción de llenado ventricular en la MH obstructiva lo cual a su vez tuvo un efecto negativo en la tolerancia al ejercicio<sup>31</sup>. La realización de un ecocardiograma transesofágico es clase I con buen nivel de evidencia, para aquellos pacientes con sospecha de MH y es un componente del algoritmo de tamizaje en familiares del caso índice<sup>11</sup>.

## Tratamiento

Incluso las revisiones más actuales del tema, claman por la necesidad imperiosa de ensayos clínicos que evalúen el tratamiento en los pacientes con MH<sup>27</sup>. Lo que es más importante, a pesar de décadas de esfuerzos crecientes de la atención y de investigación de la comunidad científica, el tratamiento de la MH siguen en gran medida basados en un pequeño número de estudios clínicos o sobre una base empírica (experiencia personal o la extrapolación de otras condiciones cardíacas).

### Tratamiento farmacológico:

Su objetivo principal es el alivio sintomático<sup>7</sup>, en éste sentido, los  $\beta$ -bloqueadores, poseen a través de sus propiedades cronotrópicas e inotrópicas negativas disminuyen el consumo de oxígeno, lo cual prolonga el llenado diastólico

permitiendo inactivación más eficiente de las proteínas contráctiles y reducción del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Tratamiento invasivo:

Este se encuentra indicado en pacientes persistentemente sintomáticos a pesar del tratamiento médico que presentan un gradiente máximo instantáneo >50mmHg en reposo o con maniobras provocadoras. En éste sentido la miomectomía septal con abordaje transaórtico con resección muscular (procedimiento de Morrow) se considera el “estándar de oro” terapéutico y resulta en incremento físico del tracto de salida del ventrículo izquierdo con resolución de la obstrucción. Consiste en la resección, a través de aortotomía, de una porción muscular del tracto de salida del ventrículo izquierdo, inmediatamente debajo de la válvula aórtica y extendiéndose hasta debajo el contacto de la valva anterior mitral con el septum, con lo cual se ensancha el infundíbulo, con lo cual disminuye el gradiente<sup>28, 30</sup>. La mortalidad quirúrgica es inferior a 1% en centros con alta experiencia<sup>19, 30</sup>.

Ablación septal inducida por alcohol

Consiste en la administración de etanol absoluto a través de un catéter de angioplastia dentro de la primera rama perforante septal de la arteria descendente anterior, para inducir un infarto septal controlado con lo cual disminuye el espesor septal<sup>11</sup>. Se considera un abordaje alternativo al tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados.

La incidencia de complicaciones no es tan baja y en laboratorios de con experiencia la mortalidad puede oscilar en hasta 4% mientras que las complicaciones graves tales como bloqueo auriculo-ventricular completo y puede ser de hasta el 20%<sup>11,19,28</sup>. Dado que no existen ensayos clínicos que comparen la ablación septal inducida por alcohol con la miomectomía quirúrgica, la elección del método terapéutico se basa en la experiencia y resultados locales, las condiciones clínicas y comorbiliades del paciente y también en los deseos de éste<sup>7</sup>. Los deseos del paciente deben ser considerados de manera importante ya que la gran mayoría de pacientes informados, prefiere la ablación septal sobre la miomectomía

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA & PREGUNTA DE INVESTIGACION

Planteamiento del problema: los datos duros acerca de la casuística de la miocardiopatía hipertrófica en nuestro país están poco definidos, generalmente descrito en revisiones acerca del tema y reportes de casos. Se adolece de la falta de estudios prospectivos. Asimismo en series extranjeras no se ha establecido con suficiente claridad el pronóstico de la enfermedad en función del patrón de la hipertrofia.

Pregunta de investigación ¿existe correlación entre los fenotipos de MH caracterizados por ecocardiografía transtorácica y la sobrevida en una cohorte de pacientes mexicanos?

Hipótesis nula ( $H_0$ ): No hay correlación entre la variedad clínica de MH, determinada por medio ecocardiografía y la sobrevida de una cohorte de pacientes en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Hipótesis alterna ( $H_1$ ): existe correlación entre la variedad clínica de MH determinada por medio ecocardiografía y la sobrevida de una cohorte de pacientes en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

### III. OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Determinar la tasa de supervivencia en una cohorte de pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con el diagnóstico MH, seguidos de forma ambulatoria.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la clase funcional y el tipo de localización y su correlación con la sobrevida.
- Determinar factores clínicos que se relacionan con el desarrollo de obstrucción y no obstrucción.

#### IV. MATERIAL Y METODOS

Se analizaron datos clínicos y ecocardiográficos obtenidos de 77 pacientes (37  $\pm$ 17 años) con diagnóstico reciente (incidentes) de miocardiopatía hipertrófica, según los criterios diagnósticos de las directrices (*ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy 2011*), los cuales llevaban seguimiento en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. La tabla 1 resume las características epidemiológicas basales de la muestra. La duración promedio del seguimiento fue superior a 8 años.

Tabla 1. Características basales de la población.

|                                     |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| Mujeres                             | 40% (31)               |
| Hombres                             | 60% (46)               |
| Edad al ingreso                     | 37 años                |
| IMC*                                | 25.51kg/m <sup>2</sup> |
| Antecedente heredo familiares de MH | 21% (16)               |

\*Índice de masa corporal

Recursos materiales: máquina de ecocardiografía Sonos 5500 Ultrasound™ (PHILIPS™), físicamente ubicado en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología. Las imágenes se obtuvieron a través de un transductor 21311A S3 (1.8-3.6 MHz) y la medición se realizó por planimetría de imágenes obtenidas por medio de ecocardiografía 2D en distintas proyecciones estandarizadas según fuera conveniente. La determinación del gradiente (pico instantáneo) se estimó mediante ultrasonido Doppler continuo.

Metodología estadística:

Tipo de estudio: se trata de un estudio observacional-descriptivo, longitudinal, prospectivo, prolectivo. Estudio de cohorte con un seguimiento promedio de ocho años.

Selección de la muestra: esta se realizó a conveniencia mediante un muestreo a juicio.

Análisis estadístico: se realizó estadística descriptiva en las variables nominales, mientras que se usaron pruebas paramétricas (t de Student) para aquellas variables con distribución normal. Asimismo se utilizó, prueba de Chi cuadrada para inferencia estadística, para ajuste y en la estimación de varianzas.

Finalmente se utilizó el estimador no paramétrico de la función de supervivencia Kaplan-Meier.

Las variables obtenidas se analizaron mediante el software estadístico SPSS<sup>®</sup> de IBM<sup>®</sup> en su versión 20.0 para Windows<sup>®</sup>

## V. RESULTADOS

La duración promedio de seguimiento fue de 8 años. La gran mayoría (96%) se encontraban en clase funcional I de la *New York Heart Association* y solo el 4% en clase III. En nuestra serie hasta el 76% de los pacientes debutaron con un soplo audible (siendo más frecuente en hombres que en mujeres, aunque sin importancia estadística), sin embargo aquellos pacientes sin soplo audible se mostraron más sintomáticos que aquellos con soplo. Dentro de los síntomas destaca particularmente la presencia de disnea la cual se presentó en más del 40% de los individuos, otras características clínicas fueron menos sobresalientes; en éste sentido el dolor precordial se presentó solo en 35% de la muestra y las palpitaciones en 26%, mientras que el síncope se observó en menos del 15% de los individuos (siendo ligeramente más frecuente en hombres)

La ecocardiograma permitió caracterizar que dentro de nuestra cohorte el 45% de los pacientes presentaban MH variante no obstructiva, la distribución específica de los patrones fenotípicos se especifica con detalle en la tabla 2.

Tabla 2. Fenotipos de MH en el grupo de estudio\*

| Variante                                     | % (n)    |
|--|----------|
| Hipertrofia septal asimétrica obstructiva    | 26 (20)  |
| Hipertrofia septal asimétrica no obstructiva | 45 (35)  |
| Hipertrofia apical                           | 12 (9)   |
| Hipertrofia concéntrica                      | 17 (13)  |
| Total  | 100 (77) |

\*Definidas de acuerdo a parámetros ecocardiográficos

El cociente promedio de la relación septum/pared posterior fue de  $1.62 \pm 0.6$ . La mayoría de los pacientes evaluados (36%) presentaban función diastólica conservada. Los parámetros ecocardiográficos se especifican con detalle en la tabla 3. Debe destacarse que en nuestra serie solo se encontró movimiento anterior sistólico (MAS) de la mitral en 35% de los pacientes y casi el 50% de los pacientes mostraban anomalías en la válvula mitral e insuficiencia mitral la cual fue predominantemente (42%) ligera. Cabe señalar que hasta un 33% de nuestro grupo presentaba anomalías estructurales asociadas en la tricúspide, acompañadas de insuficiencia tricuspídea, la cual también fue principalmente leve.

Tabla 3. Parámetros ecocardiográficos

|      | TRIVI (mm) | DDVI (mm) | DSVI (mm) | PP (mm) | FEVI | FAC (%) |
|------|------------|-----------|-----------|---------|------|---------|
| X±DE | 102±30     | 40±7      | 24±6      | 12±4    | 66±7 | 41±7    |
| Mín. | 14         | 11        | 10        | 6       | 45   | 28      |
| Máx. | 200        | 59        | 39        | 25      | 80   | 54      |

Tiempo de relajación del ventrículo izquierdo; TRIVI, Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DDVI, Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; DSVI, Pared posterior; PP, Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; FEVI, Fracción de acortamiento; FAC.

En cuanto al tratamiento destaca que 59 pacientes (76.6%) ameritó únicamente tratamiento médico, el 30% fue llevado a intervencionismo (ablación septal con alcohol) mientras que tan solo el 2.6% ameritó tratamiento quirúrgico con miomectomía, estos resultados se especifican con detalle en la tabla 4. Finalmente durante el tiempo de seguimiento 17 pacientes (22%) fallecieron: 4/9 (44%) MH apical, 5/20 (25%) MH obstructiva, 6/35 (17%) MH no obstructiva y 2/13 (15%) MH concéntrica.

Tabla 4. Tipo de tratamiento %(n)

|                  |         |
|------------------|---------|
| Médico           | 77 (59) |
| Marcapasos       | 9 (12)  |
| Intervencionismo | 30 (23) |
| Miomectomía      | 3 (2)   |

La peor sobrevida fue para los pacientes portadores de hipertrofia apical, seguido de aquellos con hipertrofia simétrica obstructiva y no obstructiva que al compararlos con los de hipertrofia concéntrica hay diferencias significativas ya

que estos la sobrevida decae un 50% hasta los 20 años (gráfica 1; curva actuarial de sobrevida de Kaplan-Meyer). La prueba de log Rank es altamente significativa ( $p < 0.001$ ).

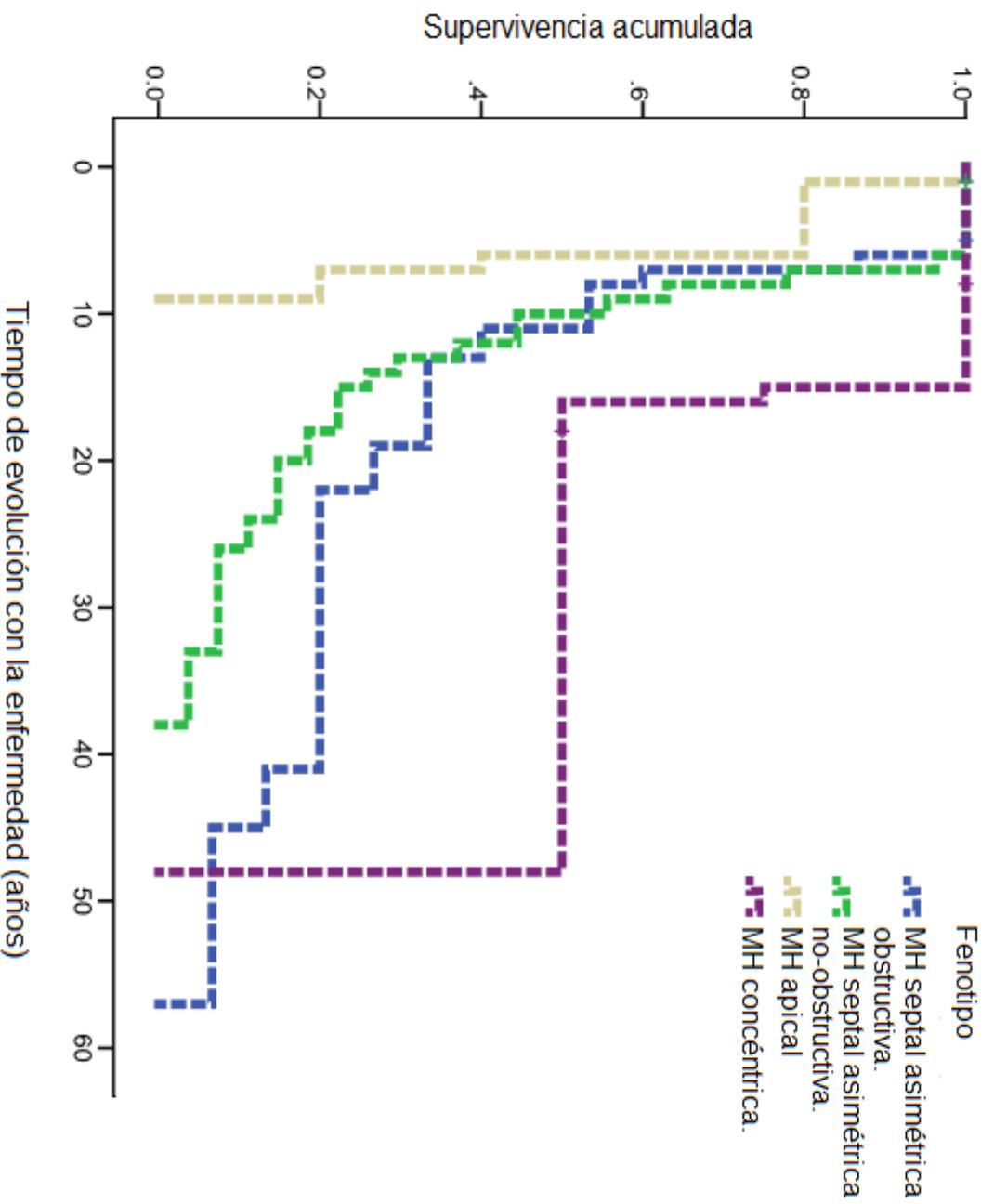


Figura 1. Curva de supervivencia actuarial para los diversos fenotipos de MH evaluados mediante ecocardiografía transtorácica en una cohorte de pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

## VI. DISCUSION

Los hallazgos de nuestro estudio poseen tres vertientes relevantes, en primer lugar el análisis de las características clínicas observadas lo cual posee implicaciones pronosticas. En segundo lugar la determinación de los fenotipos de MH y su correlación con mortalidad, finalmente la evaluación de los métodos terapéuticos en éste centro de atención de tercer nivel.

De manera inicial debemos saber que existen pocas series de pacientes con MH en nuestro país. En el estudio mexicano de Maldonado<sup>16</sup> realizado a principios de éste siglo y que se refiere únicamente a pacientes con MH septal en pacientes pediátricos, se describieron las características clínicas de los pacientes donde, el síntoma más frecuentemente reportado es la disnea, seguido de palpitaciones y finalmente el síncope<sup>16</sup>. En nuestra serie destaca particularmente la presencia de disnea la cual se presentó en más del 40% de los individuos mientras que otras características clínicas fueron menos sobresalientes; el dolor precordial se presentó solo en 35% de la muestra y las palpitaciones en 26%, mientras que el síncope se observó en menos del 15% de los individuos (siendo ligeramente más frecuente en hombres), esto pudiera encontrarse en relación a la edad de los pacientes (ie niños vs adultos). Los hallazgos clínicos son de gran relevancia ya que en estudios previos como el de McKena<sup>23</sup> en la década de los 80's que evaluó de forma retrospectiva el curso clínico de 254 pacientes con MH (estudio de casos y controles), durante una media de 6 años, analizando las características de

los pacientes que sobrevivieron durante el seguimiento frente aquellos con muerte súbita o muerte por insuficiencia cardiaca. La asociación entre síncope en muerte súbita fue notada desde hace más de tres décadas por éste mismo autor<sup>23</sup>. En dicha serie la combinación de edad joven, síncope al momento del diagnóstico y disnea durante el seguimiento, así como los antecedentes familiares de MH y muerte súbita, fueron los mejores predictores de riesgo de muerte súbita, En el subgrupo de pacientes en edades de entre 45 y 60 años el dolor torácico y disnea de esfuerzo fueron los predictores de mortalidad más importantes. En esa misma línea de ideas la mayoría de los pacientes en nuestra serie (79%) carecían de antecedentes familiares de MH, observándose para la mayoría de los fenotipos supervivencias mayores a 30 años (excepto para MH apical, tal como discutimos posteriormente) lo que revela, entre otras cosas, la penetración variable del padecimiento. Dentro de los hallazgos a la exploración física, hasta el 76% de los pacientes debutaron con un soplo audible (siendo más frecuente en hombres que en mujeres, aunque sin importancia estadística), sin embargo aquellos pacientes sin soplo audible se mostraron más sintomáticos que aquellos con soplo.

Clásicamente en la MH, en la exploración ecocardiográfica, el tabique interventricular se encuentra engrosado con un espesor mayor o igual a 15 mm y una relación septum/pared posterior superior a 1.3<sup>18</sup> en nuestra serie destaca una media de la relación septum/pared posterior de  $1.62 \pm 0.60$ , con una media de espesor septal de  $19.35 \pm 6.31$  mm, esto indica, en general, hipertrofia moderada. Las directrices actuales reflexionan acerca de la gran variabilidad fenotípica y genética de la MH lo que hace poco asequible y útil la determinación sistemática genética en la práctica clínica diaria como herramienta útil<sup>16</sup> recomendándose principalmente en pacientes con patrones atípicos o cuando alguna otra condición genética sospechada se considera como probable etiología de la hipertrofia<sup>11</sup>. Todo esto pone de relevancia la utilidad de los métodos no invasivos, particularmente el ecocardiograma, para el diagnóstico de esta patología. Evidentemente, en favor de pacientes con MH, grandes avances en genética molecular y en técnicas diagnósticas se han desarrollado en años recientes<sup>1, 32</sup>; la resonancia magnética ha surgido como una gran herramienta para valorar la distribución de la hipertrofia, lo cual como hemos observado puede tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Sin embargo conforme se enriquece y depura nuestro conocimiento acerca de la MH, la determinación de mutaciones genéticas podría cambiar y la vigilancia dirigida podría empezar incluso en pacientes en quienes la manifestación física de hipertrofia es incipiente o aún no ha ocurrido<sup>1, 12, 14</sup>.

En nuestro estudio, paradójicamente, la peor sobrevida fue para los pacientes portadores de la MH apical, seguido de los de hipertrofia simétrica obstructiva y no

obstructiva que al compararlos con los de hipertrofia concéntrica mostraron diferencias significativas, observando una caída de la sobrevida en un 50% hasta los 20 años. La prueba de log Rank fue altamente significativa ( $p < 0.001$ ). Este hallazgo, consideramos, es controversial y aporta luz al comportamiento de la MH en nuestro país, debe decirse que en series extranjeras la MH apical es un fenotipo atípico y que generalmente presenta un curso benigno. La agresividad de una determinada variante de MH pudiera estar más en función de su genotipo que de sus características morfológicas (ie fenotipo). Kaludercic<sup>12</sup> alude al hecho de que las mutaciones específicas de determinados genes poseen relevancia clínica y pronóstica en la MH. Es conocido que los genes más fuertemente relacionados con el desarrollo de MH son: MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPN3, MYL2, MLY3, ACTC1 y CSRP3. Las mutaciones MYH7 y MYBPC3 contribuyen hasta en el 30-40% de todos los seres humanos con MH<sup>3, 10, 12</sup>. Asimismo la mayoría de las mutaciones en MYH7 son mutaciones en “sentido erróneo” agrupadas en los exones 3 y 23, que codifican para la cabeza y cuello de miosina<sup>32</sup>.

Específicamente hay datos que demuestran que los pacientes con mutaciones en la cadena  $\beta$  pesada de miosina (MHC-  $\beta$ ) presentan una enfermedad a más temprana edad, con hipertrofia más grave y poseen un riesgo incrementado de muerte súbita (en comparación con los pacientes con mutaciones en la cadena alfa de la tropomiosina o en la MYBPC). Finalmente debe remarcarse que la mutación patogénica característica puede identificarse solo en 50% de los probandos. Sin embargo, también es importante señalar que en la MH apical, no se ha asociado a una mutación sarcomérica característica, sino que pareciera más

comúnmente reflejo de varias interacciones genéticas. De hecho, en el estudio de Arad y colaboradores<sup>1</sup> realizado en 15 probandos con MH apical documentada, solo un número limitado de defectos genéticos sarcoméricos (eg mutación de actina Glu101Lys) sí se asoció consistentemente en MH apical. Sin embargo tal como destacamos antes los hallazgos de Kaludercic y colaboradores<sup>12</sup> las mutaciones de la actina son generalmente de mejor pronóstico que aquellas en la MHC-  $\beta$ .

Por otro lado, tal como hemos resaltado previamente, otras consideraciones, además de las genéticas, deben ser tomadas en cuenta es que en la práctica clínica diaria, asimismo no solo importa el fenotipo documentado en el paciente en particular, sino que otra serie de características del propio individuo (eg género, edad, antecedentes heredofamiliares) y de intensidad de la enfermedad (cuadro clínico y síntomas de inicio) influyen negativamente en la sobrevida de estas personas. En esta línea de ideas y con la finalidad de considerar lo anteriormente comentado, de manera reciente se han publicado predictores de riesgo para el compuesto muerte súbita-implante de DAI en MH, los cuales han sido validados a gran escala<sup>27</sup> siendo los parámetros de mayor poder predictor edad, grosor máximo parietal, diámetro auricular izquierdo, gradiente ventricular, historia familiar de muerte súbita, antecedente de taquicardia ventricular no sostenida y síncope inexplicado, todos éstos se asociaron con riesgo de 15% de muerte súbita o descarga apropiada de DAI. Este modelo predictor aún está pendiente de demostrar beneficios como herramienta sistemática en la evaluación de los pacientes en el mundo real.

Es así que se pone de manifiesto que además de la naturaleza variable fenotípica de la MH, otros factores “extragenéticos” (y probablemente epigenéticos) influyen en su agresividad. Esto indica que una perspectiva de “especificidad genética” pudiera ser bastante pueril<sup>12</sup> y que es evidente la influencia de diversos factores e incluso la de otros genes<sup>1, 3, 10, 30</sup> y vías. En ésta línea de ideas el papel de neurohormonas como la angiotensina II (AT-II) en la MH también ha sido estudiado y se piensa que posea un rol modulador<sup>2</sup>; es conocido que en condiciones experimentales de hipertrofia como hipertensión y falla cardiaca el papel de la AT-II es más claro, sin embargo hay evidencia del potencial efecto benéfico del antagonismo de los receptores tipo 1 de AT-II (ATR1) en la MH humana<sup>2</sup>. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos en MH (Olivotto et al. 2013) y de la creación de registros internacionales.

Otro de los hallazgos más destacables de nuestro estudio surge en cuanto al tratamiento: la gran mayoría de los pacientes en nuestra serie (76%) fueron manejados únicamente con tratamiento médico. Se encontró indicación de intervencionismo en 29% de los pacientes y de marcapasos en 11%. Debe destacarse que menos del 30% de nuestros pacientes fueron llevados a miomectomía, es evidente que la indicación de miomectomía en nuestro medio está muy por debajo de las conocidas para otros centros de atención internacionales, las causas que pudieran explicar entre las que bosquejamos: falta del dominio de técnica quirúrgica, barreras socioeconómicas, escaso conocimiento de la indicación quirúrgica precisa, sesgo de selección para los pacientes llevados a tratamiento endovascular en un centro de atención de tercer nivel con

infraestructura y recursos técnicos y humanos que facilitan el tratamiento por medio de intervencionismo.

En éste sentido, nuestro estudio contribuye al conocimiento del comportamiento particular de la MH en la población mexicana que como hemos discutido presenta un curso clínico distinto al descrito clásicamente para el caso en particular de la MH apical, es evidente que se requieren estudios de mayor magnitud para corroborar dichos hallazgos, sin embargo debe señalarse que para el caso de la MH, la cual está en gran medida sub-diagnosticada, el obtener series con gran número de pacientes es particularmente difícil incluso en un centro de referencia como el nuestro, sin embargo deben hacerse esfuerzos interinstitucionales conjuntos para crear un registro de pacientes con MH y así delinear el comportamiento particular de ésta patología en México, pudiendo atenuar la muerte de origen cardiovascular en su población.

## VII. CONCLUSIONES:

- En una cohorte de pacientes mexicanos portadores de MH, la sobrevida de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica fue peor en aquellos con la variedad apical, en comparación con los pacientes con MH concéntrica.
- La gran mayoría de los pacientes en nuestra institución son considerados para tratamiento médico.
- La indicación de miomectomía está por debajo de lo observado en otros centros de atención internacionales.
- Deben hacerse esfuerzos interinstitucionales conjuntos para crear un registro de pacientes con MH y así delinear el comportamiento particular de ésta patología en México.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arad, Michael, J. G. Seidman, and Christine E. Seidman. "Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy." *Human molecular genetics* 11.20 (2002): 2499-2506
2. Araujo, AQ, et al. Effect of Losartan on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 96.11.2005: 1563-1567.
3. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy. From mutations to functional defects. *Circ Res* 1998;83:580-93
4. Braunwald, E and Aygen MM. Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow: Clinical, hemodynamic and angiocardigraphic studies in fourteen patients. *The American journal of medicine* 35.1.1963: 7-19.
5. Braunwald, Eugene, Christine E. Seidman, and Ulrich Sigwart. "Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy." *Circulation* 106.11. 2002: 1312-1316.
6. Briguori C, Betocchi C, Manganelli F *et al.* Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 22.2001. 1328–1336
7. Efthimiadis, G.K. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives. *World J. Cardiol.* 2014.6(2). 26–37
8. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1933-1941

9. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2212-8.
10. Geisterfer-Lowrance, Anja AT, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a  $\beta$  cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 62.5.1990: 999-1006.
11. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-e260
12. Kaludercic, N, Reggiani, C, and Paolocci, N. "Genes, Geography and Geometry: The "Critical Mass" in Hypertrophic Cardiomyopathy." *The Journal of Molecular Diagnostics* 11.1.2009: 12-16.
13. Kaple, Ryan K., et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *The Annals of thoracic surgery* 85.5.2008: 1527-1535.
14. Kimura, A, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature genetics* 16.4.1997: 379-382.
15. Konstantinos CS et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Clinical Correlations, and Mortality in a Large High-Risk Population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e001002
16. Maldonado, TB. Aspectos electrocardiográficos y ecocardiográficos de la miocardiopatía hipertrófica en edad pediátrica. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70: 247–260.
17. Maron, BJ.,Gottdiener JS, and Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *The American journal of cardiology* 48.3.1981: 418-428.

18. Maron BJ, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general 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
19. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116: 63-65
20. Maron MS et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303
21. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol*, 43.1979.1242–1244
22. Mendoza-González, C, Roldan FJ, and López Z. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Arch Inst Cardiol Mex.* 78.2.2008: 229-231.
23. McKenna, William, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *The American journal of cardiology* 47.3. 1981: 532-538.
24. McKenna WJ, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:123-30.
25. Mutlu B et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 98.2006.1504–150
26. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, et al; Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003;108:395-398
27. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2013.

28. Ommen SR, Nishimura RA Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*, 29. 2004. 239–29
29. Wigle, E. Douglas, et al. "Hypertrophic cardiomyopathy clinical spectrum and treatment." *Circulation* 92.7. 1995: 1680-1692.
30. Woo A, Rakowski H, Liew JC, Zhao MS, Liew CC, Parker TG, et al. Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. *Heart* 2003;89:1179-85
31. Xue-Wei He, Ze-Zhou Song, Evaluation of left ventricular function, rotation, twist and untwist in patients with hypertrophic cardiomyopathy *Exp Clin Cardiol*. 2013: e47–e49. *Clinical Cardiology: Review*
32. Yingchoncharoen T, and Wilson WH. "Recent advances in hypertrophic cardiomyopathy." *F1000prime reports* 6; 2014