

CARDIOLOGÍA**MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Waldo Marcelo Callau Briceño*

SUMMARY

Hypertrophic cardiomyopathy is a genetic disease caused by mutations in genes encoding sarcomeric proteins. It is characterized by left ventricular hypertrophy, typically of a nondilated chamber, without obvious cause. The clinical course is variable with the potential for clinical presentation during all phases of life, from infancy to old age. Many affected people are asymptomatic; on the other hand, patients may develop symptoms of heart failure and functional limitation, the most frequent complaint is dyspnea. Hypertrophic cardiomyopathy is the most common cause of sudden death

in young population, including competitive athletes and unfortunately it could be the first clinical manifestation. Diagnosis is made with cardiac imaging. All patients should undergo comprehensive risk stratification at initial evaluation.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la presencia de un ventrículo izquierdo hipertrófico pero no dilatado en ausencia de otro trastorno cardíaco o sistémico capaz de producirlo, que afecta

a individuos de todas las edades. La hipertrofia produce alteración de la función diastólica y cuando está presente en el tabique puede generar una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. La mayoría de los estudios sugieren que la miocardiopatía hipertrófica tiene una prevalencia de aproximadamente un caso por cada 500 habitantes. Representa la causa más frecuente de muerte súbita en personas jóvenes, con una incidencia anual de 1% o menos en poblaciones no seleccionadas. Una proporción importante aparece durante o inmediatamente después de un esfuerzo vigoroso, por lo cual constituye la primera

* Médico General. Cód. 10826. Universidad Autónoma de Centroamérica.
Correo electrónico: callaumarce@gmail.com

causa de muerte súbita en atletas de alta competición.

PATOLOGÍA

La hipertrofia puede ocurrir de novo a lo largo de toda la vida. Se sitúa más a menudo en el tabique interventricular. Otras zonas afectadas son la pared libre o la pared posterior del ventrículo izquierdo y con menos frecuencia en el ápex. Se caracteriza por ser asimétrica y difusa, aunque también se han descrito casos de hipertrofia relativamente leve y localizada. Al microscopio se observan miocitos con un diámetro transversal aumentado con núcleos pleomorfos; pierden su disposición paralela normal, formando círculos alrededor del tejido conectivo. El 80% de los pacientes presenta arterias coronarias intramurales anormales con engrosamiento parietal y luz estrechada; siendo la misma responsable de isquemia y reparación mediante fibrosis. (1, 17)

GENÉTICA

Es una enfermedad transmitida por herencia autosómica dominante. Se han descubierto 11 genes sarcoméricos mutados, con más frecuencia los relacionados con la cadena pesada de la beta miosina (35-50%), proteína C captadora de miosina (15-20%) y la de troponina T (15-20%). Las otras mutaciones

están implicadas en menos casos y están relacionadas con troponina E, alfa tropomiosina, cadenas ligeras de miosinas esencial y reguladora, titina, alfa actina, cadena pesada de alfa miosina y proteína LIM muscular. (1, 15) El amplio abanico de manifestaciones clínicas puede ser explicado por la heterogeneidad genética presente en esta afección, que no solo depende del gen mutante sino también la localización de las mutaciones. Incluso dentro una misma familia con la misma mutación, el patrón morfológico puede variar en función de factores ambientales (estilo de vida, ejercicio o la hipertensión arterial), la coexistencia de otras mutaciones en el mismo o en otro gen y por la influencia de genes modificadores. (15)

FISIOPATOLOGÍA

Aunque está claro que las mutaciones de proteínas sarcoméricas se asocian con activación de las vías de crecimiento de los miocitos, aun no se conoce con exactitud los mecanismos subyacentes. Se cree que la hipertrofia es una respuesta compensadora destinada a aumentar la generación de fuerza para contrarrestar el déficit funcional causado por la mutación de una proteína contráctil. Por realizarlo, se produce un aumento

del calcio intracelular con el fin de aumentar la contractibilidad; pero aparte de este efecto fisiológico, también es un poderoso estímulo que activa la cascada de señales de síntesis proteica. Por ende la hipertrofia sería un efecto colateral del aumento de calcio. (15)

La hipertrofia ventricular reduce la distensibilidad y relajación de la cavidad, de modo que deteriora su llenado y aumenta la presión diastólica del ventrículo izquierdo que se transmite de manera retrograda a la aurícula izquierda y venas pulmonares. (8)

Algunos pacientes presentan obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo relacionado con el engrosamiento del tabique interventricular. Durante la contracción se produce un chorro de alta velocidad ya que la sangre atraviesa un infundíbulo estrecho. Este flujo acelerado crea una fuerza de arrastre que atrae de manera anormal la valva mitral anterior hacia el tabique. La valva se acerca y colinda temporalmente con el tabique, produciendo obstrucción del flujo sanguíneo hacia la aorta. Este fenómeno se conoce como "Movimiento Anterior Sistólico" y puede producir insuficiencia mitral. En la obstrucción sistólica se desarrolla un gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y el infundíbulo distal a la obstrucción; dicho gradiente es dinámico, ya que su magnitud

varía durante la contracción y depende de la distancia entre la valva y el tabique hipertrófico. (1, 8)

CLÍNICA

Síntomas: En muchos casos pueden estar asintomáticos, mientras que en otros desarrollan sintomatología a cualquier edad, desde la infancia a la vejez. Por lo general presentan manifestaciones de insuficiencia cardiaca, siendo el síntoma más frecuente la disnea de esfuerzo (90%), y en raras ocasiones ortopnea o disnea paroxística nocturna. Puede acompañarse de angina de pecho (70 – 80%), síncope (20%), cansancio y palpitaciones. (1, 5, 17)

Exploración Física: Los hallazgos clásicos suelen aparecer solo en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se palpa un impulso apical sostenido e intenso, que puede ser doble o triple. El pulso arterial puede tener un incremento rápido con una morfología bisferiens. La característica distintiva es la auscultación de un soplo mesosistólico áspero, en forma de diamante (crescendo-decrescendo), en el borde esternal izquierdo inferior, puede irradiar a la base y al ápex, cuya intensidad aumenta con maniobras que reducen el llenado del ventrículo izquierdo como la bipedestación

o la maniobra de Valsava, y disminuye con maniobras que aumentan el volumen ventricular izquierdo, como estar de cuclillas o elevar las piernas. Además puede auscultarse un cuarto ruido y un soplo holosistólico de insuficiencia mitral. (5, 9)

Evolución natural: La evolución clínica es habitualmente variable. Los pacientes pueden permanecer estables y no diagnosticados durante periodos prolongados de modo que hasta el 25% presenta una esperanza de vida normal (75 o más años). En un estudio realizado en comunidades rurales de Minnesota, se evidenció que un 41% de los pacientes en los que se identificó esta patología sin diagnóstico previo, no tenían limitación funcional. (11) No obstante, algunos pacientes tienen una evolución adversa, siendo usual síntomas progresivos de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. En una serie de 293 pacientes con miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardiaca, se evidenció que solo un 17% presentaron una progresión a insuficiencia cardiaca con limitación funcional severa NYHA III o IV, el 34% una clase funcional NYHA II y el 66% restante un NYHA I. (13) Aproximadamente un 3% de los pacientes desarrollaran la fase final, caracterizada por disfunción sistólica y remodelación del ventrículo izquierdo; siendo

el antecedente familiar de fase terminal, el marcador de riesgo más fiable para esta evolución. (1) La muerte súbita cardiaca puede aparecer a cualquier de edad, pero es mas frecuente en la adolescencia y en el adulto joven (menor de 35 años). Puede constituir la manifestación inicial en personas asintomáticas. Dentro las posibles causas identificadas están las arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares causantes de colapso cardiaco, bradicardias y la isquemia severa. (3) Otras complicaciones presentes en esta patología son endocarditis infecciosa (4%), fibrilación auricular (presente en el 30% de los pacientes ancianos) y embolismo sistémico (6%). (5)

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se requiere técnicas de imagen cardiaca como la ecocardiografía o la resonancia magnética y se basa en la identificación de hipertrofia en alguna región del ventrículo izquierdo, la cual debe ser igual o superior a 15 mm en adultos o su equivalente de acuerdo a la superficie corporal en niños, en ausencia de otra causa que pueda explicarla. El diagnóstico también es apoyado por otros hallazgos como historia familiar, síntomas, estudio genético y anomalías electrocardiográficas. (6)

Electrocardiograma: Es anormal

en el 95% de los pacientes y constituye un marcador sensible de expresión precoz de enfermedad. Las anomalías más frecuentes son signos de crecimiento del ventrículo izquierdo, alteraciones en segmento ST (depresión o ligera elevación de concavidad inferior), inversión pronunciada de la onda T en derivaciones precordiales laterales, ondas Q profundas y angostas en derivaciones inferiores y laterales (pueden simular un infarto antiguo pero en realidad reflejan hipertrofia grave del tabique ventricular). Además en algunos pacientes se observan: crecimiento auricular izquierdo, crecimiento biventricular, ondas T negativas gigantes en las derivaciones precordiales medias (características de la hipertrofia localizada en el ápex), un intervalo PR corto con complejo QRS empastado, complejos QS de V1 a V3, bloqueos de rama derecha y bloqueos proximales o fasciculares de rama izquierda. (1, 2, 17) Johnson et al., comprobaron que la prolongación del QT ($QT_c > 480$ ms) estaba presente en 1 cada 8 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, comparado con <1 en 200 en los adultos sin esta patología. Debido al potencial proaritmico de este hallazgo, se recomienda medir el QT de manera rutinaria en estos pacientes, particularmente los que tengan fármacos que prolonguen el QT. (7)

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria revela arritmias, como: extrasístoles ventriculares (88%), taquicardia ventricular no sostenida (25-30%) y taquicardias supraventriculares (30-40%). (17) **Ecocardiografía:** Es el método utilizado con más frecuencia para hacer el diagnóstico. Mide el grado de hipertrofia, aporta información sobre la morfología, la función diastólica y sistólica. Así mismo, pueden observarse signos de obstrucción del tracto de salida, como movimiento anterior sistólico, gradiente de presión de flujo de salida y el grado insuficiencia mitral.

Resonancia Magnética:

Puede detectar la hipertrofia que la ecocardiografía no haya identificado, revela insuficiencia mitral, el movimiento anterior sistólico y la disfunción diastólica. El realce tardío de gadolinio identifica regiones con fibrosis miocárdica en aproximadamente el 60% de los pacientes y brinda información con respecto al pronóstico y riesgo de muerte súbita. (16) Las desventajas son su alto costo, la duración del estudio y la exclusión de pacientes con marcapasos o desfibriladores implantados.

Pruebas Genéticas: A pesar que actualmente no son factibles a gran escala, la identificación de mutaciones en un gen que codifica una proteína sarcomérica,

proporciona una técnica no invasiva para el diagnóstico de miembros de la familia que se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe plantear condiciones clínicas comunes que cursan con hipertrofia del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial sistémica o el corazón de atleta, donde existe un remodelado fisiológico. También se deben considerar una serie de trastornos infrecuentes que se confunden con la miocardiopatía hipertrófica, como el síndrome de Noonan, ataxia de Friedreich, amiloidosis, glucogenosis, enfermedad de Fabry, entre otros.

TRATAMIENTO

Pacientes Asintomáticos:

Es esencial educar a estos pacientes y a sus familias sobre el pronóstico y curso clínico de esta patología. Se debe recomendar que evadan actividades que demanden un gran esfuerzo físico y realizar cribado de familiares de primer grado. Además se debe estratificar el riesgo de muerte súbita cardíaca, independiente de la ausencia de síntomas. Es recomendable tratar factores que contribuyen al desarrollo de enfermedad arterial coronaria, ya que esta

representa un gran impacto en la sobrevivencia de estos pacientes. Se deben evitar altas dosis de diuréticos o vasodiladores porque podrían exacerbar el grado de obstrucción, como así también se recomienda la hidratación. (6)

Pacientes Sintomáticos

Terapia Farmacológica:

Los betabloqueadores constituyen tratamiento de primera línea para pacientes con o sin obstrucción del tracto de salida, ya que mejoran síntomas hasta en el 70% de los pacientes. Se deben utilizar con precaución en pacientes con bradicardia sinusal o con trastornos de conducción. Los bloqueadores de los canales de calcio también son eficaces para reducir los síntomas habituales. Se emplean en pacientes que no toleren los betabloqueadores o en quienes haya fallado la terapéutica con los anteriores. También son utilizados para pacientes tanto para la forma obstructiva como no obstructiva. Los efectos beneficiosos parecen limitarse al verapamilo y el diltiazem. Se deben administrar con precaución en insuficiencia cardiaca avanzada, en pacientes con importante obstrucción del tracto de salida y presiones pulmonares elevadas. Si permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento señalado, se puede agregar disopiramida, ya que constituye un tratamiento eficaz en casos con importante obstrucción al flujo de salida y cuando está

presente la fibrilación auricular. Al emplear este fármaco se debe vigilar el intervalo QT. (4, 6, 17) Pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva que presenten congestión pulmonar, se puede usar diuréticos orales para aliviar la disnea, cuando no respondan a betabloqueadores o verapamil. Si desarrollan disfunción sistólica deben recibir la terapia convencional para insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, incluyendo inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y betabloqueadores. Se reserva el trasplante cardiaco para la fase terminal. (6)

Terapias Invasivas:

Deben efectuarse en centros con experiencia, en pacientes con obstrucción del tracto de salida de ventrículo izquierdo con gradientes subaórticos superiores a 50 mmHg en reposo o con provocación, cuyos síntomas sean limitantes y refractarios a la terapia médica. La miomectomía septal reduce el gradiente del tracto de salida, el movimiento anterior sistólico y la insuficiencia mitral entre el 90 al 95% de los casos. Los pacientes mejoran su grado funcional en el 90% a corto plazo y en una gran mayoría se mantiene prolongado. Tiene una mortalidad operatoria inferior al 1%. Se prefiere este tratamiento para mayoría de los pacientes, sobre todo para pacientes jóvenes

(<30 años) y los que presenten bajo riesgo quirúrgico, anomalías intrínsecas de la válvula mitral o patología quirúrgica asociada. (14) La ablación septal con alcohol percutánea, es un procedimiento en el cual se inyecta etanol en una o varias ramas perforantes septales, induciendo una cicatriz septal localizada y su posterior adelgazamiento progresivo. Es una alternativa que también ha demostrado eliminar o disminuir el gradiente en el 80% de los pacientes, con una respuesta trifásica. La reducción es paralela a una mejoría del estado funcional y presentan mejoraría sintomática a los tres meses. La mortalidad relacionada con el procedimiento es de aproximadamente el 1%. Se prefiere su empleo en pacientes mayores de 30 años, en ausencia de otros trastornos con indicación quirúrgica, cuando tengan comorbilidades que impidan su abordaje mediante cirugía y en quienes deseen evitar la misma. (4, 6, 14) El uso de marcapasos bicameral debe considerarse solo para pacientes que presenten contraindicaciones para la ablación septal o la miectomía, ya que solo un 10 al 20% de los pacientes responden a este tratamiento y producen poca mejoría objetiva del estado funcional. (6, 17)

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La estratificación se basa en la valoración de varios marcadores clínicos, que fueron obtenidos de estudios observacionales, ya que se ha comprobado su relación con muerte súbita. Para la prevención secundaria, incluye el antecedente de parada cardíaca resucitada o taquicardia ventricular prolongada, y constituyen una indicación para el uso de desfibrilador automático implantable. (1, 10, 17) Los factores de riesgo convencionales para la prevención primaria son: antecedente de muerte súbita precoz en familiares, síncope sin causa aparente, taquicardia ventricular no sostenida durante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria, respuesta de presión arterial atenuada o hipotensión durante el ejercicio (ausencia de aumento apropiado de presión arterial en más de 20 a 30 mmHg respecto a la basal) y la hipertrofia ventricular grave (grosor parietal máximo mayor o igual a 30 mm). Estos marcadores adquieren mayor importancia en pacientes menores de 50 años. (1, 10, 12, 17) Pacientes con dos o más factores de riesgo son particularmente susceptibles a desarrollar arritmias ventriculares fatales, por lo cual se debe indicar profilaxis con desfibrilador. La determinación del riesgo y uso de desfibrilador suele ser ambiguo ante la presencia de un solo marcador de riesgo. En estos casos se debe individualizar

la decisión de acuerdo al contexto clínico de cada paciente; ya que la presencia de un solo factor de riesgo evidente, como hipertrofia masiva, síncope inexplicado o el antecedente familiar de muerte súbita puede brindar la certeza para justificar la implantación de un desfibrilador. En otros casos se pueden considerar desencadenantes potenciales de muerte súbita como: fase terminal con disfunción sistólica, presencia de un aneurisma apical de ventrículo izquierdo, obstrucción del flujo y realce tardío en la resonancia magnética con contraste, ya que constituyen variables adicionales que nos ayudan para la estratificación. Además, cabe destacar que hasta un 35% de los pacientes con desfibrilador solo tenían un factor de riesgo al momento de la implantación. (1, 10) Establecer el pronóstico demanda un gran desafío en la mayoría de los casos, de manera que identificar factores riesgo y desencadenantes potenciales de muerte súbita es de vital importancia, ya que su ausencia define un grupo de bajo riesgo y en el cual solo son necesarias evaluaciones periódicas.

CONCLUSIÓN

A pesar de que la miocardiopatía hipertrófica constituye una enfermedad relativamente

infrecuente, la prevalencia obtenida mediante estudios epidemiológicos en muchos casos no refleja la prevalencia observada en la práctica clínica, ya que muchos pacientes permanecen sin diagnóstico. No identificar a estos pacientes supone un riesgo indebido de muerte súbita. Pese a que este fatal desenlace representa la principal preocupación, no debe olvidarse que esta patología también es una causa de insuficiencia cardíaca y limitación del estado funcional. Si bien para realizar el diagnóstico se necesita técnicas de imagen cardíaca, como la ecocardiografía, la sospecha inicial puede surgir de la auscultación de un soplo sistólico eyectivo, antecedentes familiares, síncope recurrente sin causa aparente o por alteraciones electrocardiográficas compatibles. Por consiguiente, es importante derivar al cardiólogo para confirmar el diagnóstico y estratificar el riesgo de estos pacientes, ya que de igual modo un diagnóstico incorrecto puede conducir a temores y recomendaciones innecesarias.

RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética causada por mutaciones de los genes que codifican las proteínas sarcoméricas. Se caracteriza por la presencia de un ventrículo

izquierdo hipertrófico pero no dilatado en ausencia de otra causa identificable. El curso clínico es variable y puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, desde la infancia a la vejez. En muchos casos permanecen asintomáticos, mientras que otros pueden desarrollar síntomas de insuficiencia cardíaca y limitación funcional, siendo el síntoma más frecuente la disnea. Representa la causa más común de muerte súbita en personas jóvenes, incluidos atletas de alto rendimiento y desafortunadamente podría ser la primera manifestación. El diagnóstico se realiza mediante técnicas de imagen cardíaca. En todos los pacientes se debe estratificar su riesgo en la primera evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braundwald E. Tratado de cardiología: Vol 2. 8ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2009
2. Brenes C. El electrocardiograma normal y patológico. San José: Editorial UCR; 2009
3. Brugada J. Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 991-996
4. Fifer M, Vlahakes G. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 117: 429-439
5. Fuster V, O'Rourke R, Alexander R, Roberts R, King S, Prystowsky E. Manual de cardiología: Hurst el corazón. 11ª Ed. Madrid: McGraw-Hill; 2005
6. Gersh B, Marron B, Bonow R, Dearani J, Fifer M, Link M, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 00-00
7. Johnson J, Grifoni C, Bos J, Saber-Ayad M, Ommen S, Nistri S, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011; 32, 1114-1120
8. Lilly L. Fisiopatología de las cardiopatías. 4ª Ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
9. Loscalzo J. Harrison's Cardiovascular Medicine. New York: McGraw-Hill; 2010
10. Maron B. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445-456
11. Maron B, Mathenge R, Casey S, Poliac L, Longe T. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *JACC* 1999; 33: 1590-1595
12. McKenna W, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 123-130
13. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31, 2111-2123
14. Montijano A, Bouzas B, Penas M, McKenna W. Estrategias terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1311-1326
15. Navarro-Lopez F. Miocardiopatía hipertrófica: Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(supl 1): 22-32
16. Noureldin R, Liu S, Nacif M, Judge D, Halushka M, Abraham T, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14: 17
17. Topol E. Tratado de medicina cardiovascular. 3ª Ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2008