

11205

44

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

**"MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA FAMILIAR ASOCIADA A
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN EDADES TEMPRANAS:
REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA".**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGIA.

P R E S E N T A:

DR ERIC NOEL GONZALEZ ACEVES

ASESOR DE TESIS:

DR LUIS ALBERTO LASSES Y OJEDA.

México,D.F. Septiembre 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



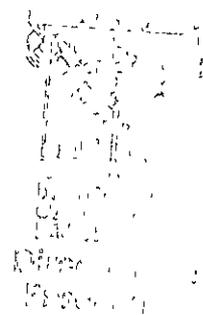
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

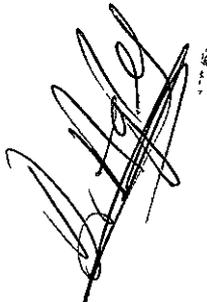
**DR. FAUSE ATTIE CURY
DIRECTOR GENERAL**



**DR. SERGIO FEREZ SANTANDER
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS ALBERTO LASSES Y OJEDA
ASESOR DE TESIS**



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**“ MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA FAMILIAR
ASOCIADA A INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN
EIDADES TEMPRANAS: REPORTE DE UN CASO Y
REVISION DE LA LITERATURA ”**

INTRODUCCION

Las cardiomiopatías son un grupo de enfermedades donde el hallazgo fundamental es la afección primaria del músculo cardíaco en ausencia de una causa aparente (enfermedad pericárdica, hipertensiva, congénita, valvular ó isquémica).(1)

La Cardiomiopatía Hipertrofica es una enfermedad hereditaria y de gran heterogeneidad en su curso morfológico, funcional y clínico; se caracteriza por la hipertrofia ventricular izquierda y/o derecha la cual es generalmente asimétrica e involucra el septum interventricular. El hallazgo morfológico fundamental es el “desarreglo” ó falta de alineación de los cardiomiocitos (2,3)

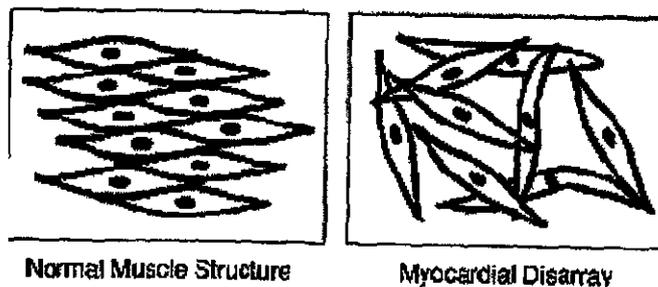


Figura 1

Aunque los primeros reportes de hallazgos patológicos fueron descritos por los franceses a mediados del siglo XIX; no fue sino hasta 1958 en que de manera simultánea Lord y Teare en Inglaterra describieron los hallazgos anatomopatológicos mencionados previamente. La hipertrofia septal asimétrica es la forma más común de presentación(95%) existiendo otros tipos morfológicos menos frecuentes (4) (Tabla 1).

Tabla 1	Tipos de Miocardiopatía Hipertrófica	Incidencia (%)
Afección ventricular izquierda		
	Hipertrofia Asimétrica	95
	Hipertrofia septal ventricular	80
	Hipertrofia apical	9
	Hipertrofia medio-ventricular	4
	Inusuales	2
	Hipertrofia concéntrica simétrica	5
Afección ventricular derecha		
		-



Figure 5
Hypertrophic Cardiomyopathy: Asymmetric Septal Hypertrophic WITHOUT Obstruction

El curso clínico es extremadamente variable, no obstante la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la causa más común de muerte súbita en los jóvenes (5). Se han descrito pacientes completamente asintomáticos hasta las manifestaciones clínicas más frecuentes como disnea de esfuerzo y angina; así como Insuficiencia Cardíaca, fibrilación auricular complicada con evento vascular cerebral de tipo isquémico (4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La prevalencia de la enfermedad expresada fenotípicamente (con Hipertrofia) es del 0.2% en la población general (1:500) y es una causa importante de morbimortalidad en todos los grupos de edad; con una mortalidad anual reportada de 3-4% por año en centros hospitalarios terciarios de referencia(4).

La MCH es la enfermedad genética cardiovascular más común; es de presentación familiar en la mayoría de los casos y afecta de igual manera hombres y mujeres; no obstante se han descrito casos esporádicos que transmiten el gen al 50% de sus descendientes. (mutaciones de novo) (6).

La transmisión es autosómica dominante y se ha descrito como una enfermedad heterogénea de la sarcómera. La MCH familiar es una enfermedad de un gen, y se han identificado mutaciones en 10 genes distintos de diferentes cromosomas que causan la enfermedad; cada uno de los cuales codifica una proteína del sarcómero. En el 70 a 80% de los casos se deben a mutaciones en uno de éstos tres genes: gen de la cadena pesada de la miosina, gen de la proteína C ligada a la miosina y gen de la Troponina T . Es interesante mencionar que la evidencia morfológica de hipertrofia ventricular izquierda puede estar ausente hasta en un 20% de portadores del gen (6) .

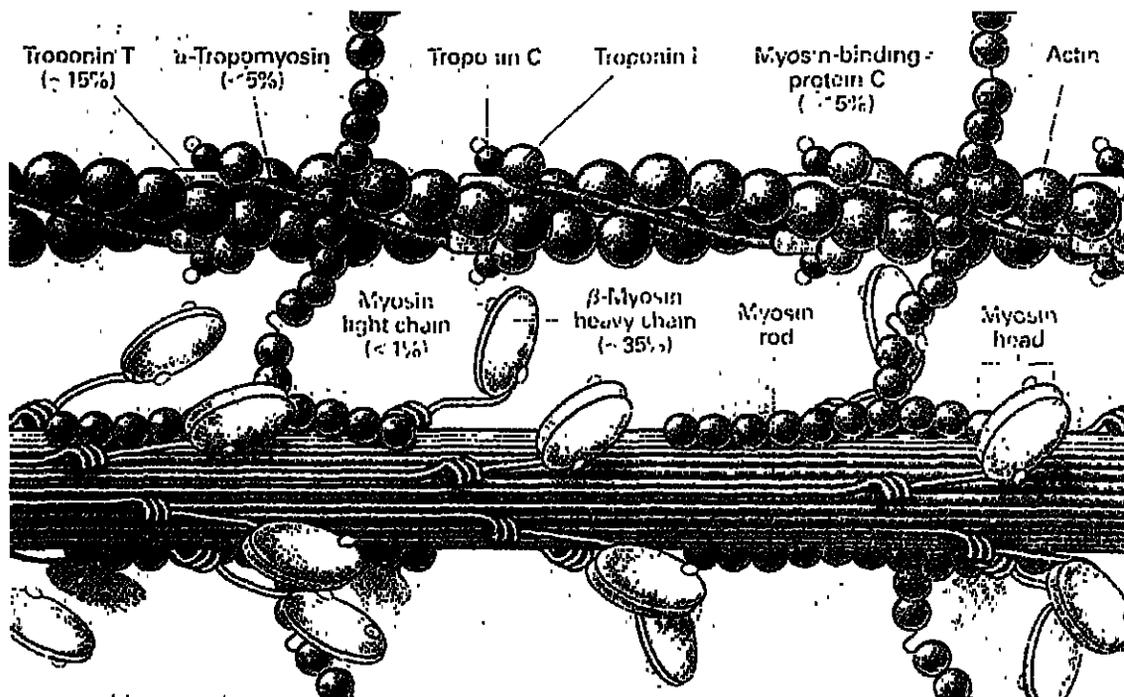


Figura 2.

Nosotros reportamos el caso de un paciente masculino el cual presentó cardiopatía isquémica prematura en fase dilatada y evento vascular cerebral asociado; llamó la atención dentro de la historia clínica del enfermo la presencia de familiares en primer grado que también habían padecido infarto del miocardio en edades tempranas así como el antecedente de síncope y muerte súbita; por lo que se inició un análisis completo detectando la presencia de Miocardiopatía Hipertrofica mediante estudio ecocardiográfico en 8 miembros de la familia transmitida con un patrón autosómico dominante; algunos de ellos continúan su evaluación.

Se revisan los principales mecanismos fisiopatológicos de la Miocardiopatía Hipertrofica Familiar (MCHF), incidencia, diagnóstico, complicaciones, así como aspectos de biología molecular y genotipo, así como de consejo genético.

CASO REPORTE.

Paciente masculino de 36 años de edad, residente del Estado de México. Ocupación Policía. Fumador ocasional , deportista y con antecedentes de migraña clásica. Conocido en el Instituto Nacional de Cardiología en el mes de Febrero del año 2001 ; con un padecimiento que inició 20 días previos a su ingreso y en forma súbita con dolor precordial opresivo en reposo sugestivo de isquemia miocárdica y acompañado de síntomas neurovegetativos e irradiación a cuello, seguido de pérdida del estado de alerta. Recibió atención médica posterior donde se encontró déficit motor y sensorial fascio-corporal derecho, así como la presencia de necrosis anterior extensa en el electrocardiograma. Se diagnostico infarto del miocardio anterior extenso así como evento vascular cerebral del tipo infarto hemorrágico opercular izquierdo corroborado por estudio Tomográfico.

Al ingreso al Instituto el enfermo presentaba signos y sintomas de Insuficiencia Cardíaca (clase funcional III NYHA) , y con menor déficit motor fascio-corporal derecho. La exploración física revelaba plétora yugular grado 2, ruidos cardiacos ritmicos con la presencia de un cuarto ruido constante, ápex desplazado hacia la izquierda, y no se auscultaban soplos en región precordial. Pulsos periféricos de amplitud disminuída, palpables simétricos. La Radiografía de Tórax mostró cardiomegalia grado II, y la presencia de hipertensión venocapilar pulmonar bilateral.

El electrocardiograma de ingreso demostró necrosis en la cara anterior y lateral, así como la presencia de un bloqueo bifascicular (bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de his) y datos sugestivos de Hipertrofia ventricular izquierda (índice de Lewis + 40mm, Romhilt score mas de 4 puntos) y onda P bimodal, sugestiva de defectos de conducción intra-auricular.

El primer ecocardiograma transtorácico reportado (8 02 01) demostró dilatación del ventrículo izquierdo con un DDVI (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo) 62mm, AI (aurícula izquierda) tamaño normal 35mm, y septum interventricular SIV de 9mm, rango normal, con una fracción de expulsión disminuída (FE) del 30%. Así como alteraciones en la movilidad segmentaria con acinesia apical e hipocinesia septal y anterolateral con imagen sugestiva de trombo laminar apical.

Fue llevado a cateterismo cardíaco el cual reportó arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas; en la ventriculografía con acinesia anteroapical y elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (D2VI 48mmHg), sin gradiente de presión intraventricular ni la presencia de puente muscular. Un estudio de perfusión miocárdica con reto farmacológico demostró infarto no transmural del ápex, de las paredes anterior y septal sin isquemia en el tejido residual, así como dilatación de la cavidad ventricular y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI menor 40%).

Se solicitó interconsulta al servicio de Hematología, quién hasta el momento no ha demostrado un síndrome de hipercoagulabilidad; los resultados de los inhibidores naturales (proteína C, proteína S libre y total, antitrombina III, plasminógeno y resistencia a la proteína C activada) son normales. Asimismo se interconsultó al servicio de Reumatología del Hospital, el cual no apoyó el diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune asociada (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipina, proteína C reactiva negativa).

El enfermo reingresó al Instituto en el mes de Septiembre del 2001, en clase funcional II NYHA, referido por la presencia de episodios de bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado tipo 2:1 sintomático por lo que se consideró por el servicio de arritmias del Hospital que era candidato para ingresar al protocolo de estimulación biventricular para la colocación de un marcapaso tricameral para resincronización ventricular. Lo cual fue realizado sin complicaciones.

Un estudio de registro electrocardiográfico continuo ambulatorio (HOLTER) demostró ritmo de marcapaso con adecuada sensado y captura sin episodios de taquicardia ventricular. El Ecocardiograma transtorácico posterior a la colocación de marcapaso demostró una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 59%, dilatado con hipertrofia concéntrica de sus paredes, septum interventricular de 14mm y sin alteraciones de la movilidad segmentaria.

Actualmente el paciente se encuentra en buenas condiciones generales en tratamiento médico para la Insuficiencia Cardíaca y en clase funcional I de la NYHA. La historia familiar demostró a la abuela materna fallecida por cardiopatía no especificada; madre portadora de Miocardiopatía Hipertrófica; Tío materno falleció por muerte súbita a los 53^a, así como 1 hermano del enfermo falleció por Infarto agudo del miocardio a los 26 años, portador de MCH.

Un hermano de 34 años portador de MCH asintomático, y otro hermano de 31 años con MCH y síncope; 2 hermanos más de 43 y 36 años aparentemente sanos. Se han estudiado 8 de los 17 nietos, de los cuales 3 están afectados con MCH. Actualmente continúa el estudio clínico y ecocardiográfico familiar, y están por realizarse los estudios genéticos: DNA, RNA, complejo mayor de histocompatibilidad, para identificar si es posible la ó las mutaciones responsables en ésta familia.

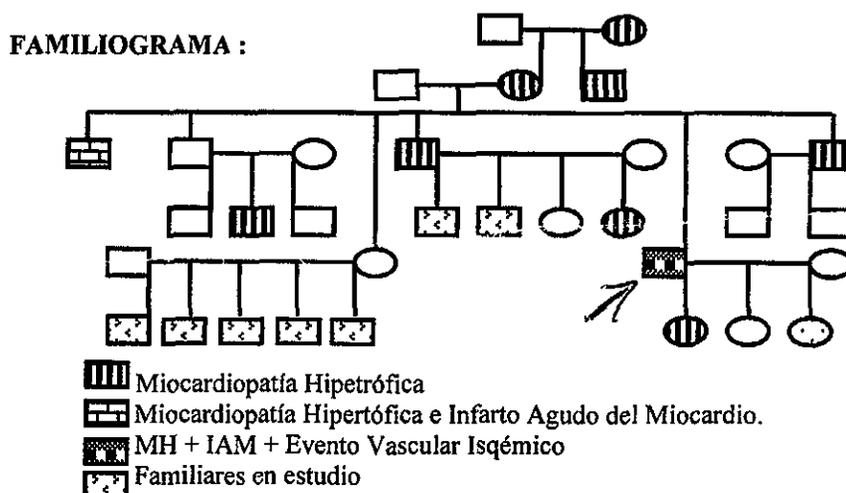


Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La Miocardiopatía Hipertrófica Familiar (MCHF) es una enfermedad cuya principal anomalía patofisiológica es la disfunción diastólica, y su fenotipo dominante es la hipertrofia ventricular sin causa aparente

La heterogeneidad estructural en la MCH es considerable, sin existir un patrón "típico". Aunque gran parte de los pacientes muestran una distribución difusa de la hipertrofia, casi un tercio presenta un engrosamiento leve localizado a un segmento. La distribución del engrosamiento no parece tener relación con el pronóstico de la enfermedad. Existen otros marcadores que no se consideran obligatorios para el diagnóstico como un ventrículo izquierdo hipercontráctil y una obstrucción dinámica subáortica producida por el movimiento anterior sistólico de la válvula Mitral y el contacto con el septum; responsable del soplo sistólico de baja tonalidad que se ha reportado..

Esto ha dado lugar a una clasificación hemodinámica de la MCH en obstructiva y no obstructiva (en ésta última se encuentran los casos con FEVI supranormal ó deprimida en casos terminales); recordando que solo un 25% de las miocardiopatías hipertróficas presentan un gradiente entre la cámara del ventrículo izquierdo y el tracto de salida del mismo(4,7)

En adultos la causa de la enfermedad siempre es genética ; sin embargo en 30% de los pacientes afectados clínicamente no se ha identificado alguna mutaciónSe reconoce como una enfermedad heterogénea de la sarcómera en la cual se han descrito más de 150 mutaciones en 10 diferentes proteínas de la misma, y donde la frecuencia varía según la población estudiada. (6,7).

Tabla 2.- Genes y Frecuencia (%) en la Miocardiopatía Hipertrófica

GEN	CROMOSOMA	%	MUTACIONES
BetaMHC	14q1	35-50	Más de 50
MYBP-C	11q11	15-20	Más de 15
Troponina T	1q3	15-20	Más de 20
Tropomiosina	15q2	- 5	3
Troponina I	19q3	- 1	3
MLC-1	3p	- 1	2
MLC-2	12q	- 1	2
Actina cardíaca	15q11	¿	2
Titina	2q31	¿	¿
No conocida	7q3	¿	¿

Roberts y cols. Circulation 2001; 104(17): 2113-16

Los estudios de genotipo tiene una importante implicación clínica ya que algunas mutaciones conllevan un mejor pronóstico, mientras que otras al interactuar posiblemente con factores de crecimiento, tiene mayor penetrancia con la consiguiente aparición temprana de las manifestaciones clínicas y peor pronóstico, lo que podría explicar en algunos casos la historia familiar "maligna" (4).

Tabla 3.- Mutaciones y pronóstico en Miocardiopatía Hipertrófica.

PRONOSTICO

GEN	Bueno	Intermedio	Malo
BetaMHC	Gly256Glu	Arg249Gln	Arg403Gln
	Leu908Val	Glu930Lys	Arg719Trp
	Val606Met	Val606Met	Arg453Cys
	Phe513Cys		Arg723Gly
	Asn232Ser		
Troponina T	Ser179Phe	Phe110Ile	Arg92Gln
			Arg92Trp
			Lle79Asn
			DeltaGlu160
			Ser179Phe (homocigoto)
MYBP-C	Todos #	SASint20	
Alfa-Tropomiosina	Asp175Asn		
MLC			Datos Insuficientes

Todos excepto los ya enlistados

Roberts y cols. Circulation 2001; 104(17): 2113-16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No todos los pacientes que presentan un defecto genético expresan las características clínicas, ecocardiográficas ó electrocardiográficas de la MCHF, y no es raro que pacientes menores de 13 años en los que se ha detectado una mutación no presenten hipertrofia ventricular, por lo que se limita la utilidad del ecocardiograma en pacientes antes de la adolescencia, ya que se ha visto que el remodelamiento ventricular con la aparición espontánea de hipertrofia típicamente ocurre en etapa de crecimiento acelerado durante la adolescencia, y la expresión morfológica se completa en la etapa de madurez física (17-18 años de edad) (7)

Existen nuevos criterios diagnósticos para la MCHF y están basados en estudios de genotipo-fenotipo que muestran una expresión incompleta de la enfermedad sin hipertrofia, más comunmente debido a mutaciones en el gen miosina unida a proteína C ó Troponina T. De hecho en varios estudios se ha demostrado que la penetrancia del gen de miosina unida a proteína C está relacionada con la edad, con la presentación tardía de la hipertrofia ventricular en la edad madura ó inclusive después; por lo que no es posible descartar la presencia de la enfermedad ante un estudio ecocardiográfico normal, siendo necesario la realización de ecocardiogramas seriados en la población estudiada (cada 5 años).(8)

Paradójicamente como en el presente caso, existe un subgrupo de pacientes portadores de MCHF (5-10%), que evolucionan a una etapa final caracterizado por adelgazamiento de la pared ventricular, dilatación y disfunción sistólica, semejando una cardiomiopatía dilatada. (7)

Sin embargo otro grupo de enfermos pueden incluso presentar regresión sutil de la hipertrofia ventricular con la edad, por lo que se ha mencionado que el fenotipo de la MCH además de ser heterogéneo sufre cambios DINAMICOS durante la vida del paciente (7).

La Miocardiopatía Hipertrófica puede ocurrir en personas ancianas (arriba de los 75 años) en casi 25% de la población estudiada ; se ha relacionado con la presencia de hipertensión y/o cambios en relación con la edad; sin embargo cierto porcentaje de casos podría estar determinados genéticamente con la presencia de mutaciones como la de la miosina unida a proteína C y de la Troponina T que tiene una penetrancia “retrasada” y en consecuencia manifestación tardía de los síntomas(4,7)

En el abordaje diagnóstico inicial es esencial una detallada y acuciosa historia familiar; en el caso de que la MCH sea una posibilidad diagnóstica ó como en el presente caso donde varios miembros de la familia presentaron cardiopatía a edad temprana y antecedente de muerte súbita; se sugiere un estudio familiar con historia clínica y exámen físico de los familiares en primer grado, además de estudio con Electrocardiograma (ECG) y Ecocardiograma (ECO) (4). El ecocardiograma bidimensional puede diferenciar cuatro tipos de hipertrofia ventricular dependiendo de la extensión y localización:

TIPO I: hipertrofia afecta el septum anterior

TIPO II: Se afecta todo el septum: anterior y posterior

TIPO III: Se afecta todo el septum mas la pared anterolateral del ventrículo izquierdo.

TIPO IV: Las posiciones anteriores más septum posterior, apical y pared libre del VI y ventrículo derecho

El involucro de un segmento se observa en el 28% de los casos, 38% 2 segmentos afectados y en el 34% 3 segmentos ó mas; la zona más comunmente afectada es el septum anterior (96%) (9) Existen otras características ecocardiográficas como el movimiento sistólico anterior de la válvula Mitral ó el cierre prematuro de la válvula aórtica que se observan solo en casos que exista obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Se ha reportado afección del aparato subvalvular Mitral, tanto en las formas obstructivas como no obstructivas; cuerdas tendinosas anómalas, valvas de mayor longitud. También se han encontrado alteraciones en el flujo venoso pulmonar(5)

El electrocardiograma (ECG) es anormal en el 75 al 95% de los casos y demuestra un amplia variedad de patrones. Los ECG normales son mas frecuentes en los familiares de primer grado que son estudiados ó cuando presentan una hipertrofia ligera y localizada. No obstante el ECG tiene valor diagnóstico en casos de sospecha de MCH en los familiares sin demostrar aun hipertrofia ventricular por ecocardiografía. (6). El monitoreo Holter se debe realizar siempre en éstos pacientes ya que nos permite evaluar uno de los marcadores más sensibles para un riesgo elevado de muerte súbita; la taquicardia ventricular no sostenida (20% de adultos pueden presentarla) . Se han reportado anomalías en el intervalo QT, QTc así como la dispersión del QT en pacientes con MCHF, donde individuos afectados genéticamente sin demostrar hipertrofia ventricular lo presentan, y no solo se ha relacionado con la hipertrofia(cuando la presentan) sino también con la mutación responsable. La presencia de un QT prolongado con aumento de la dispersión regional se asocia con la aparición de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita.

Se ha reportado asociación de familias con MCH y el Síndrome de Wolf Parkinson White; el locus se mapeó en el cromosoma 7q3 pero el gen no se ha identificado. (9,10)

En relación a los criterios diagnósticos para la MCHF se han hecho estudios comparando el valor diagnóstico del ECG y ECO; así como utilizando diferentes criterios ecocardiográficos para determinar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, tomando el "status" genético como criterio de referencia (11,12).

En un estudio francés del Dr Charron Philippe (Circulation 1997; 96(1): 214-19) , se estudiaron 10 familias portadores de MCHF y 9 mutaciones identificadas en 3 genes, donde se analizaron el ECG y ECO de 155 adultos; 77 afectados y 78 no afectados . El criterio ecocardiográfico mayor para el diagnóstico fue un grosor máximo de la pared ventricular izquierda mayor a 13mm; y los criterios mayores ECGs fueron ondas Q anormales, hipertrofia ventricular izquierda y cambios en el segmento ST-T. La sensibilidad y especificidad de los criterios mayores fueron 61% y 97% respectivamente para el Electrocardiograma , y el 62% y 100% respectivamente para el Ecocardiograma . Sólo la sensibilidad en general estuvo en relación con la edad (50% en menores de 30a y 94% en mayores de 50a) y el sexo (83% en hombres vs 57% en mujeres). Por lo tanto el valor predictivo negativo fue muy bueno 95% en mayores de 30 a de edad.

Es interesante señalar que en portadores asintomáticos sin anomalías ECG ó ECO, representaron el 17% de los adultos genéticamente afectados. Por lo que se concluyó que el ECG y ECO tienen similar valor diagnóstico para la MCHF en adultos, con una excelente especificidad pero baja sensibilidad. (12)

En otro estudio reportado del Dr Charron Philippe (Circulation 1997; 96 (8s): 462) fueron analizados diferentes criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la MCHF por la baja sensibilidad reportada previamente; se estudiaron 40 adultos jóvenes de 4 familias con mutaciones conocidas; 20 afectados y 20 no afectados. Se analizaron 4 criterios ECO, 1) máximo grosor de la pared ventricular mayor a 13mm; 2) máximo grosor de la pared ventricular mayor ó igual a 12.5mm en hombres y mayor ó igual a 11.5 mm en mujeres; 3) masa ventricular izquierda (fórmula Devereux's) mayor de 147 g/m² en hombres y 112g/m² en mujeres; 4) Índice Spirito-Marón (suma del grosor ventricular de 4 segmentos desde 2 ejes diferentes) mayor ó igual a 44mm en hombres y mayor ó igual a 40mm en mujeres. Al analizar la sensibilidad y especificidad de los 4 criterios se concluyó que la mejor sensibilidad se logró con el índice Spirito-Marón (60% y 100% respectivamente), comparado con el criterio tradicional de máximo grosor ventricular (50% y 100% respectivamente. (11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La manifestación predominante de la enfermedad en el caso problema fué la presencia de Insuficiencia Cardíaca asociada a cardiopatía isquémica; y los síntomas principales reportados en la familia fueron síncope, muerte súbita e infarto al miocardio a edad temprana.

Al describir el curso clínico de la enfermedad sería más apropiado en términos de subgrupos específicos más que una visión en general, como 1) alto riesgo para muerte súbita, 2) predomina la disfunción diastólica, 3) fibrilación auricular (arritmia más frecuente, 25% de los casos) y sus consecuencias, incluyendo evento vascular cerebral, 4) predomina isquemia y 5) obstrucción al tracto de salida del VI predominante(5,7)

A pesar de que una gran proporción de los pacientes se mantiene asintomáticos ó solo con manifestaciones paroxísticas, la manifestación clínica más frecuente es la disnea de esfuerzo seguido del dolor torácico; síntomas que pueden ser secundarios a isquemia miocárdica, disfunción diastólica ó Insuficiencia cardíaca, pero desafortunadamente y con frecuencia el primer síntoma es la muerte súbita. El dolor torácico es el síntoma predominante en la forma obstructiva de la MCH, con ó sin síncope ó presíncope. La severidad de los síntomas varía día tras día, siendo más evidente en las formas obstructivas, donde está sujeto a cambios en la precarga, postcarga y contractilidad. (3,4,7)

Los presentaciones como Insuficiencia Cardíaca congestiva (clase funcional III y IV de la NYHA) es poco frecuente en enfermos con MCH y ritmo sinusal; se ha asociado a la presentación de fibrilación auricular y disfunción diastólica, en donde la alteración en la relajación ventricular, mayor rigidez y alteración en la función sistólica de la aurícula izquierda impiden un adecuado llenado ventricular, lo que conlleva a un incremento en la presión telediastólica del VI y presión auricular izquierda con la reducción del volumen latido y gasto cardíaco. Por éste mecanismo se explica la congestión pulmonar con disminución en la capacidad de ejercicio. Su frecuencia varía según el estudio consultado 5 al 20%.

Sin embargo la presencia de Insuficiencia Cardíaca puede precipitarse al conjuntarse 2 mecanismos: disfunción diastólica e isquemia miocárdica (como posiblemente ocurrió en el presente caso), arritmias u obstrucción a nivel del tracto de salida del VI severa.(7)

El dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica (con arterias coronarias angiográficamente normales) sea típico ó no para angina es un sintoma común asociado a la disnea de esfuerzo. Se han descrito arterias coronarias intramurales anormales con engrosamiento de sus paredes e incremento en depósitos de colágena en la capa íntima y media, simulando una enfermedad de pequeños vasos. Estas alteraciones estructurales de la microvasculatura y la desproporción entre la masa miocárdica y la circulación coronaria son los responsables de las anomalías en la reserva vasodilatadora coronaria y en consecuencia de los episodios de isquemia miocárdica con necrosis de miocitos y cicatrización miocárdica (anomalías en los estudios de perfusión miocárdica). Esta cicatrización ha servido como evidencia clínica de que la isquemia ocurre frecuentemente dentro de la historia natural de la MCH y puede servir de sustrato para la muerte prematura por Insuficiencia Cardíaca.

Es importante mencionar que el proceso cardiomiopático de la MCH no se limita a las zonas hipertroficadas , y que las regiones no involucradas también contribuyen a la isquemia y a la disfunción diastólica (3,7).

Resumiendo los mecanismos que contribuyen a la isquemia miocárdica son 2: 1) incremento en el consumo miocárdico de oxígeno (hipertrofia, disfunción diastólica, cardiomiocitos no alineados, obstrucción al tracto de salida del VI, arritmias); 2) reducción en la perfusión miocárdica (enfermedad de pequeños vasos, respuesta vascular anormal, puente muscular, incremento en la resistencia vascular coronaria) (1,3)

Las alteraciones en la arquitectura celular, cicatrización miocárdica y depósito de colágena intersticial; sirve como sustrato arritmogénico que predispone arritmias potencialmente malignas (taquicardia y fibrilación ventricular), el cual parece el mecanismo predominante de muerte súbita en éstos pacientes, sea en forma primaria ó en asociación con “disparadores” intrínsecos como la isquemia miocárdica, hipotensión arterial, taquicardia supraventricular ó variables ambientales (ejercicio físico intenso)

Diversas observaciones han registrado distintos mecanismos para la generación de fibrilación ventricular (muerte súbita), donde se mencionan a la Fibrilación auricular paroxística (FAP), taquicardia sinusal con respuesta vascular anormal y/o isquemia miocárdica, taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS), vía accesoria y bloqueo AV.

En cuanto la frecuencia de arritmias supraventriculares en la MCH, sabemos que son comunes en pacientes de edad avanzada y secundarias a fibrosis y crecimiento auricular izquierdo. La taquicardia supraventricular y FAP pueden ser registradas por estudio HOLTER hasta en un 30% en adultos, 5 a 10% en jóvenes. Se sugiere tratamiento solo en los casos sintomáticos ó sostenidos (amiodarona)(3).

LA MUERTE SUBITA (MS) es la principal forma de muerte en pacientes con MCH, y la complicación mas devastadora e impredecible, que eleva la mortalidad hasta 5% anual en pacientes de alto riesgo. Ya se han mencionado previamente algunos mecanismos de muerte súbita.

En base a la valoración de riesgo se menciona que en todos los pacientes (posible excepción mayores de 60 años) se debe de realizar estratificación de riesgo no invasivo mediante la historia clínica, exámen físico, ECO bidimensional monitoreo Holter de 24 ó 48 hrs y prueba de esfuerzo máxima independientemente de su estado sintomático ó severidad morfológica. (1,3,7,13).

Es mas frecuente en niños y adultos jóvenes, no obstante el riesgo se amplía a la vida adulta; ocurre mas frecuentemente durante el ejercicio leve ó actividades sedentarias, pero se ha relacionado con el ejercicio físico vigoroso. La población de pacientes con MCH con un riesgo incrementado para MS abarca entre un 10 al 20% de los casos.

Los marcadores clínicos reconocidos asociados a un riesgo alto de MS son: 1) paro cardíaco previo ó taquicardia ventricular sostenida espontánea, 2) historia familiar de muerte súbita prematura asociada a MCH(familiar cercano ó múltiples); 3) síncope y en algunos casos pre-síncope, particularmente asociado a esfuerzo ó recurrente; ó en pacientes jóvenes relacionado con arritmias y sin mecanismo neurocardiogénico; 4) taquicardia ventricular no sostenida episodios múltiples y repetitivos ó prolongados en estudio Holter; 5) respuesta hipotensora al ejercicio, particularmente en pacientes menores de 50 años; 6) hipertrofia ventricular extrema con un grosor máximo mayor ó igual que 30mm, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes (7)

En un estudio reportado se evaluaron 480 pacientes que presentaban MCH y fueron analizados para identificar la relación de hipertrofia ventricular masiva y muerte súbita; se evaluaron durante un período de 6.5 años en promedio, con edades que oscilaron entre 1 y 89 años; 65 de los 480 pacientes murieron(14%), 23 muerte súbita, 15 de Insuficiencia Cardíaca y 27 de causas no cardiovasculares ó accidente vascular cerebral. El riesgo acumulado en 20 años después de la evaluación inicial era cercano a 0 para grosores menores de 19mm, y casi 40% para 30mm ó más(5).

Los datos acerca de la relación de muerte súbita y gradiente intraventricular son limitados (especialmente mayores de 100mmHg) y por ahora no se añade como factor de riesgo para MS. En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo se ha propuesto que los defectos genéticos responsables de MCHF podrían representar un factor determinante y marcador para estratificación de riesgo para MS.

Por ejemplo algunas mutaciones de la cadena pesada beta de la miosina (Arg403Gln y Arg719Gln) y algunas mutaciones de la Troponina T pueden estar asociadas a una mayor frecuencia de muerte prematura comparada con otras mutaciones como miosina unida a Proteína C (InsG791) ó alfa-tropomiosina (Asp175Asn); esto hay que tomarlo con cautela y no parece por ahora una estrategia clínica que modifique el tratamiento de la enfermedad y debido a la falta de pruebas clínicas, solo se realiza en centros de investigación(7, 13,14)

Por ahora no se recomienda evitar alguna actividad ó empleo en pacientes de cualquier edad que son genotipo-positivo pero fenotipo-negativo. El papel del estudio electrofisiológico con estimulación ventricular programada y la inducción de arritmias malignas (taquicardia ventricular) pudiera estar asociada a MS en un futuro, sin embargo estos estudios resultan en un bajo valor predictivo positivo y no se justifica su realización. El electrocardiograma de señales promediadas y estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca son anormales en pacientes con MCH pero no están asociados con un riesgo incrementado. (7)

Datos aún no publicados reportan que en centros hospitalarios de referencia reportan que hasta en un 25% de los pacientes que presentan MCH tienen historia familiar de muerte súbita prematura (como el presente caso) y aunque es un marcador poco sensible como la presencia de síncope, su combinación incrementa el valor predictivo positivo para MS (riesgo relativo 5.3). (3)

La alteración en la respuesta vascular asociada a MS, ha sido estudiada por el Dr Lim y colaboradores (Cardiology in Review 2002; 10(1): 15-23); y menciona que hasta 1/3 de los pacientes con MCH presentan una respuesta presora anormal durante la prueba de esfuerzo, sea hipotensión ó falta de incremento (mayor de 25mmHg por encima de la basal).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El mecanismo propuesto es una vasodilatación arterial inapropiada en los músculos no ejercitados; siendo el factor causal la activación de baroreceptores del ventrículo izquierdo por el estrés parietal ó isquemia, aunque también se ha propuesto como mecanismo sinergista ó alternativo un incremento en la liberación del péptido natriurético cerebral. No obstante tiene un bajo valor predictivo positivo (15%), por lo que su mayor valor es como predictivo negativo (97% a 3 años) en especial en pacientes jóvenes. (menor de 40 años). (15)

Se ha propuesto que la “inestabilidad vascular” puede actuar como disparador para MS en pacientes con sustrato arritmogénico , y que además puede causar hipotensión durante actividades ordinarias ó incluso en reposo, siendo una causa de síncope en MCH; se requieren evaluar los mecanismos de atenuación ó reversión de ésta alteración vascular con el fin de lograr nuevas intervenciones terapéuticas relacionadas con MS y síncope en éstos enfermos. (3, 15).

Existe poca evidencia de que el tratamiento profiláctico con betabloqueadores, verapamil y agentes anti-arrítmicos (amiodarona) reduzca el riesgo de MS en pacientes con MCH asintomáticos, considerados ó no como de alto riesgo., por lo que no se justifica su utilización. En el momento actual el uso del cardioverter es el tratamiento más efectivo para los pacientes MCH considerados de alto riesgo y que podría modificar la historia natural de la enfermedad. La indicación como profilaxis primaria es en pacientes con paro cardíaco previo ó taquicardia ventricular sostenida espontánea ó arritmias ventriculares sintomáticas Se ha discutido si la presencia de un solo factor de riesgo justificaría la prevención primaria con colocación de un cardioverter (desfibrilador automático), considerando que los factores de riesgo mencionados tienen una baja sensibilidad (26 a 82%) y valor predictivo positivo (10-28%); se ha propuesto un algoritmo de manejo basado en identificar individuos sin factores de riesgo y sin evidencia de isquemia, basándose en el alto valor predictivo negativo (85-98%) en pacientes sin factores de riesgo.(3,5,7).

Los pacientes con 2 factores de riesgo ó mas presentan una mortalidad anual por MS de 3%, y se les debe ofrecer la prevención primaria con cardioverter y/o amiodarona. Los pacientes con 1 solo factor de riesgo tiene una mortalidad anual por MS de 1%, por lo que en éstos casos el manejo debe basarse tomando en cuenta la edad, genotipo, intensidad del factor de riesgo y el nivel de riesgo comentado con la familia

Se menciona que en aproximadamente 30% de los pacientes en los que se estratifica el riesgo para MS, se identifica un factor desencadenante, usualmente susceptible de tratamiento :

- 1) Fibrilación auricular paroxística – Amiodarona +/- anticoagulante.
- 2) Enfermedad del sistema de conducción – marcapaso definitivo .
- 3) Vía accesoria – Ablación
- 4) Isquemia miocárdica – verapamil

Además se sugieren cambios en el estilo de vida en aquellos pacientes con riesgo para MS evitar ejercicio extenuante ó deportes competitivos, ya que el 60% de los casos de MS suceden durante ó inmediatamente después de ejercicio leve a moderado (3,5,7).

Por último se hablará de los mecanismos moleculares propuestos en relación a mutación y presencia de hipertrofia ventricular y alteración en la función de la sarcómera. Más de 120 diferentes mutaciones se han reportado en los siguientes 8 genes que codifican proteínas específicas de la sarcómera : TNNT2 (Troponina T) ; MYL3 (cadena ligera esencial de la miosina ventricular) ; MYH7 (cadena pesada beta de la miosina) ; MYBPC3 (miosina cardíaca unida a Proteína C) ; MYL2 (cadena ligera reguladora de la miosina ventricular), TPM1 (alfa tropomiosina) ; ACTC (actina cardíaca alfa); y TNN13 (Troponina I)(14)

Mas aún se ha identificado una enfermedad en el cromosoma 7 relacionada con la MCHF pero el gen no ha sido identificado; y otra alteración genética en el cromosoma 2q31, gen llamado Titina.

74

Tres de los genes que producen mutación son los que predominan en el padecimiento y son: cadena pesada beta de la miosina, Troponina T cardíaca y miosina unida a la proteína C; los otros genes constituyen la minoría de los casos.

Recientemente se ha identificado una mutación en el gen que codifica la subunidad reguladora gama-2 de la protein-kinasa activada mediante AMP y que se ha reportado que causa un Síndrome de Wolf parkinson White familiar asociado con alteraciones en el sistema de conducción e hipertrofia ventricular debido a una acumulación de glucógeno en los cardiomiocitos; no obstante es una enfermedad metabólica por almacenamiento (6,14,16).

Existe una gran heterogeneidad en el locus, así como en los alelos; y están por definirse otros genes reponsables ya que 2 estudios recientes han reportado que solo en 50 a 60% de los casos de MCHF se puede identificar el genotipo realizando análisis de mutación en éstos 8 genes responsables. Se ha propuesto una clasificación molecular de la MCHF partiendo del primer gen identificado, y así en forma sucesiva; por ejemplo el de la cadena pesada beta de la miosina fue el primero y se conoce como MCHF 1; y así en forma sucesiva(14).

Estudios en modelos animales y análisis in vitro han permitido identificar los posibles mecanismos fisiopatológicos asociados con la MCHF: 1) la mutación produce una proteína anómala que se incorpora en la sarcómera ("posion peptide effect"); esto altera la función de la misma y que produce: una alteración en la función miocárdica y en la estructura del cardiomiocito y la sarcómera (desorganización y desalineamiento). Algunas mutaciones inducen alteración funcional y apoyan la hipótesis de un estado funcional "hipocontráctil" que podría inducir la liberación de factores de crecimiento que estimulan la hipertrofia y la fibrosis; Otras mutaciones pueden inducir un estado de hiperfunción cardíaca y determinar un estado hipercontráctil que también induciría hipertrofia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro mecanismo fisiopatológico descrito se ha llamado "haploinsuficiencia"; donde el fenotipo dominante resulta de la ausencia de 1 alelo ó su producto final (proteína) lo que indica que la proteína formada única del alelo normal no es suficiente para mantener una función normal(2,6)

Hay que mencionar que el proceso que desencadena ésta hipertrofia compensadora debe involucrar la expresión de otros genes y la participación de factores externos como queda manifiesto en el hecho de que a pesar de que la proteína mutada en la MCHF tiene una expresión generalizada, la hipertrofia predomina en el ventrículo izquierdo , donde las presiones y volúmenes son mayores. (2,6,12)

La miosina es el motor molecular que transduce la energía producida a partir de la hidrólisis del ATP en movimiento y en consecuencia se produce acortamiento de la sarcómera y contracción muscular.la miosina cardíaca es una miosina convencional clase II que consiste de 2 cadenas pesadas (MyHCs) y 2 pares de cadenas ligeras (MLCs) las cuales son referidas como cadenas ligeras esenciales ó alkali (MLC-1), y reguladoras (ó fosforiladas) MLC-2

La miosina es una molécula asimétrica. Se han observado mutaciones específicas en la miosina que conllevan una disminución en la capacidad de hidrolizar ATP, así como una reducción por parte de la molécula de formar microfilamentos estables. Se reportan mutaciones tanto en la cadena pesada como en la cadena ligera (2,16)

El complejo de troponina y tropomiosina constituyen un "switch" sensibles a calcio que regulan la contracción de las fibras musculares cardíacas.La miosina y la cadena pesada beta de la miosina son parte del filamento grueso de la sarcómera, mientras que las troponinas y tropomiosina se localiza en el filamento delgado. Cada una de éstas proteínas está codificada por varias familias de genes y que manifiestan especificidad tisular (2)

En cuanto a la heterogeneidad genética de la MCHF y su influencia en el fenotipo se menciona que el fenotipo no solo depende de una mutación sino de otros genes “modificadores” y factores ambientales; como se ha visto en la MCH donde la incidencia de muerte súbita es mayor en hombres y deportes de contacto de alta competencia. Asimismo se ha descrito el alelo DD del gen de la enzima convertidora de angiotensina I que se asocia con una mayor hipertrofia e incremento en la incidencia de MS en éstos enfermos.(6,17)

Las correlaciones genotipo-fenotipo han sido realizados solamente en un número limitado de mutaciones en el gen beta de la cadena pesada de miosina, tienen una correlación elevada. En general mutaciones en la cadena pesada beta de la miosina se manifiestan a una edad mas temprana y se asocian con una hipertrofia mas extensa y mayor incidencia de muerte súbita que las mutaciones en la miosina unida a proteína C (MYBP-C) ó genes de alfa-tropomiosina.

En contraste las mutaciones en la Troponina T cardíaca se manifiestan como hipertrofia ligera y una alta incidencia de muerte súbita como también lo presentan algunas mutaciones específicas del gen de la cadena pesada beta de la miosina como Arg403Gln, Arg453Cys y Arg719Trp. La mutación Arg403Gln es la más frecuentemente reportada y se ha descrito en múltiples familias; y el análisis de las familias afectadas demostró que casi 50% de los individuos portadores mueren prematuramente, con un promedio de vida de 28 años. Estas mutaciones tiene una mayor penetrancia con aparición temprana de los síntomas e hipertrofia severa (2,6).

Existen otras mutaciones asociadas a una mayor esperanza de vida (40 años) asociada al mismo gen de la cadena pesada, como la descrita Glu930Lys y Arg249Gln. En contraste existen 3 mutaciones de éste gen asociadas a un mejor pronóstico y una esperanza de vida casi normal (Gly256Glu, Val606Met y Leu908Val), presentan una menor penetrancia , hipertrofia leve y aparición más tardía de la enfermedad. De manera global, el riesgo acumulado para muerte súbita de las mutaciones arriba mencionadas en la MCHF es menor al 5% a la edad de 50 años (6).

La mayoría de las mutaciones en la alfa-tropomiosina y miosina unida a proteína C se asocian a una baja penetrancia, hipertrofia leve y menor incidencia de muerte súbita; excepto en una mutación recientemente identificada de la alfa TM, es Val95Ala que presenta una alta incidencia de muerte súbita.

Se han propuesto varios mecanismos para la gran variabilidad del fenotipo de las mutaciones; como el grado de alteración funcional en la sarcómera por la mutación (que puede variar por la posición de la misma en la molécula y el tipo de proteína involucrada); factores ambientales y adquiridos (estilo de vida, factores de riesgo y ejercicio); y la presencia de genes “modificadores” y/o polimorfismos que pudieran modular la expresión fenotípica de la enfermedad. Un ejemplo de lo anterior sería el polimorfismo inserción/delección del gen de la enzima convertidora de angiotensina I.(2, 6,13,18).

Un estudio interesante del Dr Vincent G Michael de la Universidad de UTAH (heart 2001; 86(1):12-4) en relación al papel de las pruebas con DNA para el diagnóstico, manejo y “screening” en varias enfermedades donde se incluye la MCH. Después de analizar cuando una prueba de DNA es útil y cuando es posible utilizarlo como prueba de “búsqueda” llega a la conclusión que debido a que la MCH es altamente heterógena, que se han estudiado relativamente pocas familias con mayor o menor incidencia de MS, y que no existe evidencia clara que el tratamiento farmacológico altere el riesgo de muerte súbita ya que no hay parámetros claros que la pronostiquen,; no se puede aconsejar por ahora el análisis del DNA como prueba diagnóstica y debido a que la penetrancia variable puede ser afectada por factores no genéticos , los estudios de la sarcómera no aportarían más al tratamiento ya establecido ó pronóstico.(17)

Habrá que conocer todas las mutaciones y genes responsables, para evitar falsos negativos (30%), y valorar en que población sería útil y el costo-beneficio, por lo que por el momento sólo se realizan en centros de investigación (17).

Existe información contradictoria acerca del consejo genético en éstos casos; primero la dificultad tecnológica en realizar estudios de DNA, la gran variabilidad en la expresión genética (penetrancia variable, factores externos, ambientales, etc) y fenotípica lo complican aun más. Por un lado que hacer ante una mutación de alto riesgo en familiares de primer grado asintomáticos y con fenotipo negativo?, se menciona que no hay razón para prohibirles actividades de "riesgo". Además y debido a que solo el 50% de los descendientes de pacientes afectados heredaran el gen y sin la seguridad total que desarrollarían la enfermedad, no se sugiere la realización de pruebas genéticas en recién nacidos (13).

Es interesante mencionar que a partir de estudios en animales (hamsters) donde se presentaron ambas formas de miocardiopatía a raíz de una mutación en el gen delta-sarcoglicano que codifica para un complejo de glucoproteína asociada a distrofina (hamsters) que se ha cuestionado si la presencia de miocardiopatía hipertrófica y dilatada son enfermedades genéticas independientes ó si la dilatación es parte del espectro clínico de la MCHF, ya que se ha relacionado en humanos la mutación de un gen de la sarcómera (actina cardiaca) causante de miocardiopatía dilatada (2)

CONCLUSIONES:

1.- La MCHF es una enfermedad hereditaria de la sarcómera, que se transmite con un patrón autosómico-dominante y que afecta por igual hombres y mujeres.

2.- Solo el 50% de los descendientes de los familiares afectados estarían en riesgo de heredar el gen y desarrollar la enfermedad.

3.- Los descendientes de familiares no afectados no están en riesgo.

Existe información contradictoria acerca del consejo genético en éstos casos; primero la dificultad tecnológica en realizar estudios de DNA, la gran variabilidad en la expresión genética (penetrancia variable, factores externos, ambientales, etc) y fenotípica lo complican aun más. Por un lado que hacer ante una mutación de alto riesgo en familiares de primer grado asintomáticos y con fenotipo negativo?, se menciona que no hay razón para prohibirles actividades de "riesgo". Además y debido a que solo el 50% de los descendientes de pacientes afectados heredaran el gen y sin la seguridad total que desarrollarían la enfermedad, no se sugiere la realización de pruebas genéticas en recién nacidos (13).

Es interesante mencionar que a partir de estudios en animales (hamsters) donde se presentaron ambas formas de miocardiopatía a raíz de una mutación en el gen delta-sarcoglicano que codifica para un complejo de glucoproteína asociada a distrofina (hamsters) que se ha cuestionado si la presencia de miocardiopatía hipertrófica y dilatada son enfermedades genéticas independientes ó si la dilatación es parte del espectro clínico de la MCHF, ya que se ha relacionado en humanos la mutación de un gen de la sarcómera (actina cardiaca) causante de miocardiopatía dilatada (2)

CONCLUSIONES:

1.- La MCHF es una enfermedad hereditaria de la sarcómera, que se transmite con un patrón autosómico-dominante y que afecta por igual hombres y mujeres.

2.- Solo el 50% de los descendientes de los familiares afectados estarían en riesgo de heredar el gen y desarrollar la enfermedad.

3.- Los descendientes de familiares no afectados no están en riesgo.

4.- En cualquier familia con MCHF todos los miembros afectados tiene la misma mutación.

5.- El inicio de las manifestaciones clínicas usualmente se presenta hasta la adolescencia ó edad adulta temprana.

6.- Los hallazgos clínicos del fenotipo no predicen la muerte súbita; sin embargo ciertas mutaciones en distintos genes tienen una alta correlación entre la extensión de hipertrofia ventricular e incidencia de muerte súbita.

7.- Las mutaciones encontradas en el gen de la miosina unida a la proteína C se asocian con frecuencia a una aparición tardía de la enfermedad.

8.- El Ecocardiograma bidimensional es el principal método diagnóstico.

9.- El Electrocardiograma puede ser anormal en presencia de un ecocardiograma normal, especialmente en jóvenes.

10.- La MCH en el anciano puede ser familiar ó no , y estar relacionada con hipertensión arterial ó cambios por la edad.

BIBLIOGRAFIA:

- 1. Braunwald Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th edition 2001. Págs: 1759-70.**
- 2. Bonne G, Carrier L, Richard P et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. Circ Res. 1998;83(6):580-93.**
- 3. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. Heart. 2002;87(2):169-76.**
- 4. Wigle ED. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2001;86(6):709-14.**
- 5. Esquivel ML. Miocardiopatía hipertrófica en el año 2001 una enfermedad genética familiar. Revista costarricense de cardiología. 2001;13(3):1-12.**
- 6. Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. Circulation. 2001;104(17):2113-16.**
- 7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002;287(10):1308-20.**
- 8. Niimura H, Bachinsky LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for human cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. N Eng J Med. 1998;338:1248-57.**
- 9. Jouven X, Hagege A, Charron P et al. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2002;88(2):153-7.**
- 10. Jay D. Aspectos moleculares y genéticos en cardiopatías. Arch Inst Cardiol Mex. 1999;69:157-62.**

11. Charron P, Forissier JF, Dubourg O et al. Comparison of different echocardiographic diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in young genotyped adults. *Circulation*. 1997;96(8s) :462-7.
12. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1996;96(1):214-219.
13. Marteau T, Michie S. Genetic testing for familial hypertrophic cardiomyopathy in newborn infants. *BMJ*. 1995;311(6996):58-59.
14. Mogensen J, Andersen PS, Steffensen U et al. Development and application of linkage analysis in genetic diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2001;38(3):193-97.
15. Lim PO, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure response to exercise. *Cardiol Rev*. 2002;10(1):15-23.
16. Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(3):242-252.
17. Michael VG. Role of DNA testing for diagnosis, management, and screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and marfan syndrome. *Heart*. 2001;86(1):12-14.
18. Braunwald E, Seidman C, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(11):1312-1316.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

37