

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FUNDACIÓN H. A. BARCELO.

FACULTAD DE MEDICINA



TÍTULO DE TESIS

CARACTERIZACIÓN DE LAS ARRITMIAS AURICULARES EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. APORTES A LA IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE FIBRILACIÓN AURICULAR.

DOCTORANDO: Méd. Esp. Gerardo Ariel Moreno.

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Mauricio Sebastián Abello.

Cardiólogo. Electrofisiólogo. Jefe del Servicio de Electrofisiología Adultos de FLENI y Sanatorio Finochietto. Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

AREA TEMÁTICA: Medicina Interna

PALABRAS CLAVE: Arritmias Auriculares. Miocardiopatía Hipertrofica. Fibrilación Auricular.

Dr. Mauricio Sebastián Abello

Médico Cirujano. Especialista en Cardiología. Especialista en Electrofisiología.

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.

Hago constar:

Como Director de la Tesis Doctoral que lleva por título “CARACTERIZACIÓN DE LAS ARRITMIAS AURICULARES EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. APORTES A LA IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE FIBRILACIÓN AURICULAR”, presentada por el doctorando, Médico Especialista Gerardo Ariel Moreno, que la mencionada Tesis Doctoral cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Ciencias de la Salud por el Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación Héctor Alejandro Barceló de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Y para que así conste firmo el presente informe en Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a 31 de Mayo de 2021.



Dr. Muricio Sebastián Abello

AGRADECIMIENTOS

*Al Doctor **Mauricio Sebastián Abello**, a quien admiro profundamente, por su generosidad para compartir sus enormes conocimientos, por su coherencia profesional, su claridad y sencillez, su humanidad y su humildad, cualidades que ponen en evidencia su sabiduría. Me honra con su dirección y estímulo permanente. Hoy su amistad es un regalo muy preciado para mí.*

*A la Profesora Doctora **Concepción Moro Serrano** y al Profesor Doctor **Antonio Hernández Madrid**, (mis maestros), quienes han sido una bisagra en mi carrera profesional y mi maduración personal, por brindarme toda su sapiencia, su entusiasmo constante, su paciencia, incentivo y disponibilidad permanente dedicados a mi formación electrofisiológica. Esta tesis doctoral nace gracias a su incentivo y apoyo profesional y personal en mi etapa de formación en electrofisiología y estimulación cardiaca.*

*Al Profesor Doctor **Raúl Cayré**, quien con su característica generosidad personal y profesional, me brindó la oportunidad de formarme con el más alto nivel académico, y hoy con su ejemplo, sigue mostrando un camino a recorrer.*

*A la Profesora Doctora **Carina Argüelles**, al Profesor Magister **Williams Pedrozo**, y a la Licenciada **Pamela Kuhlmann** quienes con sus enormes conocimientos y generosidad, han sabido guiarme en el laberíntico camino de esta tesis doctoral.*

*A “cada una de las personas” que formaron y forman parte de Instituciones que han facilitado mi crecimiento profesional y personal: **Escuela de nivel primario N° 191 “Alcides Calandrelli”** y **Escuela de nivel secundario N° 19 de la ciudad de Corzuela, provincia del Chaco**, **Universidad Nacional del Nordeste**, **Cordis Instituto del Corazón**, **Hospital Ramón y Cajal**, **Universidad de Alcalá de Henares**, **Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**, **Sanatorio Curuzú Cuatiá**, **Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H.A. Barceló**, y **Universidad Católica de las Misiones**.*

*A **mis amigos**, por compartir cada momento de esta vida y enriquecerme con su compañía.*

*A mis hermanos (**Sebastián y Tamara**), con quienes cada vivencia compartida, cada discusión planteada, han estimulado y facilitado el desarrollo de la madurez y reflexión necesarias para mi crecimiento personal.*

*Y finalmente, a ellos, a mis padres (**Myriam y Rubén**), fuente de inspiración y estímulo permanente. A ellos, quienes me han brindado todas las herramientas necesarias para esta vida, mi agradecimiento eterno.*

DEDICATORIA

A Griselda, Nahiara y Gonzalo, por quienes doy mi vida.

A ellos, todo.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE	7
2. RESUMEN	8
3. ABSTRACT	9
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. HIPÓTESIS	17
7. OBJETIVOS	18
7.1. Generales	18
7.2. Específicos	18
8. MARCO TEÓRICO	19
8.1. Datos Históricos	19
8.2. Genética y Patogenia	20
8.3. Anatomía Patologica	22
8.4. Diagnóstico	24
8.4.1. Historia Clínica y Examen Físico	24
8.4.2. Electrocardiograma	25
8.4.3. Ecocardiograma	28
8.4.4. Resonancia Magnética Cardiac	31
8.4.5. Estudio Holter	33
8.4.6. Ergometría	35
8.4.7. Test genético	36

8.5. Tratamiento	37
9. METODOLOGÍA	40
9.1. TIPO DE DISEÑO	40
9.2. UNIVERSO Y MUESTRA	41
9.2.1. Criterios de inclusión	41
9.2.2. Criterios de exclusión	42
9.3. MATRICES DE DATOS	42
9.3.1 Unidad de análisis	42
9.3.2. Variables y fuentes de datos	43
9.3.3. Definiciones conceptuales y operacionales	46
9.4. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	57
10. RESULTADOS	58
10.1. Factores de riesgo clínico	58
10.2. Patrón electrocardiográficos	61
10.3. Parámetros ecocardiográficos	68
10.4. Variantes génicas	70
10.5. Predictores de arritmias auriculares distintas a fibrilación auricular	72
11. DISCUSIÓN	85
12. CONCLUSIONES	95
13. REFERENCIAS	97
14. ANEXOS	123

1. ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE

AA	Aleteo Auricular
AADFA	Arritmias Auriculares Distintas a Fibrilación Auricular
AI	Aurícula Izquierda
CDI	Cardiodesfibrilador Implantable
EA	Extrasístoles Auriculares
EAA	Extrasístoles Auriculares Aisladas
EV	Extrasístoles Ventriculares
FA	Fibrilación Auricular
FV	Fibrilación Ventricular
HTA	Hipertensión Arterial
MCH	Miocardiopatía Hipertrófica
MS	Muerte Súbita
MP	Marcapasos
SAAu	Salvas Auriculares Autolimitadas
TSVI	Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo
TVNS	Taquicardia Ventricular No Sostenida
VI	Ventrículo Izquierdo

2. RESUMEN

Las arritmias auriculares son hallazgos habituales en pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica (MCH), y modifican su cuadro clínico y su pronóstico. En estos pacientes existe escasa información sobre las arritmias auriculares distintas a Fibrilación Auricular (AADFA) tales como aleteo auricular, extrasístoles auriculares aisladas, en pares o salvas autolimitadas de taquicardia auricular. Este trabajo de investigación busca caracterizar los parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y genéticos asociados a la presencia de AADFA en pacientes con MCH.

Para ello se realizó un estudio observacional, descriptivo, de correlación estadística, transversal, y retrospectivo en una cohorte de pacientes españoles y argentinos, evaluados en la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario Ramón y Cajal de la ciudad de Madrid, España, durante los años 2004 a 2007; y en la Unidad de Arritmias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la ciudad de Posadas, Misiones, Argentina, durante los años 2014 a 2018.

Se incluyeron 124 pacientes y se evidenció el siguiente perfil de asociado a AADFA: tabaquismo, obesidad, sedentarismo, disnea, síncope, consumo de beta bloqueantes, onda $P \geq 100$ ms, dispersión de P ≤ 40 ms, complejo QRS ≥ 80 ms, presencia de onda Q patológica, más de 10 extrasístoles ventriculares por hora, presencia de salvas de TVNS en estudio Holter, patrón pseudonormal de disfunción diastólica ventricular izquierda y pared posterior con espesor mayor a 15 mm.

Por tratarse las AADFA de importantes gatillo de Fibrilación Auricular (FA), este perfil de pacientes determinado en este trabajo de investigación podría identificar pacientes con MCH y altas chances de desarrollar FA, y de esta manera, se podría evitar sus temibles complicaciones.

3. ABSTRACT

Atrial arrhythmias are common findings in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM), and they modify their clinical status and prognosis. In these patients there is little information on atrial arrhythmias other than Atrial Fibrillation (AADFA) such as atrial flutter, isolated atrial extrasystoles, in pairs, or self-limited bursts of atrial tachycardia. This research work seeks to characterize the clinical, electrocardiographic, echocardiographic and genetic parameters associated with the presence of AADFA in patients with HCM.

An observational, descriptive, statistical correlation, cross-sectional, and retrospective study was carried out in a cohort of Spanish and Argentine patients, evaluated in the Arrhythmia Unit of the Ramón y Cajal University Hospital in the city of Madrid, Spain, over the years 2004 to 2007; and in the Arrhythmia Unit of the Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery of the city of Posadas, Misiones, Argentina, from 2014 to 2018.

One hundred twenty four patients were included and the following profile associated with AADFA was evidenced: smoking, obesity, sedentary lifestyle, dyspnea, syncope, consumption of beta blockers, P wave ≥ 100 ms, P wave dispersion ≤ 40 ms, QRS complex ≥ 80 ms, presence of pathological Q wave, more than 10 ventricular extrasystoles per hour, presence of NSVT bursts in Holter study, pseudonormal pattern of left ventricular diastolic dysfunction and posterior wall with a thickness greater than 15 mm.

As AADFA are important triggers of Atrial Fibrillation (AF), this profile of patients determined in this research work could identify patients with HCM and high chances of developing AF, and in this way, its fearsome complications could be avoided.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las “Miocardiopatías se definen por criterios morfológicos y funcionales específicos y posteriormente se agrupan en subtipos familiares/genéticos y no familiares/no genéticos, independientemente de la presencia de enfermedad extracardiaca”. (Elliot, P. 2015, p.63e.4)

Entre las miocardiopatías descritas, la Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) representa la más frecuente de las anomalías del músculo cardíaco. La misma es definida en las últimas guías internacionales como “la presencia de aumento del grosor de la pared del Ventrículo Izquierdo (VI) que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anómalas”. (Elliot, P. 2015, p.e.4) (Ommen, S.R. 2020. p.e.18)

En la mayoría de los casos, esta miocardiopatía es una enfermedad hereditaria del músculo cardíaco producida por la mutación de genes que codifican para proteínas del sarcómero, y representa la primera causa de Muerte Súbita (MS) en individuos jóvenes. (MaronBJ. 1996. p. 850) Esta entidad, presenta una importante variabilidad de manifestaciones clínicas, morfológicas y genéticas. (Gersh BJ. 2011, p.2761)

Las arritmias auriculares y ventriculares son hallazgos habituales en pacientes con MCH, y modifican su cuadro clínico y su pronóstico. La aparición de las mismas depende de múltiples y muy variados factores anatómicos y fisiopatológicos.

El sustrato de la inestabilidad eléctrica conocido hasta el momento que predispone a la generación de arritmias en la MCH, principalmente ventriculares, yace predominantemente en el desorden de la histoarquitectura del miocardio ventricular. Los miocitos se disponen de una manera caótica y las proteínas que actúan como conectores eléctricos de las membranas celulares se encuentran alteradas, lo cual favorece la formación de circuitos reentrantes o la desorganización total de la actividad eléctrica. (Shirani, Roberts, & Maron, 2000, p.36-44)

Además, la enfermedad de los pequeños vasos coronarios, caracterizados por presentar una hiperplasia de músculo liso, diámetro intramural anormal, sumado al desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, actúan como gatillos de arritmias al generar isquemia silente o asintomática. Dicha isquemia conduciría a la muerte celular y activación del sistema de reemplazo de células vivas por áreas de fibrosis, lo cual constituye el sustrato anatómo-funcional básico de los circuitos de reentrada. (Basso C. 2000, p.988)

En este contexto, la Taquicardia o Fibrilación Ventricular pueden ocurrir, y representan la principal causa de MS. (Lombardi & Betocchi, 2002, p.10-14) Sin embargo, predecir este comportamiento y desenlace es muy dificultoso en cada caso, y los predictores de riesgo establecidos actualmente (edad, espesor máximo de la pared ventricular izquierda, tamaño de aurícula izquierda, máximo gradiente en tracto de salida de ventrículo izquierdo, historia familiar de muerte súbita, taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), síncope no explicado) intentan ayudar, pero presentan algunas limitaciones. (Elliot, y otros, 2015, p.27-28)

Uno de dichos predictores son las TVNS, las cuales identifican pacientes de riesgo pero no tienen el suficiente poder estadístico predictivo para determinar, por sí mismas, la necesidad de un Cardiodesfibrilador (CDI). (Maron, 2002, p.287)

El CDI representa actualmente la terapéutica con mayores probabilidades de evitar la MS. (Maron, Spirito, & Shen, 2.007, p.405-412) (Maron, Shen, & Link, 2.000, p.365-373).

Las arritmias auriculares, desafortunadamente menos estudiadas que las ventriculares, también juegan un rol sumamente importante en el cuadro clínico, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con MCH. (Maron & Spirito, 2008, p.1118-1126)

También sabemos que las arritmias auriculares podrían estar involucradas en el mecanismo fisiopatológico de la MS, ya sea generando un colapso hemodinámico, como así

también desencadenando arritmias ventriculares malignas. (Robinson, Frenneaux, & Stockins, 1990, p.1279) (Watson, Henry, & Epstein, 1976, p.273)

La fibrilación auricular (FA), es la arritmia auricular sostenida más frecuente de observar en pacientes con MCH; se estima que en el momento del diagnóstico 5% de los pacientes presenta FA y que alrededor del 10% la desarrollará en los próximos 5 años, aumentando su incidencia con la edad. (Mckenna & Goodwin, 1981, p.1) (Elliot & Mckenna, 2000, p.1)

También es conocido que hasta el 50% de los pacientes podrían presentar taquicardias auriculares o episodios de FA paroxística en registro Holter de 24 horas, ya sean sintomáticas o asintomáticas. Estas taquiarritmias auriculares han demostrado asociarse a una mayor severidad de la hipertrofia ventricular, a un mayor diámetro de la aurícula izquierda (AI) (≥ 45 mm) y con el grado de obstrucción del tracto de salida del VI (TSVI). (Mckenna & Goodwin, 1981, p.1) (Robinson, K. 1990. p. 1279)

La mayoría de los episodios de taquicardias auriculares o FA paroxística son asintomáticos, pero cuando son sostenidos o con frecuencias ventriculares elevadas, pueden causar una reducción crítica del volumen minuto cardiaco, facilitando el desencadenamiento de un episodio sincopal/presincopal, y/o tromboembolia central o sistémica. (Robinson, K. 1990. p.1279) (Mckenna & Goodwin. 1981. p. 1)

En los niños y adolescentes, la FA conlleva un pronóstico desfavorable, porque puede producir una importante caída del volumen minuto cardiaco, desencadenando arritmias ventriculares malignas y MS. (Elliot, P.M. 2000. p.141) (Robinson, K. 1990. p. 1279)

En los adultos en cambio, el significado pronóstico es controvertido. Para algunos autores, si se logra un control apropiado de la frecuencia ventricular, la supervivencia sería similar a la de los pacientes con MCH que no presentan FA. (Robinson, K. 1990. p. 1279).

Dado que estos enfermos están expuestos a un elevado riesgo de tromboembolia sistémica principalmente, su anticoagulación crónica está siempre indicada.

Actualmente sabemos que la frecuencia de presentación de la FA es entorno al 25% en pacientes con MCH, y puede ser la responsable de incrementar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes debido a su asociación con la insuficiencia cardiaca y el accidente cerebrovascular. (Mckenna & Goodwin. 1981. p. 1) (Olivotto, Cecchi, & Casey, 2001, p.2517).

Tenemos escasa información sobre otras arritmias auriculares, las cuales no han sido estudiadas adecuadamente en pacientes con MCH, tales como el aleteo auricular (AA), las extrasístoles auriculares aisladas (EAA), en pares o las salvas autolimitadas de taquicardia auricular (SAAu), a las cuales en conjunto, a partir de aquí, llamaré AADFA (Arritmias Auriculares Distintas a Fibrilación Auricular). De estas últimas, desconocemos su valor clínico, pronóstico, o sus asociaciones con parámetros de estudios complementarios cardiovasculares y test genéticos.

El avance en investigación genética ha permitido establecer hasta el momento múltiples asociaciones entre el fenotipo, la clínica y el pronóstico de los pacientes con MCH, principalmente en relación a las arritmias ventriculares. (Ommen, S.R. 2020. p.18)

El consejo genético de este grupo de pacientes mejora el entendimiento de las implicancias médicas y familiares de esta patología, facilitando la toma de decisiones respecto de los potenciales riesgos; además puede reducir el potencial efecto psicológico del conocimiento de la mutación y sus consecuencias. Incluso, cuando el test genético no es realizado, el consejo genético sobre el potencial de transmisión de la patología es médicamente importante. (Maron, B. 2002, p.301).

Pese a los grandes avances en investigación genética, aún seguimos desconociendo muchas asociaciones genotipo-fenotipo, por ejemplo, entre las diferentes arritmias auriculares en pacientes con MCH.

Este trabajo de investigación busca aportar información sobre las características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas, y genéticas de las AADFA en pacientes con MCH, y se orienta a responder la siguiente pregunta:

¿Qué parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos, y genéticos, se correlacionan estadísticamente con la presencia de AADFA en pacientes con MCH?

5. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Real Academia Española, “*Caracterizar*” significa *determinar o identificar los atributos peculiares de alguien o de algo, de modo que claramente se distinga de las demás*. Intentar caracterizar las arritmias auriculares en una entidad nosológica como la MCH representa un claro desafío a la capacidad de observación por tratarse de una patología muy heterogénea, tanto desde el punto de vista genotípico como clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y pronóstico.

Las AADFA son frecuentes en la MCH, y su presencia genera síntomas como disnea, palpitaciones, opresión precordial, mareos, y hasta podrían desencadenar episodios presincoales o complicaciones cardioembólicas. Está claro que a largo plazo se asocian al desarrollo de FA, con todas las complicaciones a la que ésta está ligada (insuficiencia cardiaca, accidente Cerebrovascular, dilatación de cavidades y deterioro de la función sistólica del VI, deterioro cognitivo, etc).

Si determináramos los factores clínicos, parámetros electrocardiográficos, ecocardiográficos, y/o perfil genético que se correlacionen estadísticamente con la presencia de AADFA, podríamos tomar conductas médicas más precoces y mejor dirigidas en estos pacientes, a fin de intentar retrasar o prevenir la aparición de FA, una arritmia verdaderamente dañina en pacientes con MCH.

Definitivamente, continuar investigando el comportamiento de las arritmias auriculares en pacientes con MCH es necesario, ya que son las arritmias sobre las que menos conocimientos tenemos.

Realizar un trabajo de investigación con la mayor meticulosidad posible, caracterizando las AADFA, y correlacionándolas con parámetros clínicos y/o de estudios complementarios

cardiovasculares, incluyendo el análisis genético, podría brindar a nuestros pacientes una mejor valoración pronóstica que intentaría mejorar su calidad y expectativa de vida, principalmente, al identificar aquellos pacientes con altas chances de desarrollar FA.

6. HIPÓTESIS

En paciente con MCH, parámetros clínicos como el tabaquismo; electrocardiográficos como la dispersión de la onda P; ecocardiográficos como el índice de volumen auricular izquierdo; y polimorfismos en el gen de la Troponina T, se correlacionan estadísticamente con la presencia de AADFA.

7. OBJETIVOS

7.1. Generales

1.- Caracterizar los parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y genéticos que se correlacionan estadísticamente con la presencia de AADFA en pacientes con MCH.

7.2. Específicos

1.- Determinar el factor de riesgo clínico de mayor correlación estadística con la presencia de AADFA en pacientes con MCH.

2.- Identificar el patrón electrocardiográfico más prevalente en los pacientes con AADFA.

3.- Describir los parámetros ecocardiográficos que se correlacionen estadísticamente con la presencia de AADFA.

4.- Establecer las variantes génicas existentes en la cohorte de pacientes españoles.

5.- Comparar los hallazgos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y genéticos entre pacientes sin AADFA, pacientes con AADFA, y pacientes con FA.

6.- Crear un perfil clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de pacientes con MCH y AADFA que pudiesen asociarse con mayor riesgo de evolucionar a FA.

8. MARCO TEÓRICO

8.1. Datos Históricos

La descripción inicial de la MCH ha sido atribuida a diferentes investigadores. Entre ellos, uno de los primeros reportes podría ser del francés Vulpian del Hospital Salpêtrière de Paris (Vulpian A. 1868, p.220-222) quien describió al fenotipo a nivel macroscópico como un “rétrécissement de l’ orifice ventriculo-aortique” (estrechamiento del orificio ventrículo-aórtico).

Al año siguiente, otro investigador francés, Henry Liouville reportó una paciente de 75 años quien ingresó al Hospital Salpêtrière en el mes de Junio, falleciendo a los pocos días y en quien se evidenció estrechez subaórtica en su autopsia (Liouville H. 1869, p.161).

También podríamos decir que la entidad que hoy llamamos MCH posiblemente haya sido descrita por primera vez en 1907 por el investigador alemán Schmincke, quien hizo la primera publicación de dos autopsias de corazones de mujer que él denominó como «estenosis muscular del tracto de salida izquierdo» causada por una hipertrofia muscular idiopática (Schmincke. 1907;p. 2082-3). Aunque podría aceptarse que Sir Russell Brock, 50 años después, fue quien hizo que conozcamos mejor esta entidad, describiendo la primera serie de pacientes con obstrucción dinámica del TSVI debida a dicha hipertrofia (Brock R. 1957. p.221-38).

En 1958, el Dr. Teare describió con precisión la MCH asimétrica en autopsias de 8 pacientes, 7 de los cuales murieron súbitamente (Teare, 1958, p.511-513). Con muchos años de investigación de por medio, se evidenció que esta patología del músculo cardiaco se trata de la miocardiopatía más frecuente y la que mayormente se asocia a MS en pacientes menores de 35 años. El Profesor Doctor Eugene Braunwald fue uno de los mayores investigadores y estudiosos de esta patología, constituyéndola como entidad clínica a partir de su trabajo realizado entre los años 1958 y 1968. (Braunwald, Lambrew, Rockoff, Ross, & Morrow, 1964, p.3-119). Desde ese

entonces y hasta la actualidad, hemos ido aprendiendo mucho al respecto, basado en las investigaciones realizadas por grandes centros a nivel mundial.

8.2. Genética y Patogenia

La MCH representa la patología miocárdica de origen genético más frecuente. Hasta en el 60% de los casos (Elliot, y otros, 2015, p.e5), su origen está asociado a una mutación genética objetivable, de carácter autosómica dominante con penetrancia variable, que codifica para proteínas del sarcómero.

Entre las mutaciones más frecuentes (Figura 1) se encuentran los genes MYH7 (que codifican para la cadena pesada de la β miosina) y MYBPC3 (que codifican para la proteína C de unión a la miosina), y representan alrededor del 50% de las mutaciones identificadas (Gómez J. 2016, p.62). Otros genes que podrían encontrarse afectados en relación a la etiología de la MCH, pero con menor frecuencia, son los genes de la Troponina cardiaca I y T (TNNI3, TNNT2), la cadena de la tropomiosina alfa-1 (TPM1) y la cadena ligera 3 de la miosina (MYL3).

También se han evidenciado correlaciones genotipo-fenotipo con un mayor riesgo de MS, con la edad de presentación y la gravedad de la hipertrofia, y con una mayor progresión a disfunción sistólica ventricular izquierda. (Watkins, H. 1995. p.1058) (Lopes, L.R. 2015. p.294) (Oliva-Sandoval, M.J. 2010. p.1980)

Muchos de estos hallazgos han sido posibles gracias a las actuales tecnologías de secuenciación masiva, mediante las cuales se ha logrado describir alrededor de 1.400 mutaciones en más de 10 genes que actúan tanto como moduladores fenotípicos, y/o como determinantes pronóstico en algunos casos. (Sabater-Molina, M. 2017. p.3) (Lopes, L.R. 2013. p.1800) (Gómez J. 2016, p.62)

Está pendiente aún determinar correlaciones genotipo-fenotipo con la presencia de arritmias auriculares en pacientes con MCH, lo que aportaría información relevante para el óptimo manejo clínico-terapéutico de los mismos.

SUSTRATO GENÉTICO-MOLECULAR DE LA MCH (Con fuerte evidencia de patogenicidad)	
FILAMENTOS GRUESOS	
Cadena Pesada de la β -miosina	MYH7
Cadena Liviana regulatorias de la miosina	MYL2
Cadena Liviana esencial de la miosina	MYL3
FILAMENTOS FINOS	
Troponina cardiaca T	TNNT2
Troponina cardiaca I	TNNI3
Troponina cardiaca C	TNNC1
α - tropomiosina	TPM1
α - actina cardiaca	ACTC
FILAMENTOS DE GROSOR INTERMEDIO	
Proteína C de unión a la miosina cardiaca	MYBPC3
DISCOS – Z	
α - Actinina 2	ACTN2
Miozenina 2	MYOZ2
Con menor evidencia de patogenicidad	
FILAMENTOS GRUESOS	
Cadenas Pesadas de α - miosina	MYH6
Titina	TTN
DISCOS – Z	
Proteína LIM muscular	CSRP3
Teletonina	TCAP
Vinculina/Metavinculina	VCL
LIGADAS AL CALCIO	
Calsecuestrina	CASQ2
Uniofilina 2	JPH2

Tabla adaptada de Maron, B.J., et al. 2012. Vol.60, N°8, p.706

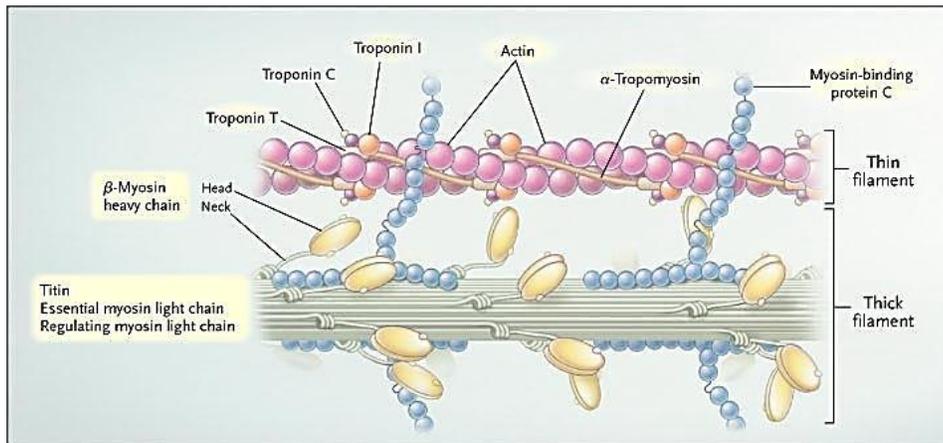


Figura 1. Proteínas que conforman el aparato contráctil del miocito. Tomada de Nabel, Elizabeth G. N Engl J Med 2003;349:60-72.

8.3. Anatomía Patológica

En 1958, Teare describe por primera vez las características histopatológicas de 8 casos de necropsias de pacientes con MCH, objetivando principalmente una desorganización bizarra de los haces musculares asociados a hipertrofia de las fibras musculares individuales y sus núcleos. (Teare, D. 1958. p.1). Desde entonces se aceptan tres características anátomo-patológicas principales y otras dos secundarias, sin que ninguna de estas cinco representen, ni sean consideradas patognomónicas.

Entre las características principales se describen: hipertrofia del miocito, desestructuración o desorganización de las miofibrillas en algunas zonas del corazón, y fibrosis intersticial y de reemplazo o plexiforme, como las tres principales. (Hughes, S.E. 2004. p. 412). Otras características histopatológicas son: hiperplasia del músculo liso y colágena de la íntima y media en las arterias coronarias intramiocárdicas, con evidente reducción de la luz arterial (Maron, B.J. 1986. p. 545), y ciertos cambios estructurales del aparato valvular mitral como inserciones anómalas del músculo papilar de la valva anterior, elongación y engrosamiento de la válvula mitral, que favorecen el desplazamiento anterior de la misma generando obstrucción del TSVI. (Klues, H.G. 1991. p. 1.188). Dichas alteraciones se pueden observar en las figuras 2, 3 y 4.

Cabe resaltar que estas alteraciones histopatológicas no son uniformes en todo el corazón, lo que explica que la biopsia endomiocárdica no sea 100% efectiva para su diagnóstico, ya que la muestra puede ser no representativa.

Algunos estudios, mostraron cierta correlación genotipo-histología en pacientes con mutaciones de la troponina T, evidenciando mayor desorganización de las miofibrillas, alteraciones estructurales de los discos intercalares, específicamente de los desmosomas y de las uniones *gap* (Varnava, A.M. 2001. p. 1.380) (Sepp, R. 1996. p. 412). Esta remodelación de las

uniones *gap* podría ser parte esencial del sustrato para generar y mantener arritmias, tanto auriculares como ventriculares, en pacientes con MCH.

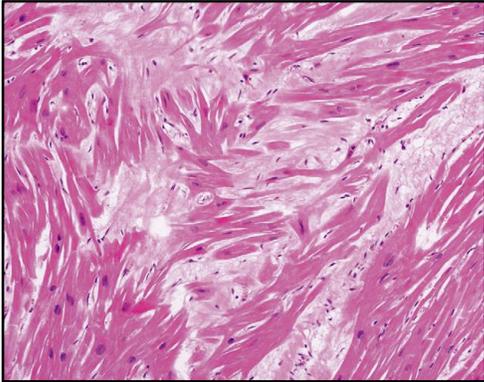


Figura 2. Microfotografía de miocitos de paciente con MCH familiar. La disposición paralela normal de los miocitos ha sido reemplazada por desorden de los mismos y aumento del tejido conectivo. **Tomada de Perry Elliott, William J McKenna. Lancet 2004; 363: 1881–91.**

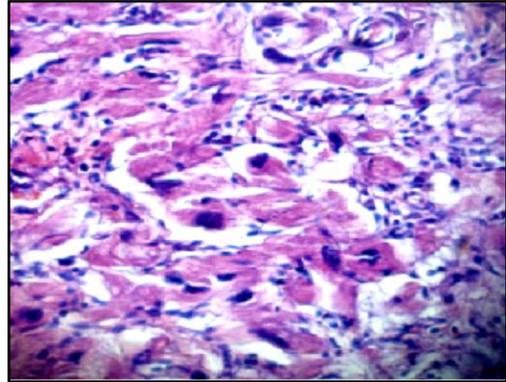


Figura 3. Cortes histológicos del tabique interventricular con aumento 20x y tinción de hematoxilina-eosina. Se observan miocitos cardíacos con datos de hipertrofia. **Tomada de Marquez, F. M. et al. Gac Med Mex. 2016;152:697-702.**

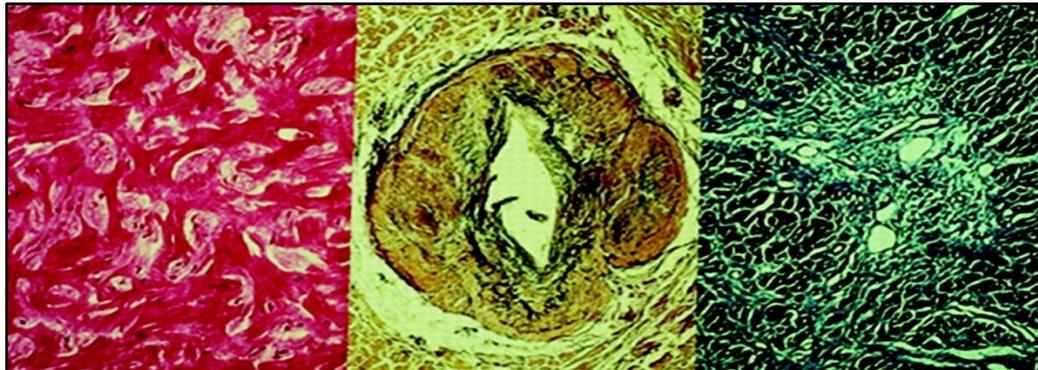


Figura 4. Sustrato miocárdico arritmogénico. **A la izquierda**, disposición desorganizada de los miocitos y arquitectura del VI. **Centro**, enfermedad de vasos pequeños; arteriola coronaria intramural remodelada con media engrosada y lumen estrechado. **Derecha**, proceso de reparación con fibrosis de reemplazo, consecuencia de isquemia silenciosa y muerte de miocitos. **Tomada de Maron, B.J. Circulation 2010;Vol.121:445-456.**

8.4. Diagnóstico

8.4.1. Historia Clínica y Examen Físico

Una anamnesis detallada de antecedentes familiares, creando un árbol genealógico de 3 o 4 generaciones, ayuda a determinar la etiología genética de la cardiopatía (Elliot, y otros, 2015, p.e.7). Es importante considerar antecedentes familiares de MS en menores de 35 años, insuficiencia cardiaca de causa desconocida, trasplante cardiaco, implante de marcapasos o cardiodesfibrilador, y también evidencias de enfermedades sistémicas que nos hagan sospechar MCH de etiología no sarcomérica, tales como accidente cerebrovascular a edad temprana, debilidad de músculos esqueléticos, disfunción renal, sordera, hipohidrosis y angioqueratomas.

Muchos pacientes con MCH son asintomáticos u oligosintomáticos. Esta situación puede retrasar, y en algunos casos, dificultar el diagnóstico. Entre los síntomas de origen cardiovascular más frecuentes están la disnea, el dolor precordial opresivo (angor), las palpitaciones, y el síncope. (Sen-Chowdhry S, et al. 2016. p.2) También debemos considerar otros signos o síntomas no cardiovasculares que serán indicadores de diagnósticos específicos en pacientes con MCH de etiología no sarcomérica. Entre ellos, parestesias, alteraciones neurosensoriales (sordera), dolor neuropático, defectos de visión (Enfermedad de Fabry, Amiloidosis, Enfermedad de LEOPARD, Enfermedades Mitocondriales), trastornos del aprendizaje, retraso mental (Síndrome de Noonan, Enfermedad de Danon), trastornos de la marcha (Ataxia de Friedreich), debilidad muscular (Enfermedades de depósito de glucógeno), angioqueratomas, hipohidrosis (Enfermedad de Fabry).

El examen físico cardiovascular puede ser normal, pero en pacientes con gradiente obstructivo a nivel del TSVI se destaca un soplo eyectivo de mayor intensidad en foco aórtico y en mesocardio, que aumenta su intensidad con maniobras físicas que disminuyen la precarga

como la maniobra de Valsalva (espiración forzada con vía aérea cerrada). En otros casos, la obstrucción del TSVI puede asociarse a insuficiencia mitral, y por ende, se pueden auscultar ambos soplos, tanto el eyectivo como el de regurgitación.

La valoración del pulso carotídeo aporta al examen físico cardiovascular, una característica frecuente de encontrar en pacientes con MCH, un ascenso y descenso rápidos. La palpación del pulso, también representaría una objetivación inicial de irregularidad en el ritmo cardiaco, la que podría estar en relación tanto a arritmias auriculares como ventriculares. La educación de nuestros pacientes para su autoevaluación es una herramienta importante para el diagnóstico precoz de arritmias y evitar sus eventuales complicaciones.

8.4.2. Electrocardiograma en reposo

La electrocardiografía es el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón. Representa el método complementario cardiovascular más accesible, económico y reproducible en el estudio de pacientes con MCH, transformándose en “imprescindible” para el diagnóstico de las arritmias cardíacas.

Los pacientes con MCH presentan alguna anormalidad electrocardiográfica hasta en el 90% de los casos (Santos Mateos, J.J.; et al. 2017. p.2), siendo los más frecuentes la sobrecarga auricular izquierda, anormalidades de la repolarización, ondas Q patológicas principalmente en derivaciones inferolaterales (Elliot, P., & Mckenna, W.J. 2004. p.1184). Pese a que algunas anormalidades del electrocardiograma pudieran parecer altamente sugestivas de MCH, no hay ningún marcador electrocardiográfico patognomónico de esta cardiomiopatía.

Las anormalidades auriculares reflejadas en la onda P, pueden evidenciar el agrandamiento de dichas cavidades, secundario a sobrecarga de presión y/o volumen. También podrían reflejar

disfunción diastólica de los ventrículos, obstrucción a nivel del TSVI, y hasta eventualmente, la disfunción funcional de la válvula mitral. Por lo tanto, el adecuado análisis de la onda P podría brindar, en muchos casos, información relevante en pacientes con MCH.

Estas anormalidades a nivel de la onda P, expresan cambios tanto morfológicos como funcionales de las aurículas que se asocian a diferentes gatillos ligados al inicio y mantenimiento de la FA.

Habitualmente los cambios electrocardiográficos a nivel de la onda P se asocian a otras alteraciones que nos ayudan a identificar las eventuales causas involucradas, tales como, anormalidades de la repolarización ventricular y signos de hipertrofia ventricular.

El intervalo PR, habitualmente normal en pacientes con MCH, puede mostrarse acortado (≤ 120 ms) como reflejo de miocardiopatías hipertróficas por depósito de glucógeno, tales como mutaciones en el gen LAMP2 (enfermedad de Danon) o en el gen PRKAG2, o también por depósitos de glicosfingolípidos como en la enfermedad de Anderson-Fabry. (Maron, BJ; Maron, MS; Semsarian, C. 2012. p. 711) Esta característica electrocardiográfica podría ayudar a la sospecha etiológica de dichas mutaciones.

La presencia de ondas Q de características patológicas (≥ 40 milisegundos, $\geq 25\%$ del voltaje de la onda R que precede, ≥ 3 milímetros de amplitud) ha demostrado asociarse a un patrón anormal de hipertrofia ventricular (tipo IV de Maron), con ausencia de hipertrofia septal anterior, sin poder explicarse claramente el mecanismo fisiopatológico de su presencia. (Maron BJ; et al. 1983. p. 194). Un grupo de investigadores (Koga Y, et al, 2004. p. 1405) realizaron electrocardiogramas intracoronarios y mostraron 2 potenciales mecanismos de las ondas Q patológicas en pacientes con MCH. Uno refleja la pérdida de fuerzas eléctricas locales debido a

fibrosis transmural, y el otro fue el resultado de anormalidad del vector inicial del QRS debido a la hipertrofia desproporcionada del tabique interventricular basal y/o pared libre basal del VI.

El aumento en el voltaje del QRS representa un parámetro electrocardiográfico asociado a la hipertrofia ventricular. Sin embargo, en pacientes con MCH su presentación en forma aislada es rara (1-2%) ya que en la gran mayoría de los casos se encuentra asociado a otras anormalidades electrocardiográficas (Rowin QJ, et al. 2012, p. 1029) (Calore C, et al. 2013, p. 4494).

Los trastornos de conducción interventriculares (bloqueos de rama) también son poco frecuentes de evidenciar en pacientes con MCH, pero podrían estar presentes en aquellos que hayan sido intervenidos (miomectomía o ablación septal con alcohol) (Maron BJ, et al. 2009. p. 191) o en fases avanzadas de la enfermedad. (Capelli F, et al. 2018. p.464)

Otros parámetros electrocardiográficos estudiados a nivel del complejo QRS fueron: fragmentación del mismo (asociado a MS), signos de hipertrofia ventricular derecha (hipertrofia por enfermedades de depósito), bajo voltaje en el plano frontal (hipertrofia por patologías infiltrativas), y hemibloqueos de rama (atletas, o hasta en pacientes sin cardioatía alguna); todos ellos con resultados dispares en relación a su asociación estadística o correlación clínico-fisiopatológica. (Finocchiaro G, et al. 2020 p.3-4)

La repolarización ventricular habitualmente es patológica en pacientes con MCH. Un claro ejemplo de ello son los pacientes con MCH apical, en quienes la inversión de las ondas T, precedidas de infradesnivel del segmento ST, en las derivaciones que exploran la cara lateral del corazón, son significativas y representan un patrón electrocardiográfico frecuente, con mayor prevalencia en pacientes de raza negra. (Sheik, N. 2016. p. 1.797)

El intervalo QT corregido ha evidenciado ser más prolongado que en individuos sanos (Johnson J.N. et al. 2011, p. 1114.) y existen numerosas razones fisiopatológicas que podrían

explicar dicho hallazgo: hipertrofia y fibrosis miocárdica, remodelado electrofisiológico, isquemia subclínica, mejora en la corriente tardía de sodio y retraso de la repolarización, entre otros. (Coppini R. 2013, p. 575). Múltiples alteraciones se observan en la figura 5.

Está claro que el electrocardiograma muestra un sinnúmero de posibilidades diagnósticas y nos ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, así como en el seguimiento de pacientes con MCH. Un método complementario accesible, económico, reproducible y con mucha información por brindar, e irremplazable en el manejo de las arritmias cardiacas.

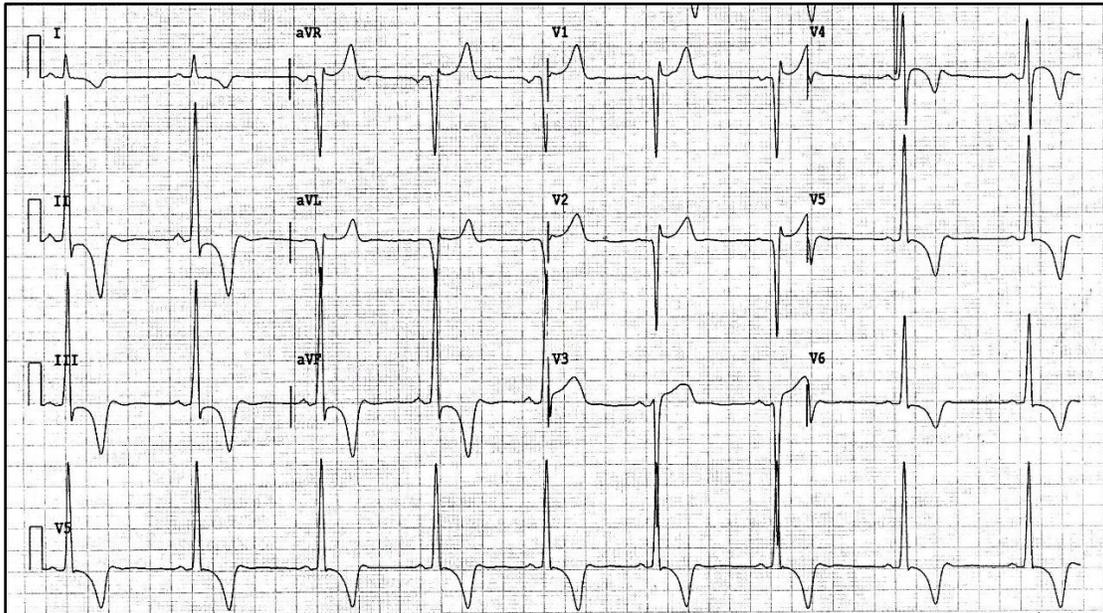


Figura 5. Electrocardiograma de 12 derivaciones standard y tira de V5 largo de paciente incluido en el estudio, donde se observa: ritmo sinusal, 50 latidos por minuto, onda P con eje de despolarización en 60°, sin signos de sobrecarga, intervalo PR 160 milisegundos, complejo QRS con eje en 60°, duración de 80 milisegundos y voltaje máximo de 3,7 milivoltios, signos de sobrecarga ventricular izquierda con trastornos secundarios de la repolarización, infradesnivel del segmento ST e inversión de ondas T en cara inferior y lateral izquierda.

8.4.3. Ecocardiograma

Un método complementario que cumple un rol fundamental en pacientes con MCH es el ecocardiograma, el cual permite localizar y definir la gravedad y extensión de la hipertrofia, confirmando o descartando su diagnóstico. (Elliot P.M., et al. 2014, p. 2742)

Además permite clasificar de acuerdo a la morfología estructural y aportar información funcional clave para el manejo y seguimiento clínico.

Mediante ecocardiografía bidimensional se describen diferentes tipos morfológicos de MCH de acuerdo con la distribución de la hipertrofia. Un grupo de investigadores estadounidenses, liderados por el Dr. Maron, establecieron en el año 1981 una clasificación morfológica de cuatro tipos: tipo I, hipertrofia septal-anterior; tipo II, hipertrofia septal-anterior y septal-posterior; tipo III, hipertrofia septal y antero-lateral, y tipo IV, hipertrofia septal-posterior y/o antero-lateral (Maron BJ, et al. 1981. p.418). Esta clasificación no incluía la hipertrofia concéntrica y la hipertrofia apical descrita por los japoneses (Yamaguchi, H., et al. 1979. p.401). Por este motivo, el Dr. Candell-Riera y colaboradores, en 1986, agregaron estos 2 tipos morfológicos como tipo V y VI, respectivamente (Candell-Riera J, et al. 1986. p.358).

Además de su clasificación morfológica, el ecocardiograma bidimensional brinda información sobre la función ventricular sistólica y diastólica, presencia y obstrucción dinámica en el TSVI (se muestra un ejemplo en la figura 6), el grado de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos, y sobre la respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas.

El criterio diagnóstico ecocardiográfico actual es la presencia de hipertrofia de uno o más segmentos del VI con espesores iguales o mayores a 15 milímetros, y en el caso de familiares de primera línea de pacientes con diagnóstico confirmado de MCH, con espesores de 13 o 14 milímetros no justificados por condiciones de carga hemodinámica. (Elliot P.M., et al. 2014, p. 2742)

Múltiples parámetros ecocardiográficos evidenciaron asociación pronóstica. Entre ellos, el espesor septal ≥ 30 milímetros y su relación con el incremento del riesgo de MS (Spirito, P., & Maron, B. J. 1990. p. 1521) (Spirito, P., et al. 2000. p. 1778), la presencia de gradiente

obstrutivo a nivel del TSVI como predictor de riesgo tanto para insuficiencia cardiaca como de MS (Maron, M. S., et al. 2003. p. 295), y la dilatación auricular izquierda como predictor de FA (Guttmann, O. P., et al. 2014. p. 465), mortalidad en relación a insuficiencia cardiaca (Nistri, S., et al. 2006. p.960), e incluso MS. (O'Mahony, et al. 2014. p. 2010)

Aproximadamente un tercio de los pacientes con MCH tienen gradiente obstructivo a nivel del TSVI, y su causa principal es el movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral. Normalmente, el MAS está asociado con insuficiencia mitral, con flujo excéntrico, dirigido a la cara posterior de la AI. Una insuficiencia mitral de jet central suele asociarse con anomalías endógenas de la válvula mitral; por lo tanto, una mayor evaluación de la anatomía mitral con ecocardiografía transesofágica podría ser necesaria. (Veselka J., 2017. p. 1253) Otro tercio de pacientes, evidencia gradiente obstructivo con maniobra de Valsalva (exhalar con glotis cerrada) o durante ejercicio en posición vertical con lo cual se incrementa su sensibilidad. (Maron M.S., 2006. p. 2232)

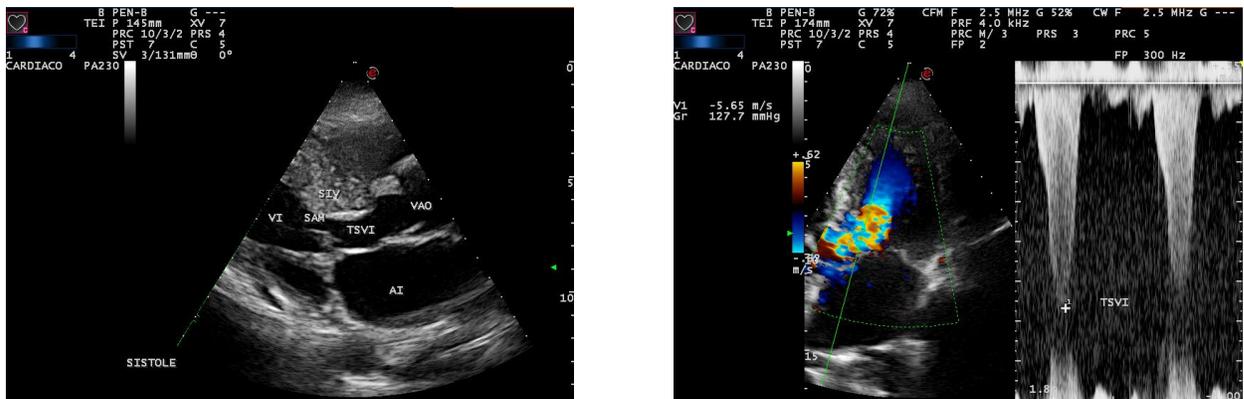


Figura 6. Ecocardiografía transtorácica 2D y Doppler color y pulsado de paciente incluido en el estudio. *Izquierda*, vista paraesternal izquierda eje largo, con evidencia de hipertrofia septal asimétrica (patrón parchado mesocárdico que refleja desorganización tisular). *Derecha*, Vista apical de 5 cámaras, donde se evidencia a nivel del tracto de salida del VI, Doppler color turbulento y Doppler pulsado con gradiente pico de 127 mmHg que demuestran la obstrucción dinámica del mismo.

En alrededor del 10% de pacientes con MCH podría objetivarse gradiente obstructivo medioventricular (Efthimiadis, G. K., 2013. p. 2366), y entre estos pacientes, el 25% podría desarrollar aneurisma apical del VI, ambos parámetros son de importancia pronóstico y pueden ser evaluados adecuadamente con ecocardiografía en la mayoría de los casos. (Minami, Y., 2011. p. 2346)

Finalmente, podemos resaltar que aunque el diámetro anteroposterior de la AI ha sido ampliamente utilizado para la predicción de eventos embólicos e inclusive de MS, su volumen indexado al área de superficie corporal (IVAI) proporcionaría una evaluación más precisa del agrandamiento auricular izquierdo en casos de remodelación asimétrica de la misma. (Lang R.M.; 2015. p. 25)

Numerosos son los parámetros ecocardiográficos que aportan valiosa información en pacientes con MCH, lo que confirma el rol clave que juega este estudio complementario en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de dichos pacientes.

8.4.4. Resonancia Magnética Cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (RMC) proporciona imágenes de una alta resolución espacial del corazón, y además, la posibilidad de evaluar la presencia de fibrosis miocárdica mediante la inyección de contraste con gadolinio. (Maron, MS. 2009. p. 220) (Rickers, C. 2005. p.855) Estos atributos de la RMC aportan información para caracterizar las diversas expresiones fenotípicas de la MCH, proporcionando no sólo diagnóstico, sino también predicción de riesgo y planificación previa al procedimiento para la reducción septal. (Maron, MS. 2017. p.1) Por todas estas razones, la RMC es un importante estudio complementario de imagen en la evaluación de pacientes con MCH.

La RMC tienen la ventaja, al generar imágenes con un contraste nítido entre sangre y miocardio, de proporcionar una alta precisión en mediciones del espesor de la pared del ventrículo izquierdo, cuantificación precisa del tamaño de la cámara ventricular izquierda y derecha, masa del VI, función sistólica, y puede identificar áreas de hipertrofia ventricular izquierda que no se visualizan adecuadamente con ecocardiografía. (Maron, MS. 2009. p. 220) (Maron, MS. 2017. p.1)

La RMC también ha permitido visualizar e incrementar la diversidad de anomalías morfológicas, incluyendo aneurismas apicales del VI, así como anomalías valvulares mitrales y/o del aparato subvalvular aórtico que contribuyen a la obstrucción del TSVI, hallazgos que pueden tener impacto en el manejo de los pacientes con MCH. (Rowin, E. J. 2017. p.761) (Maron, M.S. 2017. p.1) (Patel, p. 2015. p.1)

El realce tardío con gadolinio en la RMC representa un marcador no invasivo de riesgo para el desarrollo tanto de arritmias ventriculares, como predictor de insuficiencia cardiaca por deterioro de la función sistólica ventricular izquierda. (Weng, Z. 2016. p. 1392)

Algunas desventajas de este método complementario son la ausencia de disponibilidad en muchos centros de salud, su costo, y contraindicaciones específicas como, pacientes con ciertos dispositivos cardiacos (MP o CDI), pacientes con insuficiencia renal severa, obesidad mórbida, claustrofobia, o pacientes pediátricos que requerirían anestesia general o sedación. (Ommen, S.R. 2020. p.e.18)

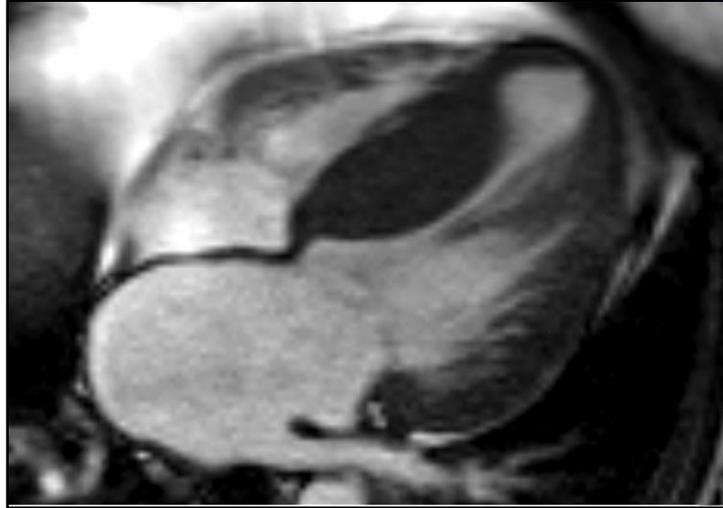


Figura 7. Hipertrofia septal asimétrica severa evidenciada en Resonancia Magnética Cardíaca, vista de 4 cámaras al final de la diástole. **Tomada de Makavos, G. et al. Heart Failure Reviews 2019, 24(4), 439-459.**

8.4.5. Estudio Holter: electrocardiograma ambulatorio.

El estudio Holter electrocardiográfico de 24 o 48 horas, permite registrar gráficamente y de manera continua la actividad eléctrica del corazón mientras el paciente realiza las actividades habituales de su vida diaria.

Norman Jeff Holter, Doctor en Ciencias Físicas y Químicas por la Universidad de los Ángeles, oriundo de Helena (Montana, EEUU), inventó y desarrolló a mediados del siglo XX la electrocardiografía ambulatoria, representando uno de los avances tecnológicos más importantes en la historia de la cardiología moderna (Barold, S.S. 2005. p.117). Actualmente sigue siendo uno de los sistemas más valiosos para el diagnóstico de las arritmias cardíacas y monitoreo de fármacos antiarrítmicos.

En pacientes con MCH juega un rol más que importante, ya que brinda información relevante para la estratificación de riesgo de arritmias ventriculares relacionadas a la MS como las TV o fibrilación ventricular (FV). Hasta en el 25% de los adultos con MCH podemos registrar salvas de TVNS (Adabag, A.S. 2005. p. 697), cuya presencia en Holter de 24 o 48 horas ha demostrado

asociarse a mayor riesgo de MS (Montserrat, L. 2003. p.873) principalmente en pacientes menores de 30 años. Un ejemplo de ellas se muestra en la figura 8.

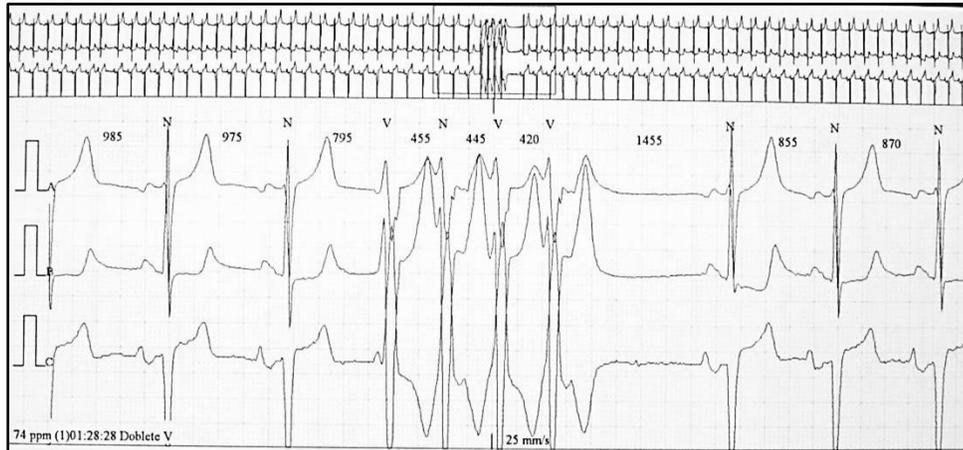


Figura 8. Trazado de registro Holter de paciente con MCH incluido en este trabajo, donde se observa salva de Taquicardia Ventricular No Sostenida.

Sin embargo, el análisis de ciertos estudios de investigación, generan controversias en la adecuada valoración de estas taquiarritmias en pacientes con MCH. Estas controversias están ligadas tanto a su definición, como a su manera de ser registradas, a la población estudiada, e inclusive, a la falta de características electrofisiológicas que las clasifiquen y asocien adecuadamente con el riesgo de MS en pacientes con MCH. (Moreno, G. 2007. p.3)

El estudio Holter también aporta información relevante para el monitoreo clínico, en el seguimiento de pacientes con fármacos antiarrítmicos, en quienes resulta útil identificar bradiarritmias y/o causas de episodios sincopales, como así también signos de isquemia microvascular.

La depresión del segmento ST puede detectarse con frecuencia en el monitoreo Holter en pacientes con MCH, pero no ha sido constantemente asociada a episodios de dolor precordial o

anomalías en la perfusión miocárdica en SPECT (Single Photon Emission Tomography).
(Efthimiadis, G.K. 2011, p. 179)

La incompetencia cronotrópica, que está presente hasta en un 25% de los pacientes con MCH (Finocchiaro, G. 2015. p.408) puede ser evaluada adecuadamente con Holter de 24 horas. Esta incompetencia cronotrópica probablemente sea multifactorial, por ejemplo, debido a dosis excesivas de fármacos depresores del nodo sinusal o bloqueadores del nódulo AV, disfunción autonómica, y/o alteraciones microvasculares que modifican las características electrofisiológicas del sistema His-Purkinje (Efthimiadis, G.K. 2011, p. 179).

Finalmente, las arritmias supraventriculares paroxísticas podrían registrarse hasta en el 38% de los pacientes con MCH en estudio Holter de 24 horas. (Adabag, A.S. 2.005. p. 697)

Sin embargo existe un reclamo de mayor información sobre la prevalencia y las características del AA y otras arritmias auriculares en las guías internaciones (Elliot, y otros, 2015, p.e.26) uno de los principales objetivos de esta tesis.

8.4.6. Ergometría

La prueba de esfuerzo o ergometría es un método complementario útil para evaluar la capacidad funcional, estratificar riesgo, y realizar el seguimiento de diversas estrategias terapéuticas, con el objetivo de optimizar su efectividad, y además, determinar el límite óptimo para el ejercicio físico aeróbico del paciente.

La prueba de esfuerzo convencional puede complementarse con medición simultánea del intercambio de gases respiratorios (es decir, prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría) para proporcionar información sobre determinantes y mecanismos limitantes del ejercicio (Sharma, S. 2001. p.70). Mediante el análisis del consumo de oxígeno (VO₂)

máximo se obtiene una valoración objetiva de la capacidad funcional del paciente, que adquiere gran importancia para la valoración pronóstica y para la toma de determinadas decisiones terapéuticas.

La observación de una respuesta vascular anormal durante la prueba de esfuerzo es útil para identificar personas que pueden tener un mayor riesgo de MS cardíaca (Sadoul, N., 1997. p. 2987). También se ha demostrado que la prueba de esfuerzo juega un papel útil en distinguir la MCH de otras condiciones asociadas con hipertrofia del VI (Sharma, S. 2000. p. 864).

8.4.7. Test genético

La MCH es la patología cardiovascular de origen genético más frecuente, y se transmite a la descendencia como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable en alrededor del 50% de los casos, mientras que una mutación espontánea autosómica recesiva es menos común de detectar. (Makavos, G. 2019. p. 439)

En los últimos años, la realización del test genético para evidenciar la posible mutación etiológica de esta cardiomiopatía es cada vez más frecuente de observar en la población con fenotipo diagnóstico y síntomas, y también en sus familiares de primera línea asintomáticos cuando se evidenció una mutación asociada a dicha cardiopatía en el paciente índice. (Elliot, P. 2015, p.e13)

Cuando se objetiva la misma alteración genética en familiares asintomáticos, éstos son evaluados más frecuentemente con electrocardiograma y ecocardiograma para una detección precoz del desarrollo fenotípico y los síntomas de la patología, además de realizar una adecuada estratificación de riesgo de MS y terapéutica necesaria en cada caso.

Si el test genético del caso índice resultara negativo, o se evidenciara mutaciones no descritas previamente y de importancia desconocida, los familiares de primera línea no serían estudiados genéticamente, y requerirían menos controles de estudios complementarios cardiovasculares, cuya frecuencia dependerá de sus edades y de la aparición de síntomas compatibles con la miocardiopatía en cuestión. (Charron, P. 2010. p. 2715)

Se considera estadio preclínico a los pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo, y está caracterizado por anomalías electrocardiográficas, morfológicas y funcionales, que señalan una evolución menos agresiva al menos durante esta fase. (Gray, B. 2011. p. 258)

Las recomendaciones para realizar test genético en el marco de la MCH están claramente especificadas en guías internacionales (Ommen, S.R. 2020. p.22) (Elliot, P. 2015, p.e13), con numerosas referencias bibliográficas que han demostrado su beneficio.

La realización del test genético en MCH juega un rol importante, ya que tiene potenciales implicancias psicológicas, legales, sociales, éticas, y profesionales. La detección de una determinada mutación obliga a informar la chance de transmisión familiar y discutir las eventuales implicancias antes mencionadas. (Ommen, S.R. 2020. p.22)

8.5. Tratamiento

A partir de 1964, los fármacos beta bloqueantes, demostraron su utilidad para mitigar los síntomas generados por esta patología, siendo aún hoy, los fármacos de primera línea para su tratamiento. (Braunwald, E. 1964, p.3-119).

Este mismo grupo de fármacos, también es clave en la terapéutica antiarrítmica para el manejo tanto de las arritmias ventriculares como supraventriculares. Sin embargo, el mayor riesgo de MS entre los atletas jóvenes continuaba, y no estaban protegidos por los fármacos,

motivo por el cual, en la década del 90' se pone en evidencia la protección contra la MS brindada por una terapéutica no farmacológica como es el CDI.

Esta tecnología demostró disminuir la MS en pacientes con MCH (Maron, B.J. 2000, p.365-373) y en otras cardiopatías tanto genéticas como secundarias a patología sistémica como la arterioesclerosis, directamente ligada a la cardiopatía isquémica. (Mirowski, M. 1980, p.322-324)

Sin embargo, la gran dificultad planteada desde un principio, es la selección adecuada de los pacientes que realmente se verían beneficiados con el implante de este dispositivo, ya que como cualquier terapéutica médica, también trae aparejado ciertos efectos adversos, tales como las descargas inapropiadas.

Así como las arritmias ventriculares y la MS, múltiples son los problemas diagnósticos, terapéuticos y pronósticos asociados a la MCH. Entre ellos, conocer los antecedentes familiares y dar un adecuado consejo en base al diagnóstico genético, hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades fenotípicamente similares, determinar el gradiente a nivel del TSVI e indicar ablación septal con alcohol o la miomectomía en casos obstructivos refractarios.

Por otra parte, también es complejo elegir y dosificar el fármaco o los fármacos más adecuados en cada caso, y determinar la presencia de FA paroxística silente, que expone al paciente a un alto riesgo de accidente cerebrovascular.

La totalidad de esta problemática, ha sido ampliamente investigada durante estos últimos 20 años, pero las arritmias auriculares aisladas y en SAAu, las cuales son conocidos predecesores de la FA, (Binici, Z. y otros, 2010, p.1904)(Chong BH, 2012, 942) (Wallmann D, y otros, 2007, p.2292) no han sido consideradas como parte relevante de esta cardiopatía estructural, y sin embargo, al estar ligadas directamente a la generación de FA, sin dudas juegan un papel

preponderante, y deben ser consideradas como foco de nuestra valoración pronóstica y de nuestro accionar terapéutico.

9. METODOLOGÍA

9.1. TIPO DE DISEÑO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de correlación estadística, transversal, y retrospectivo en una cohorte de pacientes españoles y argentinos, evaluados en la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario Ramón y Cajal de la ciudad de Madrid, España, durante los años 2004 a 2007; y en la Unidad de Arritmias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la ciudad de Posadas, Misiones, Argentina, durante los años 2014 a 2018.

La evaluación clínica especializada ha sido realizada en su totalidad por el doctorando, quien ha evaluado personalmente a todos los pacientes incluidos en esta tesis. Ésta consistió en anamnesis y examen físico, más la realización de electrocardiograma de 12 derivaciones standard, ecocardiograma Doppler transtorácico, estudio Holter de 24 horas, y en algunos casos, según disponibilidad e indicaciones médicas, se realizó también ergometría o ergoespirometría, estudio electrofisiológico y test genético. Las pruebas genéticas fueron realizadas por licenciados en Genética, del Servicio de Genética Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de la ciudad de Madrid, España.

En esta Tesis sólo se evaluaron variantes génicas en pacientes españoles debido a que es el subgrupo de pacientes del cual se dispone dicha información, no así, del subgrupo de pacientes argentinos.

Se creó una base de datos en el programa SPSS 19 y se aplicaron test estadísticos para determinar su correlación.

9.2. UNIVERSO Y MUESTRA

Del universo de pacientes con MCH, la muestra seleccionada para este trabajo de investigación correspondió a pacientes españoles y argentinos, vistos en consultorios de centros terciarios de salud con diagnóstico de MCH (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España; e Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Posadas, Misiones, Argentina).

Los pacientes españoles incluidos fueron aquellos vistos en consultorio entre los años 2004 y 2007 inclusive, y los pacientes argentinos fueron aquellos vistos en consultorio entre los años 2014 y 2018 inclusive.

La muestra quedó conformada por aquellos pacientes, que siendo vistos en consultorio de los centros terciarios de salud arriba nombrados, hayan sido posteriormente derivados a los Servicios de Arritmias de dichos centros y vistos nuevamente en consultorio de Electrofisiología (médico cardiólogo especialista en arritmias), para determinación de pronóstico y toma de conductas terapéuticas más adecuadas en cada caso.

9.2.1. Criterios de Inclusión:

1.- Pacientes con diagnóstico de MCH según la definición propuesta por la Guía Europea de Cardiología año 2014, derivados a consultorio de Electrofisiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de la ciudad de Madrid, España, entre los años 2004 y 2007 inclusive, y derivados a consultorio de Electrofisiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la ciudad de Posadas, Misiones, Argentina, entre los años 2014 y 2018 inclusive.

9.2.2. Criterios de exclusión:

1.- Pacientes que no dieron su consentimiento para la realización de los estudios complementarios indicados y/o para la utilización de sus datos para investigación, cumpliendo siempre con los criterios internacionales de confidencialidad.

9.3. MATRICES DE DATOS

9.3.1. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis fue: “Pacientes con AADFA”

Como ya se mencionó, se utilizará el acrónimo AADFA para designar a un grupo de Arritmias Auriculares Distintas a Fibrilación Auricular.

Dentro de esta unidad de análisis estarán incluidas las siguientes arritmias:

- 1.- Extrasístoles auriculares aisladas (EAA): activación eléctrica auricular anormal, cuyos hallazgos electrocardiográficos característicos son la presencia de ondas P anticipadas en relación con el ritmo sinusal de base, y ondas P diferentes morfológicamente respecto de las de origen sinusal. (Serra, 1994, p.VIII-12)
- 2.- Extrasístoles auriculares en pares: dos extrasístoles auriculares consecutivas. (Serra, 1994, p.VIII-12)
- 3.- Salvas de Taquicardia Auricular Autolimitada (SAAu): tres o más extrasístoles auriculares consecutivas, de frecuencia variable, regulares o irregulares, pero de duración inferior a 6 minutos. (Serra, 1994, p.VIII-12) (Gorenek, Bulent, y otros. 2017, p.1557)
- 4.- Aleteo Auricular (AA): activación eléctrica auricular anormal, cuyos hallazgos electrocardiográficos característicos son la presencia de una serie de ondulaciones rápidas y regulares, llamadas ondas “F”, que dan una línea de base con apariencia de “bordes de serrucho”;

la frecuencia auricular oscila entre 250 y 350 latidos por minuto; la respuesta ventricular, como la regularidad o no de los ciclos RR, se halla en estricta dependencia de la conducción AV; los complejos QRS suelen ser angostos. Si son anchos indican conducción aberrante durante la taquicardia (fatiga) o presencia de bloqueo de rama previo. (Serra, 1994, p.VIII-12)

Se consideraron pacientes con AADFA, aquellos con cualquiera de las siguientes arritmias:

- al menos 240 extrasístoles auriculares aisladas o en pares en Holter de 24 horas, y/o
- al menos una salva de taquicardia auricular autolimitada, y/o
- AA paroxístico, persistente, o permanente.

9.3.2. VARIABLES Y FUENTE DE DATOS.

Las variables consideradas en el estudio pueden agruparse en cuatro categorías:

- 1.- Variables clínicas: conjunto de atributos, características, o factores comórbidos de los pacientes incluidos en la cohorte de estudio. Dichas variables fueron recolectadas mediante anamnesis detallada, examen físico, y revisión de resultados de laboratorio de sangre.
- 2.- Variables electrocardiográficas: conjunto de parámetros gráficos impresos en papel, adquiridos mediante electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones standard, con electrocardiógrafo de 3 canales, marca Fukuda, modelo CardiMax FX-7102 y en grabadora de 24 o 48 horas con pantalla color, marca CardioVex de 3 canales, con botón de eventos para el paciente.
- 3.- Variables ecocardiográficas: conjunto de parámetros cuantitativos y cualitativos adquiridos mediante realización de ecografía cardiaca transtorácica con ecocardiógrafo General Electric, modelo Vivid E90, práctica realizada por 2 operadores.

4.- Variables genéticas: Las muestras tomadas fueron de sangre periférica de los pacientes incluidos que brindaron su consentimiento por escrito. Se extrajo el ADN gracias a un robot Magnapure (Roche). Las muestras de los pacientes fueron amplificadas mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Se estudiaron los siguientes genes: TNNT2 (gen de Troponina), MYH7 (gen de proteína C de unión a la miosina), MYBPC3 (gen de la cadena pesada de la beta miosina), además de polimorfismos y mutaciones. A cada paciente se le amplificaron:

23 exones del gen MYH7

15 exones del gen TNNT2

35 exones del gen MYBPC3

Después de la PCR las muestras fueron sometidas a un ciclo de formación de Heterodúplex. Las muestras fueron inyectadas en un dHPLC (Helix, Varian) para su screening. Se analizaron los heterodúplex, y las muestras potencialmente positivas fueron amplificadas nuevamente por PCR, purificadas y secuenciadas (Secuenciado CEQ 8800, Beckman Coulter).

Una vez secuenciadas se estudiaron las secuencias con el programa Seqman (gratuito), se analizaron los cambios y se determinaron si eran patológicos con la ayuda de la base HGMD (Human Gene Mutation Database). En los casos en los que fue posible se hicieron estudios familiares para comprobar si el cambio obtenido segregaba.

VARIABLES			
CLÍNICAS	ELECTROCARDIOGRÁFICAS	ECOCARDIOGRÁFICAS	GENÉTICAS
Edad	Ritmo Cardíaco	Diámetro ant-post. AI	TNNT2
Sexo	Frecuencia Cardíaca	Área de AI	MYH7
HTA	Eje de P	IVAI	MYBPC3
DBT	Duración de P	Área AD	Polimorfismos
Dislipemia	Voltaje de P	Espesor de SIV	Mutación
Tabaquismo	Dispersión de P	Espesor de PP	
Obesidad	Intervalo PR	Diámetro sist. del VI	
Sobrepeso	Eje del QRS	Diámetro diast. del VI	
Sedentarismo	Duración del QRS	FSVI	
Angor	Voltaje del QRS	FDVI	
Disnea	Q patológica	PFDVI (E/e ²)	
Síncope	QT medido	Presión de AD	
Presíncope	QT corregido	Grad. Máx. TSVI	
CF	Dispersión del QT	MAS mitral	
AFMS	Eje de T	IM leve	
AFMCH	Onda U	IM moderada	
MG	Frecuencia Cardíaca Máxima	IM severa	
FAA	Frecuencia Cardíaca Media	IAo leve	
	Frecuencia Cardíaca Mínima	IAo moderada	
	Extrasistolia Auricular Aislada	IAo severa	
	Pares Auriculares		
	Salvas Auric. Autolimitadas		
	Bigeminia Supraventricular		
	Extrasistolia Ventric. Aislada		
	Duplas Ventriculares		
	TVNS		
	TVMS		
	Bradicardia		
	Pausas		
	SDNN		

Abreviaturas: HTA=Hipertensión arterial. DBT=Diabetes. CF=Clase funcional. AFMS=Antecedentes familiares de muerte súbita. AFMCH=Antecedentes familiares de miocardiopatía hipertrófica. MG=Medicación general. FAA=Fármacos antiarrítmicos. Auric.=Auricular. Ventric.=Ventricular. TVNS=Taquicardia ventricular no sostenida. TVMS=Taquicardia ventricular monomorfa sostenida. SDNN=Standard deviation de ciclos NN (Normal-Normal). AI=Aurícula izquierda. IVAI=Índice de volumen de aurícula izquierda. AD=Aurícula derecha. SIV=Septo interventricular. PP=Pared posterior. Sist.=Sistólico. Diast.=Diastólico. FSVI=Función sistólica del ventrículo izquierdo. FDVI=Función diastólica del ventrículo izquierdo. PFDVI=Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Grad.=Gradiente. Máx.=Máximo. TSVI=Tracto de salida del ventrículo izquierdo. MAS=Movimiento anterior sistólico. IM=Insuficiencia mitral. IAo=Insuficiencia aórtica. TNNT2=anomalía en gen de Troponina. MYH7=anomalía en gen de proteína C de unión a la miosina. MYBPC3=anomalía en gen de la cadena pesada de la beta miosina.

9.3.3. DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES

La toma de datos clínicos fue realizada solo por el doctorando, en consultorio de la Unidad de Arritmias del Hospital Ramón y Cajal de la ciudad de Madrid, España, y en el consultorio de la Unidad de Arritmias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la ciudad de Posadas, Argentina, mediante anamnesis y examen físico del paciente.

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo. Se adoptó la fecha de nacimiento registrada en el documento nacional de identidad.

Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y de las plantas.

(<http://www.rae.es/>). Se adoptó el sexo registrado en su documento nacional de identidad.

Hipertensión arterial: Se consideró diagnóstico una tensión arterial sistólica >140 mmHg, una tensión arterial diastólica >90 mmHg, o ambas; o cuando el paciente presente una sola toma de tensión arterial $>180/100$ mmHg (Giunta, Gustavo, y otros. 2018. p.5); o cuando el paciente esté siendo medicado previamente con fármacos antihipertensivos. Se realizaron al menos 3 tomas de tensión arterial en consultorio, separadas por 1-2 minutos, con el paciente sentado y relajado 5-10 minutos previo a la toma, sin estar comiendo, hablando o riendo, y con el brazo sobre la mesa, con el codo apoyado cómodamente.

Diabetes mellitus: Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$, o glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl, o glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa ≥ 200 mg/dl. (ADA. 2019. p.S13-S28). Se asumió el diagnóstico de diabetes mellitus con la presencia de cualquiera de los parámetros citados anteriormente en un resultado de laboratorio de sangre, o cuando el paciente esté siendo tratado con hipoglucemiantes orales o insulina.

Dislipemia: Lipoproteína de baja densidad (LDL) >115mg/dl, Lipoproteína de alta densidad (HDL) <40mg/dl, Triglicéridos >150mg/dl, Colesterol Total >200mg/dl. (Catapano, Alberico, y otros. 2017. p. e18). Se asumió el diagnóstico de dislipemia con la presencia de cualquiera de los parámetros citados anteriormente en un resultado de laboratorio de sangre, o cuando el paciente esté siendo tratado con fármacos hipolipemiantes.

Tabaquismo: persona consumidora de tabaco, que fumó al menos 100 cigarrillos en su vida, y/o que actualmente fuma, algún o todos los días. (Valenti, Luciana. 2018. p.14). Se realizó una anamnesis detallada al respecto en consultorio para definir el consumo.

Obesidad: problema de salud epidémico, metabólico, crónico, heterogéneo y estigmatizado, caracterizado por un aumento de la grasa corporal cuya distribución y magnitud, condicionan la salud del individuo. Se cuantificó objetivamente a partir del Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 . (Valenti, Luciana. 2017. p.10). Se hizo el diagnóstico utilizando la fórmula de ICM ($ICM = \text{Peso} / \text{Talla}^2$).

Sobrepeso: Individuos con IMC entre 25 y 30.

Sedentarismo: Estilo de vida con poca actividad y movimiento. Realizar menos de 30 minutos de ejercicio moderado 5 veces a la semana. (Lerman, Jorge. 2012. p.68-69). Se diagnosticó sedentarismo mediante anamnesis detallada del estilo de vida del paciente.

Angor: Dolor precordial de característica opresivo.

Disnea: Experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consta de sensaciones cuantitativamente distintas que varían en intensidad. (American Thoracic Society. 1999, p.321)

Síncope: Pérdida transitoria de la conciencia debido a una hipoperfusión cerebral y caracterizada por un inicio rápido, una duración corta y una recuperación espontánea completa. (Brignole, Michele. 2018. e1-e92)

Presíncope: Estado que se parece al pródromo del síncope, pero que no se sigue de pérdida del conocimiento. (Brignole, Michele. 2018. e1-e92)

Clase Funcional: Valoración funcional de la insuficiencia cardiaca de acuerdo a criterios propuestos por la New York Heart Association, que designa 4 clases basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardiacos. (Goldman, L. 1981. 1227-34)

Antecedentes familiares de MS: Historia de MS en familiares de primera línea (padres, hermanos, hijos). Se tomó el dato mediante anamnesis detallada.

Antecedentes familiares de MCH: Historia de MCH en familiares de primera línea (padres, hermanos, hijos). Se tomó el dato mediante anamnesis detallada.

Medicación general: Fármacos no antiarrítmicos consumidos por el paciente al momento de ser incluido en la cohorte de investigación. Se tomó el dato mediante anamnesis detallada.

Fármacos antiarrítmicos: Fármacos antiarrítmicos consumidos por el paciente al momento de ser incluido en la cohorte de investigación. Se tomó el dato mediante anamnesis detallada.

Los parámetros electrocardiográficos fueron tomados mediante electrocardiógrafo marca Fukuda Denshi Cardimax Fx 7102 de 3 canales. La totalidad de los electrocardiogramas fueron leídos e interpretados por el doctorando.

Ritmo cardiaco: Secuencia de latidos cardiacos dictados por una estructura anátomo-electrofisiológica, el cual es determinado mediante el análisis de las ondas, segmentos e intervalos electrocardiográficos (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII). El mismo fue evaluado en un

electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones standard más una tira de la derivación DII o V5 de al menos 10 latidos consecutivos.

Frecuencia cardiaca: número de latidos cardiacos en un determinado tiempo, habitualmente evaluado en 1 minuto. Se determinó la frecuencia cardiaca en electrocardiograma de superficie contando la cantidad de complejos QRS dentro de 5 líneas gruesas, que en tiempo representa 1 segundo, y multiplicándolo por 60 (1 minuto = 60 segundos). El papel electrocardiográfico se desplazó a 25 milímetros por segundo (Serra, J. L. 1994. Cap. I).

Eje de P: la onda P es la resultante de los vectores de despolarización eléctrica de ambas aurículas. Su eje de despolarización se determinó considerando la positividad o negatividad de la onda P en las derivaciones del plano frontal (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF). Se consideró un eje normal entre +30° y +90 °. (Serra, J. L. 1994. Cap. IV)

Duración de P: se midió desde el inicio al final de la onda P, considerando las intersecciones con la línea de base del electrocardiograma. La duración considerada normal fue menor a 110 milisegundos. (Serra, J. L. 1994. Cap. V)

Voltaje de P: se midió desde la base a la cúspide de la onda P, considerando un voltaje normal hasta 2,5 milivoltios en cualquier derivación del plano frontal. (Serra, J. L. 1994. Cap. V)

Dispersión de P: se determinó la dispersión de la onda P calculando la diferencia entre la mayor y menor duración en milisegundos de onda P en las diferentes derivaciones electrocardiográficas. (Serra, J. L. 1994. Cap. V)

Intervalo PR: es el espacio comprendido entre el comienzo de la onda P y el comienzo del complejo QRS. Se consideró un intervalo PR normal entre 120 y 200 milisegundos. (Serra, J. L. 1994. Cap. III)

Eje del QRS: el complejo QRS representa la resultante de los vectores de despolarización eléctrica de ambos ventrículos. Se determinó el eje de despolarización ventricular considerando la positividad o negatividad mayor del complejo QRS en las derivaciones del plano frontal. Se consideró un eje normal entre $+30^\circ$ y $+90^\circ$. (Serra, J. L. 1994. Cap. IV)

Duración del QRS: se midió desde el inicio del complejo QRS al final del mismo (punto J), considerando las intersecciones con la línea de base del electrocardiograma (Serra, J. L. 1994. Cap. III).

Voltaje del QRS: se midió desde el nadir al máximo pico positivo del complejo QRS. Se adoptaron como criterios de voltaje para la determinación de hipertrofia miocárdica ventricular los criterios de Sokolow-Lyon (S de $V1 + R$ de $V5$ o $V6 \geq 35$ mm) o Sokolow-Lyon modificado (S de $V1$ o $V2 + R$ de $V5$ o $V6 \geq 30$ mm) (Serra, J. L. 1994. Cap. V).

Q patológica: la onda Q es la primera onda negativa que integra el complejo QRS y representa la resultante de los primeros vectores de despolarización ventricular. Se consideró onda Q patológica aquella presente en derivaciones electrocardiográficas en las que usualmente no se evidencia, debe medir más de 30 milisegundos, y su profundidad debe superar el 25% de la onda R que le sigue (Serra, J. L. 1994. Cap. VII).

QT medido: el intervalo QT comprende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T y representa tanto la despolarización como la repolarización ventricular (Serra, J. L. 1994. Cap. III). Se adoptó como final de la onda T a la intersección de la rampa descendente de la misma con la línea de base, trazando una tangente desde su ápice hasta la línea de base electrocardiográfica. No se incluyó la onda U en esta medición.

QT corregido: el intervalo QT varía su longitud según la frecuencia cardíaca del paciente, motivo por el cual se realiza la corrección mediante fórmulas matemáticas para intentar aproximarse a su

verdadera longitud (Serra, J. L. 1994. Cap. III). Se utilizó la fórmula de Bazett (QT corregido es igual al QT medido dividido la raíz cuadrada del intervalo del intervalo RR medido en segundos ($QT_{\text{corregido}} = QT_{\text{medido}} / \sqrt{RR_{\text{segundos}}}$) (Goldenberg, Moss, Zareba. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 333–6).

Dispersión del intervalo QT: Se calculó la dispersión del intervalo QT como la diferencia entre el QT máximo y el QT mínimo medidos en las derivaciones con mayor y menor longitud en milisegundos (Goldenberg, Moss, Zareba. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 333–6).

Eje de T: es la resultante de los vectores de repolarización eléctrica de ambos ventrículos. Se determinó el eje de la repolarización ventricular considerando la positividad o negatividad de la onda T en las derivaciones del plano frontal. Se consideró normal un eje entre 0° y 75° en el plano frontal. Respecto a duración y voltaje, la onda T no tiene medidas fijas, su semiología es más bien de tipo cualitativo (cambios en la morfología, polaridad, amplitud, etc) (Serra, J. L. 1994. Cap. III).

Onda U: deflexión redondeada que sucede a la onda T, de escasa magnitud (10% del tamaño de la onda T en precordiales), y cuya génesis es discutida (probable repolarización de los músculos papilares) (Serra, J. L. 1994. Cap. III).

Los parámetros de electrocardiografía continua (estudio Holter) fueron tomados mediante grabadora de 24 horas o 48 horas con pantalla color, marca CardioVex de 3 canales, con botón de eventos para el paciente.

La totalidad de los estudios Holter fueron leídos e interpretados por el doctorando.

Se consignaron los datos obtenidos por la grabadora de registro electrocardiográfico continuo tipo Holter una vez filtrada manualmente la totalidad de los considerados ruidos eléctricos o electrogramas inespecíficos (tarea realizada por el doctorando).

Frecuencia cardiaca máxima: se registró la máxima alcanzada en estudio Holter de 24 horas, descartando la frecuencia cardiaca máxima alcanzada por arritmias paroxísticas.

Frecuencia cardiaca media: promedio entre frecuencia cardiaca máxima y mínima en estudio Holter de 24 horas.

Frecuencia cardiaca mínima: se registró la mínima alcanzada en estudio Holter de 24 horas.

Extrasistolia auricular aislada: despolarización auricular prematura respecto del ritmo de base, originada en cualquier sitio de las aurículas, y en consecuencia, la activación auricular es anormal en su morfología, eje y amplitud, dependiendo del lugar donde se encuentre el foco ectópico. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII). Se consideró alta densidad de extrasistolia auricular aislada a un número ≥ 240 en 24 horas (≥ 10 /hora).

Pares auriculares: dos extrasístoles auriculares consecutivas. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Salvas auriculares autolimitadas: tres o más extrasístoles auriculares consecutivas, con frecuencia auricular de 100 latidos por minutos o más, y de cese espontáneo antes de los 30 segundos de duración. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Bigeminia auricular: alternancia entre despolarizaciones auriculares sinusales y despolarizaciones auriculares prematuras originadas en cualquier otro sitio de las aurículas distinto al nodo sinoauricular. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Extrasistolia ventricular: despolarización ventricular prematura respecto del ritmo de base, originada en cualquier sitio de los ventrículos, y en consecuencia, la activación ventricular es

anormal en su morfología, eje y amplitud, dependiendo del lugar donde se encuentre el foco ectópico. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII) Se consideró alta densidad de extrasistolia ventricular aislada a un número ≥ 240 en 24 horas (≥ 10 /hora).

Duplas ventriculares: dos extrasístoles ventriculares consecutivas. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS): tres o más extrasístoles ventriculares consecutivas, con frecuencia ventricular superior a 120 latidos por minutos o más, y de cese espontáneo antes de los 30 segundos de duración. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Taquicardia ventricular monomorfa sostenida: extrasístoles ventriculares consecutivas, de idéntica morfología y eje, con duración superior a 30 segundos. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Bradicardia: Frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos por minuto. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

Pausas: se consideró pausa sinusal a la ausencia transitoria de una despolarización auricular en relación al ritmo sinusal basal, cuando la misma sea superior a 2 segundos. Esta anomalía se debe a una alteración en la descarga del nodo sinusal y no es múltiplo de la longitud de ciclo sinusal previo. Fue considerada pausa clínicamente significativa cuando superaba los 3 segundos. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

SDNN: La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es la variación de los intervalos de tiempo entre latido y latido, también conocidos como intervalos R-R. Se representan en estudio Holter de 24 horas con la sigla en inglés SDNN (Standard Deviation of Normal-Normal QRS interval), y se consideró normal una VFC superior a 100 milisegundos. (Serra, J. L. 1994. Cap. VIII)

La toma de parámetros ecocardiográficos fue realizada mediante Ecógrafo marca General Electric modelo Vivid S7, Vivid E9, y esaote mylab 60, y realizado por 3 cardiólogos especialistas en ecocardiografía.

Diámetro antero-posterior de AI (mm): se midió al final de la sístole del VI, cuando la AI está en su mayor dimensión. La dimensión antero-posterior (AP), medida lineal, se realizó en la vista del eje largo paraesternal utilizando modo M, o preferentemente, Eco 2D. Valor de referencia fue: 23 a 38 mm (Lang, Roberto M. 2015. p 31)

Área de AI (cm²): se realizó la medición en Eco 2D por planimetría, se utilizarán las vistas apicales de cuatro y dos cámaras delimitando los contornos alrededor del eje largo de la AI, promediando las 2 medidas obtenidas. Valor considerado normal fue ≤ 20 cm². (Lang, Roberto M. 2015. p 32)

Índice de Volumen de AI (IVAI) (ml/m²): se obtuvo el volumen de la AI utilizando el método de la sumatoria de discos en 2 dimensiones y luego se dividió por la superficie corporal del paciente. La medición del volumen se realizó en fin de sístole ventricular. Primero se trazó el borde endocárdico de la AI en las vistas apicales de cuatro y dos cámaras. Se excluyó el área debajo del anillo valvular mitral, la orejuela auricular y las venas pulmonares, y luego se midió la longitud de la AI en los planos apicales de manera perpendicular al plano del anillo mitral desde el punto medio de dicho anillo al punto medio de la pared superior de la AI. Rango de referencia normal fue: 16-34 ml/m². (Lang, Roberto M. 2015. p 32)

Área de aurícula derecha: la medición se realizó por planimetría en Eco 2D en la vista apical de 4 cámaras. Valor considerado normal fue <18 cm². (Lang, Roberto M. 2015. p 35)

Espesor del septo interventricular: se obtuvo utilizando modo M (mediante corte perpendicular al eje largo del VI) o por medio de mediciones lineales guiadas por Eco 2D, las cuales fueron adquiridas desde la vista paraesternal eje largo del VI en fin de diástole. Rango normal hombres: 6 a 10 mm, mujeres: 6 a 9 mm. (Lang, Roberto M. 2005. p 6)

Espesor de la pared posterior: se obtuvo en forma similar al espesor del septum interventricular. Rango normal en hombres: 6 a 10 mm, mujeres: 6 a 9 mm. (Lang, Roberto M. 2005. p 6)

Diámetro diastólico del VI: las dimensiones internas del VI se obtuvieron a partir del modo-M guiado por Eco 2D, aunque las medidas lineales obtenidas a partir de imágenes Eco 2D se prefieren a fin de evitar secciones oblicuas del VI. Las medidas se realizaron en eje largo paraesternal y se obtuvo el diámetro interno del VI en fin de diástole. Rango normal: hombres: 42 a 58,4 mm; mujeres: 37.8 a 52.2 mm (Lang, Roberto M. 2015. p 9)

Diámetro sistólico del VI: se obtuvo el diámetro interno del VI en fin de sístole, considerando las mismas características de adquisición utilizadas para el diámetro diastólico del VI. Rango normal: hombres: 25 a 39.8 mm; mujeres: 21.6 a 34.8 mm. (Lang, Roberto M. 2015. p 9)

Función sistólica del VI: se evaluó con Eco 2D en vista apical de 2 y 4 cámaras utilizando el método biplano de discos (regla de Simpson modificada) obteniendo el cálculo de la FE (fracción de eyección) a partir del VFD (volumen de fin de diástole) y VFS (volumen de fin de sístole). Valor normal: hombres > 52%, mujeres > 54%. (Lang, Roberto M. 2015. p 9)

Función diastólica del VI: se evaluó en vista apical de 4 cámaras con doppler pulsado del flujo mitral, obteniendo un patrón bifásico típico en ritmo sinusal, con 2 ondas: E de llenado protodiastólico rápido, cuyo tiempo de desaceleración considerado normal fue entre 160-240 ms, y la onda A de contracción auricular izquierda, con una relación E/A entre 1 y 2. (Doxastakis Florida, G. B. 2019. p 8)

Presión de fin de diástole del VI (Relación E/e[´]): el cálculo se realizó a partir de la velocidad pico de la onda E del flujo transmitral obtenida en vista apical de 4 cámaras y la onda e[´] del doppler tisular obtenida en vista apical de 4 cámaras a nivel del anillo mitral lateral y calculando el cociente E/e[´]. Valor normal < 8. (Doxastakis Florida, G. B. 2019. p 8)

Presión de aurícula derecha: se obtuvo en forma indirecta evaluando el diámetro (< 22mm) y el colapso inspiratorio (> 50%) de la vena cava inferior, que en estas condiciones permite valorar la presión de AD normal < 5 mmHg. (Doxastakis Florida, G. B. 2019. p 10)

Gradiente máximo de presión en TSVI: se evaluó en vista apical de 5 cámaras con Doppler pulsado colocando el volumen de muestra a nivel del TSVI 0.5 a 1 cm sobre el plano de la válvula aórtica. Un valor >30 mmHg en reposo se consideró anormal. (Piva e Mattos, Beatriz. 2012. p 668)

Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral: se evaluó con eco 2D en vista de 5 cámaras apical. Se observó el contacto de la valva anterior de la válvula mitral con el tabique interventricular durante la mesosístole. (Mecanismo: la dirección anterior y la alta velocidad de flujo sistólico al alcanzar el TSVI originan vectores que se ejecutan a través de la válvula mitral cerrada y, por lo tanto, empujan la valva mitral anterior contra el tabique, provocando aumento de gradiente en TSVI) (Piva e Mattos, Beatriz. 2012. p 668)

Insuficiencia mitral (IM) leve, moderada, severa: reflujo de sangre desde el VI a la AI durante la sístole como consecuencia de anomalías que involucren al aparato valvular mitral (anillo, valvas, cuerdas tendinosas, músculos papilares y/o el miocardio adyacente). Se evaluó cuantitativamente por método PISA (Proximal Isovelocity Area) en vista apical de 4 cámaras apical y se obtuvo el ORE (Orificio Regurgitante Efectivo), FR (Fracción Regurgitante) y el VR (Volumen Regurgitante). Se consideró IM leve: ORE 0.2cm², FR: <30%, VR: <30 ml; IM moderada: ORE:

0.2 a 0.39 cm², FR: 30 a 49%, VR: 30 a 59 ml; IM severa: ORE: ≥ 0.4 cm², FR: $\geq 50\%$, VR: ≥ 60 ml, estos datos son para IM primaria; en IM funcional se considera IM severa: ORE ≥ 0.20 cm² y VR ≥ 30 ml. (Lax, Jorge. 2015. p 25)

Insuficiencia aórtica (IAo) leve, moderada, severa: reflujo de sangre desde la aorta hacia el VI durante la diástole. Se evaluó en vista paraesternal eje largo de VI y vista apical 5 cámaras. Las variables cuantitativas de utilidad para determinar la gravedad de la insuficiencia aórtica (IA) fueron: ORE (Orificio Regurgitante Efectivo), FR (Fracción Regurgitante) y el VR (Volumen Regurgitante). Se consideró IA leve: ORE 10 mm², FR: $<30\%$, VR: <30 ml; IM moderada: ORE: 10 a 29 mm², FR: 30 a 49%, VR: 30 a 59 ml; IM severa: ORE: ≥ 30 mm², FR: $\geq 50\%$, VR: ≥ 60 ml. (Lax, Jorge. 2015. p 51)

9.4. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo y detallado del perfil clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y genético de la población incluida. Los datos se expresaron como mínimo, máximo, y media \pm desviación estándar.

La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de X², una vez comprobado el ajuste de las variables a la distribución normal, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Se realizó un análisis estadístico, con el apoyo de un paquete estadístico informático IBM Statistical Package for the Social Sciences versión 20 (SPSS© Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) y de un consultor especializado en él.

10. RESULTADOS

10.1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS

Se incluyeron 124 pacientes (83 pacientes españoles y 41 pacientes argentinos). La edad media de la población fue de 47 años (± 17 años), edad mínima de 13 años y máxima de 81 años.

El 56% de los pacientes era de sexo masculino (edad media fue de 46 años ± 17 años), y el 44% de sexo femenino (edad media de 51 años ± 17 años) como se muestra en la figura 1.

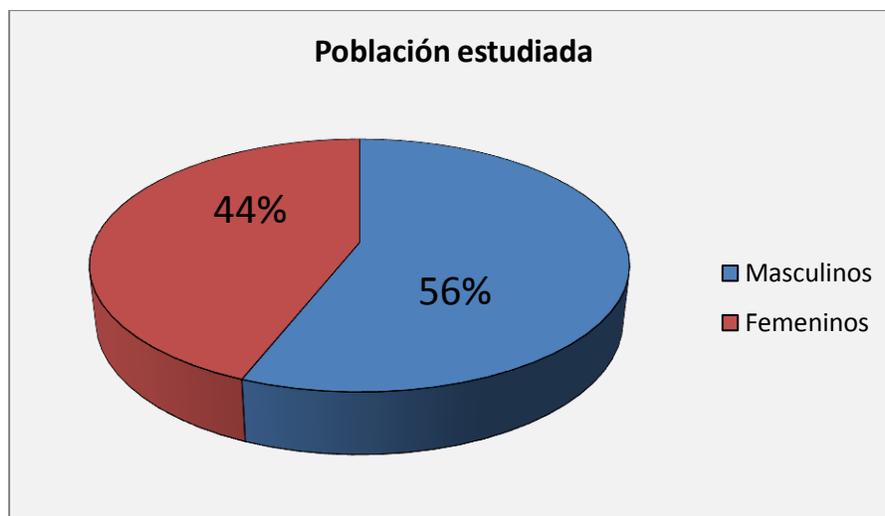


Figura 1. Población estudiada comparada por sexo.

El 6% de los pacientes (7 pacientes) tenía diagnóstico de FA al momento de su inclusión, motivo por el cual se los excluyó inicialmente para el análisis de los primeros objetivos de esta tesis. Luego se realizó la valoración descriptiva de los mismos para ser comparados a los pacientes con y sin AADFA, como parte del objetivo 5.

Entre los 117 pacientes analizados, los factores de riesgo clínico evidenciados se muestran en la figura 2.

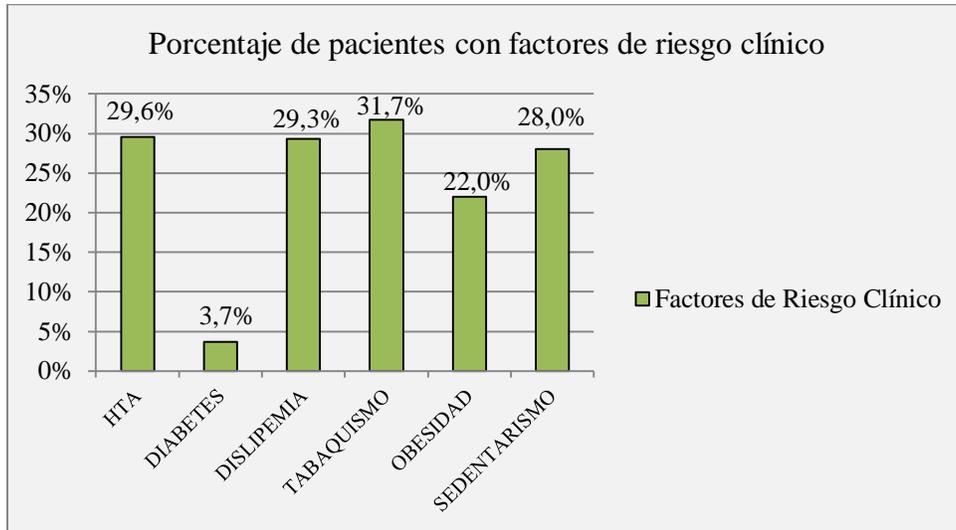


Figura 2. Factores de riesgo clínico de la población estudiada. Abreviaturas: HTA=Hipertensión arterial.

El 41% de la población se presentó asintomática. Entre los pacientes sintomáticos refirieron dolor precordial el 31%, disnea el 50,5%, y/o síncope el 16,5%. La disnea en distintas Clases Funcionales según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) fue el síntoma más frecuente.

Esta clasificación, propuesta desde 1928 y revisada en numerosas oportunidades (Goldman, L. 1981. 1227-34), siendo su última revisión en 1994 (Little, Brown & Co; 1994, p.253), expresa clínicamente distintos grados de capacidad funcional (CF):

CF I: Actividad ordinaria sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

CF II: El paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

CF III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea.

CF IV: El paciente tiene disnea al menos esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

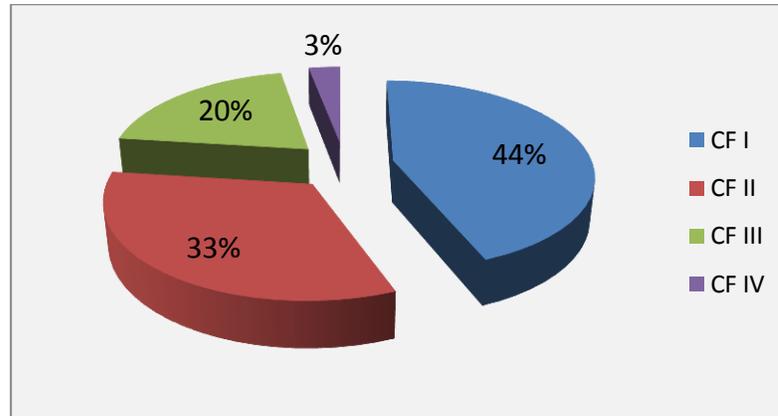


Figura 3. Clase Funcional según la New York Heart Association de la población estudiada.

Otras características obtenidas a través del interrogatorio de la población estudiada se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Otras características de la población estudiada.

Variable	Nº de pacientes	% de pacientes
Antecedentes familiares de MCH	46	52
Portadores de MP	9	9
Portadores de CDI	21	22
MCH obstructiva	38	33
Consumo de medicación NO cardiovascular	56	62
Consumo de beta bloqueantes	35	38,5
Consumo de bloqueantes cálcicos	27	30
Consumo de amiodarona	14	16

10.2. PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO

El electrocardiograma evidenció los valores de media, mínimo y máximo mostrados en la tabla 2. Se constató una dispersión media de la onda P de 19 milisegundos (ms), con un mínimo de 0 ms (ausencia de dispersión) y un máximo de 60 ms (dispersión significativa).

Tabla 2. Variables Electrocardiográficas.

	FC (lpm)	Eje P (°)	Dur. P (ms)	Volt. P mV	Disp P (ms)	Int. PR (ms)	Eje QRS (°)	Dur. QRS (ms)	Volt. QRS (mV)	QT m (ms)	QTc (ms)	Disp QTm (ms)	Eje T (°)	Volt. T (mV)	Dur. T (ms)
Med	68	55°	95	0,18	19	168	17	101	3	435	446	36,5	42	0,61	0,25
Mín	45	-30°	60	0,1	0	40	-120	80	1	280	360	0	-150	0,1	0,1
Máx	110	90°	120	0,5	60	280	150	180	7	680	560	80	180	2	1

Abreviaturas. Med=Media, Mín=Mínimo, Máx=Máximo, FC=Frecuencia Cardíaca, lpm=latidos por minuto, Dur.=Duración, Volt. Voltaje, Disp.=Dispersión, Int.=Intervalo, QTm=QT medido, QTc=QT corregido.

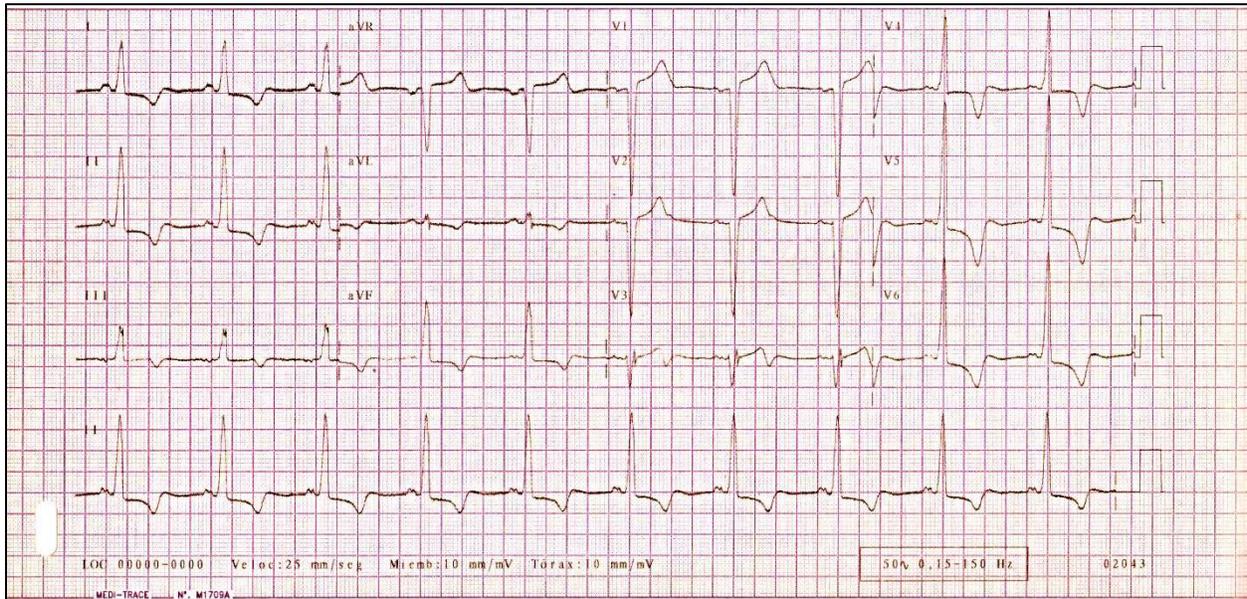


Figura 4. Ejemplo de electrocardiograma de un paciente con MCH y AADFA. Se evidencia ritmo sinusal, 60 latidos por minuto, eje P en 0°, duración P 100 ms con presencia de melladura en DII, DIII, aVF y V3 a V6, voltaje P 0,1 mV, intervalo PR 160 ms, eje QRS 60°, duración QRS 90 ms, voltaje QRS 3 mV, QRS mellado en DIII y V3 y pseudo onda delta en V4; infradesnivel del segmento ST en DII, V5 y V6, eje de onda T -150°, voltaje T 0,9 mV, intervalo QT medido y corregido de 420 ms. Conclusiones: ritmo sinusal, sobrecarga auricular y ventricular izquierda, con trastornos secundarios de la repolarización.

En el trazado electrocardiográfico, el 88% de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal, el 4% en AA, y el 8% presentaba ritmo de marcapasos.

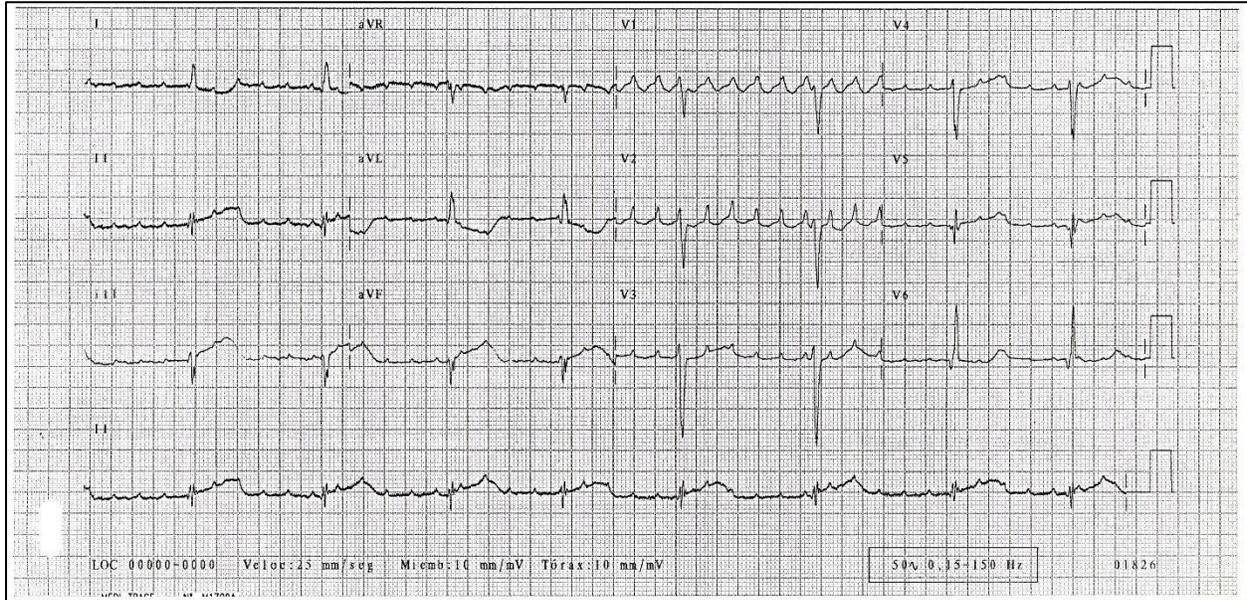


Figura 5. Ejemplo de electrocardiograma de pacientes con MCH y aleteo auricular atípico.

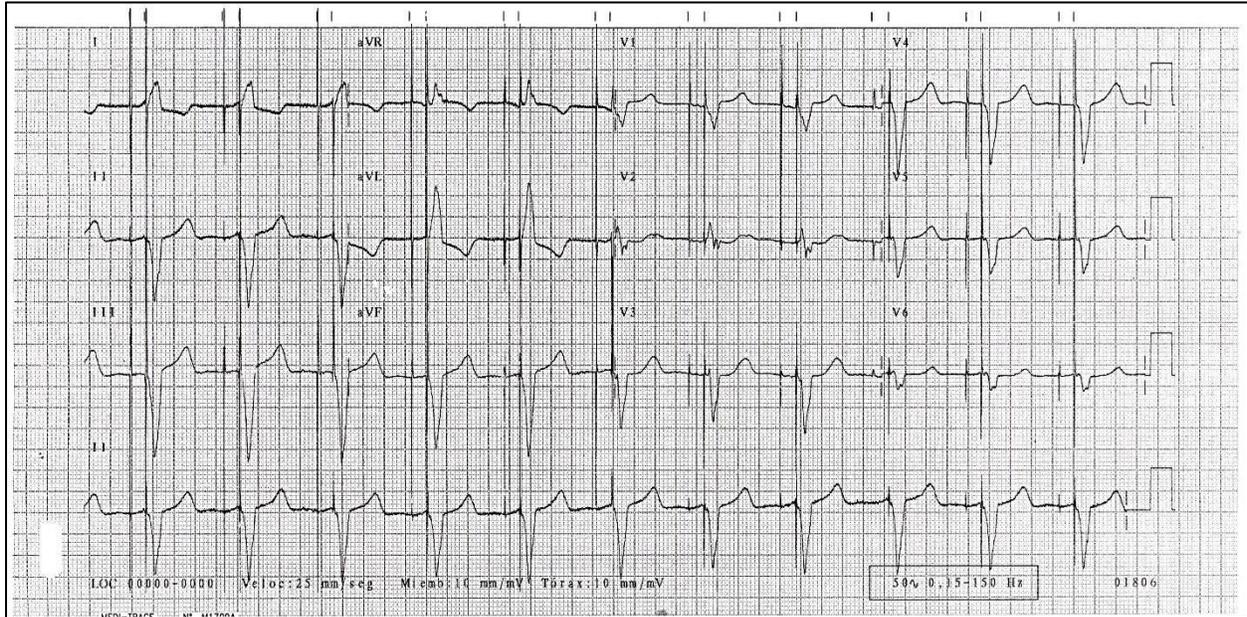


Figura 6. Ejemplo de electrocardiograma de un paciente con MCH y AADFA. Se evidencia ritmo de marcapasos, 60 latidos por minuto, eje, duración y voltaje de P indeterminados, intervalo PR programado en 120 ms, eje QRS -30° , duración QRS 120 ms, voltaje QRS 2,3 mV, QRS estimulado con morfología de Bloqueo Completo de Rama Izquierda, y melladura en V2 y V6; supradesnivel del segmento ST de 1 mm en DIII y aVF, eje de onda T 120° , voltaje T 0,7 mV, intervalo QT medido y corregido de 420 ms. Conclusiones: ritmo de marcapasos con estimulación bicameral unipolar, trastornos secundarios de la repolarización.

Las características de la onda P registradas en el estudio son mostradas en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables electrocardiográficas en relación a la onda P

Variables electrocardiográficas	Nº de pacientes	% de pacientes
Eje de despolarización en el plano frontal entre 30° y 60°	58	86,6
Duración \geq 100 ms	19	27,1
Voltaje \geq 0,2 mV	13	18,8
Dispersión de onda P \leq 20 ms	37	56,1
Dispersión de P \leq 40 ms	24	38,1
Dispersión de P $>$ 40 ms	5	7,6

El 5,6% de los pacientes presentaban Bloqueo AV de 1° (intervalo PR \geq 200 ms). No se registraron mayores trastornos de la conducción AV en los pacientes estudiados.

Las características registradas del complejo QRS y la repolarización ventricular se muestran en el Tabla 4.

Tabla 4. Variables electrocardiográficas del complejo QRS y la repolarización ventricular.

Variables electrocardiográficas	Nº de pacientes	% de pacientes
Eje de despolarización en el plano frontal entre 30 y 60°	32	42,1
Duración $>$ 80 ms	42	53,3
Duración $>$ 100 ms	24	31,6
Duración $>$ 120 ms	9	11,8
Voltaje $>$ 3 mV	29	40,3
Presencia de Q patológica	24	33,8
QT medido patológico ($>$ 460 ms)	21	28,8
QT corregido patológico ($>$ 450 ms)	37	50,7
Dispersión QT medido $>$ 40 ms	7	9,6
Eje de T entre 0° y 60°	47	66,2
Presencia de onda U	21	29,2

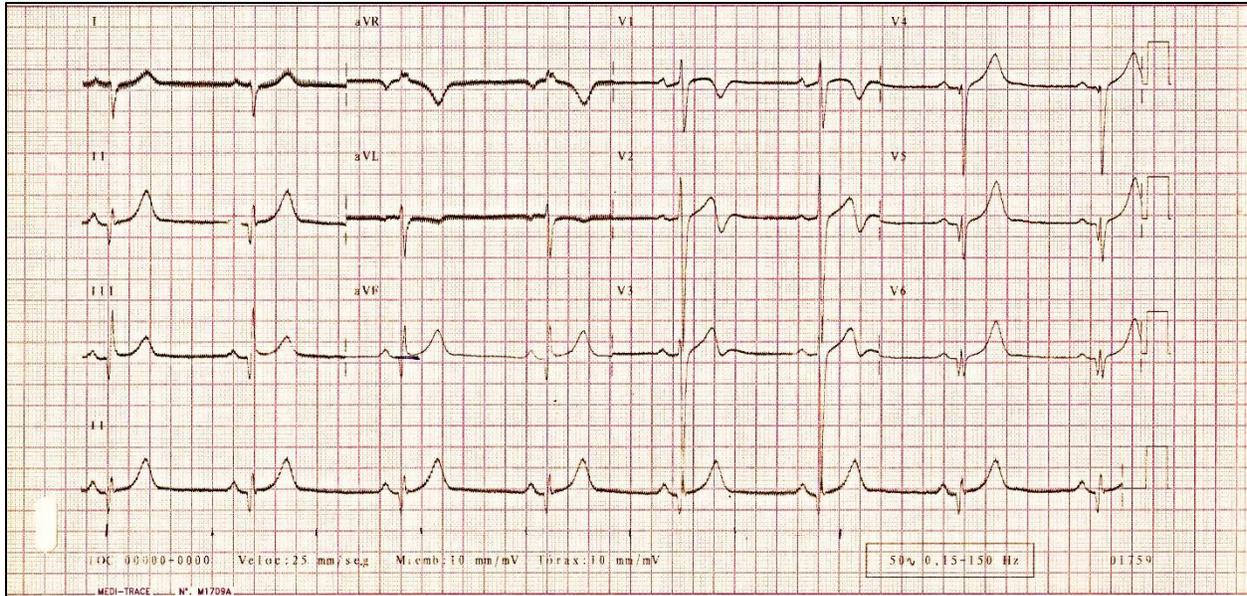


Figura 7. Ejemplo de electrocardiograma de un paciente con MCH y AADFA. Se evidencian ondas Q patológicas en DII, DIII, aVF, V5 y V6.

En el estudio Holter se evidenciaron los siguientes valores mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables electrocardiográficas en el estudio Holter.

	FC máx	FC med	FC mín	ESV aisl	Pares A	Salvas A	Big A	EV aisl	Duplas V	TVNS	Big V	SDNN
Media	128	72	47	351	20	2	938	369	6	1	3	145
Mín.	78	48	30	0	0	0	0	0	0	0	0	70
Máx.	201	99	77	5665	110	52	41760	5447	318	30	120	295

Abreviaturas. FC=Frecuencia cardiaca, máx=máxima, med=media, mín=mínima, ESV=Extrasístoles supraventriculares, aisl=aisladas, A=Auriculares, Big=Bigeminia, EV=Extrasístoles ventriculares, V=Ventriculares, SDNN=Variabilidad de la frecuencia cardiaca.

La presencia de arritmias auriculares en el estudio Holter de los pacientes incluidos fue elevada. El 80% de los mismos presentaron EAA, siendo de alta densidad de presentación en el 15% de los casos. El 47% presentó pares auriculares, y el 39% salvas de taquicardias auriculares autolimitadas.

Se registró un total de 57,7% de pacientes con AADFA.

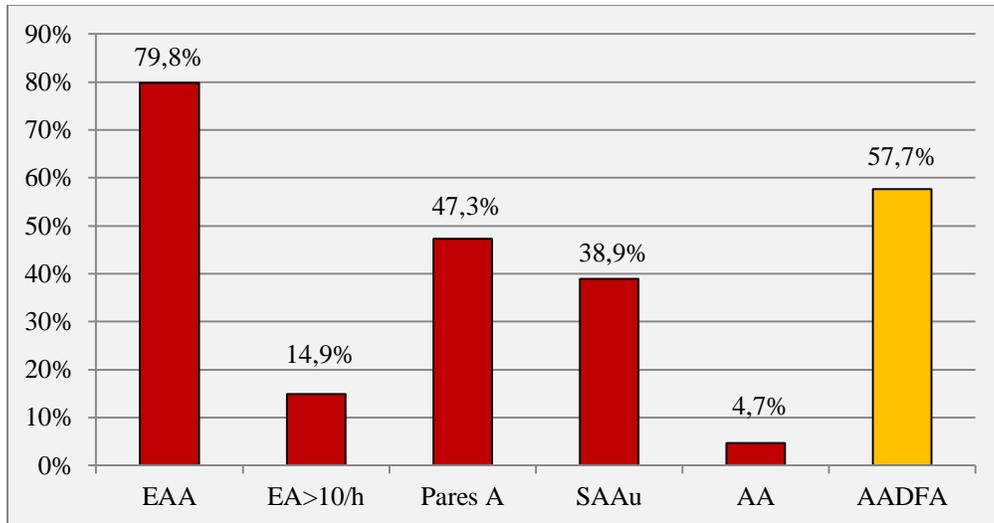


Figura 8. Prevalencia de arritmias auriculares distintas a fibrilación auricular en pacientes con MCH. EAA=Extrasistolia auricular aislada, EA>10/h=Más de 10 extrasístoles auriculares por hora, Pares A=Pares auriculares, SAAu=Salvas auriculares autolimitadas, AA=Aleteo auricular.

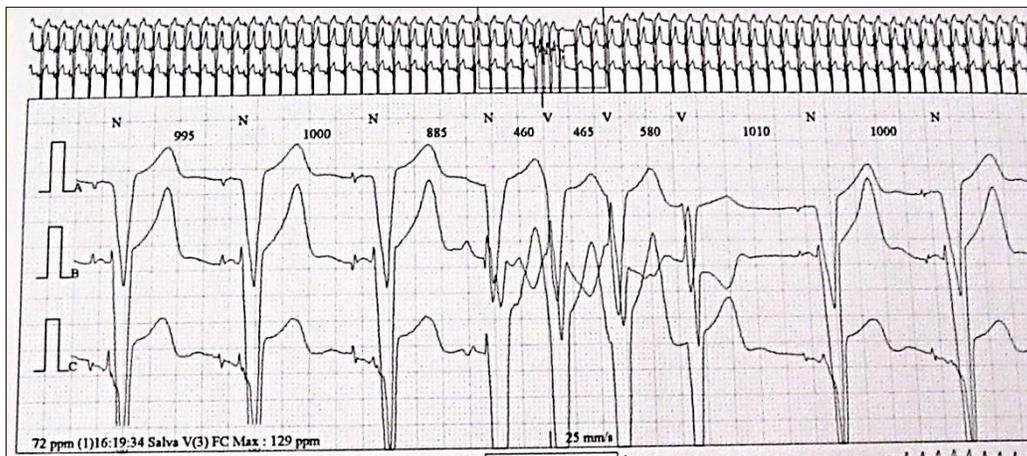


Figura 9. Trazado electrocardiográfico de registro Holter. Ritmo de marcapasos bicameral, y salva auricular autolimitada.

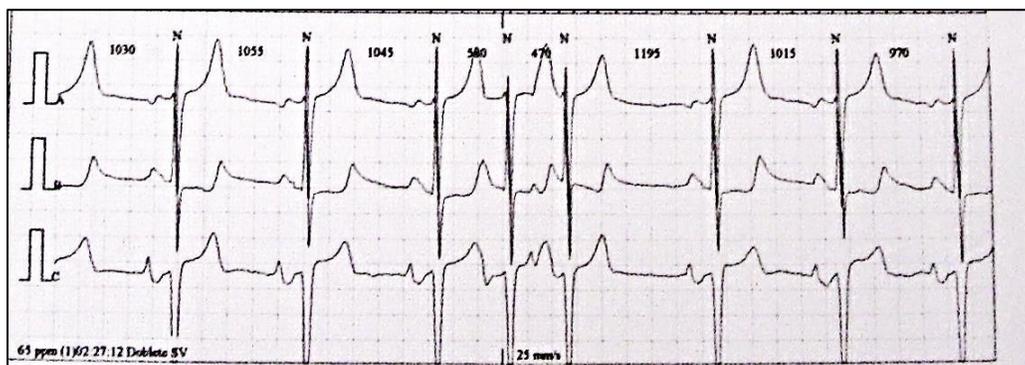


Figura 10. Trazado electrocardiográfico de registro Holter. Ritmo sinusal, signos de sobrecarga AI, y par auricular.

Las arritmias ventriculares también fueron muy frecuentes, aunque levemente inferiores en números totales y porcentuales que las auriculares.

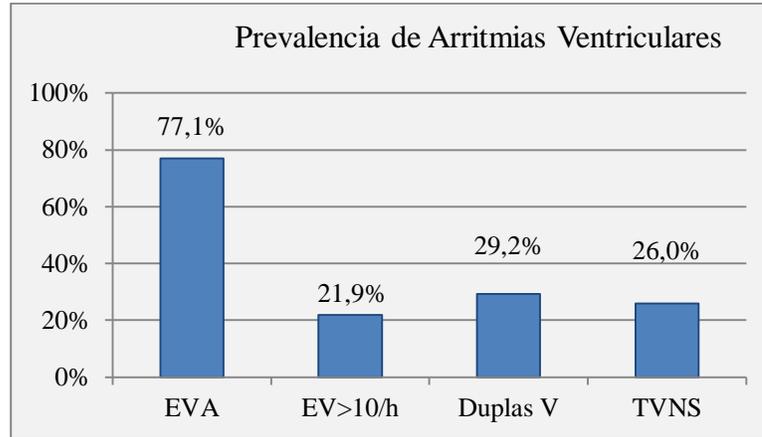


Figura 11. Prevalencia de arritmias ventriculares en pacientes con MCH. Abreviaturas: EVA=Extrasistolia ventricular aislada, EV>10/h=Más de 10 Extrasístoles ventriculares aisladas por hora, Duplas V=Duplas ventriculares, TVNS=Taquicardia ventricular no sostenida.

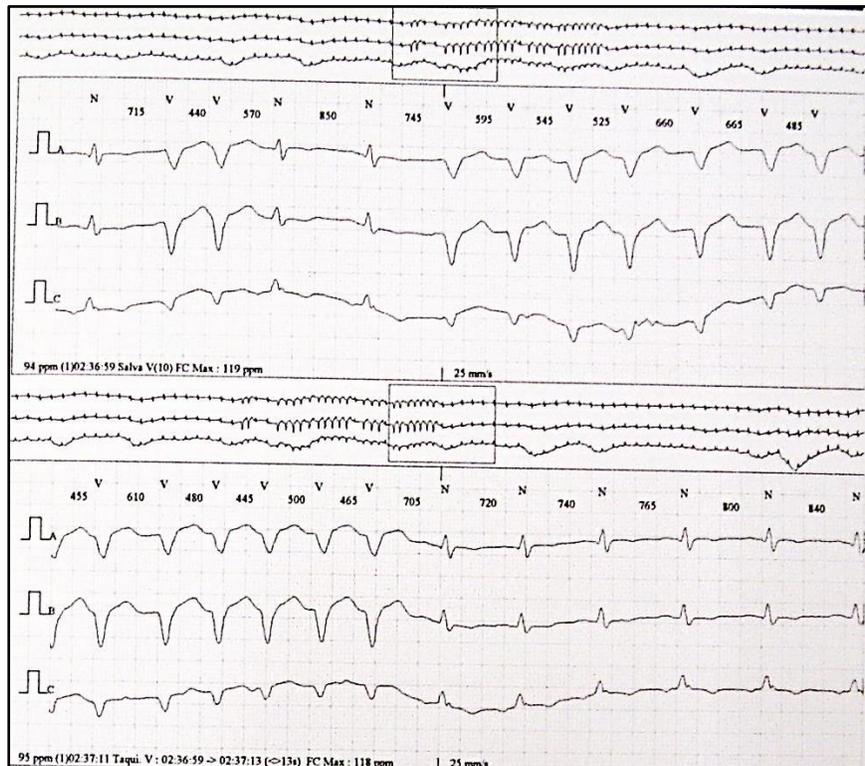


Figura 12. Trazado electrocardiográfico de registro Holter. Ritmo sinusal de base, dupla ventricular y salva de TVNS.

En el 33% de los casos presentaron episodios de bradicardia, y el 3% registró pausas sinusales mayores a 2 segundos (todas ellas entre 2 y 2,8 segundos de duración).

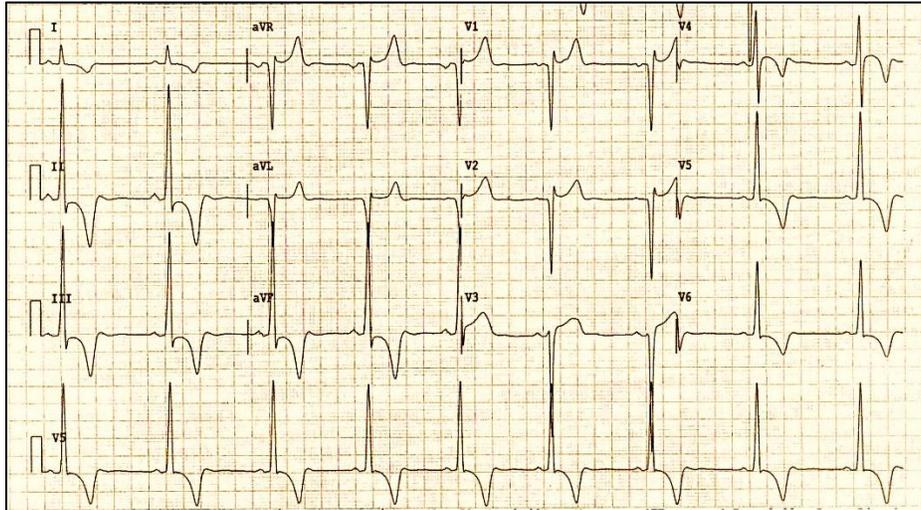


Figura 13. ECG de 12 derivaciones standard y V5 largo. Ritmo sinusal, 48 lpm, sobrecarga VI, trastornos secundarios de la repolarización.

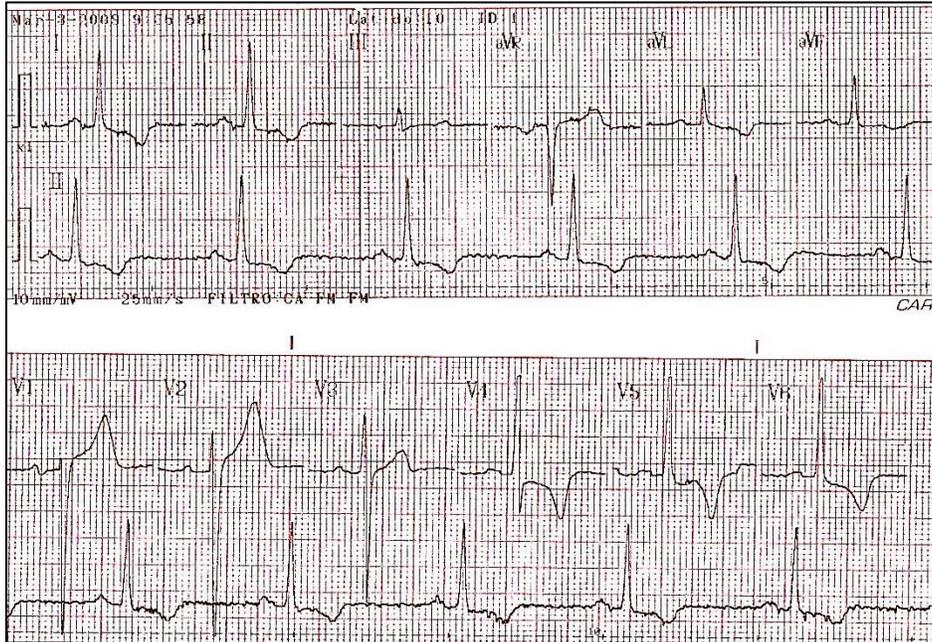


Figura 14. ECG de 12 derivaciones standard y DII largo. Ritmo sinusal, 50 lpm, sobrecarga de cavidades izquierdas, trastornos secundarios de la repolarización. Dispersión de onda P 40 ms.

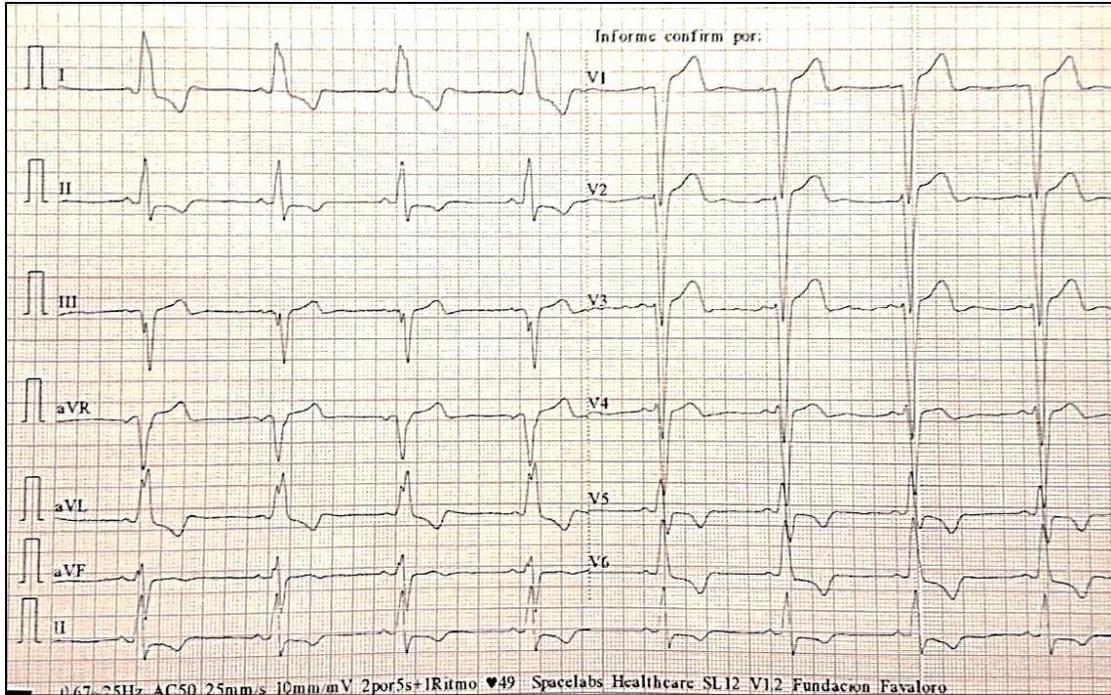


Figura 15. ECG de 12 derivaciones standard y DII largo. Ritmo sinusal, 50 lpm, Bloqueo Completo de Rama Izquierda, sobrecarga de VI, trastornos secundarios de la repolarización.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca expresada en el Standard Deviation del NN (SDNN) resultó ser patológica (<100 milisegundos) en el 17% de los pacientes.

10.3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

En cuanto a las características ecocardiográficas se observaron los siguientes datos, expresados en la Tabla 6 y en la Figura 16.

Tabla 6. Valores de variables ecocardiográficas.

	Diam. A-P AI (mm)	Área AI (cm ²)	IVAI (ml/m ²)	Área AD (cm ²)	Espesor SIV (mm)	Espesor PP (mm)	Diam. Sist. VI (mm)	Diam. Diast. VI (mm)	FEVI (%)	Grad. Máx. TSVI (mmHg)
Media	42	24	59	14,5	20	15	26	45	74	36
Mín.	19	18	27	11	9	8	10	23	50	20
Máx.	73	42	135	18	38	30	42	58	93	159

Abreviaturas: Diam. A-P AI=Diámetro antero-posterior de la aurícula izquierda, AI=Aurícula izquierda, IVAI=Índice de volumen auricular izquierdo, AD=Aurícula derecha, SIV=Septo interventricular, PP=Pared posterior, Diam. Sist. VI=Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, Diast.=Diastólico, FEVI=Fracción de eyección ventricular izquierda, Grad. Máx. TSVI=Gradiente máximo a nivel del TSVI.

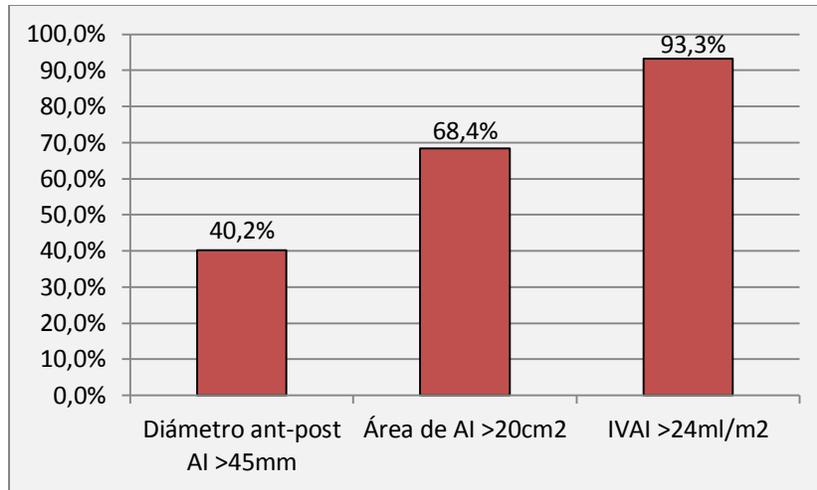
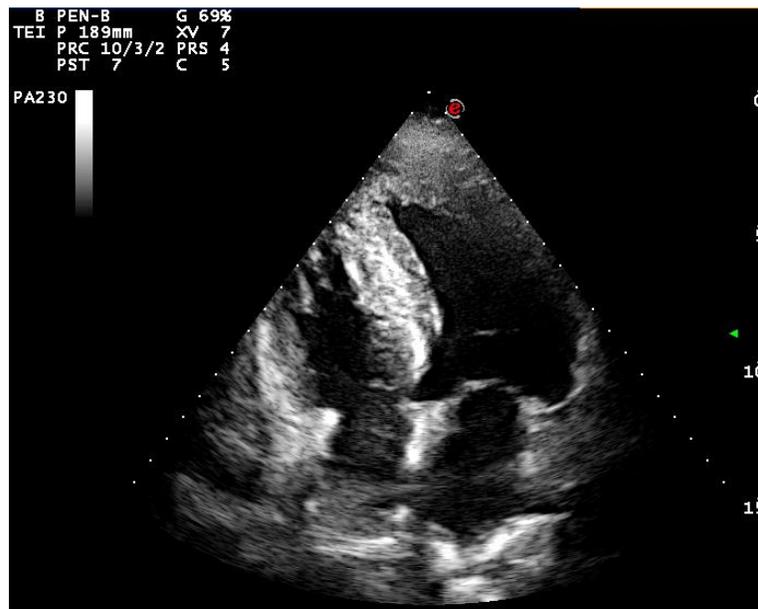


Figura 16. Valoración ecocardiográfica de aurícula izquierda.

El 40,2% de los pacientes tenían un diámetro de AI superior a 45 milímetros, pero el 68,4% un área de AI mayor a 20 cm², y un 93,3% de pacientes con IVAI mayor a 34 ml/m² de superficie corporal, lo que nos muestra una prevalencia muy elevada de parámetros ecocardiográficos asociados a dilatación AI.



Ecocardiograma transtorácico, vista apical 4 cámaras. Paciente con MCH incluido en este trabajo, donde se observa hipertrofia septal asimétrica con disarrray tisular en septo interventricular.

La variable área de aurícula derecha fue mayor a 18 cm² en el 6,7% de los pacientes.

Los pacientes con espesores septales mayores a 20 mm representaron el 53,3% de los casos, y el espesor de pared posterior fue mayor a 15 mm en el 42,7% de los pacientes.

El 96,4% de los pacientes tenían una FEVI superior al 55%, y presentaban patrón de relajación normal el 38,3%, relajación prolongada el 40,7%, y pseudonormal el 21% de los pacientes.

El 17,5% de los pacientes tenían un gradiente obstructivo a nivel del TSVI mayor a 30 mmHg, y el 35,2% la presencia de movimiento anterior sistólico de la válvula mitral. La insuficiencia mitral estuvo presente en el 41,1% en forma leve, 13,7% en forma moderada, y 2,7% severa. Mientras que la insuficiencia aórtica estuvo presente en forma leve en el 19,4% de los pacientes, en ningún caso en forma moderada, y en el 1,4% en forma severa.

Comparando resultados de variables ecocardiográficas entre ambos sexos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

10.4. VARIANTES GÉNICAS

En relación a las características genéticas de la población estudiada, se obtuvieron datos de 49 pacientes reclutados en España. En dichos pacientes se realizó la secuenciación completa del gen *TNNT2* en el 96% de los casos, y del 4% restante sólo se obtuvieron datos de secuenciación del exón 3 y 4. Respecto al gen *MYH7*, se realizó su secuenciación completa sólo en 1 paciente, mientras que en el 97% de los casos restantes, se obtuvo información de secuenciación hasta el exón 26. Respecto del tercer gen evaluado, *MYBPC3*, se secuenció hasta el exón 14 en el 96,5% de los casos, y en el 3,5% hasta el exón 20.

De los 49 pacientes analizados, en 36 de ellos (73,5%) se detectó alguna variante génica, mientras que en 13 de ellos (26,5%) no se objetivó ninguna variante entre los 3 genes secuenciados.

Las variantes génicas detectadas, muchas de ellas aparecen informadas en el *Human Genome Project 19* (hg19) y clasificadas de acuerdo con el *American College of Medical Genetics and Genomics* como benignas. No obstante, una variante génica evidenciada en el gen *TNNT2*, ubicada entre el intrón 3 y el intrón 4 (3i-4i, *c.53-11_53-7deICTTCT*) estuvo presente en el 33,3% de los pacientes que exhibieron alguna variante génica. Cabe resaltar que la misma, pese a ser clasificada como benigna, no posee una predicción de variante proteica, dato que aportaría información valiosa para futuros estudios de investigación.

En sólo un paciente, además de presentar la variante génica antes mencionada en homocigosis, presentó también 2 variantes en el gen *MYH7*, las cuales son de significado incierto (VUS, *variable of unknown significance*) hasta el momento, y serán informadas conforme normativas internacionales. La primera de ellas, *c.1681G>T*, la cual se ubicó en exón/intrón 11, y la segunda, *rs2754160*, en 18i.

En 2 pacientes (5%) se objetivó la variante genética *c.2751C>T*, ubicada en el gen *MYH7*, clasificada como benigna y con una predicción de variante proteica p.Ala917=.

Finalmente, en 3 pacientes (7,6%) se constató la variante génica *c.2827C>T* en el gen *MHY7*, clasificada como benigna y con predicción de variante proteica p.Leu943=.

10.5. PREDICTORES DE ARRITMIAS AURICULARES DISTINTAS A FIBRILACIÓN AURICULAR

Al correlacionar características clínicas de los pacientes incluidos con la presencia de AADFA podemos observar los siguientes resultados, los cuales se muestran en la Tabla 7.

De las variables clínicas estudiadas se observó correlación estadística tanto en el análisis univariado como en el multivariado entre los factores de riesgo cardiovascular tabaquismo y obesidad con la presencia de AADFA.

La presencia de disnea, antecedentes de síncope, y el consumo de fármacos beta bloqueantes, se asociaron estadísticamente con la presencia de AADFA en el análisis univariado, pero no se mantuvieron en el multivariado.

También se evidenció una tendencia estadística con el sedentarismo, con pacientes portadores de MP, y con pacientes que referían dolor precordial.

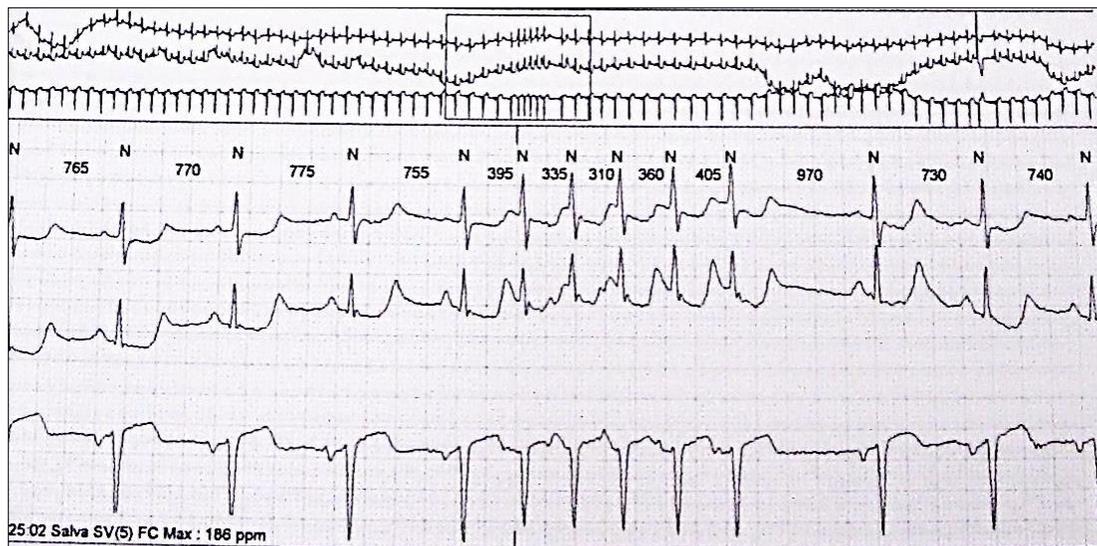


Figura 17. Ejemplo de Salvas auriculares autolimitadas en registro Holter de 24 horas.

Tabla 7. Características clínicas de la población estudiada y su correlación estadística en análisis univariado y multivariado con la presencia de AADFA.

VARIABLE	POBLACION Nº (%)	SIN AADFA (%)	CON AADFA (%)	UNIVARIADO			MULTIVARIADO				
				x ² (p)	OR	IC	x ² (p)	OR	IC		
SEXO M	55 (56,7)	45,5	54,5	0,46	1,35	0,59	3,06	0,19	4,02	0,49	32,56
SEXO F	42 (43,3)	38,1	61,9	0,46	1,35	0,59	3,06	0,19	4,02	0,49	32,56
<40 años	35 (40,7)	45,7	54,3	0,54	0,76	0,32	1,83	0,61	0,49	0,03	7,55
40-60 años	27 (31,4)	44,4	55,6	0,74	0,85	0,34	2,15	0,18	0,20	0,02	2,16
>60 años	24 (27,9)	33,3	66,7	0,31	1,64	0,61	4,41	0,32	0,28	0,09	2,10
HTA	24 (29,6)	37,5	62,5	0,70	1,21	0,45	3,22	0,59	1,79	0,20	15,64
Diabetes	3 (3,7)	66,7	33,3	0,36	0,34	0,03	3,91	1	0,61	0,01	0,90
Dislipemia	24 (29,3)	37,5	62,5	0,63	1,26	0,47	3,35	0,92	1,11	0,11	10,50
Tabaquismo	26 (31,7)	15,4	84,6	0,001	6,34	1,93	20,81	0,007	25,48	2,41	268,4
Obesidad	18 (22)	38,9	61,1	0,05	0,35	0,12	1,04	0,03	16,05	1,14	224,7
Sedentarismo	23 (28)	26,1	73,9	0,07	2,55	0,88	0,40	0,68	1,78	0,11	28,08
Portadores MP	5 (6,1)	60	40	0,38	0,44	0,07	2,84	0,06	0,037	0,001	1,15
Portadores CDI	21 (25,6)	28,6	71,4	0,16	2,12	0,72	6,19	0,54	1,83	0,25	12,98
MCHO	29 (30,2)	34,5	65,5	0,34	1,54	0,62	3,80	0,35	2,50	0,36	17,44
Angor	26 (31,7)	30,8	69,2	0,13	2,09	0,78	5,06	0,06	8,04	0,90	71,38
Disnea	39 (47,6)	30,8	69,2	0,03	2,58	1,04	6,40	0,36	2,46	0,34	17,67
Síncope	15 (18,3)	20	80	0,04	3,65	0,94	14,14	0,53	0,41	0,02	6,84
Antec. Fliares.	45 (59,2)	44,4	55,6	0,43	0,68	0,26	1,76	0,80	0,80	0,14	4,43
Med. No CV	45 (57,7)	35,6	64,4	0,25	1,70	0,68	4,26	0,32	0,34	0,04	2,80
Beta Bloq.	28 (35,4)	25	75	0,03	2,88	1,04	7,97	0,12	5,48	0,63	47,63
Bloq. Ca++	25 (31,6)	36	64	0,57	1,31	0,49	3,51	0,81	1,26	0,18	8,94
Amiodarona	13 (16,9)	23,1	76,9	0,16	2,59	0,65	10,32	0,49	2,30	0,20	26,12

Abreviaturas: HTA=Hipertensión arterial, MP=Marcapasos, CDI=Cardiodesfibrilador, MCHO=MCH obstructiva, Antec. Fliares.=Antecedentes familiares, Med. No CV=Medicación no cardiovascular., Bloqueantes Ca++=Bloqueantes cálcicos.

En relación a las variables electrocardiográficas de los pacientes incluidos, su relación estadística con la presencia de AADFA se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Características electrocardiográficas de la población estudiada y su correlación estadística con la presencia de AADFA.

VARIABLE	POBLACION Nº (%)	SIN AADFA (%)	CON AADFA (%)	UNIVARIADO				MULTIVARIADO			
				x ² (p)	OR	IC		x ² (p)	OR	IC	
Ritmo sinusal	75 (87,2)	44	56	0,16	1,37	0,44	2,08	0,18	0,08	0,00	3,32
Ritmo de MP	7 (8,1)	57,1	42,9	0,16	1,37	0,44	2,08	0,18	0,08	0,00	3,32
Eje P 30°-60°	58 (86,6)	39,7	60,3	0,36	1,90	0,46	7,83	0,10	7,09	0,67	75,18
P >100 ms	19 (27,1)	26,3	73,7	0,08	2,69	0,84	8,58	0,04	13,86	1,08	176,5
P >0,2 Mv	13 (18,8)	38,5	61,5	0,77	1,20	0,34	4,13	0,50	0,47	0,52	4,28
Disp. P ≤20 ms	37 (56,1)	40,5	59,5	0,94	1,03	0,38	2,78	0,23	4,61	0,36	58,11
Disp. P ≤40 ms	24 (38,1)	45,8	54,8	0,43	0,66	0,23	1,86	0,02	0,01	0,00	0,55
Disp. P >40 ms	5 (7,6)	40	60	0,96	1,04	0,16	6,69	0,96	1,07	0,04	25,54
PR >200 ms	4 (5,6)	25	75	0,43	2,43	0,24	24,59	0,85	1,34	0,05	36,12
Eje QRS 0°-60°	32 (42,1)	34,4	65,6	0,33	1,59	0,62	4,07	0,07	8,75	0,83	91,65
QRS >80 ms	42 (55,3)	31	69	0,05	2,51	0,98	6,41	0,94	1,07	0,14	8,30
QRS <120 ms	24 (31,6)	29,2	70,8	0,16	2,08	0,73	5,86	0,26	4,44	0,33	59,96
QRS >120 ms	9 (11,8)	44,4	55,6	0,81	0,84	0,20	3,40	0,65	0,49	0,02	11,42
QRS >3 mV	29 (40,3)	48,3	51,7	0,25	0,57	0,22	1,50	0,25	0,35	0,05	2,13
Q patológica	24 (33,8)	25	75	0,07	2,64	0,89	7,83	0,89	1,14	0,17	7,25
QTm patológico	21 (28,4)	42,9	57,1	0,79	0,87	0,31	2,43	0,16	0,22	0,02	1,82
QTc patológico	37 (50,7)	37,8	62,2	0,73	1,17	0,45	2,99	0,85	0,85	0,17	4,15
Disp.QTm>40ms	7 (9,6)	42,9	57,1	0,85	0,86	0,17	4,19	0,59	0,49	0,03	6,59
Eje T 0°-60°	47 (66,2)	34	66	0,19	1,93	0,71	5,27	0,13	3,71	0,65	20,97
Onda U	21 (29,2)	42,9	57,1	0,77	0,86	0,30	2,41	0,10	0,19	0,02	1,37
Presencia de EV	74 (77,1)	37,8	62,2	0,07	2,37	0,89	6,26	0,40	1,63	0,52	5,13
EV >240/24hs	21 (21,9)	19	81	0,01	4,13	1,27	13,46	0,39	1,92	0,42	8,71
Duplas V	28 (29,2)	32,1	67,9	0,17	1,87	0,74	4,73	0,91	0,93	0,24	3,57
TVNS	25 (26)	24	76	0,02	3,07	1,10	8,61	0,11	3,02	0,77	11,84
Bradicardias	31 (33)	38,7	61,3	0,50	1,35	0,56	3,24	0,47	1,46	0,51	4,20
Pausas	3 (3,2)	0	100	0,12	1,06	0,99	1,13	0,99	0,86	0,00	1,22
SDNN	14 (16,7)	35,7	64,3	0,62	1,35	0,41	4,44	0,62	1,37	0,38	4,92

Abreviaturas. MP=Marcapasos, Disp.=Dispersión, QTm=QT medido, QTc=QT corregido, EV=Extrasístoles ventriculares, V=Ventriculares, TVNS=Taquicardia ventricular no sostenida, SDNN=Variabilidad de la frecuencia cardiaca.

La duración de la onda P mayor a 100 ms evidenció una tendencia estadística con la presencia de AADFA en el análisis univariado, confirmando su asociación en el multivariado.

Así también, la dispersión de la duración de onda P ≤ 40 ms, se asoció estadísticamente con la presencia de AADFA en el análisis multivariado.

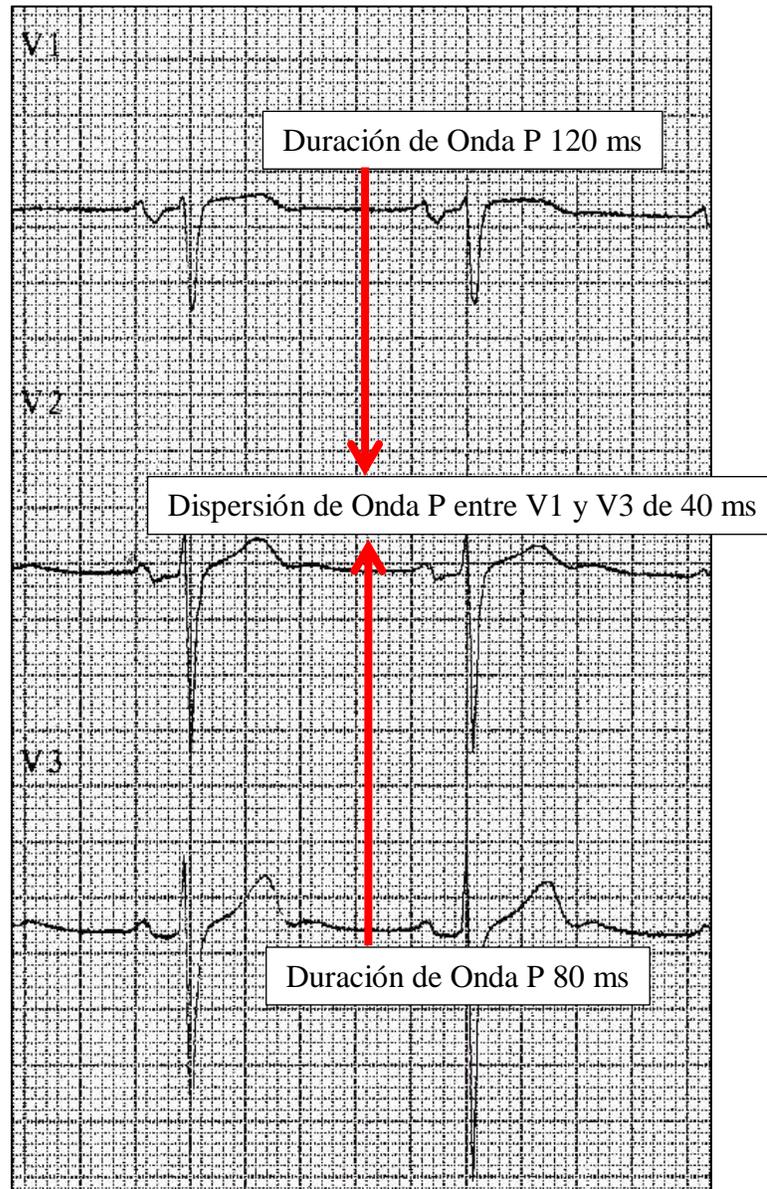


Figura 18. Ejemplo de Electrocardiograma de pacientes con MCH y ADDFA mostrando una marcada dispersión de la duración de onda P.

El eje del complejo QRS entre 0° y 60° (normal), como así también la presencia de onda Q patológica, mostraron sólo una tendencia estadística con la presencia de AADFA.

Sí alcanzó asociación estadística un parámetro electrocardiográfico que representa el tiempo de activación ventricular. El ancho del complejo QRS ≥ 80 ms se asoció a mayor prevalencia de AADFA en pacientes con MCH en el análisis univariado.

Entre las variables electrocardiográficas obtenidas del estudio Holter, la presencia de extrasístoles ventriculares aisladas mostraron una tendencia de correlación estadística, pero la alta densidad de extrasístoles ventriculares (más de 10 extrasístoles ventriculares por hora) y la presencia de TVNS mostraron una clara asociación en el análisis univariado con la presencia de AADFA.

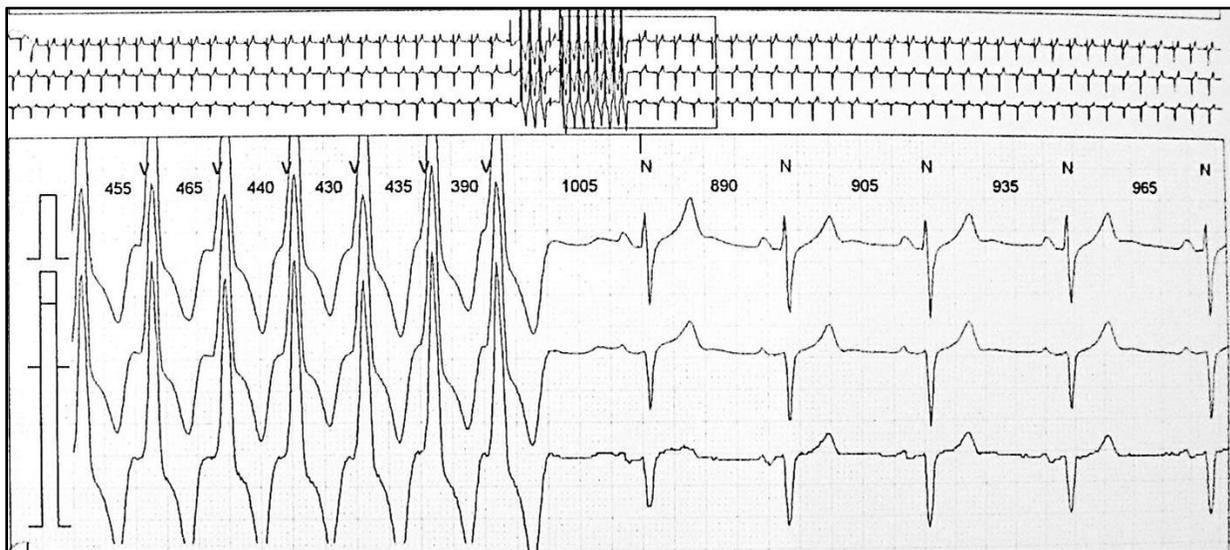


Figura 19. Ejemplo de registro en estudio Holter de 24 horas de Taquicardia Ventricular No Sostenida (TVNS).

En relación a las variables ecocardiográficas de los pacientes incluidos, su relación estadística con la presencia de AADFA se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Características ecocardiográficas de la población estudiada y su correlación estadística con la presencia de AADFA.

VARIABLE	POBLACION Nº (%)	SIN AADFA (%)	CON AADFA (%)	UNIVARIADO				MULTIVARIADO			
				x ² (p)	OR	IC	x ² (p)	OR	IC		
Diámetro AI >45 mm	33 (40,2)	33,3	66,7	0,22	1,76	0,70	4,42	0,16	0,37	0,91	1,51
Área AI >20 cm ²	13 (68,4)	46,2	53,8	0,59	0,58	0,07	4,38	-	-	-	-
IVAI >34 ml/m ²	14 (93,3)	50	50	0,33	1,14	0,88	1,48	-	-	-	-
Área AD >18 cm ²	1 (6,7)	0	100	0,39	1,12	0,89	1,41	-	-	-	-
Espesor SIV	48 (53,3)	37,5	62,5	0,33	1,51	0,65	3,51	0,47	1,69	0,39	7,22
Espesor PP	38 (42,7)	34,2	65,8	0,16	1,84	0,77	4,39	0,07	3,67	0,86	15,58
FEVI >55%	80 (96,4)	41,2	58,8	0,78	0,71	0,62	8,18	0,76	0,65	0,03	10,91
Relajación Prolongada	33 (40,7)	36,4	63,6	0,54	1,21	0,24	2,86	0,57	1,46	0,38	5,66
Pseudonormal	17 (21)	35,3	64,7	0,54	1,21	0,24	2,86	0,07	4,33	0,85	21,90
Grad.Máx.TSVI >30mmHg	11 (17,5)	45,5	54,5	0,84	0,88	0,23	3,25	0,92	0,92	0,20	4,18
Presencia de MAS mitral	25 (35,2)	48	52	0,36	0,63	0,23	1,70	0,25	0,41	0,09	1,91
IM leve	30 (41,1)	33,3	66,7	0,46	1,44	0,54	3,80	0,39	1,93	0,41	8,95
IM moderada	10 (13,7)	40	60	0,90	0,92	0,23	3,60	0,28	4,00	0,31	50,76
IM severa	2 (2,7)	0	100	0,25	1,04	0,98	1,11	-	-	-	-
IAo leve	14 (19,4)	28,6	71,4	0,44	1,64	0,46	5,86	-	-	-	-
IAo severa	1 (1,4)	100	0	0,19	0,96	0,89	1,03	-	-	-	-

Abreviaturas: AI=Aurícula izquierda, IVAI=Índice de volumen auricular izquierdo, AD=Aurícula derecha, SIV=Septo interventricular, PP=Pared posterior, FEVI=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GradMáxTSVI=Gradiente máximo del TSVI.

Ningún parámetro ecocardiográfico mostró asociación estadística con la presencia de AADFA en pacientes con MCH. Se objetivaron importantes limitaciones relacionadas a dichas variables. Sólo se evidenció una tendencia de correlación estadística con el espesor de la pared posterior mayor a 15 mm y con el patrón pseudonormal de función diastólica ventricular izquierda.

Respecto a las características genéticas y la presencia de AADFA, su relación se muestra en la tabla 10.

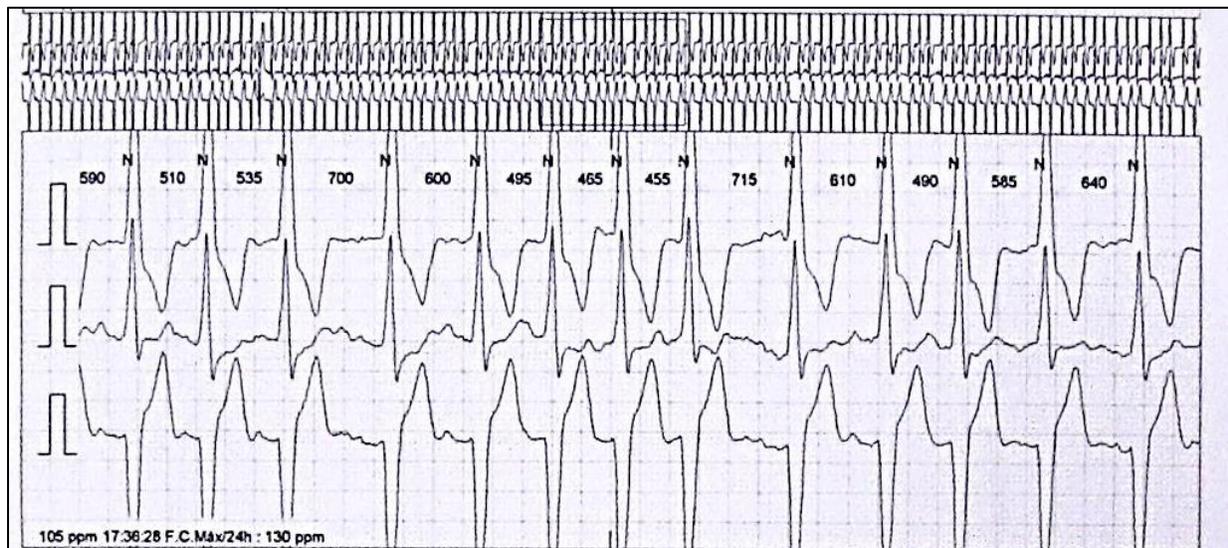
Tres variantes génicas se repitieron en al menos 2 pacientes.

Tabla 10. Características genéticas de la población estudiada y su correlación estadística con la presencia de AADFA.

VARIANTE GENÉTICA	POBLACIÓN Nº (%)	SIN AADFA (%)	CON AADFA (%)
gen TNNT2: c.53-11_53-7delCTTCT	13 (33,3%)	6 (46%)	7 (54%)
gen MYH7: c.2751C>T	2 (5%)	2 (100%)	0 (0%)
gen MYH7: c.2827C>T	3 (7,6%)	3 (100%)	0 (0%)

Por tratarse de un escaso número de pacientes con idénticas variantes genéticas, no se aplicó análisis de correlación estadística en dichos datos, sólo se muestra su relación en números enteros y porcentuales.

Entre los 13 pacientes que comparten la presencia de una misma variante detectada en el gen *TNNT2* (c.53-11_53-7delCTTCT), no se visualizaron diferencias entre la presencia o ausencia de AADFA.

**Figura 20.** Ejemplo de registro Holter de 24 horas de pacientes con MCH y FA paroxística.

Entre los pacientes con diagnóstico de FA, se evidencian los siguientes valores de media, mínimo y máximo. La edad media de la población con FA fue de 61,4 años (con una edad mínima de 46 años y una máxima de 84 años).

Tabla 11. Variables electrocardiográficas en pacientes con FA

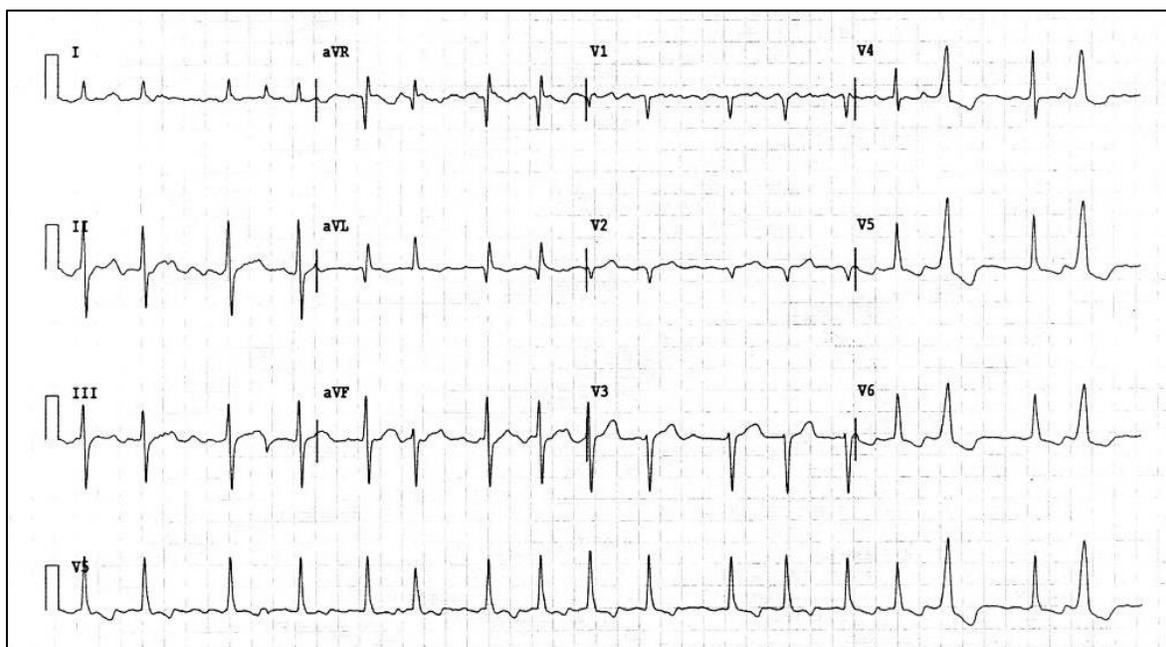
	FC (lpm)	Eje QRS (°)	Dur. QRS (ms)	Volt. QRS (mV)	QTm (ms)	QTc (ms)	Disp. QTm (ms)	Eje T (°)	Durac. T (ms)	Volt. T (mV)
Media	73	-20°	116	3	412	430	32	48	0,20	0,80
Mínimo	60	-70°	80	2	380	400	20	-150	0	0
Máximo	100	100	160	4	440	480	40	150	1	1

Abreviaturas. FC=Frecuencia cardiaca, lpm=latidos por minuto, Dur.=Duración, Volt. Voltaje, Disp.=Dispersión, Int.=Intervalo, QTm=QT medido, QTc=QT corregido.

Tabla 12. Variables electrocardiográficas en estudio Holter en pacientes con FA.

	FC máx (lpm)	FC media (lpm)	FC mín (lpm)	EV Aisl (N°)	Duplas V (N°)	TVNS (N°)
Media	134	70	42	1521	25,5	0,17
Mínimo	75	61	34	0	0	0
Máximo	196	83	60	5993	146	146

Abreviaturas. FC=Frecuencia cardiaca, máx=máxima, lpm=latidos por minuto, mín=mínima, EV Aisl=Extrasístoles ventriculares aisladas, V=Ventriculares, TVNS=Taquicardia ventricular no sostenida.

**Figura 21.** Ejemplo de Electrocardiograma de paciente con MCH y FA.

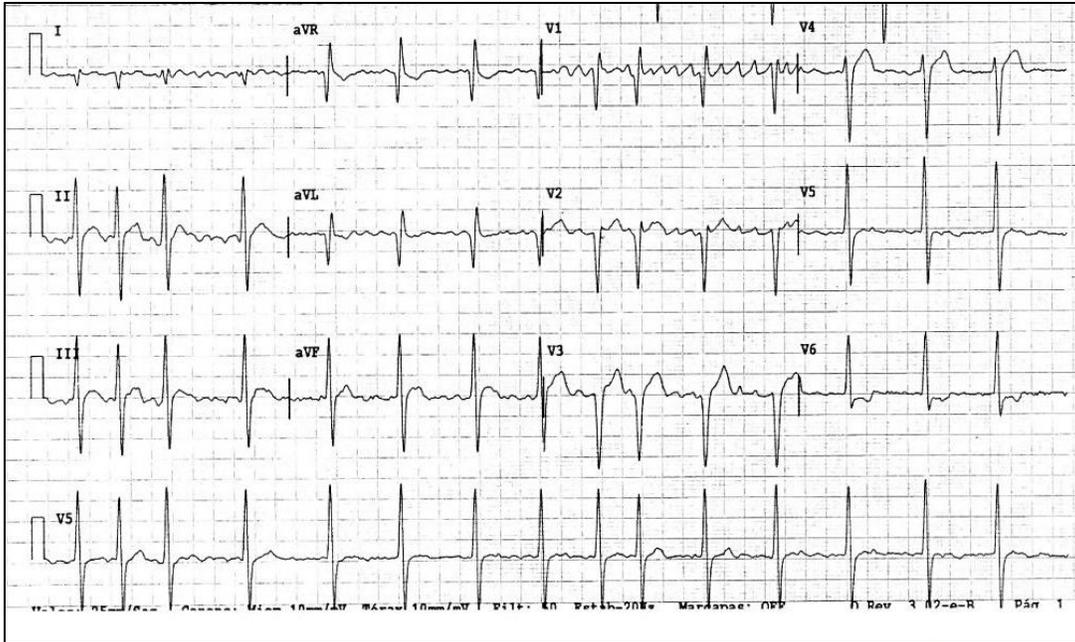


Figura 22. ECG de 12 derivaciones standard y V5 largo de paciente con MCH y FA. Fibrilación Auricular de alta respuesta ventricular (110 lpm), sobrecarga de cavidades izquierdas, trastornos secundarios de la repolarización.

Tabla 13. Variables ecocardiográficas en pacientes con FA.

	Diam. A-P AI (mm)	Área AI (cm ²)	IVAI (ml/m ²)	Espesor SIV (mm)	Espesor PP (mm)	Diam. Sist. VI (mm)	Diam. Diast. VI (mm)	FEVI (%)	Grad.Máx. TSVI (mmHg)
Media	47,4	33	58	19,4	13,4	25	44,8	73,2	21,3
Mínimo	35	33	58	14	9	21	40	60	6
Máximo	53	33	58	25	17	28	50	85	45

Abreviaturas: Diam. A-P AI=Diámetro antero-posterior de aurícula izquierda, IVAI=Índice de volumen auricular izquierdo, SIV=Septo interventricular, PP=Pared posterior, Diam. Sist. VI=Diámetro sistólico de ventrículo izquierdo, Diast.=Diastólico, FEVI=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GradMáxTSVI=Gradiente máximo a nivel del TSVI.

La comparación descriptiva y en porcentajes de pacientes con MCH y FA, respecto de los pacientes con y sin AADFA, se visualizan en la tabla 13.

Tabla 14. Comparación de porcentajes de variables estudiadas entre pacientes sin AADFA, con AADFA, y con FA.

Variables	% pacientes Sin	% pacientes Con	% pacientes
Clínicas	ADFAA	AADFA	con FA
Masculinos	45,5	54,5	71,4
Femeninos	38,1	61,9	28,6
<40 años	45,7	54,3	0
40-60 años	44,4	55,6	43
>60 años	33,3	66,7	57
Hipertensos	37,5	62,5	50
Diabéticos	66,7	33,3	0
Dislipémicos	37,5	62,5	16,7
Tabaquistas	15,4	84,6	16,7
Obesos	38,9	61,1	0
Sedentarios	26,1	73,9	33,3
Portadores de MP	60	40	16,7
Portadores de CDI	28,6	71,4	16,7
MCHO	34,5	65,5	42,9
Angor	30,8	69,2	20
Disnea	30,8	69,2	80
Síncope	20	80	20
Antecedentes Fliares.	44,4	55,6	20
Med. No CV.	35,6	64,4	100
Beta Bloqueantes	25	75	50
Bloqueantes Ca⁺⁺	36	64	16,7
Amiodarona	23,1	76,9	0
Ritmo de Marcapasos	57,1	42,9	14,3
Eje QRS entre 0° y 60°	34,4	65,6	60
Duración QRS >80 ms	31	69	80
Duración QRS <120 ms	29,2	70,8	60
Duración QRS >120 ms	44,4	55,6	20
Voltaje QRS >3 mV	48,3	51,7	40
Q patológica	25	75	20
QT medido patológico	42,9	57,1	0
QT corregido patológico	37,8	62,2	25
Dispersión QTm >40 ms	42,9	57,1	0
Eje de T entre 0° y 60°	34	66	80

Presencia de Onda U	42,9	57,1	0
Presencia de EV	37,8	62,2	66,7
EV >240/24hs	19	81	50
Presencia de Duplas V	32,1	67,9	33,3
Presencia de TVNS	24	76	16,7
Bradicardia	38,7	61,3	33,3
Pausas 2-3 segundos	0	100	0
SDNN <100 ms	35,7	64,3	16,7
Diámetro AI >45 mm	13	27	60
Área AI >20 cm²	32	37	100
IVAI >34 ml/m²	47	47	100
Espesor SIV	20	33	60
Espesor PP	15	28	50
FEVI >55%	40	57	100
Relajación Prolongada	15	26	33,3
Pseudonormal	7	14	66,7
GradMáxTSVI>30mmHg	8	9,5	20
Presencia de MAS mitral	17	18	0
IM leve	14	27	80
IM moderada	5,5	8	0
IM severa	0	3	0
IAo leve	6	14	40
IAo severa	1	0	0

Desde el punto de vista sólo descriptivo (sin análisis estadísticos por el bajo número de pacientes con FA), se observa que los pacientes con MCH y diagnóstico de FA presentaban una edad media mayor que los pacientes sin FA.

También se puede apreciar que los pacientes con diagnóstico de FA requieren un mayor consumo de fármacos no cardiovasculares para el tratamiento de otras patologías concomitantes.

En sus trazados electrocardiográficos se evidencia mayor duración del complejo QRS el desvío de su eje despolarización hacia la izquierda.

En el estudio Holter presentan una media de extrasistolia ventricular aislada y en duplas claramente mayor que los pacientes sin FA. No ocurre lo mismo con la media de salvas de TVNS.

En las variables ecocardiográficas se constata mayor grado de dilatación auricular en todos sus parámetros de valoración, como así también mayor prevalencia de valvulopatías leves y una función diastólica más comprometida.

Estas variables representarían el perfil clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de pacientes con MCH y FA.

Finalmente, y teniendo en cuenta la totalidad de la estadística descriptiva y tablas de contingencia realizadas para valorar la correlación estadística (análisis uni y multivariado), se evidencian ciertas características que conformarían un perfil clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de pacientes con MCH y AADFA.

Se puede resaltar que este grupo particular de pacientes (MCH y AADFA) son más tabaquistas, obesos y sedentarios, refieren disnea como síntoma, y antecedentes de síncope, reciben de beta bloqueantes como parte del tratamiento, y en el electrocardiograma muestran una onda P >100 ms, más una dispersión de la duración de la onda P ≤ 40 ms, la duración del complejo QRS es >80 ms, habitualmente tienen onda Q patológica (sólo tendencia estadística), tienen alta densidad de extrasístoles ventriculares y salvas de TVNS en estudio Holter, y evidencian una tendencia estadística de asociación con un espesor de pared posterior ≥ 15 mm y un patrón pseudonormal de función diastólica ventricular izquierda.

No se evidenciaron variantes génicas que se asocien estadísticamente a la presencia de AADFA, por lo que el perfil de pacientes con MCH y mayor prevaecía de AADFA quedará conformado por variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas.

Este perfil de pacientes arriba descrito, (tabaquista, obeso, disneico, antecedentes sincopales, tratado con beta bloqueantes, con onda P >100 ms y dispersión de P \leq 40 ms, QRS >80 ms de duración, presencia de ondas Q patológicas, con alta densidad de arritmias ventriculares aisladas y salvas de TVNS, pared posterior \geq 15 mm y patrón pseudonormal) son pacientes con altas probabilidades de presentar AADFA, y su eventual asociación con FA, por tratarse las AADFA de importantes gatillos de FA.

11. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, realizado con meticulosidad descriptiva, se evidencia la importante densidad de arritmias auriculares presente en pacientes con MCH. El 6% de los mismos tenían como diagnóstico FA, y el 57,7% presentaban AADFA.

Identificar un perfil clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y genético asociado estadísticamente a la presencia de AADFA, las cuales representan un importante gatillo de FA, cobra gran relevancia en pacientes con MCH, debido a la elevada incidencia y graves consecuencias que la FA ocasiona.

Este trabajo logra sus objetivos, mostrando asociaciones estadísticas que ayudan a conformar un perfil de pacientes con MCH y AADFA.

Entre las variables que mostraron correlación estadística está el TABAQUISMO, una de las asociaciones clínicas más significativas, y sobre todo, un factor de riesgo modificable.

El tabaquismo incrementa el desarrollo de FA a través de mecanismos directos e indirectos, ya que puede generar o aumentar la isquemia miocárdica al aumentar las catecolaminas sistémicas y el trabajo del miocardio, reduciendo la capacidad de transporte de oxígeno, y además, promover la vasoconstricción coronaria. (Moliterno, D.J. 1.994. p. 454)

También, el tabaquismo acelera el desarrollo de aterosclerosis a través de efectos sobre los lípidos, la función endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación y la trombosis. (Levitzky, Y.S. 2.008. p.217) Además se sabe que la función pulmonar reducida y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también aumentan la vulnerabilidad a la FA. (Buch, p. 2.003. p. 1012)

En conjunto, estos efectos pueden aumentar en forma indirecta la susceptibilidad a la FA al predisponer a la isquemia auricular, al infarto de miocardio y a la insuficiencia cardiaca.

La nicotina contribuye directamente al sustrato de la FA. En un estudio de casos y controles de pacientes sometidos a bypass de arterias coronarias, se demostró que el volumen de fibrosis auricular en los fumadores depende de la dosis, y en los no fumadores, se demostró que la nicotina induce un patrón de expresión de colágeno tipo III en el cultivo de tejido auricular similar al observado en fumadores. (Goette, A. 2.007. p. 1056)

En un trabajo experimental utilizando modelo canino, la nicotina indujo fibrosis intersticial y aumento de la susceptibilidad a la FA. (Shan, H. 2.009. p. 465) El efecto profibrótico de la nicotina se atribuyó a la regulación a la baja de los microARN auriculares, miR-133 y miR-590, que a su vez aumentaron la transformación de factores de crecimiento-b1 y -b2 y factor de crecimiento del tejido conectivo. Por último, la nicotina prolonga la duración del potencial de acción bloqueando el canal de potasio rectificador interno (I_{K1} y K_{irs}) (Wang, H. 2.000. p.97) y reduce la corriente de potasio de salida (I_{to}). (Wang, H. 2.000. p.1165) Esta prolongación en la duración del potencial de acción puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias.

Estos mecanismos fisiopatológicos asociados al tabaquismo producen alteraciones cardiovasculares tanto anatómicas como funcionales, estructurales y moleculares, que alteran propiedades electrofisiológicas del tejido y del potencial de acción celular, generando de esta manera, distintas arritmias cardiacas, entre ellas, EAA, en pares, SAAu, e incluso AA (AADFA), todas ellas importantes predecesoras de la mayor desorganización eléctrica posible de las aurículas, la FA.

Este trabajo de investigación objetiva por primera vez, la importancia que tiene este factor de riesgo modificable, el tabaquismo, en una cardiopatía genética con elevada incidencia de FA como es la MCH. Conocida esta asociación, todo nuestro esfuerzo profesional debe dirigirse a combatir agresivamente este flagelo.

Otro factor de riesgo cardiovascular modificable que mostró correlación estadística fue la OBESIDAD, el cual tiene numerosos trabajos de investigación y revisiones sistemáticas de otros investigadores que prueban su asociación con FA. (Aune, D. 2.017. p. 181) (Wong, C.X. 2.015. p. 139) (Wanahita, N. 2.008. p. 310)

La obesidad se asoció a un 50% de incremento en el riesgo de desarrollar FA, y este riesgo aumenta concomitantemente con el índice de masa corporal del paciente. (Wanahita, N. 2.008. p. 310)

Los diferentes mecanismos fisiopatológicos por los cuales se asocia la obesidad a la enfermedad cardiovascular en general, y a la FA en particular, son complejos y no se limitan a factores como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial o la dislipemia. También se han descrito factores que interactúan de manera indirecta, como la inflamación subclínica, la activación neurohormonal con aumento del tono simpático, las altas concentraciones de leptina e insulina, la apnea obstructiva del sueño, el intercambio aumentado de ácidos grasos libres y el depósito de grasa intramiocárdico y subepicárdico. (López-Jiménez, F. 2.011. p. 140)

En este trabajo, se presenta, también por primera vez, su correlación estadística con la presencia de AADFA. Este nexo ayudará a identificar pacientes con MCH y mayor vulnerabilidad para el desarrollo de FA y sus consecuencias.

El SEDENTARISMO mostró una tendencia estadística sin alcanzar la misma, sin embargo, es indudable su nexo con la obesidad y el tabaquismo, como una tríada de factores de riesgo modificables sobre los que hay que actuar insistentemente para disminuir la densidad de AADFA, y en consecuencia de FA en pacientes con MCH.

La DISNEA es la experiencia subjetiva de malestar en el acto respiratorio, que puede asociarse a múltiples mecanismos fisiopatológicos en pacientes con MCH, uno de ellos, estaría

relacionado a la elevada densidad de AADFA presente en estos pacientes, así como lo prueba este trabajo de investigación.

Las arritmias auriculares aisladas y en salvas, o las arritmias auriculares permanentes como el AA y la FA, son responsables de exacerbar las alteraciones típicas de la distensibilidad ventricular de la MCH (disfunción diastólica).

Pese a que la función sistólica se halla habitualmente conservada en estos pacientes, las alteraciones en el gasto cardiaco asociado a la presencia de arritmias auriculares se deben a la interdependencia sisto-diastólica y la escasa utilización del mecanismo de Frank-Starling.

Esto genera un volumen minuto inadecuado que pone en marcha una desviación del metabolismo aeróbico al anaeróbico a nivel de los músculos periféricos con la consiguiente producción de lactato y en forma secundaria dióxido de carbono (CO₂), lo que exigirá una mayor ventilación para su eliminación, con la aparición de disnea.

De la misma manera, el SÍNCOPE, mostró correlación estadística con la presencia de AADFA, y es posible que su origen se asocie con una mayor pluricausalidad. Entre las eventuales causas, podría ser secundario a la presencia de arritmias auriculares de alta frecuencia (AADFA) como así también ventriculares, que interfieran sobre el mecanismo de llenado ventricular y que por ende disminuya el gasto anterógrado.

También en el post-esfuerzo, el síncope puede ser causado por la generación de un gradiente en el tracto de salida que disminuya el gasto sistólico debido a la persistencia de la descarga simpática, favorecido por la vasodilatación periférica observada en esas circunstancias.

Una de las teorías más aceptadas es que la causa del síncope es resultado de una alteración de ciertos mecanismos reflejos puestos en marcha por barorreceptores ubicados en la pared

ventricular, y menos probablemente por los barorreceptores ubicados en el arco aórtico o en los senos carotídeos.

La estimulación de estos receptores produce una disminución de la actividad simpática eferente y un aumento de la actividad parasimpática aferente. Su activación sería puesta en marcha por el aumento de la presión intraventricular o por el incremento de la descarga simpática y su efecto consistiría en la producción de vasodilatación y bradicardia, con el síncope vasovagal resultante.

Fisiológicamente, el flujo sanguíneo cerebral en el individuo sano se facilita por: la vasodilatación cerebral debida a la disminución de la pO_2 o elevación de la pCO_2 ; la protección de la perfusión cerebral por los ajustes de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular sistémica mediados por los barorreceptores; y finalmente, la regulación del volumen vascular por la función renal normal y las influencias hormonales.

El fallo transitorio de estos mecanismos protectores, o la intervención de otros factores que alteran el aporte de O_2 a niveles excesivamente bajos durante 8 a 10 segundos o más, pueden comprometer suficientemente el flujo de nutrientes para inducir un episodio sincopal.

Las AADFA podrían estar involucradas en la disminución del volumen sanguíneo de la sístole auricular, o inclusive en gatillar arritmias ventriculares asociadas al síncope como las TVNS, con las cuales también se ha evidenciado su correlación estadística.

Se evidenció también, solo en el análisis univariado, que entre los pacientes que estaban tratados con fármacos BETA BLOQUEANTES había mayor prevalencia de AADFA.

Es conocido que el rol principal de la terapia farmacológica en MCH tiene como objetivo el alivio de los síntomas, ocasionados en muchos casos, por la obstrucción dinámica del TSVI y/o

las arritmias asociadas, pero no existen datos contundentes que modifiquen la historia natural de esta miocardiopatía (Ommen, SR. 2020. p.33).

Tanto los betabloqueantes como los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos reducen los síntomas al disminuir las presiones diastólicas del VI y mejorar el llenado del VI con una frecuencia cardíaca más lenta. Sin embargo, en ausencia de síntomas, no hay datos que indiquen beneficio, e incluso, el uso de estos agentes puede, paradójicamente, conducir a la incompetencia cronotrópica. (Ommen, SR. 2020. p.37)

No hay datos prospectivos que demuestren beneficio de estos agentes en los resultados a largo plazo en pacientes con MCH no obstructiva. (Ommen, SR. 2020. p.37) Tampoco existen evidencias que asocien a los fármacos beta bloqueantes con beneficios en el tratamiento de las arritmias auriculares en pacientes con MCH.

Tanto la ausencia de evidencia actual, como el hallazgo generado en el presente trabajo, nos interpela y estimula a plantearnos una futura pregunta de investigación que intente resolver si los beta bloqueantes son capaces de disminuir las AADFA en pacientes con MCH, o por el contrario, por algún mecanismo fisiopatológico desconocido, incrementan su prevalencia.

El electrocardiograma, el estudio complementario inicial en todo paciente con MCH, de gran utilidad tanto para el screening diagnóstico como para el seguimiento y pronóstico del paciente, se caracteriza por presentar en el 90% de los casos algún tipo de anomalía.

Desafortunadamente, muchos pacientes presentan un accidente cerebrovascular como primera manifestación de FA. (Staszewski, J. 2.007. p. 751) La capacidad de un estudio no invasivo como el electrocardiograma de identificar a los pacientes con alto riesgo de accidentes cerebrovasculares relacionados con la FA y comenzar la anticoagulación profiláctica resulta invaluable.

Los marcadores no invasivos de FA, como los parámetros electrocardiográficos, también ayudan a evaluar la respuesta a la terapia farmacológica antiarrítmica y/o intervencionista (ablación), e identificar a los pacientes que probablemente tengan progresión de la enfermedad auricular. Es por todo esto, que estudiar detalladamente parámetros electrocardiográficos y crear un perfil de riesgo es de suma importancia.

En este trabajo de investigación se evidenció una vez más la asociación estadística entre la duración de la onda P con la prevalencia de arritmias auriculares, así como ya había sido constatada por otros investigadores. (Cecchi, F. 1.997. p. 44) (Ozdemir, O. 2.004. p. 163) La duración de onda P mayor a 100 ms mostró su correlación en el análisis multivariado con la presencia de AADFA, y a su vez, la dispersión de su duración en el electrocardiograma de superficie, cuando dicha dispersión no superaba los 40 ms también se asoció a las AADFA.

Ambos parámetros electrocardiográficos, muy sencillo de ser evaluados, aportan mucha información para adelantarnos un paso, al eventual desarrollo de las AADFA, y probablemente, adelantarnos al desarrollo de FA.

También se pudo observar que cuando el QRS es >80 ms se correlacionaba estadísticamente con la presencia de AADFA, por lo tanto, podemos pensar que a mayor compromiso eléctrico a nivel de la despolarización ventricular, probablemente debido a una mayor desorganización del tejido miocárdico ventricular, habría también mayor desorganización del tejido miocárdico auricular y por ende, mayor prevalencia de AADFA.

Otros investigadores también probaron esta asociación estadística entre la duración del QRS y la incidencia de FA, pero en pacientes sin MCH. (Pérez, M.V. 2.009. p. 622) En este trabajo, se incluyeron retrospectivamente 42.751 pacientes del Palo Alto Veterans Affaire Health Care System en Standford, Estados Unidos, y se observó en un seguimiento de 5,3 años, la

asociación estadística entre un QRS mayor a 110 ms con el incremento de la incidencia de FA. Esta asociación estadística fue explicada mostrando como a mayor compromiso eléctrico ventricular se evidenciaba en forma concomitante mayor compromiso eléctrico y mecánico auricular que facilitaba la aparición de FA.

En el estudio Holter se evidenció correlación estadística en el análisis univariado entre las AADFA y la presencia de alta densidad de extrasístoles ventriculares aisladas (>10 EV/h) y también con la presencia de TVNS. Esto podría explicarse relacionando una mayor alteración estructural y eléctrica de los ventrículos, con una mayor desorganización estructural del tejido auricular, y por ende, mayor densidad de AADFA.

Sabemos que la mayor desestructuración miocárdica auricular se asocia a la aparición y al mantenimiento de FA, como lo demostró un pequeño estudio de anatomía patológica publicado en 2001, en el cual se analizaron muestras de corazón de pacientes con MCH, de los cuales, 5 pacientes tenían diagnóstico de FA, y otros 5 pacientes sin FA. Los patólogos determinaron que la extensión de la fibrosis del miocardio auricular y el grado de estenosis arterial intramiocardio eran mayores y más extensos en el grupo de pacientes con FA. (Yamaji, K., 2001, p. 297)

Con los avances de la tecnología aplicada a las imágenes cardiacas, la Resonancia Cardiaca con Realce Tardío de Gadolinio (RCRTG) se ha utilizado para determinar el riesgo de FA asociado a la presencia de regiones de fibrosis miocárdica.

Así lo demuestra un estudio que incluyó 67 pacientes con MCH, 17 de los cuales tenían FA (25%), en el cual se estudió la fibrosis miocárdica del VI por RCRTG. Este estudio concluyó que la FA era significativamente más frecuente en pacientes que tenían fibrosis miocárdica del VI en comparación con los que no lo tienen (42,1% versus 3,4%, respectivamente, $p < 0,0001$). El

tamaño de la AI también fue mayor en aquellos pacientes con realce tardío del contraste.

(Pujadas, S., 2010, p. e88)

Llamativamente no se observó correlación estadística con ninguna variable ecocardiográfica.

Pese a la marcada sensibilidad diagnóstica y a la importancia pronóstica ya demostrada por el ecocardiograma en esta patología (Klopotowski, M. 2.018. p. 1336) (Guttmann, O.P. 2.017. p. 672) (Cochet, H. 2.018. p. 591) (Maron, B.J. 2.009. p. 191) (Tian, H. 2.018. p. 207) en este trabajo no fue posible evidenciar correlación estadística alguna. Podría deberse a limitaciones relacionadas al escaso número de datos en ciertas variables ecocardiográficas, tales como área de AI, IVAI, y área de AD.

La tendencia estadística observada con el patrón pseudonormal de función diastólica ventricular izquierda tiene una clara asociación fisiopatológica con una mayor prevalencia de arritmias auriculares, debido a la repercusión del incremento de presión a nivel auricular izquierdo, lo que condiciona su dilatación, desorganización tisular e incremento de tejido fibrótico, cambios estructurales y funcionales del miocardio auricular que facilitan la aparición de diferentes arritmias auriculares, desde EAA hasta FA.

No existen descripciones previas de asociación estadística entre arritmias auriculares y el espesor de la pared posterior ventricular izquierda en pacientes con MCH. Esto estimula a continuar la línea de investigación intentando explicar dicha tendencia de correlación.

Comparativamente, pero sin aplicar métodos estadísticos, es observable que los pacientes con FA tenían una edad media mayor, eran predominantemente de sexo masculino, y requerían tratamiento farmacológico para otras comorbilidades no cardiovasculares. Además, se evidencia

una marcada diferencia en los porcentajes de anomalías ecocardiográficas entre los pacientes con FA versus pacientes sin FA (con y sin AADFA).

También es observable una mayor similitud entre los pacientes con FA y los pacientes con AADFA, comparado con los pacientes sin AADFA, lo que nos muestra una eventual progresión patológica de los parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos que finalmente facilitarían la aparición de la temida FA en pacientes con MCH.

Finalmente, en cuanto a las características genéticas obtenidas de la población estudiada, no fue posible evidenciar correlación estadística con las variables clínicas, electrocardiográficas o ecocardiográficas.

Se pudo detectar dos variantes génicas no descritas hasta el momento, ambas en el gen *TNNT2*, que podrían brindar mayor información en futuros estudios de investigación.

También será relevante conocer la predicción proteica de la variante evidenciada en el gen *MHY7*, la cual podría mejorar la comprensión de tópicos aún no aclarados en MCH.

Considerando los hallazgos de este estudio de investigación, se puede crear un perfil clínico, electrocardiográfico, y ecocardiográfico, no así genético, que se asocie a mayor prevalencia de AADFA, es decir, que se asocie a importantes gatillos de FA en pacientes con MCH.

Los pacientes con MCH, tabaquistas, obesos, sedentarios, que refieren disnea, con antecedentes de síncope, con onda P >100 ms y dispersión de P ≤ 40 ms, con complejo QRS >80 ms de duración, con alta densidad de EV aisladas y presencia de salvas de TVNS, con disfunción diastólica ventricular izquierda con patrón pseudonormal y espesores de pared posterior ≥ 15 mm, son pacientes con mayores probabilidades de presentar AADFA.

12. CONCLUSIONES

- a. Las AADFA son frecuentes en pacientes con MCH.
- b. El tabaquismo es el factor de riesgo clínico más frecuente, seguido por la obesidad y el sedentarismo.
- c. Las AADFA se asocian a síntomas como disnea y síncope.
- d. Una onda $P > 100$ ms, dispersión de $P \leq 40$ ms, $QRS > 80$ ms, presencia de onda Q patológica en el electrocardiograma, y de arritmias ventriculares aisladas de alta densidad y salvas de TVNS en el Holter se correlacionan con la presencia de AADFA.
- e. La disfunción diastólica con patrón pseudonormal y el espesor de pared posterior ≥ 15 mm mostraron una tendencia de correlación estadística con la presencia de AADFA.
- f. No se identificó variante génica que se asocie con la presencia de AADFA.
- g. Los pacientes con MCH y FA, y los pacientes con MCH y AADFA muestran numerosas similitudes desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico.
- h. El perfil de paciente asociado a AADFA se conforma con los siguientes predictores: tabaquismo, obesidad, sedentarismo, disnea, síncope, consumo de beta bloqueantes, onda $P > 100$ ms, dispersión de $P \leq 40$ ms, complejo $QRS > 80$ ms, presencia de onda Q patológica, más de 10 extrasístoles ventriculares por hora, presencia de salvas de TVNS en estudio Holter, patrón pseudonormal de disfunción diastólica ventricular izquierda y pared posterior con espesor ≥ 15 mm.

- i. Por tratarse las AADFA de importantes gatillo de FA, el perfil de clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico antes descrito podría identificar pacientes con MCH y altas chances de desarrollar FA.

- j. La meticulosidad en la evaluación de pacientes con MCH facilita la detección de precoz de predictores de AADFA, lo cual, podría evitar las temibles complicaciones asociadas a la arritmia más frecuente de dichos pacientes, la FA.

13. REFERENCIAS

Adabag, A. S., Casey, S. A., Kuskowski, M. A., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(5), 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.043>.

American Diabetes Association (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes care*, *42*(Suppl 1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.

Aune, D., Sen, A., Schlesinger, S., Norat, T., Janszky, I., Romundstad, P., Tonstad, S., Riboli, E., & Vatten, L. J. (2017). Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*, *32*(3), 181–192. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0232-4>

Barold S. S. (2005). Norman J. "Jeff" Holter-"Father" of ambulatory ECG monitoring. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*, *14*(2), 117–118. <https://doi.org/10.1007/s10840-005-4787-8>

Basso, C., Thiene, G., Corrado, D., Buja, G., Melacini, P., & Nava, A. (2000). Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Human pathology*, *31*(8), 988–998. <https://doi.org/10.1053/hupa.2000.16659>

Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121:1904 –1911.

Braunwald, E., Lambrew, C. T., Rockoff, S. D., Ross, J., Jr, & Morrow, A. G. (1964). Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*, *30*, 3–119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>

Brignole, M.; Moya, A.; de Lange, F. J.; Deharo, J. C.; Elliott, P. M.; Fanciulli, A.; & Gert van Dijk, J. Guía ESC 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento del síncope. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(10):e1-e92.

Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep*. 1957;106(4):221-38.

Buch, P., Friberg, J., Scharling, H., Lange, P., & Prescott, E. (2003). Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal*, *21*(6), 1012–1016. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00051502>

Calore C, Melacini P, Pelliccia A, Cianfrocca C, Schiavon M, Di Paolo FM, Bovolato F, Quattrini FM, Basso C, Thiene G, Iliceto S, Corrado D. Prevalence and clinical meaning of isolated increase of QRS voltages in hypertrophic cardiomyopathy versus athlete's heart: Relevance to athletic screening. *Int J Cardiol.* 2013. Vol. 168(4)pp.4494-4497.

Candell-Riera, J., Alvarez-Auñón, A., Balda-Caravedo, F., García del Castillo, H., & Soler-Soler, J. (1986). Clasificación de la miocardiopatía hipertrófica mediante ecocardiografía bidimensional [Classification of hypertrophic cardiomyopathy using bidimensional echocardiography]. *Revista española de cardiología*, 39(5), 358–363.

Capelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targuetti M, Pierluigi S, Marchionni N, Olivotto I. (2018). Cardiac Resynchronization Therapy for End Stage Hypertrophic Cardiomyopathy: The Need for Disease-Specific Criteria. *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 71, Issue 4, pp. 464-466.

Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Ž., Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Monique Verschuren, W. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., Luis Zamorano, J., Additional Contributor, & Cooney, M. T. (2017). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 70(2), 115. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.002>

Cochet, H., Morlon, L., Vergé, M. P., Salel, M., Camaioni, C., Reynaud, A., Peyrou, J., Ritter, P., Jais, P., Laurent, F., Lafitte, S., Montaudon, M., & Réant, P. (2018). Predictors of future onset of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of cardiovascular diseases, 111*(10), 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.007>.

Coppini, R., Ferrantini, C., Yao, L., Fan, P., Del Lungo, M., Stillitano, F., Sartiani, L., Tosi, B., Suffredini, S., Tesi, C., Yacoub, M., Olivotto, I., Belardinelli, L., Poggesi, C., Cerbai, E., & Mugelli, A. (2013). Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation, 127*(5), 575–584. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134932>

Cecchi, F., Monterege, A., Olivotto, I., Marconi, P., Dolara, A., & Maron, B. J. (1997). Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by signal averaged P wave duration. *Heart (British Cardiac Society), 78*(1), 44–49. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.1.44>

Charron, P., Arad, M., Arbustini, E., Basso, C., Bilinska, Z., Elliott, P., Helio, T., Keren, A., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Perrot, A., Rapezzi, C., Ristic, A., Seggewiss, H., van Langen, I., Tavazzi, L., & European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases (2010). Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal, 31*(22), 2715–2726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271>

Chong BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo ML, Lau YF, Lau CP, Tse HF, Siu CW. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace*. 2012;14: 942–947.

Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. (1999). *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(1), 321–340.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.ats898>

Doxastakis Florida, Griselda B. (2019). Curso de Experto Universitario en Ecocardiografía Práctica. Módulo 1. Tema 1.2: Anatomía y flujos. Recuperado de
<https://aula.campuspanamericana.com/FHome.aspx>

Efthimiadis, G. K., Pagourelas, E. D., Parcharidou, D., Gossios, T., Kamperidis, V., Theofilogiannakos, E. K., Pappa, Z., Meditskou, S., Hadjimiltiades, S., Pliakos, C., Karvounis, H., & Styliadis, I. H. (2013). Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 77(9), 2366–2374. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1561>

Efthimiadis, G. K., Giannakoulas, G., Parcharidou, D. G., Pagourelas, E. D., Kouidi, E. J., Spanos, G., Kamperidis, V., Gavrielides, S., Karvounis, H., Styliadis, I., & Parcharidis, G. E. (2011). Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*, 153(2), 179–184.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.026>

Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., Tillmanns, C., ... Watkins, H. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

Elliott P. M. (2000). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Current cardiology reports*, 2(2), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s11886-000-0011-8>

Elliot, P., & Mckenna, W.J. 2004. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet*; Vol. 363:1881-1891.

Finocchiaro, G., Haddad, F., Knowles, J. W., Caleshu, C., Pavlovic, A., Homburger, J., Shmargad, Y., Sinagra, G., Magavern, E., Wong, M., Perez, M., Schnittger, I., Myers, J., Froelicher, V., & Ashley, E. A. (2015). Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. *JACC. Heart failure*, 3(5), 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.11.011>

Finocchiaro, G., Sheikh, N., Biagini, E., Papadakis, M., Maurizi, N., Sinagra, G., Pelliccia, A., Rapezzi, C., Sharma, S., & Olivotto, I. (2020). The electrocardiogram in the diagnosis and

management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart rhythm*, 17(1), 142–151.

<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.07.019>

Gersh, B. J., Maron, B. J., Bonow, R. O., Dearani, M. A., Link, M. S., Naidu, S. S., . . . & Yancy, C. W. (2011). 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2761-2796.

Giunta, Gustavo; De Abreu, Maximiliano; Peralta, Sebastián; Procopio, Gastón; Spenatto, Mario; Giorgi, Mariano; . . . ; Duroto, Ernesto. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol.86, Suplemento 2, Agosto 2018.

Goette, A., Lendeckel, U., Kuchenbecker, A., Bukowska, A., Peters, B., Klein, H. U., Huth, C., & Röcken, C. (2007). Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(9), 1056–1063. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.087171>

Goldman, L.; Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981 Dec;64(6):1227-34.

Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is ‘‘normal’’. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 333–6.

Gómez, J; Reguero, JR; Coto, E. Luces y sombras en el diagnóstico genético de la Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):61–68.

Gorenk, Bulent; Bax, Jeroen; Boriani, Giuseppe; Chen, Shih-Ann; Dargès, Nikolaos; Glotzer, Taya V.; ...; Botto, Giovanni L. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management—an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* (2017) 19, 1556–1578.

Gray, B., Ingles, J., & Semsarian, C. (2011). Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*, 152(2), 258–259. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.095>

Guttmann, O. P., Rahman, M. S., O'Mahony, C., Anastasakis, A., & Elliott, P. M. (2014). Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*, 100(6), 465–472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>.

Guttmann, O. P., Pavlou, M., O'Mahony, C., Monserrat, L., Anastasakis, A., Rapezzi, C., Biagini, E., Gimeno, J. R., Limongelli, G., Garcia-Pavia, P., McKenna, W. J., Omar, R. Z., Elliott, P. M., & Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators (2017). Predictors of

atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 103(9), 672–678. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309672>

Hughes S. E. (2004). The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*, 44(5), 412–427. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x>

Johnson, J. N., Grifoni, C., Bos, J. M., Saber-Ayad, M., Ommen, S. R., Nistri, S., Cecchi, F., Olivotto, I., & Ackerman, M. J. (2011). Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*, 32(9), 1114–1120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr021>.

Klopotowski, M., Kwapiszewska, A., Kukula, K., Jamiolkowski, J., Dabrowski, M., Derejko, P., Oreziak, A., Baranowski, R., Spiewak, M., Marczak, M., Klisiewicz, A., Szepietowska, B., Chmielak, Z., & Witkowski, A. (2018). Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical cardiology*, 41(10), 1336–1340. <https://doi.org/10.1002/clc.23050>

Klues, H. G., Roberts, W. C., & Maron, B. J. (1991). Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation*, 84(3), 1188–1197. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1188>

Koga Y, Yamaga A, Hiyamuta K, Ikeda H, Toshima H. (2004). Mechanisms of Abnormal Q waves in Hypertrophic Cardiomyopathy Assessed by Intracoronary Electrocardiography. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 15, pp 1402-1408).

Lang, Roberto M.; Badano, Luigi P.; Mor-Avi, Victor; Afilalo, Jonathan; Armstrong, Anderson; Ernande, Laura;...; Voigt, Jens-Uwe. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.

Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A.;...; Steward, William J. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015).

Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official*

publication of the American Society of Echocardiography, 28(1), 1–39.e14.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

Lax, Jorge; Stutzbach, Pablo; Beck, Martin; Perea, Martin F.; Cianciulli, Tomás; Grancielli, Hugo;...; Volberg, Verónica. (2.015) Consenso de Valvulopatías. *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología*. Vol. 83, Suplemento 2, Junio 2.015.

Lerman, Jorge; Ferrante, Daniel; Linetsky, Bruno; Konfino, Jonatan; King, Ana; Virgolini, Mario;...; Doval, Hernán. Consenso de Prevención Cardiovascular. (2.012). *Revista Argentina de Cardiología*. Volumen 80 Suplemento 2.

Levitzky, Y. S., Guo, C. Y., Rong, J., Larson, M. G., Walter, R. E., Keaney, J. F., Jr, Sutherland, P. A., Vasan, A., Lipinska, I., Evans, J. C., & Benjamin, E. J. (2008). Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. *Atherosclerosis*, 201(1), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.058>

Liouville H. Retrecissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med Paris* 1869;24:161.

Little, Brown & Co (1994) *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston, Mass:253-256.

Lombardi, R., & Betocchi, S. (2002). Aetiology and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl*, 439, 10-14.

Lopes, L. R., Rahman, M. S., & Elliott, P. M. (2013). A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart (British Cardiac Society)*, 99(24), 1800–1811.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303939>

Lopes, L. R., Syrris, P., Guttman, O. P., O'Mahony, C., Tang, H. C., Dalageorgou, C., Jenkins, S., Hubank, M., Monserrat, L., McKenna, W. J., Plagnol, V., & Elliott, P. M. (2015). Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(4), 294–301.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>

López-Jiménez, Francisco; Cortés-Bergoderi, Mery. (2011). Obesidad y Corazón. *Revista Española de Cardiología*, Vol. 64. Núm. 2. pg. 140-149. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.010

Makavos, G., Kairis, C., Tselegkidi, M. E., Karamitsos, T., Rigopoulos, A. G., Noutsias, M., & Ikonomidis, I. (2019). Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart failure reviews*, 24(4), 439–459. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09775-4>

Márquez, M. F., Ruíz-Siller, T. J., Méndez-Ramos, R., Karabut, E., Aranda-Fraustro, A., & Jiménez-Becerra, S. (2016). Miocardiopatía hipertrófica (MCH). Una revisión histórica y anatomopatológica [Hypertrophic cardiomyopathy. An historical and anatomopathological review]. *Gaceta medica de Mexico*, 152(5), 697–702.

Maron, B. J. (2002). Hypertrophic Cardiomyopathy. A Systematic Review. *JAMA*, 287, 1308-1320.

Maron, B. J., Gottdiener, J. S., & Epstein, S. E. (1981). Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *The American journal of cardiology*, 48(3), 418–428.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(81\)90068-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90068-0)

Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-Year History, Controversy, and Clinical Implications of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy From Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis to Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. Vol. 54, N°3, pp. 191-200.

Maron, B. J., & Spirito, P. (2008). Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 19(10), 1118–1126.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01147.x>

Maron, B. J., Olivotto, I., & Bellone, P. (2002). Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 39, 301-207.

Maron BJ, Wolfson JK, Ciró E, Spirito P. (1983). Relation of Electrocardiographic Abnormalities and Patterns of Left Ventricular Hypertrophy Identified by 2-Dimensional Echocardiography in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal Cardiology*. Vol. 51, p. 189-194.

Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. (2012). Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 years. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 60, Nº 8, p. 705-715.

Maron, B. J., Shen, W. K., Link, M. S., Epstein, A. E., Almquist, A. K., Daubert, J. P., Bardy, G. H., Favale, S., Rea, R. F., Boriani, G., Estes, N. A., 3rd, & Spirito, P. (2000). Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 342(6), 365-373. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420601>

Maron, B. J., Spirito, P., & Shen, W. K. (2007). Implantable Cardioverter defibrillation and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*, 298, 405-412.

Maron, M. S., Olivotto, I., Betocchi, S., Casey, S. A., Lesser, J. R., Losi, M. A., Cecchi, F., & Maron, B. J. (2003). Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in

hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 348(4), 295–303.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>

Maron, M. S., Olivotto, I., Zenovich, A. G., Link, M. S., Pandian, N. G., Kuvin, J. T., Nistri, S., Cecchi, F., Udelson, J. E., & Maron, B. J. (2006). Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 114(21), 2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>

Maron, M. S., Maron, B. J., Harrigan, C., Buros, J., Gibson, C. M., Olivotto, I., Biller, L., Lesser, J. R., Udelson, J. E., Manning, W. J., & Appelbaum, E. (2009). Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.006>.

Maron, B. J., Wolfson, J. K., Epstein, S. E., & Roberts, W. C. (1986). Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(3), 545–557. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80181-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80181-4)

Maron, B. J., Maron, M. S., Wigle, E. D., & Braunwald, E. (2009). The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.069>

Maron, B. J., Thompson, P. D., Puffer, J. C., McGrew, C. A., Strong, W. B., Douglas, P. S., Clark, L. T., Mitten, M. J., Crawford, M. H., Atkins, D. L., Driscoll, D. J., & Epstein, A. E. (1996). Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation*, *94*(4), 850–856. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.4.850>

Maron B. J. (2010). Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, *121*(3), 445–456. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.878579>

McKenna, W. J., & Goodwin, J. F. (1981). The natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Current problems in cardiology*, *6*(4), 1–26. [https://doi.org/10.1016/0146-2806\(81\)90015-3](https://doi.org/10.1016/0146-2806(81)90015-3)

Minami, Y., Kajimoto, K., Terajima, Y., Yashiro, B., Okayama, D., Haruki, S., Nakajima, T., Kawashiro, N., Kawana, M., & Hagiwara, N. (2011). Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(23), 2346–2355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>

Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M., Watkins, L., Gott, V. L., Schauble, J. F., Langer, A., Heilman, M. S., Kolenik, S. A., Fischell, R. E., & Weisfeldt, M. L. (1980). Termination of

malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *The New England journal of medicine*, 303(6), 322–324.

<https://doi.org/10.1056/NEJM198008073030607>

Moreno, G.; Hernández Madrid, A.; Moro, C. (2008). Controversias en Miocardiopatía Hipertrófica: Taquicardias Ventriculares No Sostenidas. Cuadernos de Estimulación Cardíaca. Volumen 1. Número 1. Marzo 2008. www.estimulacioncardiaca.es. Edita: Metronic Ibérica, S.A.
<https://issuu.com/secardiologia/docs/numero-1-completo?e=2144777/10417977>

Molitero, D. J., Willard, J. E., Lange, R. A., Negus, B. H., Boehrer, J. D., Glamann, D. B., Landau, C., Rossen, J. D., Winniford, M. D., & Hillis, L. D. (1994). Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *The New England journal of medicine*, 330(7), 454–459. <https://doi.org/10.1056/NEJM199402173300702>

Nabel E. G. (2003). Cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*, 349(1), 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035098>

Nistri, S., Olivotto, I., Betocchi, S., Losi, M. A., Valsecchi, G., Pinamonti, B., Conte, M. R., Casazza, F., Galderisi, M., Maron, B. J., & Cecchi, F. (2006). Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *The American journal of cardiology*, 98(7), 960–965.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.013>

Oliva-Sandoval, M. J., Ruiz-Espejo, F., Monserrat, L., Hermida-Prieto, M., Sabater, M., García-Molina, E., Ortiz, M., Rodríguez-García, M. I., Núñez, L., Gimeno, J. R., Castro-Beiras, A., & Valdés, M. (2010). Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart (British Cardiac Society)*, 96(24), 1980–1984. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.200402>

Olivotto, I., Cecchi, F., & Casey, S. A. (2001). Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2517-2524.

O'Mahony, C., Jichi, F., Pavlou, M., Monserrat, L., Anastasakis, A., Rapezzi, C., Biagini, E., Gimeno, J. R., Limongelli, G., McKenna, W. J., Omar, R. Z., Elliott, P. M., & Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators (2014). A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *European heart journal*, 35(30), 2010–2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439>

Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Paul S. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Nov 20;CIR0000000000000938. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938. Epub ahead of print. PMID: 33215938.

Ozdemir, O., Soylu, M., Demir, A. D., Topaloglu, S., Alyan, O., Turhan, H., Bicer, A., & Kutuk, E. (2004). P-wave durations as a predictor for atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*, *94*(2-3), 163–166.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.01.001>

Patel, P., Dhillon, A., Popovic, Z. B., Smedira, N. G., Rizzo, J., Thamilarasan, M., Agler, D., Lytle, B. W., Lever, H. M., & Desai, M. Y. (2015). Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circulation. Cardiovascular imaging*, *8*(7), e003132.

<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003132>

Perez, M. V., Dewey, F. E., Marcus, R., Ashley, E. A., Al-Ahmad, A. A., Wang, P. J., & Froelicher, V. F. (2009). Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *American heart journal*, *158*(4), 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.002>

Piva e Mattos, Beatriz; Rodriguez Torres, Marco Antonio; Francieli Revelatto, Taiane; Silva de Loreto, Melina; Luís Scolari, Fernando. (2012) The Diagnosis of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(1):665-675.

Pujadas, S., Vidal-Perez, R., Hidalgo, A., Leta, R., Carreras, F., Barros, A., Bayes-Genis, A., Subirana, M. T., & Pons-Llado, G. (2010). Correlation between myocardial fibrosis and the occurrence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance

imaging study. *European journal of radiology*, 75(2), e88–e91.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.012>

Rickers, C., Wilke, N. M., Jerosch-Herold, M., Casey, S. A., Panse, P., Panse, N., Weil, J., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 112(6), 855–861.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507723>

Robinson, K., Frenneaux, M. P., Stockins, B., Karatasakis, G., Poloniecki, J. D., & McKenna, W. J. (1990). Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(6), 1279–1285. [https://doi.org/10.1016/s0735-](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80014-2)

[1097\(10\)80014-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80014-2)

Rowin EJ, Maron BJ, Appelbaum E, Link MS, Gibson CM, Lesser JR, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, and Maron MS. *The American Journal of Cardiology*, 2012, Vol. 110, pp 1027-1032.

Rowin, E. J., Maron, B. J., Haas, T. S., Garberich, R. F., Wang, W., Link, M. S., & Maron, M. S. (2017). Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7),

761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063>

Sabater-Molina, M., Pérez-Sánchez, I., Hernández Del Rincón, J. P., & Gimeno, J. R. (2018). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical genetics*, 93(1), 3–14. <https://doi.org/10.1111/cge.13027>

Sadoul, N., Prasad, K., Elliott, P. M., Bannerjee, S., Frenneaux, M. P., & McKenna, W. J. (1997). Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 96(9), 2987–2991. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.2987>

Santos Mateos, Juan José; Sabater Molina, María; Gimeno Blanes, Juan Ramón. 2017. Med Clin (Barc). <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.013>

Schmincke A. Ueber linkseitige muskulöse Conusstenosen 1). DMW-Dtsch Medizinische Wochenschrift. 1907;33(50):2082-3.

Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:651–75.27.

Sepp, R., Severs, N. J., & Gourdie, R. G. (1996). Altered patterns of cardiac intercellular junction distribution in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 76(5), 412–417. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.5.412>

Serra, César M. J. (1.994). Capítulo VIII: Las Arritmias Cardiacas. Libro: El Electrocardiograma en la Práctica Médica. Segunda Edición. Editorial Atlante S.R.L.

Shan, H., Zhang, Y., Lu, Y., Zhang, Y., Pan, Z., Cai, B., Wang, N., Li, X., Feng, T., Hong, Y., & Yang, B. (2009). Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines. *Cardiovascular research*, 83(3), 465–472.

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvp130>

Sharma, S., Firoozi, S., & McKenna, W. J. (2001). Value of exercise testing in assessing clinical state and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in review*, 9(2), 70–76.

<https://doi.org/10.1097/00045415-200103000-00005>

Sharma, S., Elliott, P. M., Whyte, G., Mahon, N., Virdee, M. S., Mist, B., & McKenna, W. J. (2000). Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 864–870. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00816-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00816-0)

Sheikh, N., Papadakis, M., Panoulas, V. F., Prakash, K., Millar, L., Adami, P., Zaidi, A., Gati, S., Wilson, M., Carr-White, G., Tomé, M., Behr, E. R., & Sharma, S. (2016). Comparison of hypertrophic cardiomyopathy in Afro-Caribbean versus white patients in the UK. *Heart (British Cardiac Society)*, 102(22), 1797–1804. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309843>

Shirani, J., Roberts, W. C., & Maron, B. J. (2000). Morphology and significance of left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 35, 36-44.

Spirito, P., & Maron, B. J. (1990). Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(7), 1521–1526. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)92820-r](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)92820-r)

Spirito, P., Bellone, P., Harris, K. M., Bernabo, P., Bruzzi, P., & Maron, B. J. (2000). Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 342(24), 1778–1785.

<https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>

Staszewski J. (2007). Atrial fibrillation characteristics in patients with ischaemic stroke. *Kardiologia polska*, 65(7), 751–759.

Teare, D. (1958). Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *British heart journal*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1136/hrt.20.1.1>.

Tian, H., Cui, J., Yang, C., Hu, F., Yuan, J., Liu, S., Yang, W., Jiang, X., & Qiao, S. (2018). Left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *BMC cardiovascular disorders*, 18(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0945-7>

Valenti, Luciana; Casetta, Brunilda; Videla, Alejandro J.; Wurcel, Victoria; Zambón, Fabio; González, Gabriel; Alcuaz, Alejandra; Branz, Federico; y Ravanal, María V. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. 2018.

http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000536cnt-2017-06_guia-tratamiento-adiccion-tabaco_guia-breve.pdf

Valenti, Luciana; González, Gabriel; Balaciano, Giselle; Barrionuevo, Emilia; Bichara, Paola; Di Marco Entio, María Victoria; ...; Posadas Martinez, Lourdes. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos.

http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000971cnt-2017-06_guia-practica-clinica_obesidad.pdf

Varnava, A. M., Elliott, P. M., Baboonian, C., Davison, F., Davies, M. J., & McKenna, W. J. (2001). Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*, *104*(12), 1380–1384. <https://doi.org/10.1161/hc3701.095952>

Veselka, J., Anavekar, N. S., & Charron, P. (2017). Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet (London, England)*, *389*(10075), 1253–1267.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)

Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo- aortique. *Arch Physiol* 1868; 3:220-222

Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J, Arnold M, Mattle HP, Delacretaz E. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke*. 2007;38:2292–2294.

Wanahita, N., Messerli, F. H., Bangalore, S., Gami, A. S., Somers, V. K., & Steinberg, J. S. (2008). Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *American heart journal*, 155(2), 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.004>

Wang, H., Yang, B., Zhang, L., Xu, D., & Wang, Z. (2000). Direct block of inward rectifier potassium channels by nicotine. *Toxicology and applied pharmacology*, 164(1), 97–101. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8896>

Wang, H., Shi, H., Zhang, L., Pourrier, M., Yang, B., Nattel, S., & Wang, Z. (2000). Nicotine is a potent blocker of the cardiac A-type K(+) channels. Effects on cloned Kv4.3 channels and native transient outward current. *Circulation*, 102(10), 1165–1171. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.10.1165>

Watkins, H., McKenna, W. J., Thierfelder, L., Suk, H. J., Anan, R., O'Donoghue, A., Spirito, P., Matsumori, A., Moravec, C. S., & Seidman, J. G. (1995). Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 332(16), 1058–1064. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504203321603>

Watson, D. C., Henry, W. L., Epstein, S. E., & Morrow, A. G. (1977). Effects of operation on left atrial size and the occurrence of atrial fibrillation in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*, *55*(1), 178–181. <https://doi.org/10.1161/01.cir.55.1.178>

Wong, C. X., Sullivan, T., Sun, M. T., Mahajan, R., Pathak, R. K., Middeldorp, M., Twomey, D., Ganesan, A. N., Rangnekar, G., Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC. Clinical electrophysiology*, *1*(3), 139–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>

Yamaji, K., Fujimoto, S., Yutani, C., Ikeda, Y., Mizuno, R., Hashimoto, T., & Nakamura, S. (2001). Does the progression of myocardial fibrosis lead to atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy?. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, *10*(6), 297–303. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(01\)00086-2](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(01)00086-2)

Yamaguchi, H., Ishimura, T., Nishiyama, S., Nagasaki, F., Nakanishi, S., Takatsu, F., Nishijo, T., Umeda, T., & Machii, K. (1979). Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *The American journal of cardiology*, *44*(3), 401–412. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90388-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90388-6)

14. ANEXOS

Consentimiento informado aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, España, y por el comité de docencia e investigación del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de Posadas, Misiones, Argentina.



Hospital Ramón y Cajal



Modelo de Consentimiento Informado

Título del proyecto:
Estudio genético de la Miocardiopatía hipertrófica

Información para el paciente y sus familiares

Ud. padece una dolencia cardíaca llamada cardiomiopatía hipertrófica, que ha heredado de sus padres y que puede transmitir a sus hijos. Esta dolencia está condicionada genéticamente y ya se han identificado algunos genes responsables de esta enfermedad, que determinan la composición de las proteínas, gracias a las cuales se contrae el corazón.

El propósito de nuestros estudios está encaminado a mejorar el conocimiento de esta enfermedad, su herencia, su severidad y su pronóstico clínico.

Para ello necesitamos realizar un estudio a fondo de su enfermedad cardíaca y de su repercusión sobre el funcionamiento y el ritmo del corazón. Le proponemos llevar a cabo todas aquellas pruebas de corazón que son incruentas, por tanto poco molestas para Ud. y de nulo riesgo. Estas pruebas son el electrocardiograma convencional de 12 derivaciones, un ecocardiograma y una resonancia magnética cardíaca, para valorar el grado, severidad y distribución de la hipertrofia dentro de su corazón. Asimismo haremos un estudio de Holter de 24 horas, para analizar la existencia de alteraciones del ritmo cardíaco y la respuesta del corazón a algunos medicamentos, que puede estar Ud. tomando, por ser beneficiosos para su enfermedad.

Estos estudio incruentos, y sin riesgo alguno por tanto, le serán realizados tanto a Ud., como a todos sus familiares, para poder hacer un despistaje de cuales de sus familiares han heredado la dolencia, aunque puedan estar totalmente asintomáticos, facilitándoles su asistencia medica en este centro y la realización de toda las pruebas con la mínima demora posible.

Lo más importante de nuestro ofrecimiento es que incluiremos en este estudio, a toda su progenie, tanto ascendientes como descendientes, sea cual sea su edad.

Esta enfermedad muestra una herencia dominante en casi todas sus presentaciones y por tanto el riesgo de padecimiento de la misma, en sus familiares es del 50%, por lo que debe de identificarse lo antes posible, para prevenir el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones.

9



Hospital Ramón y Cajal



Para llevar a cabo nuestro estudio, mantendremos una entrevista con Ud., en la que se concretará su árbol genealógico y la historia de los antecedentes familiares de la enfermedad.

Para el estudio genético necesitamos únicamente una muestra de sangre venosa de Ud. como paciente y de cada uno de sus familiares: La cantidad de sangre que se precisa, es similar a la de una extracción para hacer un análisis de sangre convencional (10cc en un adulto y 5cc en niños menores de cinco años).

La participación en este estudio es por supuesto voluntaria y su decisión no afectará la atención médica que recibirá en este centro, pudiendo retirarse de la investigación en cualquier momento.

He sido informado sobre el estudio cardiológico y genético de mi dolencia, que se me propone, y concedo mi consentimiento a participar en el mismo

Madrid a del de