

11205

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT EN PACIENTES SANOS, Y EN
HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN
ARTERIAL SISTÉMICA Y CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA PRIMARIA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. FRANCISCO FERNÁNDEZ SALINAS

ASESOR: DRA. ELSA SILVA OROPEZA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2005

0350777



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.

M. Argüeso

Dr. Rubén Argüeso Sánchez

Director General

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTR. DE CARDIOLOGÍA

CLÍNICA Y ASISTENCIA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE ESPECIALIZACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Dr. Juan Carlos Nécochea Alva

Director de la División de Educación e Investigación

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Rodolfo Castaño Guerra

Dr. Rodolfo Castaño Guerra

Titular del curso de Cardiología Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Elsa Silva Oropeza

Dra. Elsa Silva Oropeza

Asesor

Médico Adscrito al servicio de Electrofisiología

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Francisca Fernández Salinas

FECHA: 21/10/09

FIRMA: *[Signature]*

AGRADECIMIENTOS

A Dios, sin Él todo esto, jamás hubiera siquiera soñado, con Él todo cobra sentido y dirección... y lo que viene...

...y por haber iluminado mi vida con la presencia y la incidencia de tantas personas.. explicarlo y terminar de agradecer a cada una sería imposible en el tiempo de una vida...

A mis padres, y con ellos a mi familia... el apoyo y el aliento recibido, en todos los sentidos, puede comprenderse solo a la luz de un amor infinito...

A mis maestros... el amor y el interés por compartir el conocimiento y aliviar el sufrimiento... gracias a ellos he aprendido que ambas cosas no pueden separarse... van implícitas...

A la Dra. Elsa Silva Oropeza... por la paciencia, el apoyo, la dirección... por lo que he aprendido de ella como médico, como cardiólogo, pero sobre todo, como ser humano...

A las personas que me han acompañado en este camino, su cariño y su apoyo, la motivación que recibo de ellos es imposible sea agradecida solo con palabras, va mucho mas allá de solo la amistad... este es mi humilde intento...
...a Normita, y a mis amigos, Iván (gracias chanchín), Angel, Omar, Dante, Gilberto, Vladimir, Lalo, Erick, Jorge, Varguitas, Roberto, Argelia, Dalia, Jair... y la lista continúa...

**DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT EN PACIENTES
SANOS, Y EN HIPERTROFIA VENTRICULAR
IZQUIERDA SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN
ARTERIAL SISTÉMICA Y CARDIOMIOPATÍA
HIPERTRÓFICA PRIMARIA.**

Para obtener la especialidad de Cardiología.

Investigadores Principales:

Dr. Francisco Fernández Salinas

Asesor: Dra. Elsa Silva Oropeza

Servicio de Electrofisiología

Hospital de Cardiología CMN SXXI

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------------|----|
| I.- Introducción..... | 7 |
| II.- Justificación..... | 17 |
| III.- Planteamiento del problema..... | 18 |
| IV.- Objetivos del estudio..... | 18 |
| V.- Hipótesis..... | 19 |
| VI.- Material y Métodos..... | 19 |
| VII.- Resultados..... | 29 |
| VIII.- Discusión..... | 34 |
| IX.- Conclusiones..... | 35 |
| X.- Bibliografía..... | 37 |
| XI.- Anexos..... | 41 |

Dispersión del intervalo QT en pacientes sanos, y en hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial sistémica y cardiomiopatía hipertrófica primaria.

Introducción: Estudios experimentales han sugerido que la dispersión del QT en el electrocardiograma de 12 derivaciones, refleja heterogeneidad de los tiempos de recuperación ventricular y su incremento se ha relacionado con una mayor incidencia de taquiarritmias y muerte súbita. Estudios clínicos han demostrado que esta variabilidad se encuentra incrementada en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda de distintas etiologías. No existen estudios que muestren la dispersión del intervalo QT (dQT) en la población mexicana sana, y en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (CMH) o sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

Objetivo: Identificar los grados de dQT en una muestra de pacientes sanos, y portadores de HVI secundaria a hipertensión arterial sistémica (HAS) y CMH en nuestro hospital, y determinar si hay diferencias de este parámetro entre los grupos de estudio.

Métodos: Se realizó un estudio comparativo y observacional. Se incluyeron pacientes atendidos en el Hospital de Cardiología del CMN SXXI, que cumplan criterios diagnósticos de hipertrofia ventricular secundaria a HAS, y para CMH de acuerdo a la OMS. Se establecieron 3 grupos: *grupo I.-* sanos; *grupo 2.-* pacientes con HVI secundaria a HAS; *grupo III.-* pacientes portadores de CMH. Se midió en ECG de superficie en las derivaciones precordiales y en dos de las extremidades, el intervalo QT medido (QTm) y QT corregido (QTc) de acuerdo a la fórmula de Bazett para cada paciente. Posteriormente se calculó la dQT para cada paciente de acuerdo a la fórmula de De Bruyne. Como objetivo primario se evaluó la ausencia o presencia de diferencias significativas en el grado de dQT entre los distintos grupos de estudio. Como objetivo secundario se registró la presencia o no de obstrucción al tracto de salida (TSVI) e hipertrofia ventricular masiva (>30 mm), la distribución de la hipertrofia, y las alteraciones registradas en el ECG.

Resultados: Se estudiaron 77 pacientes, 22 en el grupo I, 29 en el grupo II y 26 en el grupo III. La dQTm del grupo I fue 51.1 ± 20.6 , del grupo II de 91.6 ± 42.4 , y en el grupo III 115.1 ± 53.2 con $P < 0.001$. La dQTc del grupo I fue 73.5 ± 80.7 ms, en el grupo II de 94.8 ± 44.8 ms, y para el grupo III 124.8 ± 54.8 . La P entre los grupos I y II fue 0.23, entre el grupo III y los grupos I y II fue 0.01. Se encontraron 20 pacientes con hipertrofia septal asimétrica, 4 concéntrica, dos con hipertrofia apical; y 4 pacientes con hipertrofia masiva del VI en el grupo III. 9 pacientes presentaron gradiente del TSVI mayor de 30 mmHg con un valor de 45.8 ± 17.4 mmHg. El índice de Sokolow para el grupo I fue de 23.73 ± 4.36 mm, en el grupo II 25.0 ± 7.7 mm, y grupo III 37.6 ± 10.5 mm. Solo el valor de P entre los grupos I y III fue significativo con $P < 0.001$. Todos los pacientes tuvieron ritmo sinusal. Los valores del intervalo PR, duración del complejo QRS, y eje eléctrico ÅQRS no tuvieron variación significativa entre los tres grupos. Solo se encontraron 6 pacientes con BAV de primer grado, 3 en el grupo II (PR 139 ± 14.9 ms, y 3 en el III (PR 159 ± 11 ms).

Conclusiones: Los valores del intervalo QTm, QTc y de dQT se encuentran anormalmente prolongados en los pacientes con HVI. Los valores del intervalo QTm, QTc y dQT fueron significativamente mas prolongados en los pacientes con CMH.

I. INTRODUCCIÓN.

1) *Dispersión del QT en sujetos normales.*

La prolongación del intervalo QT puede reflejar un aumento uniforme en la duración del potencial de acción y una recuperación no uniforme de la excitabilidad miocárdica. Cuando se acompaña de un aumento marcado en la dispersión de la repolarización, la prolongación del potencial de acción, puede resultar en despolarizaciones tempranas favoreciendo la reentrada⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

En 1990 Day y colaboradores sugirieron utilizar la variabilidad inter-derivación en el electrocardiograma (EKG) de superficie (dispersión del QT) para valorar la heterogeneidad en la repolarización⁽⁶⁾.

Los estudios clínicos han mostrado, que en general no parece haber variaciones significativas en la dispersión del intervalo QT entre pacientes sanos después de ajustar para variables de edad, género, tabaquismo, índice de masa corporal y niveles de tensión arterial⁽⁷⁾.

2) *Dispersión aumentada del QT y riesgo cardiovascular.*

Se ha demostrado una correlación entre la dispersión del QT y una dispersión del 90% en la duración del potencial de acción monofásico. Esto apoya la hipótesis de que la dispersión del QT refleja variaciones regionales en los tiempos de recuperación ventricular y, por lo tanto, puede representar una herramienta atractiva para una estratificación no invasiva de riesgo de arritmias⁽⁶⁾.

En los estudios de Rotterdam y el estudio Danés, una dispersión del QT mayor o igual a 90 ms se asoció a un aumento de 1.5 veces el riesgo de mortalidad por cualquier causa y un riesgo 4 veces mayor de muerte cardíaca. La asociación en ambos casos fue mayor en pacientes con enfermedad cardíaca conocida⁽⁸⁾.

En el estudio Strong Heart, una dispersión del QT mayor de 58 ms se asoció a un incremento al doble en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y un riesgo 3.4 veces mayor de mortalidad cardiovascular. En el estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary

Prevention Study), donde se incluyeron a 6595 hombres adultos jóvenes con hiperlipidemia y sin antecedente de infarto del miocardio, un incremento de 10 ms en la dispersión del QT aumentó el riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria y de infarto del miocardio no fatal en 13% ⁽⁶⁾.

3) Hipertrofia ventricular en Hipertensión Arterial.

El riesgo cardiovascular independientemente de las cifras de tensión arterial en pacientes hipertensos, aumenta importantemente en aquellos con daño a corazón, riñones, cerebro o grandes arterias. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se relaciona causalmente a la hipertensión arterial sistémica (HAS) y representa daño a órgano-blanco. Los pacientes con HVI tienen un riesgo elevado de secuelas cardiovasculares incluyendo cardiopatía isquémica, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca y muerte súbita⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

La HVI solo se identifica por electrocardiografía en el 5 % al 10 % de los pacientes con HAS, mientras que puede detectarse en alrededor del 30% de pacientes adultos hipertensos no seleccionados mediante ecocardiografía y hasta en 90 % de los pacientes con hipertensión severa⁽⁸⁾, y se considera presente cuando se encuentra en el ecocardiograma (ECO) modo M en proyección para-esternal eje largo un grosor del septum interventricular mayor al límite superior normal de 11 mm en diástole⁽³³⁾.

Dispersión del intervalo QT en HAS.

Dado que la HVI predice mayor mortalidad, en parte debido a una mayor incidencia de muerte súbita, la arritmogénesis relacionada a una repolarización anormal puede ser un mecanismo de muerte súbita en pacientes hipertensos con HVI. Se ha visto que en estos pacientes, el grado de hipertrofia ventricular se encuentra relacionado en forma directamente proporcional con un intervalo QT prolongado y una mayor dispersión del QT. De tal manera, las alteraciones en el intervalo QT y la dispersión del QT pueden considerarse marcadores de riesgo para taquiarritmias ventriculares⁽¹¹⁾⁽⁶⁾.

4) Cardiomiopatía hipertrófica.

a) Epidemiología.

La prevalencia de CMH con expresión fenotípica se estima del 0.2% ó 1 de cada 500 adultos. Se ha reportado una prevalencia del 0.5% en pacientes enviados a ecocardiografía por cualquier causa ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Actualmente se considera a la CMH el desorden genético cardiovascular más común ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

La frecuencia tiende a ser similar en ambos sexos con un discreto predominio en hombres ⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. El inicio de las manifestaciones clínicas puede ocurrir a cualquier edad ⁽¹⁴⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

b) Etiología.

En la mayoría de pacientes pediátricos la CMH se asocia a malformaciones congénitas, desordenes metabólicos y enfermedades neuromusculares ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²⁵⁾.

En contraste la mayoría de pacientes adolescentes y adultos con CMH tienen enfermedad familiar ⁽²⁵⁾. El 50 - 60 % de los pacientes con CMH tienen un familiar portador de la enfermedad ⁽¹⁹⁾⁽²⁵⁾, y de éstos entre 50 - 60% tiene mutaciones en alguno de los 10 genes que codifican diferentes componentes de la sarcómera cardíaca y en uno de los genes que codifican la proteína muscular LIM ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Se han identificado más de 200 diferentes mutaciones en estos genes ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

c) Patología.

Patología macroscópica

La CMH se caracteriza macroscópicamente por HVI la cual puede ser asimétrica o simétrica ⁽³³⁾. De hecho ningún patrón de HVI puede considerarse como típico.

Aproximadamente el 30% de los pacientes se presentan con hipertrofia focal, siendo más frecuente la hipertrofia septal anterior. Se presentan también hipertrofia medio ventricular, invertida y apical ⁽³³⁾, siendo la última mas frecuente en oriente ⁽²¹⁾⁽³⁰⁾⁽³²⁾.

Se ha reportado una incidencia variable de hipertrofia simétrica dependiendo de la dimensión del grosor del septum ventricular/ grosor de pared libre empleada para definir la simetría y va desde 2 % hasta 42% ⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

El grado de hipertrofia es muy variable, en la mayoría de los casos el grosor de las paredes se reporta entre 20 y 30 mm⁽³³⁾.

Histopatología.

Los aspectos histopatológicos distintivos de la CMH son la hipertrofia y desarreglo de miocitos, junto con expansión del compartimiento de colágena intersticial⁽³³⁾⁽³⁶⁾.

Un desarreglo de más del 20% del miocardio corroborado en por lo menos 2 muestras es de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CMH⁽³³⁾.

d) Fisiopatología.

Los factores fisiopatológicos más relevantes son la disfunción diastólica del VI, obstrucción del tracto de salida del VI, reserva vasodilatadora coronaria alterada e isquemia miocárdica (enfermedad de pequeños vasos), así como arritmias supraventriculares y ventriculares⁽¹⁶⁾⁽²⁰⁾⁽³³⁾.

e) Alteraciones electrofisiológicas.

La CMH presenta alteraciones electrofisiológicas en el 80 % de los casos⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

Arritmias ventriculares y alteraciones de la repolarización.

Los estudios electrofisiológicos han sugerido que un trastorno de la conducción puede ser capaz de dispersar la activación ventricular y producir arritmias por reentrada⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾. La explicación puede ser la alteración en el patrón y velocidad de conducción del miocardio anormalmente grueso y con una disposición anatómica dispersa en sus fibras (desarreglo)⁽⁴⁰⁾⁽⁴³⁾. La inducción de taquicardia ventricular polimorfa en el estudio electrofisiológico, es mayor en pacientes con antecedente de paro cardíaco, síncope, y fibrilación auricular crónica o inducible⁽⁴⁴⁾.

Alteraciones de la duración y dispersión del intervalo QT.

Se han observado alteraciones en la duración del intervalo QT así como heterogeneidad espacial en la repolarización del miocardio ventricular en un alto porcentaje de pacientes con CMH⁽²⁾⁽⁵⁾. Las alteraciones en la duración y variabilidad del intervalo QT se han

relacionado con una mayor incidencia de taquiarritmias y muerte súbita en los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Bradicardia y trastornos de conducción.

La disfunción del nodo sinusal se ha observado en 40 % de los casos⁽³⁸⁾⁽⁴⁴⁾. Son frecuentes los bloqueos de rama y hemibloqueos del haz de His, demostrándose prolongación del intervalo H-V hasta en un 30 % de estos pacientes en estudios electrofisiológicos⁽³⁸⁾⁽⁴⁴⁾. A menudo la bradicardia sinusal o diversos grados de bloqueo A-V son causa de síncope en algunos pacientes con CMH⁽⁴⁵⁾.

Patrones de pre-excitación.

No todas las imágenes sugestivas de onda delta representan vías accesorias, sin embargo puede observarse un patrón verdadero de síndrome de WPW con expresión clínica⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾. Asimismo se presenta en un 12 % de los casos un nodo A-V hiperconductor, el cual es capaz de conducir a más de 200/min durante estimulación auricular. Esto puede precipitar fibrilación ventricular (FV) en casos de FA conducida por las vías A-V normales⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁶⁾.

Ritmo y conducción auricular.

Con sobreestimulación auricular o con extraestímulos se pueden inducir taquiarritmias auriculares sostenidas (FA ó taquicardia auricular) hasta en el 20 % de pacientes con CMH y se ha descrito una asociación entre tal inducibilidad y la aparición clínica de estas arritmias⁽³⁹⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁶⁾.

Repercusión clínica de las alteraciones electrofisiológicas.

Las alteraciones electrofisiológicas presentes en la CMH se manifiestan clínicamente por una mayor incidencia de arritmias. La FA, crónica o paroxística, se presenta en alrededor del 25% de los pacientes mayores con CMH con una incidencia del 2% por año.

Son frecuente los paroxismos de TVNS, y se ha observado relación con taquiarritmias por pre-excitación⁽³³⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾.

La presencia de dispersión anormal del intervalo QT se ha relacionado con una incidencia mayor de síncope y mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁴⁾.

Muerte súbita cardíaca.

La muerte súbita cardíaca se presenta en 1% por año o menos de los adultos con CMH, y en 2 a 4% en niños y adolescentes⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾. Entre los factores sugeridos como predictores útiles de MS las variables más reportadas incluyen: 1) un evento previo de paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida; 2) historia familiar de muerte súbita debida a CMH; 3) episodios de taquicardia ventricular no sostenida repetidos en el monitoreo Holter; 4) hipertrofia ventricular “masiva” (grosor parietal mayor de 30 mm); 5) respuesta hipotensora al ejercicio; y 6) síncope, particularmente recurrente o secundario a ejercicio en pacientes jóvenes o cuando se compruebe secundario a arritmias⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽³³⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾.

Los pacientes con múltiples factores de riesgo tienen una incidencia de MS de 3% por año o mas y pacientes asintomáticos con ninguno de estos factores tienen un riesgo bajo de MS cardíaca⁽⁵⁴⁾.

f) Diagnóstico.

Electrocardiografía.

El electrocardiograma (ECG) es anormal en la mayoría de los pacientes con CMH. El ritmo sinusal predomina pero se reporta FA en 25-30%⁽⁵⁶⁾⁽⁴⁹⁾ de los pacientes mayores. En el monitoreo ambulatorio se ha observado una incidencia del 46% de taquicardia supraventricular, aumento del automatismo ventricular en 43% y TVNS en 26% de los casos⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁵⁾.

El 70 a 80% de los casos presentan datos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el ECG de superficie. Otras alteraciones frecuentes son la presencia de ondas Q profundas y estrechas en derivaciones inferiores y/o laterales, las anomalías de la conducción intraventricular y anomalías de la repolarización⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾.

En la siguiente tabla se enumeran las alteraciones mas reportadas en el EKG de 12 derivaciones en los pacientes con CMH y su frecuencia relativa⁽⁷³⁾.

| Anormalidades electrocardiográficas en la cardiomiopatía hipertrófica. | |
|---|----------------------------|
| Anormalidad electrocardiográfica | Frecuencia relativa |
| Ondas R altas en derivaciones anterolaterales | Común |
| Voltaje total aumentado en el ECG de 12 derivaciones | Común |
| Cambios del segmento ST | Común |
| Ondas Q profundas en derivaciones anteriores e inferiores | Común |
| Inversión de la onda T en derivaciones medio-ventriculares | Común |
| Dispersión del QT aumentada | Común |
| Cambios en la morfología de la onda P | Común |
| Extrasístoles ventriculares | Común |
| Bloqueo de rama izquierda | Común |
| Bloqueo de rama derecha | Poco frecuente |
| Hemibloqueo anterior izquierdo | Poco frecuente |
| Desviación del eje a la izquierda | Poco frecuente |
| Alteraciones inespecíficas de la conducción intraventricular | Poco frecuente |
| Bloqueos del nodo aurículo-ventricular | Poco frecuente |
| Alternancia de la onda T | Raro |
| Ondas U negativas | Raro |
| PR corto | Raro |
| Onda delta en el complejo QRS | Raro |

Ecocardiografía.

La ecocardiografía bidimensional y Doppler son el estándar de oro para el diagnóstico de la CMH⁽²⁴⁾⁽³³⁾. La detección de un grosor de la pared del VI mayor de 15 mm en cualquier intervalo miocárdico en un adulto y sin otra patología demostrada, hace el diagnóstico de CMH⁽²⁵⁾⁽¹⁵⁾.

El grosor parietal máximo promedio del ventrículo izquierdo en estos pacientes es usualmente de 20 a 22 mm con 5 a 10% de los pacientes mostrando hipertrofia masiva (30 a 50 mm)⁽³³⁾.

Alrededor del 25% de los pacientes presentan obstrucción dinámica al tracto de salida debida al movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽²⁵⁾. La magnitud de la obstrucción es medida con doppler continuo y se considera significativa si es ≥ 30 mmHg⁽⁵⁹⁾.

Los índices de movilidad y función sistólica suelen ser normales o estar incrementados en reposo pero la función regional, particularmente en el septum interventricular (SIV), y el volumen latido durante el ejercicio, en ocasiones están deteriorados⁽²⁵⁾⁽⁵⁹⁾.

La disfunción diastólica es frecuente⁽²⁵⁾⁽³³⁾.

Otras pruebas diagnósticas.

Otras pruebas de imagen como resonancia magnética y tomografía computada son útiles para medir la severidad y distribución de la hipertrofia ventricular y proveer información en cuanto a la función ventricular sistólica y diastólica⁽²⁵⁾.

g) Tratamiento.

El tratamiento se dirige primariamente al alivio de los síntomas. La implementación de estrategias dirigidas a prevenir muerte súbita es una parte importante del manejo de estos pacientes^{(17)(33)(60) (61)}.

Tratamiento farmacológico.

Los agentes inotrópicos y cronotrópicos negativos pueden efectivamente disminuir el gradiente en el tracto de salida y mejoran el desequilibrio entre aporte y demanda. Los antagonistas beta-adrenérgicos son ideales⁽²⁵⁾⁽⁶²⁾.

En pacientes con intolerancia o mala respuesta a beta-bloqueadores se recomienda la utilización de calcio-antagonistas como verapamil y diltiazem⁽²⁵⁾⁽⁶³⁾, sin embargo por sus propiedades dilatadoras pueden aumentar el gradiente y deben usarse con precaución.

En la disfunción diastólica también se recomiendan agentes cronotrópicos negativos como beta-bloqueares y calcio-antagonistas no dihidropiridínicos.

En presencia de elevación en las presiones de llenado pueden añadirse diuréticos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueadores de receptores de angiotensina II, pueden ser de utilidad⁽⁶⁴⁾.

Fibrilación auricular.

La FA puede ocasionar deterioro súbito y a veces severo de los síntomas y se asocia a alto riesgo de tromboembolismo. La cardioversión a ritmo sinusal usualmente resulta en franca mejoría sintomática. De no lograrse, el control de la frecuencia ventricular con beta-bloqueadores o calcio-antagonistas es efectivo. Los pacientes con FA persistente, permanente o paroxística recurrente deben ser anticoagulados, particularmente si existe dilatación de la aurícula izquierda. La amiodarona es efectiva para prevenir FA y tromboembolismo en pacientes con CMH⁽⁶⁵⁾.

Desfibrilador implantable.

El uso de ICD como estrategia de prevención secundaria ha demostrado que hasta un 70 % a 80% de estos pacientes presentará una adecuada terapia con el ICD dentro de los primeros 10 años posterior al implante⁽⁶⁶⁾.

5) Fármacos antiarrítmicos que modifican QT.

Los fármacos que por su mecanismo de acción bloquean específicamente los canales celulares de potasio, reducen el flujo de potasio a través de la membrana de la célula miocárdica hacia el espacio extracelular, aumentando la fase de meseta del potencial de acción. Esto se manifiesta como prolongación del intervalo QT en el EKG de superficie e incrementa el periodo refractario de la célula miocárdica⁽⁶⁷⁾.

Algunos pacientes responden a dosis similares de estas drogas con prolongación así como dispersión excesiva del intervalo QT y el potencial de acción, lo cual puede disparar arritmias ventriculares malignas, particularmente, taquicardia ventricular polimórfica o taquicardia helicoidal (torsade de pointes)⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾.

Más aún, algunos medicamentos con indicaciones no cardíacas, como antibióticos o antihistamínicos, también actúan sobre estos canales de potasio y pueden ocasionar tales trastornos.

A continuación se enumeran algunos de los medicamentos relacionados con este fenómeno

Drogas que pueden inducir alteraciones en el segmento QT y Torsade de Pointes⁽⁶⁹⁾

Drogas comúnmente relacionadas

Disopiramida;

dofetilida;

ibutilida;

procainamida;

quinidina;

sotalol;

bepridilo.

Otras drogas (riesgo menor de 1% y relacionado a dosis).

Amiodarona;

tríóxido de arsénico;

cisaprida;

calcio-antagonistas.

Antibióticos: claritromicina, eritromicina,

pentamidina, sparfloxacina.

Antieméticos: domperidone, droperidol.

Antipsicóticos: clorpromazina, haloperidol,

mesoridazina, tioridazina, pimozide.

Metadona.

Algunos estudios, sin embargo, han demostrado que, el riesgo de arritmias malignas en pacientes que reciben estas drogas no esta directamente relacionado en todos los casos al grado de prolongación del QT, habiéndose identificado factores de riesgo que favorecen la incidencia del trastorno de estar presentes en estos pacientes⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁹⁾.

Factores de riesgo para Torsade de Pointes inducida por drogas⁽⁶⁹⁾

Sexo femenino

Hipokalemia;

Bradycardia;

cardioversión reciente de fibrilación auricular, especialmente con una droga que prolongue el QT;

insuficiencia cardiaca congestiva;

terapia con digoxina;

concentraciones plasmáticas altas de la droga;

infusión intravenosa rápida de un fármaco que prolongue el QT;

QT prolongado de base;

síndrome de QT largo subclínico;

polimorfismo de los canales iónicos;

hipomagnesemia severa.

II. JUSTIFICACIÓN.

Como ya se comentó, se ha sugerido que la dispersión del intervalo QT, refleja una heterogeneidad de los tiempos de recuperación del ventrículo izquierdo⁽¹⁾. Esta variabilidad se encuentra incrementada en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda secundaria a cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión y ejercicio entre otros⁽²⁾, reportándose distintos grados de dispersión entre algunas de estas poblaciones⁽³⁾.

Se considera que la hipertrofia de la pared o la heterogeneidad del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, puede influir en el grado de dispersión del QT. De manera que distintos patrones de distribución de la hipertrofia de las paredes del ventrículo izquierdo puede llevar a distintos grados de dispersión del QT en estos pacientes⁽⁵⁾.

Las alteraciones en la duración y variabilidad del intervalo QT se han relacionado con una mayor incidencia de taquiarritmias y muerte súbita en los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Igualmente, se ha demostrado que en pacientes hipertensos con evidencia de HVI, el grado de hipertrofia ventricular se relaciona con un intervalo QT prolongado y una mayor dispersión del QT. Una vulnerabilidad incrementada a arritmias ventriculares relacionadas a una repolarización alterada podrían explicar en estos pacientes el riesgo mayor de muerte súbita⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, en pacientes con HAS e HVI, esta puede identificarse mediante EKG hasta en el 10 % de los pacientes, mientras que por ECO se puede observar hasta en el 90 %. Esto lo convierte en un método de alta sensibilidad y especificidad así como accesible en nuestro hospital⁽⁸⁾.

Finalmente, no existen estudios en nuestro medio de las variaciones en la dispersión del intervalo QT entre pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión arterial sistémica y sujetos sanos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Estudios experimentales han sugerido que la variabilidad entre las mediciones de los intervalos QT en las derivaciones del electrocardiograma (EKG), es decir la dispersión del QT, refleja una heterogeneidad de los tiempos de recuperación del ventrículo izquierdo⁽¹⁾. Estudios clínicos han demostrado que esta variabilidad se encuentra incrementada en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión arterial sistémica y el ejercicio entre otros⁽²⁾, reportándose incluso, distintos grados de variabilidad en la dispersión del QT entre algunas de estas poblaciones⁽³⁾. Estas alteraciones en la duración y variabilidad del intervalo QT se han relacionado con una mayor incidencia de síncope, taquiarritmias y muerte súbita en los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica⁽¹⁾⁽⁴⁾.

La hipertrofia de la pared ventricular incrementa sus tiempos de activación y recuperación eléctricos, y prolonga el intervalo QT. De acuerdo a esto se considera que la hipertrofia de la pared o la heterogeneidad del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, puede afectar la dispersión del QT⁽⁵⁾. No existen estudios que muestren la dispersión del intervalo QT en la población mexicana sana, ni en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica o sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1) Objetivo principal.

Evaluar el grado de dispersión del intervalo QT en pacientes sanos y con hipertrofia ventricular izquierda.

2) Objetivos secundarios.

a) Evaluar la correlación entre el grado de dispersión del intervalo QT en pacientes sanos, pacientes con cardiomiopatía hipertrófica primaria e hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial sistémica.

b) Determinar la presencia o no de hipertrofia masiva, obstrucción al tracto de salida, el tipo de distribución de la hipertrofia del VI, la incidencia y alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con CMH incluidos en el estudio.

V. HIPÓTESIS.

Hipótesis nula (H₀)

No existe diferencia en el grado de dispersión del intervalo QT en pacientes sanos comparado con hipertrofia ventricular izquierda, secundaria a cardiomiopatía hipertrófica e hipertensión arterial sistémica.

Hipótesis alterna (H₁)

El grado de dispersión del intervalo QT difiere en pacientes sanos comparado con hipertrofia ventricular izquierda, secundaria a cardiomiopatía hipertrófica e hipertensión arterial sistémica.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

1) Universo de estudio.

Pacientes portadores de hipertrofia ventricular izquierda secundaria a HAS, y pacientes con cardiomiopatía hipertrófica de acuerdo a la definición de la OMS, demostrada por ecocardiografía, atendidos en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HC CMN SXXI).

2) Diseño del estudio.

Se trata de un estudio comparativo observacional.

Se incluirán pacientes atendidos en el Hospital de Cardiología del CMN SXXI, los cuales cumplan criterios diagnósticos de hipertrofia ventricular secundaria a HAS con grosor

parietal por ecocardiografía trans-torácica de 15 mm o mayor; y para cardiomiopatía hipertrófica de acuerdo a la clasificación de la OMS, y un grupo de control con pacientes sanos.

Grupo I: Grupo control de pacientes sanos.

Grupo II: Pacientes con hipertrofia del VI secundaria a hipertensión arterial sistémica.

Grupo III: Pacientes portadores de cardiomiopatía hipertrófica.

3) Criterios de selección.

a) De inclusión:

1. Pacientes sanos: Pacientes sin cardiopatía, enfermedad sistémica, o enfermedad extracardiaca con afección secundaria a nivel cardiovascular conocidas, y con electrocardiograma y ecocardiograma dentro de límites normales.
2. Pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica de acuerdo a la definición de la OMS.
3. Pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica con hipertrofia de las paredes del VI con grosor del septum mayor o igual a 15 mm demostrada por ecocardiografía modo M en proyección eje largo para-esternal.
4. Pacientes portadores de cardiomiopatía hipertrófica o hipertensión arterial sistémica, que cuenten con un trazo de EKG de superficie de 12 derivaciones en reposo a la velocidad de 25 mm/s y sensibilidad de 10mm/mV.

b) De exclusión:

1. Pacientes portadores de cardiopatía isquémica conocida, valvulopatía o alguna otra cardiopatía asociada a hipertrofia ventricular.
2. Pacientes con cirugía cardiaca previa.
3. Pacientes portadores de algún desorden conocido que se relacione con dispersión anormal del intervalo QT como dilatación ventricular que sugiera cardiomiopatía dilatada, alteraciones de la movilidad segmentaria compatibles con cardiopatía isquémica, trastornos del ritmo o la conducción conocidos que alteren el intervalo

QT: FA, flutter atrial, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, bloqueo avanzado de rama, marcapaso definitivo, síndrome de Wolf-Parkinson-White, o con alteración electrolítica conocida o manifiesta por clínicos y/o paraclínicos..

4. Pacientes que estén utilizando antiarrítmicos al momento del estudio que se conozca modifiquen la duración y dispersión del intervalo QT, de acuerdo a estudios previos al respecto, particularmente amiodarona y sotalol.

c) De eliminación.

1. Pacientes en quienes se demuestre durante su estudio alguna otra patología cardiaca o sistémica que pudiera explicar en forma secundaria la aparición de hipertrofia miocárdica o dispersión aumentada del intervalo QT como isquemia miocárdica aguda.
2. Pacientes en donde no puedan ser medibles los intervalos QT en al menos 6 derivaciones precordiales y 2 de los miembros del ECG de superficie.

4) Variables del estudio.

a) Variables demográficas:

Edad:

1. **Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento⁽⁷⁰⁾.
2. **Definición operacional:** Tiempo en años que ha vivido una persona desde su nacimiento según el interrogatorio y corroborado con su número de afiliación médica.
3. **Indicadores:** Edad en años cumplidos.
4. **Escala de medición:** Cuantitativa.

Sexo:

1. **Definición conceptual:** Constitución orgánica que distingue entre macho y hembra⁽⁷⁰⁾.

2. **Definición operacional:** Se registra con base en el sexo de asignación social, según el interrogatorio, exploración física de la historia clínica y afiliación.
3. **Indicador:** Masculino o femenino.
4. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

b) Variables independientes:

Hipertrofia ventricular izquierda:

1. **Definición conceptual:** Se considera presente cuando se encuentra en el ECO Modo M en proyección para-esternal eje largo un grosor del septum interventricular mayor al límite superior normal de 11 mm en diástole⁽³³⁾.
2. **Definición operacional:** Grosor del septum interventricular mayor de 15 mm en diástole.
3. **Indicadores:** Presencia de un grosor de la pared ventricular en diástole mayor 15 mm ó no.
4. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

Hipertensión arterial sistémica:

3. **Definición conceptual:** Nivel de cifras de tensión arterial (TA) arriba de los límites superiores normales⁽⁹⁾.
4. **Definición operacional:** Presencia de TA sistólica mayor o igual a 140 y/o TA diastólica mayor o igual a 90⁽⁹⁾.
5. **Indicador:** Presencia o no de TA sistólica y/o diastólica iguales o mayores a los límites arriba anotados.
6. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

Cardiomiopatía hipertrófica primaria:

1. **Definición conceptual:** Entidad clínica definida por el hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de una causa identificable⁽¹²⁾.

2. **Definición operacional:** Presencia de un grosor de la pared del VI mayor de 15mm en ausencia de una causa identificable⁽²⁵⁾⁽¹⁵⁾.
3. **Indicador:** Presencia o ausencia de hipertrofia de la pared del VI según los parámetros y en las condiciones descritas previamente.
4. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

Distribución de la hipertrofia en CMH:

1. **Definición conceptual:** Distribución del patrón de hipertrofia parietal (grosor de pared >15 mm) del ventrículo izquierdo en ecocardiografía seccional (Modo M) en eje largo paraesternal⁽³³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁷¹⁾
 - a. **Septal asimétrica:** Hipertrofia asimétrica (con relación septum/pared posterior = 1.3) predominante en septum basal y medio.
 - b. **Medio-ventricular:** Hipertrofia simétrica entre paredes anterior y posterior y predominante en región media de ambas paredes.
 - c. **Apical:** Hipertrofia predominante en la región apical del ventrículo izquierdo.
 - d. **Invertida:** Hipertrofia asimétrica con predominio en la pared posterior.
 - e. **Simétrica:** Hipertrofia concéntrica de las paredes del ventrículo izquierdo en el eje largo paraesternal con relación septum/pared posterior <1.3.
2. **Definición operacional:** Tipo de distribución de la hipertrofia del ventrículo izquierdo de acuerdo a la clasificación arriba anotada.
3. **Indicador:** Se registra el tipo de distribución de la hipertrofia.
4. **Escala de medición:** Nominal.

Obstrucción al tracto de salida:

1. **Definición conceptual:** Presencia de un gradiente de presión en el tracto de salida del ventrículo izquierdo igual o mayor a 30 mmHg medido mediante ecocardiografía Doppler⁽⁵⁹⁾.
2. **Definición operacional:** La presencia o no de un gradiente mayor o igual a 30 mmHg por ecocardiograma con Doppler continuo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo.
3. **Indicador:** Presencia o ausencia de obstrucción en reposo de acuerdo a la definición arriba anotada.
4. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

Hipertrofia masiva del ventrículo izquierdo en CMH:

1. **Definición conceptual:** Se considera hipertrofia masiva en CMH a la presencia de un grosor transversal de la pared del ventrículo izquierdo igual o mayor a 30mm medido mediante ecocardiografía bidimensional o modo M⁽³³⁾.
2. **Definición operacional:** Presencia o no de un grosor parietal del ventrículo izquierdo reportado por ecocardiografía de 30 mm o mayor.
3. **Indicador:** Presencia o no de hipertrofia masiva de acuerdo a la definición arriba anotada.
4. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

Hipertrofia no masiva del ventrículo izquierdo en CMH:

5. **Definición conceptual:** Se considera hipertrofia no masiva en CMH a la presencia de un grosor transversal de la pared del ventrículo izquierdo menor a 30mm medido mediante ecocardiografía bidimensional o modo M⁽³³⁾.
7. **Definición operacional:** Presencia o no de un grosor parietal del ventrículo izquierdo reportado por ecocardiografía menor a 30 mm.

8. **Indicador:** Ausencia de hipertrofia masiva de acuerdo a la definición anotada previamente.
9. **Escala de medición:** Nominal dicotómica.

c) Variable dependiente.

Dispersión del intervalo QT:

1. **Definición conceptual:** Se refiere a la diferencia entre el valor del intervalo QT corregido máximo y el mínimo de los medidos en todas las derivaciones precordiales y dos derivaciones de las extremidades en el EKG de 12 derivaciones en un paciente⁽⁸⁾.
2. **Definición operacional:** Intervalo de tiempo en milisegundos de acuerdo a la diferencia calculada de la duración del intervalo QT máximo y mínimo corregidos para la frecuencia cardiaca, de cada paciente.
3. **Indicador:** Diferencia entre QT máximo y mínimo expresada en milisegundos.
4. **Escala de medición:** Variable continua.

5) Muestreo.

La estimación del tamaño de la muestra para comparación de media de la población en estudio contra valor estándar se realiza en base a la siguiente fórmula⁽⁷²⁾.

$$n = [(z_{\alpha} - z_{\beta}) \sigma / (\mu_1 - \mu_2)]^2$$

De acuerdo a la dispersión del QT reportada en estudios previos para pacientes con HVI y pacientes con CMH, primeramente se determina cual es la diferencia menor entre la media del grupo en estudio y la del grupo control o normal y se sustituye la fórmula.

Sustituyendo la fórmula para una significancia de 95 % y un poder de 90 %:

El valor z de dos colas relacionado con α de 0.05 es de ± 1.96 que es el valor crítico que divide el 95 % central de la distribución z del 5% en las colas. El valor z de la cola inferior,

relacionado con β es -1.28 que es el valor crítico que separa el 10 % inferior del 90 % superior. Es decir:

$$Z_{\alpha} = 1.96 \qquad Z_{\beta} = -1.28$$

Y de acuerdo a lo reportado en estudios previos donde la diferencia entre la media de la dispersión del QT en pacientes con CMH y la reportada para pacientes normales, es menor que la diferencia entre dispersión de QT en HVI por HAS y normales se realiza el cálculo con los siguientes valores:

$$\mu_1 (\text{media de la dispersión del QT reportada para pacientes con CMH}) = 65.6$$

$$\mu_2 (\text{media de la dispersión del QT reportada para pacientes normales}) = 33.4$$

$$s (\text{desviación estándar reportada para pacientes con CMH}) = 38.5$$

Al realizar la ecuación tenemos que:

$$n = [(1.96 + 1.28) 38.5 / (65.6 - 33.4)]^2 = 14.6 \approx 15 \text{ pacientes}$$

$$15 + 20 \% \text{ de posibles pérdidas} = 18 \text{ pacientes}$$

Tomando esto como punto de partida, se realizó un muestreo no probabilístico secuencial hasta alcanzar *como mínimo* la muestra calculada.

6) Análisis estadístico.

Se efectuó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión de las variables de interés. Las diferencias en la dispersión del intervalo QT y en las variables electrocardiográficas y ecocardiográficas de interés entre los grupos de estudio fueron evaluadas mediante *t* de Student⁽⁷²⁾.

Se considerará significativa una *p* de 0.05 o menor.

La variabilidad intra- e inter-observador para ECO y EKG se calculó con índice de Kappa.

7) Procedimientos.

Se revisó un trazo de electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo para cada paciente, realizado con equipo Schiller de 3 canales de acuerdo al método convencional de colocación de los electrodos con una sensibilidad de 10mm/mV y a una velocidad del papel de 25 mm/seg.

Se revisaron igualmente los reportes de ecocardiograma transtorácico de los pacientes seleccionados con diagnóstico de CMH y con HAS e HVI realizados con equipos de ultrasonido HP Sonos 5500. De acuerdo a las mediciones ecocardiográficas obtenidas se calculó la masa ventricular de acuerdo a la ecuación de Devereux⁽⁷⁴⁾:

$$\text{Masa VI} = 1.04 [(DDVI + PP + SIV)^3 - DDVI^3] \times 0.8 + 0.6$$

Donde:

VI = Ventrículo izquierdo.

DDVI = Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo en mm.

PP = Grosor de la pared posterior en diástole en mm.

SIV = Grosor del septum interventricular en diástole en mm.

Se midió en los EKG de superficie en las derivaciones precordiales, el intervalo QT medido (QTm), y QT corregido (QTc) para la frecuencia cardiaca para cada paciente de acuerdo a la duración del intervalo RR con la fórmula de Bazett⁽⁷¹⁾.

$$QTc = QT \text{ medido} / (RR)^{1/2}$$

Para realizar las mediciones se digitalizaron los registros de ECG mediante un escáner HP 2300 a una resolución mínima de 200 pixeles. Se realizaron las mediciones de manera digital con las herramientas del programa de edición de imágenes Paint Shop Pro (PSP). Para este efecto primero se verificó la resolución y se obtuvo la equivalencia en pixeles por milímetro y posteriormente se realizaron las mediciones de QT para cada derivación, RR, PR, QRS e índice de Sokolow (S de V1 + S de V5 ó V6)⁽⁶⁵⁾, calculándose en caso necesario la conversión a milisegundos (ms) de acuerdo a la equivalencia conocida de 40 ms por milímetro a una velocidad del papel de 25 mm/seg.

Posteriormente se calculó la dispersión del QT (dQT) para cada paciente de acuerdo a la diferencia entre el QT máximo y el mínimo medido y corregido, obtenidos en cada caso entre el de las 6 derivaciones precordiales y 2 de los miembros, estas últimas elegidas de la siguiente manera: la de menor duración del QT y la que representaba la mediana del QT en tales derivaciones⁽⁶⁾.

El cálculo se obtuvo finalmente de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$dQT = QT_{Max} - QT_{Min}$$

Estas mediciones fueron realizadas por dos observadores para descartar una variabilidad inter-observador significativa.

Se registró la presencia de alteraciones electrocardiográfica agregadas de estar presentes.

Se recolectaron tales mediciones así como los datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de acuerdo al formato que se muestra en el Anexo 1.

8) Recursos y factibilidad.

Ya que las mediciones se llevaron a cabo en base a los estudios de electrocardiografía y ecocardiografía ya realizados e incluidos en el expediente clínico del paciente, el estudio no requirió de un financiamiento extra a este respecto.

De cualquier modo, se incluyen a continuación los costos unitarios para el instituto de ambos tipos de estudio diagnóstico y del material utilizado para efectos del cálculo y registro de los datos los cuales fueron aportados por el médico investigador responsable del proyecto:

Hoja de Costos:

| | |
|---|-----------------|
| <i>1 x n Electrocardiograma de 12 derivaciones</i> | \$195.00 |
| <i>1 x n Ecocardiograma trans-torácico</i> | \$295.00 |
| <i>1 Paquete de 500 hojas de papel Bond tamaño carta:</i> | \$50.00 |
| <i>1 Paquete de lápices No 2:</i> | \$20.00 |
| <i>1 Paquete de bolígrafos de tinta azul y negra:</i> | \$30.00 |
| <i>1 Paquete de 10 diskettes de 3 ½ pulgadas:</i> | \$50.00 |
| <i>1 Calculadora de bolsillo con raíz cuadrada:</i> | \$32.00 |
| <i>1 Cartucho para impresora de inyección de tinta:</i> | <u>\$300.00</u> |
| TOTAL: | \$972.00 |

9) Consideraciones éticas.

El estudio fué sometido a una evaluación por parte del Comité de Investigación de la U.M.A.E. del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI. La propuesta y el plan de su ejecución se apegan a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud, normas del instituto Mexicano del Seguro Social (manual de investigación médica). No violan ningún principio básico para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la asamblea mundial del tratado de Helsinki, Finlandia y sus revisiones en Tokio, Hong Kong y Venecia.

Se informó y explicó el estudio a los pacientes incluidos y se solicitó su consentimiento vía telefónica.

VII.- RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido entre noviembre de 2002 y septiembre de 2005 se realizaron en el servicio de gabinetes de esta unidad estudios ecocardiográficos a 189 pacientes con hipertrofia ventricular izquierda secundaria a HAS y CMH, sin evidencia de otra patología cardíaca por ecocardiografía y atendidos en la consulta externa u hospitalización de esta unidad hospitalaria. Se excluyeron a 134 pacientes por no contar con

teléfono para su localización o no cumplir satisfactoriamente con los criterios de inclusión. Finalmente se incluyeron en este estudio a 77 pacientes distribuidos de la siguiente manera: 29 pacientes (37 %) con hipertrofia ventricular izquierda con 15mm de diámetro septal o mayor, secundaria a hipertensión arterial sistémica (Grupo I), 26 pacientes (33 %) con CMH (Grupo II), y un grupo control conformado por 22 pacientes sanos (30 %).

El 59% en el grupo I fueron hombres, el 65% en el grupo II y el 38% en el grupo III, La edad promedio fue de 35 años para el grupo I, 66 años para el grupo II y 47 años para el grupo III. No se encontró diferencia significativa en los grupos en cuanto a sexo, peso, talla y superficie corporal (anexo 2).

Clase Funcional:

En cuanto a la clase funcional 9 pacientes (31%) del grupo I se encontraban en clase funcional uno, y solo 2 (7.7%) del grupo II; 20 pacientes (69%) del grupo I y 20 pacientes (77%) del grupo II se encontraron en clase funcional dos, solo 4 pacientes del grupo II (15.3%) se encontraban en clase funcional tres. Ningún paciente se reportó en clase funcional cuatro (anexo 2).

Tratamiento farmacológico:

El 38.3 % de los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica se manejaban con betabloqueador (BB) de los cuales 23 % tomaban metoprolol como terapia única y 15.3% en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA). Asimismo, el 34.5 % de los pacientes con HAS se manejaban con IECA y BB, y 26.8 % con un IECA como terapia única (anexo 2).

Características electrocardiográficas por grupo:

Todos los pacientes tuvieron ritmo sinusal. Los valores del intervalo PR, duración del complejo QRS, y eje eléctrico ÂQRS no tuvieron variación significativa entre los tres grupos. Solo se encontraron 6 pacientes con BAV de primer grado, tres en el grupo II (PR 139 ± 14.9 ms, y tres en el grupo III (PR 159 ± 11.0 ms).

El intervalo RR fue de 879.23 ± 113.25 ms para el grupo I, de 941 ± 146.54 ms para el grupo II, y de 887.65 ± 157 ms para el grupo III con una P no significativa al comparar todos los grupos entre si.

El índice de Sokolow para el grupo I fue de 23.73 ± 4.36 mm, para el grupo II de 25.07 ± 7.77 mm, y para el grupo III de 37.69 ± 10.59 mm. El valor de P entre los grupos I y II fue de 0.35, y significativo al comparar el grupo I y III con $P < 0.001$.

El intervalo QT mínimo medido fue de 347.1 ± 23.79 ms en el grupo I, de 357.03 ± 43.69 ms en el grupo II y de 370.77 ± 38.14 ms en el grupo III. El valor de P fue significativo entre todos los grupos: $P = 0.014$ entre los grupos I y II, y $P = 0.027$ entre los grupos I y III, y grupos II y III.

El intervalo QT máximo medido fue de 396.3 ± 20.7 para el grupo I, de 471.7 ± 53.3 para el grupo II, y de 482.12 ± 47.1 para el grupo III. El valor de P fue significativo en la comparación de todos los grupos: $P < 0.01$.

La dispersión del intervalo QT medido fue para el grupo I de 51.1 ± 20.61 , para el grupo II de 91.62 ± 42.46 , y para el grupo III de 115.19 ± 53.25 . El valor de P fue significativo al comparar todos los grupos entre si, con $P < 0.001$.

El intervalo QT corregido (QTc) mínimo fue para el grupo I de 369.55 ± 31.89 ms para el grupo II de 368.97 ± 34.55 ms, y para el grupo III 394.85 ± 329.73 ms. El valor de P no fue significativo entre los grupos I y II fue 0.95, y fue significativa al comparar los grupos I y II en relación al grupo III con $P 0.01$.

El intervalo QTc máximo fue para el grupo I de 425.05 ± 22.28 ms, para el grupo II de 463.76 ± 42.19 ms, y para el grupo III de 519.69 ± 56.22 ms. El valor de P fue significativa al comparar todos los grupos entre si con $P < 0.001$.

La dispersión del intervalo QTc fue para el grupo I de 73.59 ± 80.71 ms, para el grupo II de 94.83 ± 44.85 ms, y para el grupo III de 124.85 ± 54.81 . El valor de P entre los grupos I y II fue de 0.23, pero al comparar el grupo III con los grupos I y II fue de 0.01 respectivamente (anexo 3).

Características ecocardiográficas por grupo:

Los resultados del estudio ecocardiográfico mostraron septum interventricular (SIV) de 9.77 ± 0.53 mm para el grupo I, de 15.72 ± 1.41 mm para el grupo II y 22.96 ± 6.3 mm para el grupo III, con valor de $P < 0.001$ al comparar todos los grupos entre si. La pared posterior (PP) se encontró con un grosor de 9.73 ± 0.45 mm para el grupo I, 14.17 ± 2.26 mm para el grupo II, y 13.58 ± 3.9 mm para el grupo III, con valor de $P 0.103$ entre los grupos I y II, y $P < 0.001$ entre los grupos II y III. La relación SIV/PP fue de 1.005 para el grupo I, de 1.17 para el grupo II y de 1.83 para el grupo III, con valor de P de 0.014 entre los grupos I y II, y $P < 0.001$ entre los grupos I y III, y grupos II y III. Los diámetros ventriculares diastólicos para el grupo I fueron de 46.0 ± 3.72 mm, para el grupo II 46.03 ± 6.17 mm, y para el grupo III de 40.7 ± 10.71 mm, con valor de $P 0.008$ entre los grupos I y III, pero no significativo entre los grupos I y II ($P = 0.98$), y entre los grupos II y III ($P = 0.52$). Los diámetros ventriculares sistólicos para el grupo I fueron de 29.59 ± 2.85 mm, para el grupo II de 28.17 ± 5.72 mm, y para el grupo III de 23.92 ± 10.61 mm, con valor significativo de P entre los grupos II y III $P = 0.021$, no así para los grupos I y II ($P = 0.292$), y los grupos I y III ($P 0.088$). La FEVI se encontró dentro de los límites normales en los 3 grupos, sin valor de P significativo. La masa ventricular para el grupo I fue de 152.9 ± 24.82 g, para el grupo II de 277.75 ± 65.05 g, y para el grupo III de 324.44 ± 83.66 g; con valor de P significativo entre todos los grupos ($P < 0.001$). El índice de masa ventricular (IMV) fue de 86.25 ± 12.87 g/m²sc para el grupo I, de 151.85 ± 41.26 g/m²sc para el grupo II, y de 193.06 ± 51.41 g/m²sc para el grupo III; con valor de P significativo entre los grupos I y II, y I y III ($P 0.001$ respectivamente), y entre los grupos II y III de $P 0.003$ (anexo 4).

En cuanto al patrón de distribución de la hipertrofia del VI en el grupo de CMH se encontraron 20 pacientes con hipertrofia septal asimétrica, cuatro pacientes con hipertrofia concéntrica, y dos pacientes con hipertrofia apical. No se encontraron casos con hipertrofia invertida (anexo 5).

Solo se encontraron 4 pacientes con hipertrofia masiva del VI (grosor parietal mayor o igual a 30 mm) en el grupo III.

Se encontraron 9 pacientes con gradiente mayor de 30 mmHg en el tracto de salida del VI (TSVI) con un valor de 45.81 ± 17.44 mmHg.

Correlación de índice de masa ventricular (IMV) y dispersión del QT.

La distribución en percentilas del índice de masa ventricular entre los grupos II y III arrojó 4 rangos, con los siguientes resultados: a) menor de 95 g/m²sc con 3 pacientes del grupo II y cero para el grupo III; b) de 95 a 143 g/m²sc con 5 pacientes para cada grupo; c) mayor de 143 y hasta 182 g/m²sc con 14 pacientes en el grupo II y 5 pacientes del grupo III; y c) mas de 182 /m²sc con 4 pacientes del grupo II y 15 pacientes del grupo III. (ver tabla 4).

La correlación de los rangos de IMV comentados y la dispersión del intervalo QTm y QTc en los grupos II y III mostró:

Para el rango a) la dQTm fue de 61.5 ± 12.02 ms y la dQTc fue de 70 ± 11.31 ms para el grupo II, mientras que para el grupo III no hubieron pacientes en este rango.

Para el rango b) la dQTm fue de 91.14 ± 66.16 ms y la dQTc fue de 96.86 ± 71.07 ms para el grupo II, en tanto que para el grupo III la dQTm fue de 121.40 ± 40.20 ms y la dQTc fue de 130.20 ± 41.96 ms.

Para el rango c) la dQTm fue de 96.77 ± 35.26 ms y la dQTc fue de 97.62 ± 37.07 ms para el grupo II; con una dQTm de 58.80 ± 24.13 ms y una dQTc de 76.80 ± 54.94 ms para el grupo III.

Para el rango d) la dQTm fue de 91.50 ± 30.31 ms y la dQTc de 95.50 ± 35.40 ms para el grupo II; mientras que para el grupo III la dQTm fue de 132.73 ± 54.27 ms y la dQTc fue de 140.20 ± 53.78 ms (anexo 6).

De acuerdo a las medidas obtenidas de tendencia central y dispersión, destacan valores de dispersión muy amplios en la gran mayoría de los rangos establecidos. Estos resultados generan sobreposición de los valores de dQTm y dQTc para cada rango y limita la posibilidad de obtener un valor absoluto de comparación entre los grupos de estudio. Esto concuerda con los estudios publicados al respecto ⁽⁶⁸⁾.

VIII.- DISCUSIÓN.

La población estudiada para cada grupo rebasó los mínimos establecidos para el objetivo del trabajo, no habiendo diferencia en relación al género; la edad de los grupos estudiados aunque no es similar resulta de utilidad para el análisis ya que, en población adulta no se ha encontrado la edad como una variable que influya en la dispersión del intervalo QT ⁽⁷⁾. Aunque se observaron diferencias en la CF entre los grupos II y III, predominó la CF 2 entre los dos grupos (69% y 77% respectivamente), lo que permite hacer comparativos las variables de análisis. De igual forma el tratamiento farmacológico entre los grupos II y III no mostró ningún fármaco conocido con efecto que impida las mediciones sobre el intervalo QT, habiendo predominado el uso de beta-bloqueadores e IECAs solos o en combinación.

Respecto a las características electrocardiográficas, debemos destacar que no hubo diferencia significativa en los valores de el intervalo RR entre los tres grupos estudiados lo que permite su análisis comparativo en el rubro de intervalo QT medido. La presencia de bloqueo AV de primer grado fijo en 4 pacientes no los excluye del análisis ya que en todos los pacientes se encontró ritmo sinusal (RS).

Respecto al índice de Sokolow, sobresale una P significativa para el grupo de CMH comparado con sujetos sanos lo cual se demostró por el grosor de las paredes determinado por ecocardiografía. Sin embargo confirmamos la pobre sensibilidad del método cuando se compara con los hallazgos ecocardiográficos para determinar la presencia de HVI, y una elevada especificidad para este efecto. Es decir un índice de Sokolow normal no descarta la presencia de HVI sin embargo, un índice de Sokolow positivo para HVI se correlaciona fuertemente con la presencia de HVI .

La dQTm correlacionó directamente con el grado de HVI asumido por el índice de Sokolow y confirmado mediante el IMV, habiéndose obtenido un valor de P altamente significativo al comparar a los pacientes sanos con los grupos de estudio de HVI. En el caso de la dQTc el valor de P solo fue significativo para el grupo de CMH (grupo III). La presencia de valores de dispersión muy abiertos entre los grupos de estudio con HVI obtenidos, podría explicar resultados diferentes entre la dispersión del intervalo QTm y QTc. Asimismo el número de pacientes estudiados para cada grupo, aunque cubrió

el tamaño de muestra calculado para el tipo de estudio, considerando que la dispersión de valores es tan importante, quizá un tamaño de muestra mayor atenuaría esta discrepancia. Al respecto, se ha considerado un defecto en la evaluación de los intervalos QT la variabilidad misma en el método de medición, lo cual fue resuelto en el presente trabajo al obtener dichas mediciones mediante un procesamiento digital.

Respecto a las características ecocardiográficas, el grupo de hipertensión arterial partió de un valor mínimo de 15 mm de grosor de la pared del VI, lo cual hace incuestionable la presencia de HVI. En el grupo de CMH (grupo III), el grado de HVI fue significativamente mayor habiendo predominado el patrón septal asimétrico que resulta ser el más frecuentemente hallado en nuestra población.

Al analizar los valores de dispersión del intervalo QTm y QTc con el IMV observamos una falta de correlación entre la magnitud de estas variables, es decir a mayor hipertrofia del ventrículo izquierdo no corresponde necesariamente un mayor grado de dQT. Con ello descartamos la diferencia del grado de hipertrofia obtenido entre los pacientes con HAS y CMH, ya que el valor de dQT no parece depender exclusivamente del grado de hipertrofia ventricular. Este concepto ya ha sido propuesto por otros autores, quienes han observado que pacientes sin HVI pero con diagnóstico de CMH familiar documentado por la detección de la mutación genética específica pueden tener prolongación en la duración del intervalo QT⁽⁷⁴⁾. Otros autores por el contrario, han encontrado que pacientes con CMH independientemente del patrón de HVI presentan una dQT anormal independientemente de la localización de la hipertrofia ⁽⁵⁾. En relación al grupo de HAS también se ha observado que los valores de duración del intervalo QT y dQT están anormalmente prolongados a pesar de una HVI de menor grado a la encontrada en los pacientes del presente estudio⁽¹¹⁾. Lo anterior nos permite sugerir que la prolongación del intervalo QT y dQT tienen un sustrato más allá de la sola HVI, lo cual ha sido sugerido ya por otros autores.

IX.- CONCLUSIONES:

1) Los valores del intervalo QTm y QTc, y de dQT no han sido reportados en población mexicana, siendo esta una aportación original del presente trabajo.

- 2) Los valores del intervalo QTm, QTc y de dQT se encuentran anormalmente prolongados en los pacientes con HVI independientemente de que sea por hipertensión o por CMH.
- 3) Los valores del intervalo QTm, QTc y dQT fueron significativamente mas prolongados en los pacientes con CMH que en los hipertensos, sin embargo no se observó una correlación directamente proporcional entre el grado de HVI y estos valores, probablemente debido a rangos muy amplios de dispersión encontrados en la población de estudio.
- 4) La ecocardiografía resultó ser el método mas confiable para evaluar HVI particularmente con el empleo del IMV. Hubo una pobre utilidad del índice de Sokolow para la detección de HVI, aunque se trata de un parámetro de alta especificidad.
- 5) A partir de los hallazgos de rango de dispersión muy amplios entre los intervalos de QTm QTc y dQT sugerimos la continuación del presente trabajo a fin de establecer rangos mas homogéneos para cada una de las poblaciones estudiadas en nuestro medio asi como para su eventual aplicación como factores de riesgo predictivo para el desarrollo de arritmias letales.

X.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Day CP, McComb JM, Campbell RWF; QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals; *Br Heart J*; 1990; 63: 342-344.
2. Dritsas A, Sbarouni E Gilligan D, et al; QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy; *Clin Cardiol*; 1992; 15: 739-742.
3. Kasikcioglu E, Oflaz H, Akhan H, et al; Repolarization heterogeneity during strenuous exercise in hypertensive patients and strength-trained athletes. En: Ping LL, Lock CB, Oh V, et al; editors; 3rd Asian-Pacific hypertension congress; Bologna Medimond, 2004; 63-66.
4. Buja G, Miorelli M, et al. Comparison of QT dispersion in Hypertrophic Cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-76.
5. Sakata, Shimuzu, QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy *Heart* 2003, 89: 882-886.
6. Friedman; *Noninvasive Electrophysiology*. En: Friedman; *Electrophysiology*; 2004; Elsevier Saunders; 966-968.
7. Mangoni A, Kinirons M, Swift C, Jackson S; Impact of age on QT interval and QT dispersion on healthy subjects: a regression analysis; *Age and Ageing*; 2003; 32: 326-331.
8. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al; QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: The Rotterdam Study; *Circulation*; 1998; 97: 467-472.
9. Kaplan NM; *Systemic Hypertension: Mechanisms and diagnosis*. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E; *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*; 7th Ed; Elsevier Saunders; 2005; 959-985.
10. Mosterd A, D'Agostino R, Silbershatz H, et al; Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989; *N Eng J Med*; 1999; 340: 1221-1227.
11. Oikarinen L, Nieminen M, Viitasalo M, et al; Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study; *Am J Hypertension*; 2001; 19(10): 1883-1891.
12. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al; Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies; *Circulation*, 1996; 93: 841-842.
13. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE; Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study; *Am J Cardiol*, 1994; 73: 577-580.
14. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al; Management of hypertrophic cardiomyopathy; *N Eng J Med*; 1997; 336: 775-785.
15. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al; American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; *JACC*; 2003; 42(9): 1687-1713.
16. Doolan A, Nguyen L, Sensarian C; Hypertrophic cardiomyopathy: From "Heart tumour" to a complex molecular genetic disorder; *Heart Lung and Circulation*; 2004; 13: 15-25.
17. Maron BJ; Hypertrophic cardiomyopathy in childhood; *Pediatr Clin N Am*; 2004, 51: 1305-1346.

18. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al; The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States; *N Eng J Med*; 2003; 348: 1647-1655.
19. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al; The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia; *N Eng J Med*; 2003; 348: 1639-1646.
20. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al; Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United states cohort; *JAMA*; 1999; 281: 650-655.
21. Ho H, Lee K, Lau C, Tse H; Clinical characteristics of a Long-term outcome in chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy; *Am J Med*; 2004; 116: 19-23.
22. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, et al; Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities; *J Am Coll Cardiol*; 1999; 33: 1590-1595.
23. Obeid AI, Maron BJ; Apical hypertrophic cardiomyopathy developing in a relatively advanced age; *Circulation*; 2001; 103: 1605.
24. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, et al; Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment; *Circulation*; 1995; 92: 1680-1692.
25. Elliot P, McKenna WJ; Hypertrophic Cardiomyopathy; *Lancet*; 2004; 363: 1881-1891.
26. Niiimura H, Patton KK, McKenna WJ, et al; Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly; *Circulation*; 2002; 105: 446-451.
27. Hetjmanic J, Towbin J, Localization of gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to cromosome 14q1 in a diverse US population. ; *Circulation* 1991, 83: 1592-7.
28. Rosenzweig A, Watkins H, Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes, *N Engl J Med*, 1991, 325, : 1753-60.
29. Lanfoirk, Epstein, Fanazapir, Abnormal contractile proteins of muscle fibers expressing betamyosin heavy chain gene mutations in patients wiuth hypertrophic cardiomyopathy; *J Clin Invest* 1995, 95: 1409-14.
30. Maron BJ; Hypertrophic Cardiomyopathy: a systematic review; *JAMA*; 2002; 287: 1308-1320.
31. Hughes SE; The pathology of hypertrophic cardiomyopathy; *Histopathology*; 2004; 44: 412-427.
32. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ; Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance es assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients; *J Am JColl Cardiol*; 1995; 26: 1699-1708.
33. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al; Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and extent of hypertrophy: a review; *Prog Cardiovasc Dis*; 1985; 28: 1-83.
34. Crawford MH, DiMarcoJP, et al; *Cardiology*; 1st Ed, 2001, pg 5.12.6.
35. Ommen SR, Nishimura RA; Hypertrophic cardiomyopathy; *Curr Probl Cardiol*; 2004, 29: 233-291.
36. Davies MJ; The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy; *Br Heart J*; 1984; 51: 361-363.
37. Rosas E; Ecocardiografía normal. En Rosas E; Ecocardiografía: metodología, diagnóstico y aplicación clínica; 1ª Ed; 2004; 15-37.
38. Cosío FG, Vidal JM, Palacios J, et al; Estudio electrofisiológico de la función sinusal y la conducción aurículo-ventricular en la cardiomiopatía hipertrófica; *Rev Esp Cardiol*; 1982; 35: 339-345.
39. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al; Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients; *Circulation*; 1989; 80: 1259-1258.
40. López M, Tascon J, Alteraciones hemodinámicas y electrofisiológicas en la cardiomiopatía hipertrófica; *Rev Esp Cardiol*, 1996, 49,(1):78-90.

41. Saumarez RC, Camm AJ, Panagos A, et al; Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased fractionation of paced right ventricular electrograms; *Circulation*; 1992; 86: 467-474.
42. Coltart DJ, Meldrum SJ; Hypertrophic Cardiomyopathy: an electrophysiological study; *Br Med J*; 1970; 4: 217-218.
43. Davis MJ; The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy; *Br Heart J*; 1984; 51: 361-374.
44. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al; Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiologic findings; *Circulation*; 1992; 86: 730-740.
45. Bharati S, McAnulty JH, Lev M, et al; Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with split His bundle potentials. Electrophysiologic and pathologic correlations; *Circulation*; 1980; 62: 1373-1380.
46. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, et al; Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 1986; 7: 701-704.
47. Glancy D, OBrien K, Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, 1970, 32: 652-9.
48. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, et al; Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory assessment with and without beta-adrenergic blocking therapy; *Am J Cardiol*; 1980; 45: 1-5.
49. Olivetto I, Maron BJ, Cecchi F; Clinical significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy; *Curr Cardiol Rev*; 2001; 3: 141-146.
50. Kapoor WN, Syncope N Eng, *J Med*, 2000, 343: 1856.
51. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al; Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort; *JAMA*; 1999; 281: 650-655.
52. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al; Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population; *Circulation*; 2000; 102: 858-64.
53. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al; Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy; *N Eng J Med*; 2000; 342: 1778-1785.
54. Elliot PM, Polonicki J, Dickie S, et al; Sudden Death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*; 2000; 36: 2212-2218.
55. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited (editorial). *Ann Noninvas Electrocardiol* 2001;6:277-9.
56. López Gil M, Cosío FG, et al. Cambios espontáneos del electrocardiograma en la cardiomiopatía hipertrófica; *Rev Esp Cardiol*; 1986; 39: 452-456.
57. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH; Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy; *Circulation*, 1969; 40: 3-11.
58. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE; Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients; *Am J Cardiol*, 1981; 48: 418-428.
59. Schwammenthal E, Bock M, Schwartzkopff B, et al. Prediction of the site and severity of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by color flow mapping and continuous wave Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:964-72.

60. Wigle ED, Rakowski H, Kimball B, et al. Hypertrophic cardiomyopathy clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.
61. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;30:775-85.
62. Flamm MD, Harrison DC, Handcock EW; Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol; *Circulation*; 1968; 38:846-858.
63. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, et al; Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration; *Am J Cardiol*; 1981; 48: 545-553.
64. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al; Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study; *J Am Coll Cardiol*; 1990; 15: 1279-1285.
65. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al; Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy; *N Eng J Med*; 2000; 342: 365-373.
66. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al; Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy; *Circulation*; 2001; 103: 789-791.
67. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al; Torsade de Pointes due to non-cardiac drugs. Most patients have easily identifiable risk factors; *Medicine*; 2003; 82(4): 282-290.
68. Savelieva I, Camm J; Noninvasive Electrophysiology. En: Saksena S, Camm J; *Electrophysiological disorders of the heart*; 2005; 1a Edición; Elsevier; Pennsylvania; 941- 979.
69. Roden D; Drug-induced prolongation of the QT interval; *N Eng J Med*; 2004; 350: 1013-1022.
70. *Diccionario enciclopédico ilustrado de Medicina*; Dorland; 25a edición; Madrid, Interamericana; 1988.
71. Dawson-Saunders B, Trapp RG; *Bioestadística médica; Manual Moderno*; 2a edición; 1997; pp 119-1
72. Khan IA, Ajatta FO, Ansari AW; Persistent ST Segment Elevation: A New ECG Finding in Hypertrophic Cardiomyopathy; *Am J of Emerg Med*; 1999; 17 (3): 296-299.
73. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM; Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings; *Am J Cardiol*; 1986; 57: 450-58.
74. X Jouven, A Hagege, P Charron, L Carrier, O Dubourg, J M Langlard, et al; Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy; *Heart*; 2002;88:153-157.

XI.- ANEXOS.

ANEXO 1

| | |
|--|---|
| Paciente: | |
| Edad: | Sexo: H M N°Cédula y teléfono, peso, talla, y sc |
| <u>Diagnóstico de base:</u> | |
| Sano | Si No |
| Cardiomiopatía Hipertrofica: | Tiempo de detección |
| Hipertensión Arterial Sistémica: especificar tipo leve, moderada o severa de acuerdo a historia clínica | |
| Presión arterial sistólica | valor mmHg |
| Presión arterial diastólica | valor mmHg |
| Datos clínicos de insuficiencia cardiaca ausentes todos y desglosar, ej. disnea, etc. | |
| Clase funcional NYHA por disnea, o angina | |
| <u>Mediciones ecocardiográficas:</u> | |
| Diámetro de AI | valor en mm |
| Diámetros ventriculares VI y VD sistólico y diastólico | valores en mm |
| Alteraciones segmentarias de la movilidad ventriculares VI y VD deben estar ausentes | |
| Índice de Masa Corporal: | valor en Kg/m² |
| Índice de masa del VI: | valor en g/m² |
| Grupo I: Septum Interventricular > 15mm y ≤ 30mm: | valor |
| Grupo II: Septum Interventricular > 30 mm: | valor |
| Grosor máx de la pared | valor |
| Obstrucción al tracto de salida (gradiente medio > 30): | valor |

| | |
|---|---|
| Patrón de hipertrofia ventricular: | <input type="checkbox"/> Septal asimétrica |
| | <input type="checkbox"/> Medio-ventricular |
| | <input type="checkbox"/> Apical |
| | <input type="checkbox"/> Invertida |
| | <input type="checkbox"/> Simétrica |
| <u>Valoración electrocardiográfica:</u> | |
| Ritmo sinusal | si no no marcapaso |
| FC | valor |
| Intervalo RR en cada una de las derivaciones medido en ms | |
| Intervalo PR | valor en ms |
| Duración del complejo QRS | valor en ms |
| Eje eléctrico de complejo QRS, Presencia o ausencia de BRDHH, Ausencia de FA, flutter atrial, bloqueo A-V, Sx WPW, isquemia miocárdica, | |
| Índice de Sokolow, y Lewis y otros parámetros de HVI | |
| Intervalo QT medido en cada una de las derivaciones | |
| Intervalo QT corregido: | DI ___; DII ___; DIII ___; aVR ___; aVL ___; aVF ___; |
| | V1 ___; V2 ___; V3 ___; V4 ___; V5 ___; V6 ___. |
| Dispersión del QT: | _____ |
| Evidencia de Arritmias o alteraciones ECG asociadas: Si No | |
| Tipo de Arritmia o alteración ECG (de ser afirmativo el rubro previo): _____ | |
| Medicamentos en uso actual : tipo y dosis | |
| Si se empleó antiarrítmicos u otras drogas de exclusión, cuanto tiempo tiene de suspender para admitir al estudio: señalar cada fármaco en particular y su tiempo de “lavado”. | |

ANEXO 2

Características basales de los pacientes.

| | Grupo I Sanos n = 22 | Grupo II HAS n= 29 | Grupo III CMH n =26 |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Hombre | 59% | 65% | 38% |
| Mujer | 41% | 35% | 62% |
| Edad (años) | 35 | 66 | 47 |
| Peso (kg) | 70 | 75 | 68 |
| Talla(cm) | 166 | 163 | 160 |
| SC (m2) | 1.77 | 1.81 | 1.71 |
| IMC(Kg/m2) | 25.4 | 28.1 | 26.3 |
| CF NYHA | | | |
| <i>I</i> | | 9 (31%) | 2 (7.7%) |
| <i>II</i> | | 20 (69%) | 20 (77%) |
| <i>III</i> | | 0 | 4 (15.3%) |
| <i>IV</i> | | 0 | 0 |
| Medicamentos | | | |
| <i>Verapamilo</i> | | 0 | 2 (7.7%) |
| <i>Metoprolol</i> | | 1 (3.5%) | 6 (23%) |
| <i>Propranolol</i> | | 1 (3.5%) | 0 |
| <i>Losartan</i> | | 0 | 2 (7.7%) |
| <i>IECA</i> | | 8 (26.8%) | 2 (7.7%) |
| <i>BB e IECA</i> | | 10 (34.5%) | 4 (15.3%) |
| <i>BB y BCC</i> | | 1 (3.5%) | 1 (3.8%) |
| <i>IECA y BB</i> | | 3 (10.3%) | 2 (7.7%) |

HAS: Hipertensión Arterial sistémica. CMH: cardiomiopatía hipertrófica. SC: superficie corporal. IMC: Índice de masa corporal CF NYHA: Clase funcional New York Heart Association. IECA : Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina. BB: betabloqueador. BCC: nloqueador de los canales de calcio.

ANEXO 3

Características electrocardiográficas de los pacientes.

| | Grupo I SANOS | Grupo II HAS | Grupo III CMH | Valor de p* |
|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------|
| RR | 879.23 | 941 | 887.65 | 0.857 |
| QT mínimo | 347.09 | 357.03 | 370.77 | 0.027 |
| QT máximo | 396.32 | 451.76 | 482.12 | <0.001 |
| Dispersión de QT medido | 51.05 | 91.62 | 115.19 | <0.001 |
| QTc mínimo | 369.55 | 368.97 | 394.85 | 0.013 |
| QTc máximo | 425.05 | 463.76 | 519.79 | <0.001 |
| Dispersión de QT corregido | 73.59 | 44.85 | 54.81 | 0.017 |

Resultados en milisegundos. QT: intervalo QT. QTc: QT corregido para la frecuencia.

Detección de Hipertrofia por Índice de Masa Ventricular e Índice de Sokolow.

| | Sokolow < 30 (n) | Sokolow >30 (n) |
|----------------|---------------------|--------------------|
| HVI por IMV | 16 | 30 |
| No HVI por IMV | 25 | 2 |

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. Índice de Masa ventricular. IMV: Índice de masa ventricular. Hipertrofia por masa ventricular (Hombres 116 g/m² y mujeres 104 g/m²)

ANEXO 4

Características Ecocardiográficas de los pacientes.

| | Grupo I SANOS | Grupo II HAS | Grupo III CMH | Valor de p* |
|-------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------|
| SIV (mm) | 9.77 | 15.72 | 22.96 | <0.001 |
| PP (mm) | 9.73 | 14.17 | 13.58 | <0.001 |
| SIV/PP | 1.004 | 1.17 | 1.82 | <0.001 |
| DDVI (mm) | 46 | 46.03 | 40.73 | 0.05 |
| DSVI (mm) | 29.59 | 28.17 | 23.92 | 0.02 |
| FEVI (%) | 65.27 | 68.45 | 70.92 | 0.94 |
| MASA (gr) | 152.91 | 277.76 | 324.44 | <0.001 |
| IMV (gr/m²) | 86.25 | 151.85 | 191.73 | <0.001 |

Resultados en Medias. SIV: septum interventricular. PP: pared posterior. DDVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo. DSVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. IMV: índice de masa ventricular.

ANEXO 5

Distribución de la hipertrofia en CMH.

| Patrón de HVI | TOTAL |
|-------------------|-------|
| Septal Asimétrica | 20 |
| Concéntrica | 4 |
| Apical | 2 |
| TOTAL | 26 |

Expresado en número de pacientes. CMH: Cardiomiopatía hipertrófica, HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo

ANEXO 6

DQTm y dQTc en relación a IMV.

| | | | |
|------------|-------------|----------------|--------|
| HAS | dQTm | Rango a | 61.5 |
| | | Rango b | 91.1 |
| | | Rango c | 96.7 |
| | | Rango d | 91.5 |
| | dQTc | Rango a | 70 |
| | | Rango b | 96.8 |
| | | Rango c | 97.6 |
| | | Rango d | 95.5 |
| CMH | dQTm | Rango a | 0 |
| | | Rango b | 121.4 |
| | | Rango c | 58.8 |
| | | Rango d | 132.73 |
| | dQTc | Rango a | 0 |
| | | Rango b | 130.2 |
| | | Rango c | 76.8 |
| | | Rango d | 140.2 |

Resultados expresados en ms (medias). HAS hipertensión arterial sistémica, CMH cardiomiopatía hipertrófica, dQTm: dispersión del intervalo QT medido; dQTc: dispersión del intervalo QT corregido.