



MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. BASES GENÉTICAS E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Autores: Roxana Álvarez Ferreiro ¹, Ana María Barcia Armas ², Gretel de la Caridad Urizarri Rosello ³, Dr. Magdiel Echazábal Leal ⁴, MSc.Dra. Iris M. Ferreiro González ⁵

¹ Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. roxy2198@nauta.cu

² Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Neurología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.

³ Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Ayudante de la Especialidad de Cardiología.

⁴ Especialista de Segundo Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital: "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

⁵ Especialista de Primer Grado en Gineco-Obstetricia. Profesor Asistente. Policlínico "Ernesto Che Guevara de la Serna". Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica es una afección primaria y habitualmente familiar del músculo cardíaco, caracterizada por una gran diversidad en cuanto a sus manifestaciones genéticas, morfológicas y clínicas. El presente trabajo tuvo como objetivo argumentar la relación entre las bases genéticas de la miocardiopatía hipertrófica y sus manifestaciones morfológicas y clínicas. Para ello se consultó un total de 24 fuentes bibliográficas, todas ellas artículos accedidos a través de los principales gestores de la red informática. Se concluyó que la miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por un aumento del grosor de las paredes ventriculares y se trata de una entidad con un manejo clínico complejo como lo demuestra la gran heterogeneidad en su presentación clínica, las diferentes manifestaciones fenotípicas, el gran número de mutaciones causales y el amplio espectro de complicaciones asociadas.

Palabras clave: MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, MUTACIONES SARCOMÉRICAS.



INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías se definen como enfermedades específicas del músculo cardíaco, que causan una mala función del mismo, que no se pueden explicar por enfermedad coronaria con limitación de flujo o por condiciones de carga anómalas. Históricamente, este grupo de trastornos se ha subdividido en enfermedad primaria, en la que el corazón es el único órgano implicado, y formas secundarias, en las que la miocardiopatía es una manifestación de un trastorno sistémico. ^(1,2)

De entre las múltiples clasificaciones que se han realizado de las miocardiopatías, hoy día se acepta la clasificación según el modelo fisiopatológico o, de ser posible, por los factores etiológicos/patogénicos, dividiéndose en dilatada, hipertrófica, restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho y las denominadas miocardiopatías específicas, incluyendo estas últimas la miocardiopatía isquémica, valvular, hipertensiva y todo un conjunto de formas secundarias a una variedad de agentes y causas, entre las que se encuentra la miocarditis. ⁽³⁾

La miocardiopatía hipertrófica (MH), es una de las miocardiopatías más estudiadas y conocidas, es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente, que se caracteriza por hipertrofia ventricular izquierda no atribuible a otras causas, como enfermedad valvular e hipertensión. ^(2,3)

La forma de transmisión habitual es la autosómica dominante. En estos casos es suficiente una sola copia del alelo enfermo para que la enfermedad se manifieste. Los homocigotos pueden estar más enfermos que los heterocigotos o ser indistinguibles de éstos. Es una enfermedad con una importante heterogeneidad en cuanto a su base genética, con fenotipos y manifestaciones clínicas diferentes, y se han identificado mutaciones en al menos once diferentes genes que codifican las proteínas del sarcómero. ^(3,4)

La prevalencia de la MH en la población general es de alrededor del 0,2% (1 en 500) y probablemente sea la enfermedad cardiovascular más común transmitida genéticamente. La mayoría de los estudios indican una ligera preponderancia masculina, aunque en las mujeres suele comenzar a edades más tempranas, y con mayor sintomatología. Este hallazgo sigue sin explicación, pero puede reflejar un sesgo en las estrategias de cribado y la existencia de factores genéticos y hormonales moduladores. Muchos estudios indican una prevalencia que se relaciona con la edad, con tasas notablemente menores en pacientes diagnosticados antes de los 25 años.



En los registros pediátricos, la prevalencia de MH en niños es desconocida, pero los estudios poblacionales indican una incidencia anual de 0,3-0,5/100.000. ^(2,4)

Existen conocidas diferencias en la distribución de la hipertrofia en distintas razas. Un 25% de las MH del Japón corresponde a la variedad apical, mientras que en los pacientes americanos la hipertrofia es más frecuentemente difusa y distal con mayor proporción de formas obstructivas que en los enfermos germanos, en quienes era predominante el compromiso segmentario y basal. En general las formas no obstructivas son mucho más frecuentes que las obstructivas y comprenden el 75% de los casos. ⁽⁵⁾

Puede presentarse en todas las etapas de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez y el curso clínico es sumamente variable, ya que algunos pacientes permanecen asintomáticos durante toda su vida, mientras que otros desarrollan marcados signos de insuficiencia cardíaca o mueren prematura y súbitamente. Existe además una relación inversa entre edad y grado de hipertrofia. Si bien ésta puede aparecer ya desde el nacimiento, es habitual que la remodelación ventricular se desarrolle y magnifique durante la adolescencia, salvo en el caso de las mutaciones del cromosoma 11 cuya característica es la aparición tardía de la hipertrofia y su aumento con la edad. Pero en la población adulta con MH puede producirse una disminución paradójica del grosor parietal que se ha asociado a las etapas finales de la enfermedad, con dilatación y disfunción sistólica o a una gradual regresión de la hipertrofia con la edad, se ha sugerido que el mecanismo de apoptosis podría desempeñar un rol importante en la reducción del grosor del ventrículo izquierdo. ^(5,6)

Entre el 5 y el 10% de los casos de los adultos tienen su causa en otras anomalías genéticas, incluidas enfermedades metabólicas y neuromusculares hereditarias, anomalías cromosómicas y síndromes genéticos. Algunos pacientes tienen trastornos no genéticos que semejan formas genéticas de la enfermedad, como la amiloidosis senil de tipo transtirretina (ATTR) y la amiloidosis de cadenas ligeras. ⁽²⁾

En el campo de la cardiología, la miocardiopatía hipertrófica ha sido una de las enfermedades más estudiadas, junto a las formas familiares de la miocardiopatía dilatada y la displasia arritmogénica de ventrículo derecho. La biología molecular y la genética humana han experimentado un avance vertiginoso en los últimos años, en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la enfermedad, sus mecanismos fisiopatológicos y se han generado expectativas ante la posibilidad de implementar nuevas alternativas terapéuticas al tratamiento clásico. ^(3,5)



Independientemente de la gravedad de su enfermedad, es importante que las personas afectadas reciban apoyo y asesoramiento preciso de los médicos de familia y otros profesionales de la salud, y animarlas a entender y manejar la enfermedad por sí mismos. Por ello, es nuestro propósito intentar resumir la información que actualmente existe sobre MH en cuanto a las bases genéticas de la enfermedad y su correlación clínica.

OBJETIVOS

General:

Argumentar la relación entre las bases genéticas de la miocardiopatía hipertrófica y sus manifestaciones morfológicas y clínicas.

Específicos:

1. Identificar las alteraciones genéticas responsables de la miocardiopatía hipertrófica.
2. Describir la relación entre las características fenotípicas y mutaciones causales con las complicaciones clínicas.
3. Identificar los principales métodos para el diagnóstico y seguimiento de la miocardiopatía hipertrófica.

DESARROLLO

El sarcómero es la unidad funcional del músculo cardíaco, y consta de proteínas contráctiles que se organizan en filamentos gruesos y finos que interaccionan entre sí para producir la contracción. El principal componente de los filamentos gruesos es la miosina. Se trata de un hexámero con un peso molecular de 520.000, formado por dos cadenas pesadas junto a cuatro cadenas livianas: dos regulatorias y dos esenciales. Cada cadena pesada consta de una cabeza globular (S1 o subfragmento 1) unida a una cola a helicoidal (S2 o subfragmento 2) por un sector estrecho o cuello.⁽⁵⁾

Todas las mutaciones descritas hasta el presente involucran a los genes que codifican las proteínas del sarcómero, constituyendo un criterio unificador dentro del polimorfismo que caracteriza a la miocardiopatía hipertrófica.⁽⁷⁾

Sobre la base de este concepto podemos definir la MH desde un punto de vista etiopatogénico como una enfermedad monogénica que resulta de diversas



alteraciones genéticas de las proteínas contráctiles del sarcómero, particularmente de las cadenas pesadas de la betamiosina, la alfatropomiosina, la troponina T, la proteína C de unión de la miosina o las cadenas livianas (esenciales y regulatorias) de la miosina. ⁽⁶⁾

El concepto de "enfermedad del sarcómero" ideado por Thierfelder en 1994 sugiere que las distintas mutaciones genéticas responsables de la enfermedad en cuestión determinan un defecto molecular de generación de fuerza que da lugar a la hipertrofia supuestamente compensadora y a la activación simpática, los dos pilares que luego condicionan las manifestaciones clínicas de la misma. ⁽⁵⁾

La contracción miocárdica se produce por la interacción cíclica de la miosina y la actina en un proceso que consume ATP como fuente de energía y genera tensión o acortamiento. Las cadenas pesadas contienen los sitios de unión del ATP y de la actina y constituyen el verdadero motor molecular de la contracción miocárdica. Al iniciarse el proceso contráctil debido al aumento de los niveles de calcio se produce un cambio en la configuración de la cabeza de la miosina que le permite interactuar con la actina. Últimamente se han descubierto otras proteínas que contribuyen a la función del sarcómero como la titina, que es una gran molécula elástica que sirve de anclaje y alineación a la miosina, otorgando elasticidad al sarcómero. Se encuentran además estructuras extramiofibrilares como el sistema de microtúbulos, la vinculina, integrinas, alfa actina, los filamentos intermedios como la desmina, etc. ⁽⁸⁾

La MH involucra otras estructuras fuera del sarcómero, como la válvula mitral, los músculos papilares o las arterias coronarias intramurales y además la hipertrofia no compromete todo el miocardio y existen diferencias entre miembros de una familia que comparten el mismo genotipo. Esta particularidad lleva a pensar que existen otros factores que influyen en la variabilidad y la penetrancia del fenotipo. ⁽⁹⁾

Una de las características primordiales de esta enfermedad es su amplia heterogeneidad, que se manifiesta también en el campo genético. Este concepto se refiere al hecho de que múltiples patrones genéticos son capaces de producir un fenotipo similar. Pero de igual modo, un mismo patrón genético puede determinar fenotipos distintos con diferentes grados de hipertrofia y disímiles riesgos de muerte súbita. Esto puede atribuirse a la intervención de factores ambientales u otras influencias genéticas, como el gen de la enzima convertidora de la angiotensina, también llamados moduladores de la expresión fenotípica. ⁽¹⁰⁾



Existe entonces heterogeneidad a nivel intergénico, con 8 genes identificados y a nivel intragénico con más de 100 mutaciones conocidas. ⁽¹⁰⁾

La identificación de los genes causantes de MH permite comprender con mayor claridad la etiopatogenia de la enfermedad incluso de las formas no familiares y analizar la fisiología del gen normal y su interacción con otros genes y estructuras adyacentes. ⁽¹¹⁾

La menor capacidad de generación de fuerza por el miocito constituye el estímulo para una hipertrofia secundaria. Si bien aquí no existe, como en la hipertensión arterial, una poscarga evidentemente aumentada, la presión arterial normal de la MH es percibida como excesiva por un miocardio con sus propiedades contráctiles alteradas. Esta constituye la llamada hipótesis "hipocontráctil" que explicaría los casos de MH debidos a mutaciones de la betamiosina. ⁽⁶⁾

La hipofunción del sarcómero puede generar una demanda exagerada de calcio intracelular para mantener la performance contráctil. Si bien la contractilidad y la función mejoran, esto puede activar algunos programas genéticos aberrantes normalmente reprimidos luego del desarrollo embriológico. Además, la sensibilidad aumentada del ion calcio puede generar trastornos de la relajación. Este modelo conforma el llamado mecanismo "hipercontráctil", que resulta especialmente útil para explicar las mutaciones de la alfatropomiosina y probablemente de las cadenas livianas de la miosina. ⁽⁵⁾

Las mutaciones de la troponina T generarían hipertrofia a través de un mecanismo hipocontráctil. Estudios experimentales con corazones de ratas en las que se indujo mutaciones de la troponina T demostraron un incremento en el costo de producción de fuerza, es decir, se genera menos fuerza por ATP y el mayor consumo de energía provocaría demandas que no pueden ser satisfechas. De modo que ambos fenómenos, el incremento de la demanda de energía y la contractilidad alterada, podrían contribuir a la progresión de la enfermedad y constituir la base metabólica de la isquemia, las arritmias y la muerte súbita. ⁽⁷⁾

El fenotipo característico de la MH es la hipertrofia predominante del ventrículo izquierdo pero con gran variabilidad en la magnitud y distribución de la misma. El grosor absoluto de la pared ventricular varía dentro de un amplio margen que va desde un leve incremento (13 a 15 mm) hasta un engrosamiento masivo, llegándose a describir un espesor de 60 mm. Las dudas diagnósticas surgen en el grupo de pacientes con una expresión fenotípica de hipertrofia leve (13 a 15 mm), si aparece



en el contexto de un atleta de alto rendimiento. Habitualmente, los estudios no invasivos permiten aclarar este dilema clínico. ⁽¹²⁾

Si bien en la mayoría de los casos la hipertrofia afecta en forma asimétrica el septum interventricular, particularmente su sector anterior, virtualmente es posible observar cualquier patrón de hipertrofia ventricular, siendo raro el compromiso de la cara posterior o el ápex. Las formas verdaderamente simétricas corresponden a aproximadamente al 1%. ⁽¹²⁾

La relación genotipo-fenotipo no es de tipo lineal y por tanto la variabilidad genética observada, si bien es su mayor determinante, explica sólo parcialmente la gran heterogeneidad del fenotipo. Esto es así debido a que el fenotipo de un individuo es el resultado de la interacción de sus distintos genes entre sí y con el ambiente. ⁽¹²⁾

Los estudios in vitro realizados con 100% de proteínas mutantes, si bien demuestran estrecha correlación entre determinadas mutaciones y su pronóstico clínico, no aclaran la situación de los heterocigotos, en los que la incorporación al miocardio de las proteínas alteradas puede presentar un amplio margen de variabilidad. ⁽¹³⁾

Es importante resaltar la pobre correlación entre el grado de hipertrofia y el riesgo de muerte súbita. Así, distintas mutaciones en el gen de las cadenas pesadas de la betamiosina pueden presentar grandes diferencias en la supervivencia pero no distinguirse por el resto de las variables clínicas. ⁽¹⁴⁾

Sin embargo, las familias con mutaciones de la betamiosina asociadas a peor pronóstico habitualmente poseen hipertrofia más marcada y penetración casi completa. En cambio aquellos que presentan mutaciones de la troponina T, que como ya expresáramos se asocian a una alta incidencia de muerte súbita, tienen hipertrofia leve o incluso no detectable clínicamente. ⁽¹⁴⁾

Muchas enfermedades metabólicas hereditarias están asociadas a hipertrofia del ventrículo izquierdo. La mayoría de ellas se hereda como rasgo autosómico recesivo, pero unas pocas están ligadas al cromosoma X. Los trastornos metabólicos más comunes en los adultos con MCH son la enfermedad de Anderson-Fabry, con una prevalencia en torno a un 0,5-1% de los pacientes mayores de 35-40 años, y la enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad $\gamma 2$ de la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (PRKAG2), con una prevalencia del 1% aproximadamente. Aunque siguen siendo raros, los trastornos metabólicos originan una mayor proporción de MH entre niños y adolescentes. ⁽²⁾



El diagnóstico de MH se basa en la detección de un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo mediante cualquier modalidad de imagen, aunque el fenotipo de la enfermedad también incluye la presencia de fibrosis miocárdica, anomalías morfológicas del aparato de la válvula mitral, función anómala de la microcirculación coronaria y anomalías electrocardiográficas. Debido a la etiología diversa de la enfermedad, la detección del aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo que no puede explicarse por condiciones de carga debería dar lugar sistemáticamente a la búsqueda de la causa subyacente. En muchos pacientes, esta búsqueda tiene que incluir pruebas especializadas de laboratorio y, en algunas circunstancias, análisis genéticos. ^(2,14)

La mayoría de las personas con MH llevan una vida normal y productiva, pero un pequeño número sufre síntomas significativos y tiene riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad. ⁽²⁾

Los síntomas más frecuentes son disnea, angina, palpitaciones, se manifiestan en más de la mitad de los pacientes, pero son comunes en otras patologías cardiovasculares. Sin embargo, algunos datos clínicos como, por ejemplo, disnea en presencia de una buena función sistólica o angina con coronarias angiográficamente normales pueden orientar hacia el diagnóstico. Mucho más específica, sin embargo, sería la aparición de síncope o presíncope en individuos jóvenes previamente asintomáticos. Un episodio de muerte súbita recuperada en un niño, joven, o adulto, sin duda obliga a descartar esta patología. Tras la anamnesis, la exploración física dirigida puede ser diagnóstica cuando se detecta una semiología característica de gradiente intraventricular dinámico, pero en caso contrario, es poco reveladora. ⁽¹⁵⁾

Muchos pacientes se quejan de dolor torácico en reposo o durante el ejercicio. El dolor también puede precipitarse después de una comida copiosa o con el consumo de alcohol. Las causas de dolor torácico incluyen la isquemia miocárdica debida a disfunción microvascular, el aumento del estrés de la pared del ventrículo y la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI). Las anomalías congénitas de las arterias coronarias, como la arteria descendente anterior izquierda tunelizada o la enfermedad coronaria aterosclerótica, también pueden ser causas. La compresión sistólica de los vasos epicárdicos e intramurales es muy común, pero no suele tener importancia clínica. ⁽²⁾

Los síntomas de insuficiencia cardíaca crónica son frecuentes, pero el perfil clínico de la insuficiencia cardíaca avanzada varía de un paciente a otro. En algunos, la insuficiencia cardíaca se asocia a disfunción diastólica con fracción de eyección conservada y tamaño del ventrículo izquierdo pequeño; en otros, los síntomas están causados por disfunción ventricular izquierda sistólica u obstrucción del tracto de



salida del ventrículo izquierdo (con o sin insuficiencia mitral). La fibrilación auricular puede complicar cualquiera de estos escenarios y exacerbar los síntomas. El reconocimiento de la fisiopatología heterogénea de la insuficiencia cardiaca en la MH es importante porque influye en su manejo. ^(2,16)

Las causas de síncope en la MH incluyen hipovolemia, bloqueo cardiaco completo, disfunción del nódulo sinusal, taquicardia ventricular sostenida, OTSVI y reflejos vasculares anómalos. Ocasionalmente, las arritmias auriculares con respuesta ventricular rápida pueden precipitar el síncope, sobre todo en sujetos con función auricular conservada y presiones de llenado elevadas. Puede haber más de una causa por la que los pacientes con MH pierdan el conocimiento, entre ellas comorbilidades como epilepsia y diabetes mellitus. El síncope que se produce al estar de pie durante mucho tiempo en un ambiente caluroso o durante la fase de absorción posprandial indica síncope neuromediado (reflejo), especialmente cuando se asocia a náusea y vómitos. El síncope durante el esfuerzo, o inmediatamente después de palpitaciones o dolor torácico, apunta a un mecanismo cardiaco. Se debe excluir una obstrucción provocable cuando los pacientes sufran síncope de esfuerzo recurrentes en circunstancias similares (p. ej., al subir corriendo las escaleras o al hacer un esfuerzo). Las arritmias ventriculares son una causa infrecuente de síncope, pero se debe sospecharlas después de un episodio sin pródromos, especialmente si ocurre en reposo o después de un esfuerzo mínimo. ^(2,17)

Muchos pacientes se quejan de palpitaciones causadas por contracciones cardiacas sintomáticas y ectopia ventricular. Un episodio de palpitaciones sostenido que dure más de unos pocos minutos suele estar causado por arritmia supraventricular. En pacientes con palpitaciones frecuentes, debe realizarse un ECG ambulatorio de 48 h. ⁽²⁾

Hoy se concede gran importancia a la alteración de las propiedades electrofisiológicas inducidas por el llamado «remodelado eléctrico» que acompaña al remodelado de la hipertrofia. El remodelado modifica la expresión de los canales iónicos que regulan la repolarización de la membrana celular y provoca un desequilibrio entre las corrientes iónicas de entrada (a través del canal del calcio tipo L y del intercambiador sodio/calcio principalmente) y las de salida (canales del potasio) a favor de las primeras, lo que tiene como principal consecuencia la prolongación del potencial de acción, que predispone a la dispersión de los períodos refractarios y los mecanismos de reentrada. El cambio en la expresión de los canales iónicos puede atribuirse a la reexpresión del patrón fetal o a los mecanismos que alteran la movilización del calcio del mioplasma, agravados por la mayor heterogeneidad de la repolarización eléctrica



(la mayor dispersión de los períodos refractarios) debida a la asimetría de la hipertrofia. ⁽¹⁸⁾

También pueden facilitar la aparición de arritmias ventriculares la presencia de isquemia, frecuente en la MH y, sobre todo, la fibrosis del miocardio que favorece las microrreentradas, como ocurre en el infarto de miocardio. La fibrosis puede ser un componente importante de la hipertrofia (puede alcanzar el 20-40% de la masa miocárdica) y se interpreta como un fenómeno de sustitución de fibras musculares que han sufrido un proceso de apoptosis o necrosis por exceso de estimulación del calcio o por brotes recurrentes de isquemia de pequeños vasos. La relación de la fibrosis con la muerte súbita es compleja, porque también contribuye de manera decisiva al deterioro de la función diastólica: la rigidez del miocardio atribuible a la fibrosis se suma al defecto de la relajación causado por la insuficiente movilización del calcio. Se ha señalado que la disfunción diastólica crítica, en el momento de la taquicardia del esfuerzo, puede ser una causa mecánica de muerte súbita. ^(18, 19, 20)

El sustrato arritmogénico se relacionó inicialmente con la pérdida del paralelismo normal de los miocitos que se observa en los cortes histológicos, que podría alterar las propiedades electrofisiológicas del sincitio miocárdico. Esta desorganización se consideró un hecho inherente al defecto genético de las proteínas contráctiles, que dificultaría el ensamblaje normal de los miofilamentos y los miocitos, pero no es una alteración constante. ^(18,)

La ecocardiografía es central en el diagnóstico y la monitorización de la MH. En la mayoría de los pacientes, la hipertrofia afecta preferentemente al septo interventricular en los segmentos basales del ventrículo izquierdo, pero a menudo se extiende hacia la pared lateral, el septo posterior y el ápex del ventrículo izquierdo. ⁽²⁾

Con frecuencia, un electrocardiograma manifiestamente patológico (ondas Q, hipertrofia ventricular, patrones de preexcitación o severas alteraciones de la repolarización), muchas veces en un individuo asintomático, es la primera clave diagnóstica. Actualmente se sabe que, en muchos niños con enfermedad genéticamente demostrada, y también en algunos adultos, pueden observarse electrocardiogramas anormales (en general alteraciones más sutiles que las previas) en ausencia de hipertrofia ventricular macroscópica. De hecho, se ha sugerido que en ciertas circunstancias un simple electrocardiograma podría ser más sensible para el diagnóstico de la enfermedad que las modernas técnicas de imagen. ⁽²¹⁾



El ecocardiograma Doppler es la herramienta clínica que mejor permite reconocer las a veces complejas alteraciones estructurales y funcionales características de estos pacientes. Generalmente se acepta que para confirmar el diagnóstico de MH se requiere una hipertrofia 15 mm en algún segmento ventricular. No obstante, en algunos casos es importante corregir en función de la superficie corporal y considerar anormal grosores > 2 desviaciones estándar de la media. En los casos en que el Doppler demuestra un gradiente intraventricular significativo (> 30 mmHg) suele visualizarse un movimiento anterior sistólico de la válvula mitral que alcanza el septo interventricular. Esta técnica también es útil para estudiar las anomalías secundarias a los problemas de distensibilidad y relajación ventricular típicos de estos pacientes. Se debe señalar aquí que la historia natural de la MH se caracteriza, en muchos casos, por cambios en el grado de hipertrofia y/o función ventricular. En este sentido, está bien establecido que en el screening de niños con familiares afectados es preciso realizar estudios ecocardiográficos seriados para descartar la aparición de hipertrofia ventricular con el desarrollo corporal. Por otra parte, también se conoce bastante bien la evolución de la hipertrofia con el paso del tiempo y existe información consistente que sugiere un adelgazamiento progresivo de las paredes ventriculares con la edad. Finalmente, aunque mucho más raro, también se sabe que en algunos pacientes este fenómeno se asocia a dilatación ventricular y deterioro progresivo de la función sistólica incluso evolucionando hacia una fase congestiva. Todo lo expuesto explica que el ecocardiograma deba considerarse como la técnica de elección (recomendación clase I) tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para su seguimiento. ^(22,23)

En el paciente asintomático, una vez realizado el diagnóstico, el planteamiento inicial debe centrarse en prevenir la aparición de complicaciones y estratificar el pronóstico, fundamentalmente estudiando el riesgo de muerte súbita. Como medidas preventivas generales hay que recomendar la supresión del ejercicio físico a nivel de competición debido a que, en más de la mitad de los casos, la muerte súbita se presenta en pacientes jóvenes y asintomáticos durante o inmediatamente después de realizar un ejercicio físico de cierta intensidad. Recientemente, también se ha llegado a un cierto grado de consenso con respecto al subgrupo de pacientes en quienes debe desaconsejarse cualquier actividad deportiva (gradientes o hipertrofia severa, síntomas). En cualquier caso, aunque parecería prudente aconsejar la supresión de todo tipo de ejercicio físico, hay que tener en cuenta las implicaciones psicológicas de estas medidas en los jóvenes. Además, recientemente se han descrito series de pacientes con MH que han practicado ejercicio intenso de forma regular, sin que esto conllevara implicaciones clínicas o pronósticas desfavorables. ⁽²⁴⁾



La muerte súbita, al representar cerca de la mitad de la mortalidad de esta patología y presentarse frecuentemente en individuos jóvenes y asintomáticos, sigue siendo un aspecto preocupante tras establecer el diagnóstico de la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Recientemente, sin embargo, se ha sugerido que los pacientes con mayor grado de hipertrofia y aquellos con gradientes más importantes tendrían peor pronóstico. Se sabe que la muerte súbita es más frecuente en niños y jóvenes, y que en ellos los antecedentes familiares de muerte súbita y los episodios sincopales son claros marcadores de riesgo. En jóvenes con estos antecedentes es importante depurar la importancia relativa de los mecanismos potencialmente implicados (predisponentes o desencadenantes). En estos pacientes, debe realizarse una evaluación hemodinámica completa (obstrucción-diástole), estudiar si existe isquemia, valorar los reflejos neurovasculares y, sobre todo, conocer el sustrato arritmogénico. En niños y adultos jóvenes se ha sugerido que la isquemia podría desempeñar un papel desencadenante especialmente relevante. En este sentido, la realización de pruebas incruentas para documentar isquemia parece indicada en los supuestos mencionados. Recientemente se ha señalado que la detección de *milking* en la coronariografía sería un importante marcador de riesgo en niños. Sin embargo, debido a que esta exploración es cruenta no parece adecuado recomendar su empleo sistemático, excepto en situaciones muy especiales como, por ejemplo, en pacientes con otros factores de riesgo para muerte súbita y ante la presencia de angina o documentación objetiva de isquemia severa. Sin embargo, sí existe más consenso en la necesidad de descartar anomalías en las respuestas vasculares y en los reflejos neurovegetativos. Así, existe bastante evidencia de que la aparición de una respuesta hipotensiva al ejercicio implicaría un pronóstico desfavorable y que este dato sería especialmente importante en los pacientes jóvenes. ^(13,14)

En los pacientes con manifestaciones/síntomas específicos es importante conocer si la alteración fisiopatológica responsable fundamental es diastólica o bien es la «obstrucción» sistólica. Generalmente, la disnea se correlaciona con la elevación de la presión capilar pulmonar secundaria a las alteraciones diastólicas. En este caso, tras estudiar la existencia de isquemia asociada, se puede iniciar un tratamiento con antagonistas del calcio. Los betabloqueantes estarían recomendados en casos con mala respuesta al verapamilo y son de primera elección en los pacientes con gradientes intraventriculares significativos. En presencia de datos clínicos de insuficiencia cardíaca franca se debe ser cauteloso con la medicación y con el aumento de las dosis. Los diuréticos pueden emplearse con precaución. Se deben emplear las mismas consideraciones terapéuticas que para la disnea. Es importante documentar la isquemia de forma objetiva. Las alteraciones electrocardiográficas basales de estos pacientes restan valor diagnóstico al test de esfuerzo. Si se



documenta isquemia, debe realizarse una coronariografía para descartar la presencia de lesiones en los vasos epicárdicos y estudiar fenómenos dinámicos (*milking*, compresión de septales). ^(13,14)

Aunque su relación con las arritmias supra o ventriculares no es buena, es preciso descartar estas arritmias, la amiodarona es útil para la supresión de ambos tipos de arritmias. En los pacientes con extrasístoles ventriculares frecuentes, los betabloqueantes son especialmente efectivos desde el punto de vista sintomático. La aparición de fibrilación auricular puede ocasionar un deterioro hemodinámico grave por la pérdida de la contribución auricular a un llenado ventricular que ya está comprometido. Siempre debe intentarse la cardioversión (farmacológica o eléctrica si existe compromiso hemodinámico). La taquicardia ventricular sostenida clínica es rara en estos pacientes y obliga a descartar alteraciones estructurales asociadas (aneurismas apicales, etc). ⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

- Existen 8 genes, con una o varias mutaciones en cada gen, que pueden causar la enfermedad. La heterogeneidad genética tiene importantes implicaciones clínicas, algunas mutaciones tienen peor pronóstico, otras se asocian a una sintomatología más severa y otras predicen una aparición más tardía de la enfermedad.
- La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, una hipertrofia miocárdica sin dilatación ventricular y con buena función sistólica en la mayoría de los casos y disfunción diastólica, la isquemia miocárdica, las arritmias y la disfunción autonómica; lo que conlleva un aumento del riesgo de muerte súbita, de insuficiencia cardíaca y de eventos tromboembólicos.
- El diagnóstico de las miocardiopatías se establece en base a la sintomatología encontrada. La ecocardiografía bidimensional y el Doppler son fundamentales para confirmar el diagnóstico, así como muy útil para evaluar el grado de hipertrofia y disfunción ventricular y para excluir una patología valvular o pericárdica asociada.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rizo Rivera I Ginner Odorico; Ramírez Gómez José Ignacio; Acosta de Armas Francisco; Menjivar Castillo Ricardo Ernesto . Clasificación actual de las miocardiopatías. Un nuevo conflicto... una vieja contradicción. Rev cubana med [Internet]. 2009 . [citado 2018 Apr 24] 71:294-301. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100003&lng=es
2. Elliott Perry M, Anastasakis Aris, Borger Michael A, Borggrefe Martin, Cecchi Franco, Philippe Charron, Albert Alain Hagege, Antoine Lafont, Giuseppe Limongelli, Heiko Mahrholdt, William J. McKenna, Jens Mogensen, Petros Nihoyannopoulos, Stefano Nistri, Petronella G. Pieper, Burkert Pieske, Claudio Rapezzi, Frans H. Rutten, Christoph Tillmanns, Hugh Watkins. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Rev Esp Cardiol. 2015. [Internet]. 2014.11.005 [citado 11may2018]: 68(1):63.e1-e52. Available from: (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>).
3. Echeverría Martínez Eduardo Uribe, Basurte Maite, Javier Martínez-Basterra, Aitziber Munárriz, Isabel Almansa, Maite Azcarate. MIOCARDIOPATIAS. Rev Esp Cardiol. 2015 . [citado 2018 Apr 24] 71:294-301. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100003&lng=es
4. Navarro López Francisco . Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2004. [cited 2018 Apr 24] ;57(Supl 1):22-32 - Vol. 57 Núm.Supl.1 DOI: 10.1157/13067418 Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000400006&lng=en
5. García Edinson, Restrepo Gustavo, Cubides Carlos A, Múnera Ana G, Aristizábal Dagnóvar. Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía tipo takotsubo): presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev. Col. Cardiol. [Internet]. 2006 Aug [cited 2018 Apr 24] ; 13(1): 31-38. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000400006&lng=en
6. Pereiro Gustavo G, Lastiri Hugo, Pasca Antonio J. Miocardiopatía hipertrofica familiar. Nuevos horizontes etiopatogenicos. Rev Fed Arg Cardiol. [Internet]. 2000 [cited 2018 Apr 24]; 29: 185-193. Available from:



http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000400006&lng=en

7. Navarro López Francisco . Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2004. [cited 2018 Apr 24] ;57(Supl 1):22-32 - Vol. 57 Núm.Supl.1 DOI: 10.1157/13067418 Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000400006&lng=en
8. García Honrubia [Antonio](#) . Polimorfismos en genes no sarcoméricos, influencia en el remodelado cardíaco e implicaciones pronósticas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2016. [citado 11may2018]. 70:604-6 DOI: 10.1016. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.013>
9. [Gómez de Oña Juan](#) . Miocardiopatía hipertrófica: Identificación de nuevos genes mediante técnicas de secuenciación masiva. Rev Esp Cardiol. [Internet]. feb-2017. [citado 11may2018]. [citado 11may2018]. Volume 69, Issue 3, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.0315>
10. Pérez Inmaculada. Factores modificadores del fenotipo en la miocardiopatía hipertrófica. Rev.Esp.Cardiol. [Internet]. May 2018. [citado 11may2018] Volume 57, Issue 3, 2015, pp. 201-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.04.009>
11. Hernández Angélica, Duque Juan, Rosales Wendy, Lizcano Fernando. Perspectivas moleculares en cardiopatía hipertrófica: abordaje epigenético desde la modificación de la cromatina. Rev. Colomb. Cardiol. [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 May 19] ; 24(2): 146-152. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-6332017000200146&lng=en.
12. [Lorca Gutiérrez, Rebeca](#) Correlación fenotipo/genotipo en la miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía no compactada. Rev. Col. Cardiol. [Internet]. 2018 ene. [citado 2018 Apr 24] 148 p. Disponible en : <http://hdl.handle.net/10651/46392>
13. Segura-Villalobos Federico, Hernández-Guerra Ana Isabel Hernández-Guerra , Wangüemert-Pérez Fernando . Miocardiopatía hipertrófica sin hipertrofia ventricular: utilidad del estudio anatomopatológico y genético en la prevención de la muerte súbita. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2017; [citado 11may2018]. 70:604-6 DOI: 10.1016. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.013>
14. Garzón Venegas E, Rubio Gómez C, Carpetá Sánchez S, Vélez Segura J, Blanco Gómez J, Beltrán Moreno P, Sánchez MD D, Serrano MD C, Bonilla J. Autopsia molecular en muerte súbita cardíaca neonatal mediante secuenciación de siguiente



- generación (NGS): presentación de un caso. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía [Internet]. 17abr.2018 [citado 11may2018];27(1):39-3. Available from: <https://fucsalud.metarevistas.org/index.php/repertorio/article/view/131>
15. Guttman Oliver P, Mohiddin Saidi A, Elliott Perry M. Miocardiopatías. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2015 Ago [citado 2018 Abr 24] ; 30(2): 221-234. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202015000200016&lng=es.
 16. Galve Basilio Enrique , Fernando Alfonso Manterola , Manuel Ballester Rodés , Alfonso Castro Beiras , Rafael Fernández de Soria Pantoja , Manuel Penas Lado , José Sánchez Domínguez. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. Rev Esp Cardiol .2000. [citado 2018 Abr 24] 53:360-93 - Vol. 53 Núm.3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100003&lng=es
 17. Santos Mateo Juan José. Miocardiopatía hipertrófica. Rev Esp Cardiol. [Internet]. April 2018 [citado 11may2018]. Volume 10, Issue 11, 2017, pp. 1374-1386. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.013>
 18. Gonzalo Grazioli, Maria Sanz. Fibrosis miocárdica y extrasistolia ventricular. Caso clínico. Rev.Esp.Cardiol. [Internet] March 2017. [citado 11may2018] Volume 52, Issue 193. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2017.01.001>.
 19. Dobarro David , Varela-Falcón Luis Horacio, Salvatore Di Stefano Stephan Schueler. Implante de dispositivo de asistencia ventricular en miocardiopatía hipertrófica. ¿Es una opción segura? Respuesta. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2017.06.012 [citado 11may2018]. 70:1025-6 DOI: 10.1016. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000100013&lng=es.
 20. Pérez-Sánchez Inmaculada, Romero-Puche Antonio José . Retos y controversias en miocardiopatía hipertrófica: visión integral desde la investigación básica, clínica y genética. Rev Esp Cardiol. [Internet]. 2018. [citado 11may2018]. Vol. 71 Núm.03 DOI: 10.1016/j.recesp.2017.06.034. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.0315>.
 21. Pedemonte Oscar, Ferrando-Castagnetto Federico, Torterolo Alicia, Ricca-Mallada Roberto, Marichal Pablo. Estratificación del riesgo de muerte súbita en un caso de miocardiopatía hipertrófica con fragmentación del complejo QRS. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2016 Abr [citado 2018 Mayo 19] ; 31(1): 61-66. Disponible en:



http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000100013&lng=es.

22. Aguilera Beatriz. Diagnóstico postmortem de las cardiopatías estructurales. Revista Española de Medicina Legal. [Internet]. 2017 [citado 11may2018]. 31(1): 61-66. Disponible en:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000100013&lng=es.
23. Fernández Arián, Casabé Horacio, Coronel Roberto, Galizio Néstor. Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica. Rev Fed Arg Cardiol. [Internet]. 2003; [citado 2018 Apr 24] 71:294-301. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000400006&lng=en