



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL.
CARACTERISTICAS CLINICAS Y PRONOSTICO
EN NUESTRO MEDIO

MANUEL PENAS LADO
LA CORUÑA, 2000

Universidade de A Coruña
Departamento de Medicina

***MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL.
CARACTERISTICAS CLINICAS Y PRONOSTICO
EN NUESTRO MEDIO***

Tesis doctoral

Manuel Penas Lado
La Coruña, 2000

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. Jorge Teijeiro Vidal

Prof. Dr. D. Alfonso Castro Beiras

*A Sesé, mi mujer,
agradeciéndole su infinita
comprensión y paciencia*

INDICE

Abreviaturas	9
I. Introducción	11
Miocardiopatía Hipertrófica	11
Miocardiopatía Hipertrófica Apical	30
II. Justificación y Objetivos	37
III. Material y Métodos	39
Pacientes	39
Criterios diagnósticos y de inclusión	40
Protocolo de estudio	40
IV. Resultados	49
Características clínicas	49
Radiografía de tórax	51
Electrocardiograma	51
Ecocardiograma bidimensional y doppler	55
Holter	58
Ergometría	59
Cateterismo cardíaco	60
Estudio electrofisiológico	62
Resonancia magnética nuclear	62
Miocardiopatía hipertrófica apical de tipo japonés	64

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Características clínicas según sexo y edad	65
Seguimiento	66
Tratamiento	76
Estudio familiar	77
Estudio genético	79
V. Discusión	81
Diagnóstico de la miocardiopatía hipertrofica apical	81
Características clinicas de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica apical	82
El electrocardiograma de la miocardiopatía hipertrófica apical	83
Diagnóstico diferencial con la cardiopatía isquémica.....	85
Diferentes patrones morfológicos en la miocardiopatía hipertrófica apical	85
Historia natural de la miocardiopatía hipertrófica apical	86
Alta incidencia de fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica apical	89
Genetica de la miocardiopatía hipertrófica apical.....	90
Factores etiológicos adquiridos	92
¿Dos formas diferentes de miocardiopatía hipertrófica apical?	94
¿Es la miocardiopatía hipertrófica apical una variante más de miocardiopatía hipertrófica?	96
Limitaciones del presente estudio	97
VI. Conclusiones	99
VII. Bibliografía	103
VIII. Anexo	119

ABREVIATURAS

AIT: Accidente isquémico cerebral transitorio

BCRD: Bloqueo completo de rama derecha

BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda

CVI: Crecimiento ventricular izquierdo

DCI: Desfibrilador cardioversor implantable

ECG: Electrocardiograma

HSA: Hipertrofia septal asimétrica

HTA: Hipertensión arterial

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina

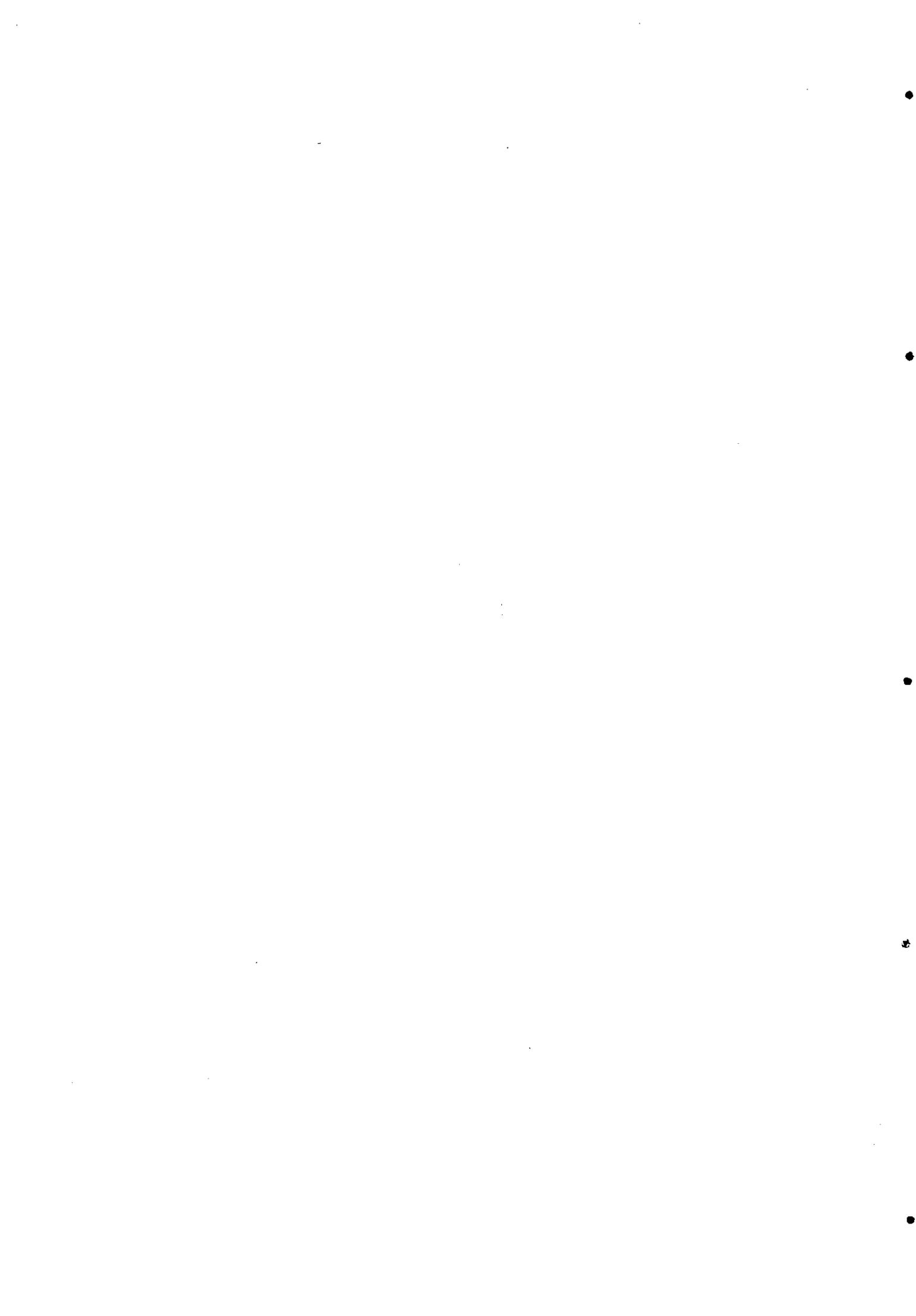
MH: Miocardiopatía hipertrófica

MHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

RMN: Resonancia magnética nuclear

TPSV: Taquicardia paroxística supraventricular

TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida



I. INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad primaria del miocardio causada por mutaciones en genes que codifican diferentes proteínas del sarcómero cardíaco. La enfermedad se caracteriza por diversos grados de hipertrofia ventricular, con desorganización de los miocitos y miofibrillas, aumento de la matriz colágena y alteraciones en las arterias coronarias intramiocárdicas. Algunos pacientes presentan gradientes intraventriculares y son frecuentes las alteraciones de la función diastólica ventricular, la isquemia miocárdica y las arritmias, siendo algunos casos particularmente propensos a la muerte súbita (1).

La hipertrofia ventricular es el marcador morfológico macroscópico de los pacientes con MH y, probablemente, determina muchas de sus manifestaciones clínicas (2-9). Entre la gran diversidad de patrones morfológicos característica de la MH se incluyen desde la hipertrofia más severa y difusa hasta la más ligera y localizada (10-12). Algunos pacientes presentan un particular patrón de hipertrofia ventricular localizado en las porciones más apicales del ventrículo izquierdo (11,12). El estudio de las características clínicas, del pronóstico y del posible fondo genético de esta especial forma de hipertrofia ventricular constituye precisamente el objeto del presente trabajo.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA

Historia

Existe cierta controversia sobre cual debe ser considerada como la primera descripción de la enfermedad que hoy conocemos como MH. Aunque, sobre todo en la literatura francesa y alemana, existen referencias aisladas de pacientes con MH que datan de hace más de un siglo (13-15), la primera descripción anatómica sistemática e inequívoca de esta enfermedad no aparece hasta 1958, cuando el patólogo Donald Teare (16) describe la presencia de marcada hipertrofia asimétrica (sin dilatación), así como desorganización de los haces musculares y variación en el tamaño de los miocitos, en los corazones de ocho pacientes jóvenes, siete de los cuales habían fallecido súbitamente. En esta descripción, por tanto, Teare hace ya referencia a algunas de las características macroscópicas e histológicas más importantes de la MH, así como a la posibilidad de muerte súbita en esta enfermedad. Casi simultáneamente al artículo de

Teare, el cirujano Sir Russell Brock (17) hace también la primera descripción de una de las alteraciones fisiopatológicas más características de la MH, como es la “obstrucción funcional” al tracto de salida ventricular izquierdo, tras intervenir quirúrgicamente a una paciente de 63 años con sospecha clínica de estenosis aórtica valvular, que en el acto quirúrgico no presentaba ningún tipo de obstrucción mecánica ni anatómica, aunque sí un ventrículo hipertrófico y no dilatado.

A partir fundamentalmente de la descripción de Teare (16), el interés despertado entre los diferentes investigadores por esta enfermedad ha sido enorme, haciendo que nuestros conocimientos sobre el amplio espectro clínico y fisiopatológico de la MH evolucionaran de forma muy importante. A lo largo de este proceso, se han utilizado hasta 75 nombres diferentes para describir a esta entidad clínica, o a diferentes variedades de la misma. La multiplicidad de términos descriptivos que se han ido aplicando a la MH han contribuido (y al mismo tiempo reflejado) la confusión que de forma periódica ha rodeado a la enfermedad durante los últimos 40 años (18).

Definición

En la actualidad, la MH se define como una enfermedad idiopática del miocardio caracterizada por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o derecha, sin dilatación, en ausencia de otra causa cardíaca o sistémica (18). Aunque ampliamente aceptada, la definición como hipertrofia ventricular no explicada supone un diagnóstico de exclusión, lo que puede plantear problemas cuando coexisten otras posibles causas de hipertrofia, como hipertensión arterial o práctica de deporte (2-9).

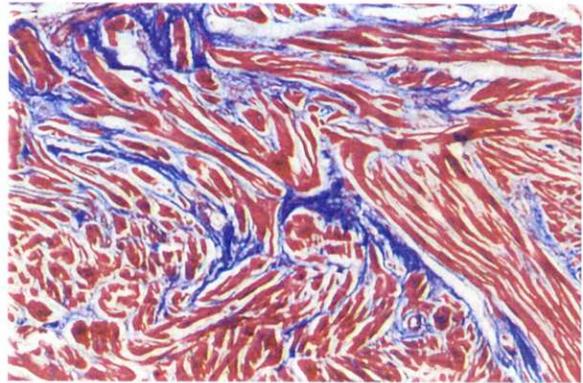
Anatomía Patológica

Desde el punto de vista macroscópico, el grado y distribución de la hipertrofia ventricular son muy variables en la MH (12). Aunque en las primera descripciones de la enfermedad se destacaban la naturaleza asimétrica y el predominio septal de la hipertrofia (16,18), hoy día es bien conocido que ésta puede ser concéntrica o asimétrica y afectar a uno o ambos ventrículos (10-12). La hipertrofia ventricular izquierda se localiza con mayor frecuencia en el septo interventricular (Fig. 1), aunque también puede afectar a la pared libre, pared posterior o, más raramente, localizarse exclusivamente en las porciones más distales del ventrículo (12). De hecho, la diversidad de formas morfológicas de MH es tal, que prácticamente todos los patrones imaginables de hipertrofia ventricular, desde la más severa y difusa hasta la más ligera y localizada, han sido descritos en pacientes con esta enfermedad (12). En algunos casos el corazón puede no presentar alteraciones macroscópicas aparentes, siendo tanto el grosor de la pared como la masa ventricular normales (19). Alrededor de un 60% de los pacientes con MH presentan alguna alteración estructural de la válvula mitral, incluyendo elongación de las valvas o inserción anómala del músculo papilar directamente en la valva anterior (20). Otra alteración macroscópica frecuente es la presencia de una placa fibrosa en el endocardio del septo interventricular basal producido por el contacto sistólico y diastólico de la valva anterior mitral en pacientes con la forma obstructiva de la enfermedad (4).



Fig. 1. Sección macroscópica del corazón de una paciente con miocardiopatía hipertrófica fallecida súbitamente a los 40 años. Existe una marcada hipertrofia septal y, en menor grado, de pared libre y ventricular izquierda, y son visibles amplias áreas de fibrosis (cortesía de la Dra. M. González Cuesta)

Fig. 2. Corte histológico del septo inter-ventricular de la misma paciente de la figura 1 (tinción de Masson). Se observa una marcada desorganización de las fibras musculares así como fibrosis intersticial (cortesía de la Dra. M. González Cuesta)



Las alteraciones histológicas de la MH son muy características y tienen lugar a tres niveles (4,21) (Fig. 2). Las áreas de miocardio afectadas presentan fibrosis intersticial y desorganización de los haces musculares, pérdida de la alineación entre mio-citos y desorganización de la arquitectura miofibrilar dentro de cada célula. Los mio-citos son anchos y cortos y con formas irregulares. Los focos de desorganización celular están frecuentemente intercalados entre áreas de células musculares hipertrofiadas pero de apariencia por lo demás normal. Aunque estas alteraciones son prácticamente diagnósticas, no son totalmente específicas, ya que es posible detectar pequeños focos de desorganización celular en corazones con formas secundarias de hipertrofia o con determinadas cardiopatías congénitas, así como en algunas personas normales. No obstante, si la desorganización afecta a más del 20% del corte de mio-cardio estudiado, la especificidad es excelente (21). Alrededor de un 80% de los casos muestran alteraciones en las pequeñas arterias coronarias intramiocárdicas, con estrechamiento de la luz y engrosamiento de la pared por hipertrofia de la media. La mayor presencia de arterias coronarias anormales en las áreas con más fibrosis apoya la hipótesis de que estas alteraciones puedan producir isquemia miocárdica (4).

Genética

La MH es frecuentemente familiar, con herencia autosómica dominante y un alto grado de penetrancia (22). La expresión clínica de la enfermedad es muy variable, incluso entre familias con un mismo defecto genético (23). En los últimos años, los

estudios de genética molecular realizados en numerosas familias están permitiendo conocer que la MH es una enfermedad genéticamente muy heterogénea, que afecta fundamentalmente a las proteínas contráctiles del sarcómero (8,9,24-28). Hasta ahora se han podido identificar, en más de la mitad de las familias estudiadas, un gran número de mutaciones relacionadas con el desarrollo de MH en 8 genes diferentes que codifican proteínas del sarcómero: cadena pesada de la β -miosina (cromosoma 14), troponina T (cromosoma 1), α -tropomiosina (cromosoma 15), proteína C de unión a la miosina (cromosoma 11), troponina I (cromosoma 19), cadenas esencial y reguladora de la β -miosina (cromosomas 3 y 12) y α -actina cardíaca (cromosoma 15) (24-30). Además, se ha identificado un locus adicional en el cromosoma 7 en una familia con MH asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White (9). El mecanismo último a través del cual estas diferentes mutaciones dan lugar al fenotipo característico de la enfermedad está siendo actualmente investigado. Las proteínas anormales son incorporadas normalmente al sarcómero, pero este es inestable y su rendimiento contráctil es anormal. Con toda probabilidad, la hipertrofia característica de la enfermedad es secundaria o compensadora del bajo rendimiento contráctil a nivel del sarcómero (24,26). En algunas familias se han podido demostrar mutaciones *de novo*, no presentes en los padres, con transmisión de la enfermedad a las siguientes generaciones, lo que confirma que estas mutaciones son causa de MH (24). Las implicaciones clínicas de los estudios de genética molecular están siendo ya importantes. Así, el ya amplio espectro de manifestaciones clínicas de la MH se está ampliando enormemente al conocerse que hasta un 30% de pacientes portadores que presentan grados de hipertrofia ventricular particularmente ligeros e incluso subclínicos y que las manifestaciones clínicas pueden aparecer muy tardíamente en portadores de determinados genotipos (8,9,26). Asimismo, el tipo de mutación causante de la enfermedad puede condicionar el pronóstico (8,9,26-28,31) teniendo determinadas mutaciones en la β -miosina y las de la troponina T cardíaca una especial propensión a la muerte súbita. Por otro lado, la gran diversidad en la expresión clínica y el pronóstico de la enfermedad que frecuentemente se observa incluso dentro de una misma familia indican, sin embargo, que otros factores genéticos y/o ambientales deben jugar también un papel etiológico importante (8).

Fisiopatología

La hipertrofia y desorganización miocárdica, la función sistólica hiperdinámica y la disfunción diastólica condicionan muchas de las características clínicas de la MH (2-9). Además de contribuir a la disfunción diastólica, la desorganizada arquitectura del miocardio, con alineación alterada de miocitos y miofibrillas, es causa de inestabilidad eléctrica (19). Aunque en la gran mayoría de los casos de MH la función sistólica es hiperdinámica, algunos pacientes presentan, en fases avanzadas de la enfermedad, un deterioro de la función sistólica causado por una progresiva fibrosis miocárdica debida probablemente a isquemia crónica y necrosis secundarias, entre otras causas, a la alteración de los pequeños vasos coronarios intramiocárdicos (32).

Algunos pacientes con MH presentan un gradiente de presión intraventricular bien en reposo o provocado por condiciones hemodinámicas especiales (2-9). Las formas

obstructivas de MH suponen probablemente no más de un 25-30% de los casos. En la mayoría de estos casos el gradiente se produce a nivel subaórtico, aunque algunos pacientes pueden presentar gradientes a nivel medioventricular o en tracto de salida ventricular derecho (2). En la forma más frecuente de MH Obstructiva (MHO), y según la calificación propuesta por Wigle, el gradiente subaórtico puede ser *persistente*, presente en situación basal, *lábil*, que varía de forma espontánea, o *latente*, que aparece sólo en situaciones que provocan aumento de la contractilidad y/o disminución del llenado ventricular y de la postcarga (2). El mecanismo y significado del gradiente subaórtico ha sido motivo de controversia durante décadas. Para muchos autores representa una auténtica obstrucción al vaciamiento ventricular, cuya causa sería en la mayoría de los casos el movimiento sistólico anterior de las valvas mitrales producido por un efecto Venturi como consecuencia de la rápida eyección a través de un tracto de salida ventricular estrecho (2), aunque también podría deberse en algunos casos a una anomalía estructural del propio aparato subvalvular (4). Sea cual sea el mecanismo, es evidente la relación existente entre el movimiento sistólico mitral y la presencia de gradiente subaórtico e insuficiencia mitral, producida esta última por falta de coaptación de las valvas (2). Por el contrario, para otros autores, el gradiente no reflejaría auténtica obstrucción, sino que estaría producido por la contracción hiperdinámica de un ventrículo prácticamente vacío (33). Probablemente, la interpretación del significado que el gradiente intraventricular pueda tener en un paciente concreto requiera el conocimiento del volúmen relativo eyectado al comenzar el gradiente (33).

La función diastólica está frecuentemente alterada en la MH, siendo la alteración de la relajación probablemente la causa más importante (2,9). El período isovolumétrico está alargado, el llenado es lento y hay un aumento de la contribución de la contracción auricular. En otras ocasiones la alteración predominante es un aumento de la rigidez ventricular, con restricción al llenado similar a la de la pericarditis constrictiva o miocardiopatía restrictiva. La causa de la disfunción diastólica es muchas veces difícil de determinar, dado que en la mayoría de los pacientes coexisten varios elementos como hipertrofia miocárdica, isquemia y alteraciones estructurales como desorganización y fibrosis miocárdica (9).

Epidemiología

La MH puede afectar a todos los grupos raciales, aunque la mayoría de las publicaciones sobre la enfermedad provienen de Norteamérica, Europa o Japón (4). La prevalencia estimada de la enfermedad es de entre el 0.2 y 0.5% de la población general, aunque la incidencia exacta y la historia natural son difíciles de conocer debido al lógico sesgo en la selección de los pacientes en centros terciarios y a la, como veremos, alta frecuencia de pacientes asintomáticos (9).

Manifestaciones clínicas

En la MH, los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo, el dolor torácico, el síncope y la muerte súbita, que pueden aparecer a cualquier edad (2-4,6,9). La

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

mayoría de los niños y adolescentes con MH están asintomáticos, por lo que el diagnóstico suele hacerse por la presencia de un soplo o como consecuencia de un estudio familiar (34). Asimismo, entre los adultos sólo la mitad aproximadamente presenta algún tipo de síntoma (2-4).

Alrededor de un 50% de los pacientes presentan disnea de esfuerzo de mayor o menor grado, explicable en principio por elevación de la presión diastólica ventricular secundaria a la alteración de la relajación y el llenado ventricular, aunque pueden intervenir otros factores (2-6,9,34). En algunos pacientes, la enfermedad puede manifestarse con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva franca, debida a disfunción sistólica y/o diastólica severas (2-6,9,32).

El dolor torácico es también frecuente, pudiendo ser típico de angina o tener características atípicas, bien por carecer de un desencadenante evidente, ser de tipo punzante o de duración prolongada (2-4,34). El mecanismo del dolor torácico en la MH no es bien conocido, aunque pueden jugar algún papel tanto el incremento de las demandas metabólicas producido por el aumento de la masa miocárdica, como una disminución de la reserva coronaria debida a enfermedad de los pequeños vasos intramiocárdicos (4).

El síncope y presíncope es un síntoma menos frecuente (entre un 15 y 20% de los pacientes lo presentan) y, salvo en casos con arritmias o trastornos de conducción evidentes, su mecanismo es muchas veces difícil de determinar, aunque las alteraciones hemodinámicas pueden jugar un papel importante (2-9,34).

En general, los signos físicos suelen ser poco llamativos en la mayoría de los pacientes con MH (2-4,6,9). El pulso carotídeo de ascenso rápido refleja el rápido vaciamiento del ventrículo izquierdo. El latido de la punta es vigoroso, siendo la onda "A" palpable en muchos casos. La presencia de un cuarto tono apical es muy frecuente y refleja la mala relajación ventricular izquierda. Pero, sin duda el signo físico más llamativo en la MH es el soplo sistólico de eyección de los pacientes con las formas obstructivas de la enfermedad (2-4). El soplo es más intenso en el ápex y borde esternal izquierdo, con escasa irradiación hacia los focos de la base. La irradiación hacia axila sugiere la frecuente presencia de insuficiencia mitral asociada. De forma característica, la intensidad del soplo de eyección varía con los cambios de volumen ventricular, aumentando con maniobras que disminuyen la postcarga o el retorno venoso (inhalación de nitrato de amilo, ortostatismo, maniobra de Valsalva) y disminuyendo con los aumentos de postcarga o retorno venoso (fenilefrina, posición agachado). Los pacientes con formas obstructivas de MH pueden presentar además pulso carotídeo bifido, latido de la punta doble o triple, desdoblamiento paradójico del segundo ruido, soplo diastólico de llenado mitral y, ocasionalmente, un ruido mesosistólico debido al brusco contacto entre la válvula mitral y el septo. Algunos pacientes jóvenes pueden presentar un soplo eyectivo en área pulmonar debido a la presencia de obstrucción al tracto de salida ventricular derecho (2-4,6,9).

Electrocardiograma

Aunque algunos pacientes con MH, sobre todo jóvenes y asintomáticos, pueden tener un electrocardiograma (ECG) normal, la gran mayoría (alrededor de un 95%) muestran alteraciones electrocardiográficas, con una gran variedad de patrones entre los que se incluyen algunos realmente peculiares (2-4,6,9,35). No existe, por tanto, un determinado patrón electrocardiográfico típico de MH

Las alteraciones de ECG más frecuentes son la hipertrofia ventricular izquierda, la dilatación auricular izquierda, las alteraciones del segmento ST, la inversión de la onda T y las ondas Q patológicas (35). Muchos pacientes presentan alteraciones inespecíficas de conducción intraventricular, aunque el bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) es raro.

Como veremos más adelante, la presencia de ondas T negativas "gigantes" en cara anterolateral se ha relacionado con la forma apical de MH (36). Sin embargo, aunque es más frecuente en pacientes con predominio distal de la hipertrofia, la inversión profunda de la onda T puede también darse en otras formas de la enfermedad (4,37).

Alrededor de un 20% de los pacientes presentan ondas Q patológicas en cara inferior y/o anterolateral lo que, junto a las alteraciones de repolarización mencionadas, da lugar a frecuentes problemas de diagnóstico diferencial con la cardiopatía isquémica, tanto aguda como crónica (4). El significado de las ondas Q patológicas en la MH es todavía motivo de controversia, habiéndose sugerido recientemente que su presencia depende de la relación entre el grosor del septo basal y de la pared ventricular derecha (9).

Algunos pacientes presentan patrones electrocardiográficos de preexcitación, similares a los observados en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, aunque en la mayoría de ellos no se detectan vías accesorias en el estudio electrofisiológico (9).

Las arritmias son un hallazgo frecuente durante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter) en pacientes adultos con MH (8). La taquicardia ventricular sostenida es rara. Sin embargo, un 25%-30% de los pacientes presenta salvas de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) durante el estudio Holter. Esta arritmia es casi siempre asintomática y su presencia se ha asociado con un mayor riesgo de muerte súbita (31,38,39) en pacientes adultos. No obstante, estudios recientes sugieren que, en pacientes no seleccionados y estables clínicamente, la presencia de TVNS en el Holter podría no tener el mismo significado como marcador de riesgo (40). Por otro lado, estudios recientes realizados por nuestro grupo en un gran número de pacientes sugieren que, aunque la proporción de pacientes con TVNS aumenta con la edad, su presencia sólo se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita en pacientes jóvenes (<30 años) (31,41).

Un 10%-15% de los pacientes con MH tienen fibrilación auricular establecida, y hasta un 30% pueden presentar fibrilación auricular o taquiarritmia auricular paroxística.

cas (4,8,9). Las arritmias supraventriculares paroxísticas son en general mal toleradas clínicamente y suponen un mayor riesgo de embolias (42). La incidencia de arritmias supraventriculares aumenta con la edad, probablemente como consecuencia de una mayor presión telediastólica ventricular y un mayor diámetro auricular izquierdo en estos pacientes (4).

Ecocardiografía/Doppler

La ecocardiografía/doppler transtorácica es sin duda la prueba diagnóstica más importante en la MH, ya que permite estudiar de manera incruenta el grado y distribución de la hipertrofia ventricular, la función sistólica y diastólica y la presencia y severidad del gradiente intraventricular y de la insuficiencia mitral (4,5,12).

La ecocardiografía bidimensional ha permitido identificar la gran diversidad de patrones de hipertrofia ventricular característicos de esta enfermedad (10-12) (Fig. 3). Aunque algunos pacientes presentan un patrón de hipertrofia simétrica ó concéntrica, en la mayoría de los casos la distribución de la hipertrofia es asimétrica, siendo frecuentemente el septo anterior basal el segmento con mayor grosor. Aunque algunos autores han intentado clasificar a los pacientes según el grado y distribución de la hipertrofia ventricular, tratando

de correlacionar los distintos grupos morfológicos con diferentes manifestaciones clínicas y pronóstico, cualquier clasificación morfológica de la MH va a estar necesariamente limitada por la enorme diversidad de patrones morfológicos que caracterizan a esta enfermedad (12). No obstante, en 1981, Maron et al (10), basándose en el análisis ecocardiográfico de un gran número de pacientes, describieron cuatro tipos básicos de hipertrofia ventricular. En el tipo I, que suponía el 10% de sus pacientes, la hipertrofia se localizaba exclusivamente en la porción anterior del septo. En el tipo II, al que correspondían el 20% de sus casos, la hipertrofia afectaba tanto al septo anterior como posterior, siendo la pared libre de grosor normal. El tipo III era el más frecuente (52% de los casos), con una distribución

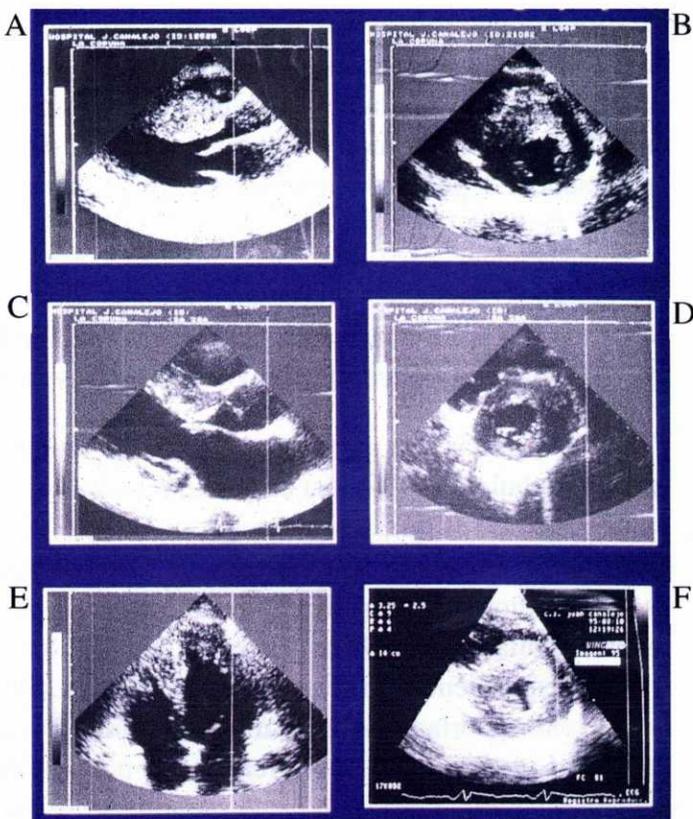


Fig. 3. Diferentes patrones de hipertrofia ventricular detectados por ecocardiografía bidimensional en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. A, B, C y D muestran diferentes formas de hipertrofia asimétrica de predominio septal; E muestra una hipertrofia de distribución apical y F una hipertrofia concéntrica.

más difusa de la hipertrofia que afectaba a porciones importantes tanto del septo como de la pared libre. Finalmente, en el tipo IV, presente en el 18% de sus pacientes, la hipertrofia afectaba a zonas del ventrículo izquierdo diferentes del septo basal anterior, inaccesibles por tanto a la exploración ecocardiográfica en modo-M. Esta clasificación ecocardiográfica llegó a alcanzar una gran popularidad especialmente durante los primeros años 80. Si embargo, tiene limitaciones como son que en ella sólo se refleja la distribución de la hipertrofia en el plano transversal a nivel de cuerdas mitrales, pero no se tiene en cuenta el grado de hipertrofia relativa entre las porciones basales y apicales del ventrículo izquierdo. De hecho, la hipertrofia puede afectar exclusivamente al septo basal y extenderse hacia el ápex, produciendo una hipertrofia septal uniforme. Por ello, otros grupos defienden la necesidad de obtener, durante el estudio ecocardiográfico, cortes paraesternales transversales seriados a diferentes niveles del ventrículo, que permitan hacer una evaluación completa de la distribución de la hipertrofia ventricular. Utilizando esta sistemática de estudio, y considerando como asimetría una relación entre segmentos de 1.5:1, Shapiro y McKenna (11) definieron 3 patrones diferentes de hipertrofia: asimétrica en el 55% de sus pacientes, simétrica en el 31% y distal en el 14% restante (Fig. 3). Un 30% de los pacientes con MH presentan también grados variables de hipertrofia ventricular derecha (12).

Por otro lado, el grado de hipertrofia ventricular es también muy variable de unos pacientes a otros, aunque son frecuentes los grosos máximos superiores a 20mm, presentando algunos casos los grados más severos de hipertrofia observados en ninguna cardiopatía (4,12).

Característicamente, en la mayoría de los pacientes con MH, los diámetros telediastólico y telesistólico ventricular izquierdo están reducidos y el tamaño de la aurícula izquierda aumentado. El tracto de salida ventricular izquierdo es estrecho, especialmente cuando existe marcada hipertrofia del septo basal. El ventrículo derecho es de tamaño normal. Asimismo, los índices de función sistólica ventricular, como la fracción de eyección y la velocidad de acortamiento circunferencial están aumentados (4,9). La calcificación del anillo mitral es un hallazgo frecuente, especialmente en pacientes de edad avanzada (4).

Los pacientes con gradiente intraventricular suelen presentar un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, así como un colapso mesosistólico de la válvula aórtica (2,4). El posible papel del movimiento sistólico anterior mitral en la producción del gradiente es todavía motivo de controversia. No obstante, el grado de movimiento sistólico anterior se correlaciona claramente con la magnitud del gradiente subaórtico y de la insuficiencia mitral (2). La presencia y severidad del movimiento sistólico anterior mitral dependen, por un lado, del estado contráctil del miocardio y del diámetro del tracto de salida ventricular izquierdo y, por otro lado, del tamaño y movilidad de las valvas mitrales (2,4,9,12). Contrariamente a lo sugerido inicialmente en la literatura, el movimiento sistólico anterior mitral y el colapso aórtico no son exclusivos de la MH, sino que pueden verse en otras situaciones asociadas con ventrículos hipertróficos e hiperdinámicos (4).

El Doppler codificado en color es un método sensible para detectar turbulencias en el tracto de salida ventricular izquierdo y la insuficiencia mitral características de las formas obstructivas de MH. La aplicación del Doppler continuo permite medir la velocidad de flujo y el gradiente subaórtico por medio de la ecuación de Bernoulli modificada ($\text{gradiente en mmHg} = 4V^2$), con una buena correlación con el gradiente medido en el cateterismo (2,4,5). Algunos pacientes presentan gradientes a nivel medioventricular y, ocasionalmente, ha sido descrita la presencia de un gradiente diastólico paradójico entre una cavidad apical y la cámara ventricular principal en pacientes con hipertrofia distal y necrosis y aneurisma apical (43).

El análisis del flujo diastólico mitral mediante Doppler pulsado aporta información sobre la función diastólica ventricular. La alteración en la relajación ventricular produce un alargamiento del tiempo de relajación isovolumétrica, un llenado precoz lento (onda E) y un aumento compensador del llenado dependiente de la contracción auricular (onda A), con una relación E/A reducida. En casos más severos, el aumento de la presión auricular izquierda produce una "pseudonormalización" del patrón de llenado ventricular. Finalmente, con grados más avanzados de disfunción diastólica puede observarse un patrón de restricción, con llenado inicial rápido y tardío disminuido. Los índices de función diastólica son sensibles pero poco específicos, pudiendo estar influenciados por múltiples factores (3,5).

La ecocardiografía transesofágica es útil para estudiar las alteraciones de la válvula mitral y la causa y localización del gradiente intraventricular, así como para localizar y cuantificar la hipertrofia ventricular en pacientes con mala ventana ecocardiográfica o con patrones de hipertrofia particularmente localizados (5,44). Asimismo, esta técnica permite planear, guiar y evaluar el resultado de la miectomía durante el mismo acto quirúrgico (45).

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es útil en aquellos pacientes en los que la exploración ecocardiográfica se ve dificultada por mala ventana ecocardiográfica o porque el paciente presenta patrones de hipertrofia ventricular localizados y poco accesibles a la ecocardiografía (5,46).

Ergometría

En la MH las pruebas de esfuerzo proporcionan una importante información funcional y probablemente pronóstica (47). Las ergometrías con medida del consumo máximo de oxígeno aportan una información objetiva sobre la capacidad de ejercicio y permiten una monitorización seriada de la misma. En la mayoría de los pacientes con MH, incluso en muchos asintomáticos, el consumo máximo de oxígeno está significativamente reducido (47).

Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con MH presentan una respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio, con caídas de entre 25 y 100 mmHg duran-

te el esfuerzo (48). Esta inestabilidad hemodinámica es generalmente asintomática y se debe a una disminución anormal de las resistencias periféricas, ya que el gasto cardíaco aumenta normalmente con el ejercicio (49). La hipotensión de esfuerzo puede tener implicaciones pronósticas, con una mayor predisposición a la muerte súbita entre los pacientes, habitualmente jóvenes, que la presentan (50).

Por otro lado, los defectos de perfusión miocárdica en la ergometría con Talio son relativamente frecuentes en pacientes con MH, aunque su significado pronóstico es todavía incierto (9).

Cateterismo cardíaco

Durante años, cuando la MH se consideraba fundamentalmente como un problema de obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo, el cateterismo cardíaco era el principal elemento diagnóstico (2). En los últimos años, sin embargo, la posibilidad de realizar una adecuada evaluación de la estructura y función cardíacas por medio de las nuevas técnicas de imagen, ha hecho que el estudio hemodinámico y la ventriculografía izquierda sean innecesarias para el diagnóstico de la MH (6,7,9). En la actualidad el cateterismo cardíaco se reserva para solucionar determinados problemas diagnósticos, como la exacta cuantificación de una insuficiencia mitral, cuando se plantea el tratamiento con estimulación DDD, miectomía septal ó trasplante cardíaco, y fundamentalmente para descartar enfermedad coronaria asociada, en particular en pacientes mayores de 40 años con clínica de angina y datos de isquemia miocárdica en la ergometría (6,7,9).

Como consecuencia de la frecuente alteración en la función diastólica, la presión telediastólica ventricular izquierda suele estar elevada en estos pacientes. El gasto cardíaco suele ser normal, aunque puede estar disminuido ó aumentado (9).

Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con MH presentan un gradiente sistólico entre la cavidad y el tracto de salida ventricular izquierdo (7,9). En estos casos, la curva de presión ventricular izquierda adquiere una morfología característica, con colapso mesosistólico. El gradiente intraventricular es típicamente lábil, con variaciones espontáneas ó provocadas por determinadas maniobras que modifican la contractilidad, el llenado ventricular y la postcarga (2,9). Uno de los estímulos más potentes para provocar o incrementar el gradiente es la potenciación postextrasistólica. El aumento de contractilidad que se produce en el latido postextrasistólico supera ampliamente el efecto opuesto producido por el mayor llenado ventricular, provocando un aumento del gradiente. La curva de presión demuestra que la presión aórtica no aumenta, e incluso disminuye, en el latido postextrasistólico (9). Precisamente, la característica dinámica del gradiente subaórtico distingue a la MH obstructiva de las formas fijas de obstrucción al tracto de salida ventricular. En algunos pacientes, es posible detectar gradientes en el tracto de salida ventricular derecho (2).

La ventriculografía izquierda demuestra habitualmente un ventrículo izquierdo hipertrófico, no dilatado, de morfología anormal (2,9). La eyección ventricular suele

ser hiperdinámica, con eliminación de la cavidad en sístole, y es frecuente un mayor o menor grado de insuficiencia mitral. La compresión sistólica de la arteria coronaria descendente anterior y de las ramas septales es relativamente frecuente, aunque no se correlaciona con los síntomas (7,9). Ocasionalmente se ha descrito la presencia de aneurismas apicales (51), así como de fístulas coronarias en estos pacientes (52).

Electrofisiología

Los estudios electrofisiológicos con estimulación eléctrica programada no son en general muy útiles en la mayoría de los pacientes con MH (31,53). Algunos autores, utilizando protocolos de estudio bastante agresivos, han sugerido una asociación entre la inducción de arritmias ventriculares durante estos estudios y el pronóstico (54). Sin embargo, aunque con estos protocolos de estudio es posible inducir arritmias ventriculares inespecíficas (taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular) en un alto porcentaje de pacientes de alto riesgo teórico, muy pocos de ellos van a presentar muerte súbita, lo que indica que el valor predictivo positivo de estos estudios es bajo (9,31).

Recientemente, una nueva técnica electrofisiológica basada en la hipotética relación entre el grado de desorganización miocárdica y el grado de dispersión de la conducción intraventricular ha sido utilizada para la identificación de pacientes de alto riesgo (55). Los autores han observado que la precocidad y grado de fraccionamiento del electrograma ventricular tras la aplicación de extraestímulos a intervalos decrecientes se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita. Aunque los resultados obtenidos con esta técnica son prometedores, es necesaria una evaluación prospectiva de la misma antes de que pueda ser recomendada como guía terapéutica (9,31).

Diagnóstico

Durante los últimos 40 años, el diagnóstico de la MH ha estado condicionado por las limitaciones impuestas por la tecnología disponible en cada momento (12). Así, en los años 60, cuando la exploración física y el cateterismo cardíaco eran los principales elementos diagnósticos, la enfermedad se consideraba como un problema de obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo, haciendo todos los términos utilizados referencia a esta ("miocardiopatía hipertrófica obstructiva", "estenosis subaórtica hipertrófica idiopática", "estenosis subaórtica muscular", etc.) (18). En los años 70, la aparición de la ecocardiografía en modo-M permitió visualizar las zonas de miocardio generalmente más gruesa y más fina, el septo anterior basal y la pared posterior respectivamente; con ello se reafirmaba la naturaleza asimétrica de la hipertrofia ventricular, ya descrita por Teare, y se iniciaba una etapa en la que la enfermedad se conocía como "hipertrofia septal asimétrica", llegando algunos autores a considerar a esta como la característica patognomónica determinada genéticamente (18). En los años 80, con la utilización generalizada de la ecocardiografía bidimensional, que permitía una visualización completa del corazón, se pudo comprobar que la enfermedad podía manifestarse por prácticamente cualquier patrón de hipertrofia ventricu-

lar (12). Dado que en la actualidad sólo alrededor de un 20% de los pacientes con MH tienen gradiente subaórtico, es enorme el aumento producido en el número de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de MH. En los últimos años, la aplicación de las nuevas técnicas de genética molecular para el análisis de familias con MH, está demostrando que probablemente los clínicos estamos todavía identificando la "punta del iceberg" de esta enfermedad (26-28).

Actualmente, el diagnóstico de la MH se basa en la demostración, generalmente por ecocardiografía bidimensional, de una hipertrofia ventricular no explicada (18,56). Dado que la masa ventricular varía tanto con la edad como con la superficie corporal, el grado de hipertrofia exigible para hacer el diagnóstico en un paciente concreto debe tener en cuenta este aspecto. En la práctica, en un adulto medio la presencia de un segmento miocárdico con un grosor de 1.5 cm o mayor se considera habitualmente como diagnóstico. No obstante, este criterio debe ser menos estricto en personas con una alta probabilidad teórica de padecer la enfermedad, como son los familiares de enfermos, en los que un grado menor de hipertrofia puede ser suficiente para establecer el diagnóstico, especialmente en presencia de síntomas o alteraciones electrocardiográficas (57). La hipertrofia ventricular derecha aislada es extremadamente rara.

Dado que la hipertrofia ventricular característica de la MH puede no manifestarse hasta después de la pubertad, un diagnóstico clínico negativo en un niño o adolescente no descarta que este pueda ser portador del defecto genético y pueda desarrollar más tarde las manifestaciones clínicas de la enfermedad (58). Por tanto, estos pacientes deben ser reestudiados una vez completado su crecimiento. Asimismo, la reciente identificación de mutaciones capaces de dar lugar a manifestaciones fenotípicas de desarrollo particularmente tardío (59), obliga a realizar un seguimiento clínico prácticamente de por vida incluso en pacientes adultos con diagnóstico clínico negativo pero con alta probabilidad teórica de padecer la enfermedad (ej. familiares de primer grado de pacientes con MH clínica).

Los problemas diagnósticos más importantes son, sin embargo, los que plantean algunos atletas o personas hipertensas que presentan grados de hipertrofia ventricular difícilmente explicables sólo por la práctica de ejercicio o el aumento de presión arterial (4,60). En estos casos, para hacer el diagnóstico de MH de deben tener en cuenta el conjunto de características clínicas, como la historia familiar, los diámetros ventriculares o la función diastólica. No obstante, en general, grosores ventriculares mayores de 1.5cm no se justifican sólo por la práctica de ejercicio físico, siendo excepcionales incluso en atletas de élite (61). El diagnóstico de MH puede ser también difícil en aquellos pacientes en los que la enfermedad ha evolucionado hacia una progresiva dilatación y disfunción ventricular, con adelgazamiento de las paredes, en los que los datos clínicos son más característicos de una enfermedad de tipo congestivo y/o restrictivo (32). Probablemente, una vez que hayan sido identificados todos los genes causantes de la enfermedad, la genética molecular va a ser definitiva para la confirmación diagnóstica en los casos dudosos, así como para establecer un diagnóstico preclínico en casos con historia familiar maligna (24-28,31,56). En la actualidad, la detección de una de las mutaciones ya identificadas como causantes de

la enfermedad confirma el diagnóstico de MH; su ausencia, sin embargo, no excluye su existencia (28).

Historia natural y pronóstico

La historia natural de la MH se caracteriza por una lenta progresión de los síntomas, un progresivo deterioro de la función ventricular y la posibilidad de muerte súbita en cualquier momento de la evolución (5,8,9,31,34). La incidencia de muerte súbita varía según el tipo de población estudiado. Así, mientras en algunos centros de referencia es del 2.5% por año en adultos y de hasta un 6% en niños (34,62), en pacientes ambulatorios no seleccionados esta incidencia es mucho menor, alrededor del 1% por año (63,64). La probabilidad de muerte súbita es particularmente alta entre los pacientes con síncope recurrente y en determinadas familias con formas "malignas" de la enfermedad (4,8,9,31). La MH es la causa más frecuente de muerte súbita en atletas de competición (60).

En la mayoría de los pacientes el deterioro clínico es muy lento. Algunos casos, sin embargo, evolucionan hacia un progresivo e importante adelgazamiento de las paredes ventriculares, con disfunción sistólica y/o diastólica severas, probablemente como consecuencia de necrosis y fibrosis miocárdica (4,32). En estos casos, como ya se ha mencionado, el cuadro clínico puede llegar a recordar al de una miocardiopatía dilatada, con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca congestiva severas. No obstante, aunque el volumen diastólico ventricular también aumenta, no suele sobrepasar los límites máximos normales (4).

La aparición de fibrilación auricular se ha asociado durante mucho tiempo con deterioro clínico importante y mal pronóstico. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la supervivencia a los cinco años de los pacientes con fibrilación auricular es similar a la de pacientes comparables en cuanto a edad y sexo que se mantienen en ritmo sinusal. Más aún, si se controla adecuadamente la respuesta ventricular y se previenen las embolias, estos pacientes pueden permanecer estables clínicamente a pesar de la arritmia (42).

Identificación de pacientes de alto riesgo

Uno de los principales problemas que plantea el manejo de la MH es la identificación de los pacientes de alto riesgo y la prevención de la muerte súbita (8,9,65). Aunque el mejor predictor de la evolución del paciente probablemente acabe siendo el tipo de mutación genética causante de la enfermedad (8), en el momento actual los factores más universalmente aceptados como marcadores de riesgo de muerte súbita son la corta edad del paciente, el síncope recurrente, la historia familiar maligna, una anormal respuesta de la presión arterial al ejercicio y la presencia de TVNS en la monitorización electrocardiográfica ambulatoria (8,9,31,65).

En niños y adolescentes la presencia de síncope recurrente es un importante factor de riesgo, con elevado valor predictivo positivo pero bajo valor predictivo negati-

vo (8,62). No obstante, en general, los síntomas no son buenos predictores de muerte súbita en la mayoría de los pacientes (31).

Aunque la presencia de antecedentes de muerte súbita precoz en dos ó más familiares se asocia a un mayor riesgo, la mortalidad anual en niños y adolescentes sin estos antecedentes puede ser todavía de hasta un 4% (34,62).

Hasta ahora no se ha podido demostrar una relación directa entre severidad de la hipertrofia ventricular y pronóstico (66). No obstante, los pacientes sintomáticos con grados de hipertrofia particularmente severos (>3 cm) parecen constituir un grupo con mayor riesgo de muerte súbita (67). Del mismo modo, aunque la presencia de obstrucción dinámica no supone en principio un mayor riesgo, los gradientes severos (>100 mmHg) podrían jugar un papel como desencadenante de arritmias malignas y como factor agravante de las consecuencias hemodinámicas de aquellas (8,9,65).

La anormal respuesta de la tensión arterial durante la prueba de esfuerzo limitada por síntomas realizada en ortostatismo, que presentan 24% de los pacientes, se asocia con una mayor mortalidad en pacientes jóvenes (menores de 40 años)(48-50). Esta respuesta anormal, debida probablemente a una vasodilatación inapropiada de los músculos que no participan en el ejercicio, puede ser un factor determinante para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas y colapso hemodinámico en respuesta a desencadenantes como el ejercicio físico intenso o determinadas taquiarritmias supra o ventriculares (9,31,49).

Los datos agrupados de dos estudios realizados en los años 80 (38,39) mostraron que, en pacientes adultos con MH, la presencia de TVNS en el Holter se asociaba con un mayor riesgo de muerte súbita, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 80%. Sin embargo, el valor de la TVNS como marcador de riesgo de muerte súbita estaba limitado en los adultos por su bajo valor predictivo positivo (22%) y en los niños por su baja incidencia (62). Por otro lado, algunos investigadores han sugerido que la TVNS sólo sería importante en casos con episodios repetidos y/o prolongados o en pacientes sintomáticos (40,68). Intentando clarificar el verdadero significado de la TVNS en pacientes con MH, nuestro grupo ha estudiado las características de los episodios de TVNS detectados mediante Holter en un gran número de pacientes (más de 500) con MH y su relación con la edad y el pronóstico, observando que la presencia de TVNS se asocia con un significativo aumento en el riesgo de muerte súbita en pacientes jóvenes (< 30 años) con MH, independientemente de la frecuencia y duración de los episodios (41). El posible valor de otros criterios electrofisiológicos (análisis del intervalo QT, electrocardiografía de señal promediada, variabilidad de la frecuencia cardíaca, fraccionamiento del electrograma ventricular) como marcadores de riesgo no está, sin embargo, suficientemente establecida de momento (31). Por otro lado, el bajo valor predictivo de la estimulación eléctrica programada, unido a sus posibles riesgos y a la posibilidad de identificar a los pacientes de alto riesgo por métodos no invasivos, limitan su aplicación a los pacientes con arritmias sostenidas clínicamente significativas, a los reanimados de una parada cardíaca y, posiblemente, a pacientes con síncope de repetición de causa no aclarada (8,9,31,53).

La identificación de los pacientes de alto riesgo depende del conocimiento de los mecanismos de la muerte súbita (31,65,69). Entre estos se han propuesto la taquicardia/fibrilación ventricular primaria, las taquicardias supraventriculares paroxísticas y los trastornos de conducción, cuyas consecuencias clínicas y hemodinámicas pueden verse agravadas por la presencia de obstrucción subaórtica, disfunción diastólica, isquemia miocárdica o la anormal respuesta vascular periférica que presentan muchos pacientes jóvenes. Además de los factores hemodinámicos, la inestabilidad eléctrica del miocardio, relacionada probablemente con el grado de desorganización y fibrosis de este, puede ser un factor importante. Por tanto, los mecanismos de la muerte súbita en la MH son complejos y pueden variar de unos pacientes a otros (31).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con MH tiene por objeto controlar los síntomas cuando existen, limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico (6,8,65,70).

Tratamiento sintomático

Tratamiento médico

El tratamiento farmacológico de los síntomas de la MH se basa en la utilización de drogas bloqueadoras beta, especialmente el propranolol, calcioantagonistas, especialmente verapamil, y disopiramida (4-6,8).

Los bloqueantes beta mejoran los principales síntomas a través de una disminución de los requerimientos miocárdicos de oxígeno, producida bien por reducción de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica y del estrés sistólico de la pared, o por disminución del gradiente intraventricular, especialmente cuando es ligero o latente. El propranolol es, en general, bien tolerado por los pacientes (6,8).

Los antagonistas del calcio, particularmente el verapamil, mejoran los síntomas y la capacidad de esfuerzo en pacientes con MH (5,6,8). Además de disminuir los determinantes del consumo miocárdico de oxígeno, el verapamil mejora la relajación miocárdica, lo que contribuye muy probablemente a la mejoría sintomática de muchos pacientes. No obstante, aunque el verapamil es en general bien tolerado, su efecto sobre la conducción puede producir problemas de disfunción sinusal y bloqueo auriculoventricular en determinados pacientes. Asimismo, su efecto vasodilatador e inotrópico negativo puede aumentar el riesgo de edema pulmonar y de muerte súbita en pacientes con elevación de la presión venosa pulmonar, especialmente si tienen gradiente basal (71). Por ello, y aunque la asociación de diuréticos puede disminuir este riesgo, en este tipo de pacientes la administración de verapamil debería iniciarse en el hospital. El diltiazem ofrece resultados similares a los del verapamil, pero no así la nifedipina, que suele ser mal tolerada debido a su potente efecto vasodilatador (5,8).

El efecto inotrópico negativo de la disopiramida, un antiarrítmico del tipo IA, produce disminución o abolición del gradiente subaórtico y una importante mejoría de la disnea y la angina en muchos pacientes con MH Obstructiva que no responden adecuadamente a los betabloqueadores o calcioantagonistas. Desgraciadamente, esta mejoría es en muchos casos poco duradera (5,72).

Los pacientes con MH en fase terminal, con relativa dilatación ventricular y disfunción sistólica severa, se benefician de un tratamiento médico similar al utilizado en pacientes con miocardiopatía dilatada y otras formas de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, incluyendo digitálicos, diuréticos y vasodilatadores (5,8).

Estimulación eléctrica bicameral

El tratamiento con estimulación eléctrica bicameral de los pacientes con MH Obstructiva ha sido objeto de un creciente interés en los últimos años (73-78). En algunos pacientes, la estimulación secuencial auriculo-ventricular produce de forma aguda una significativa disminución del gradiente subaórtico, de la insuficiencia mitral, y de la presión de llenado ventricular, que se acompañan de una importante mejoría sintomática a corto plazo (73). La disminución del gradiente se debe probablemente a la alteración de la secuencia de activación ventricular producida por la estimulación desde la punta del ventrículo derecho, aunque pueden intervenir otros factores. Para que la estimulación DDD sea eficaz es necesario conseguir el mayor grado de captura ventricular posible, lo que obliga a una optimización del intervalo A-V (75). Hasta la fecha, son numerosos los estudios que muestran una significativa mejoría subjetiva con la estimulación DDD en pacientes con MH Obstructiva sintomática refractaria al tratamiento médico (73). Sin embargo, la mejoría de los síntomas no siempre se acompaña de un aumento objetivo de la capacidad funcional y muchos pacientes continúan necesitando tratamiento médico (74,76,77). Además, no todos los pacientes responden favorablemente, tanto desde el punto de vista hemodinámico como clínico, y el efecto a largo plazo de este tipo de tratamiento es todavía poco conocido. Por tanto, todavía no está claro qué pacientes concretos se pueden beneficiar realmente de esta opción terapéutica, aunque es posible que los de mayor edad, con peor clase funcional y con conducción A-V prolongada podrían ser algunos de los mejores candidatos (78).

Ablación química del septo

La ablación química del septo interventricular mediante la infusión, a través de un catéter de angioplastia, de etanol en una o varias de las ramas septales de la arteria coronaria descendente anterior, es el ejemplo más reciente de búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento para disminuir los síntomas a través de la reducción de la obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo (79,80). El objetivo es producir un infarto y así adelgazar la porción proximal del septo interventricular que está implicada en la obstrucción subaórtica. Diversos estudios han demostrado que este procedimiento puede ser eficaz para reducir el gradiente y, como consecuencia, mejorar los síntomas y aumentar la tolerancia al esfuerzo (79). Sin embargo, existen toda-

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

vía dudas sobre la eficacia real y seguridad de este tratamiento. Así, el infarto inducido por etanol produce frecuentemente arritmias ventriculares y trastornos de conducción, incluyendo bloqueo A-V que requiere implante de marcapasos. Por otro lado, los resultados tardíos de este tratamiento son todavía desconocidos; de hecho, el infarto de miocardio septal provocado por el procedimiento puede tener consecuencias potencialmente adversas a largo plazo, como son una posible mayor predisposición a las arritmias ventriculares y el empeoramiento de la función ventricular (80).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía ha venido siendo utilizada durante cuatro décadas para el tratamiento de la MHO obstructiva sintomática refractaria al tratamiento médico (5,8,9,70). La técnica más utilizada es la miotomía/miectomía transaórtica, en la que se reseca parcialmente la porción basal del septo interventricular hipertrófico, ampliándose así el tracto de salida ventricular izquierdo. En la gran mayoría de los pacientes la miectomía produce una importante mejoría hemodinámica y funcional, disminuyendo marcadamente o haciendo desaparecer el gradiente subaórtico y la insuficiencia mitral y produciendo una mejoría sintomática superior a la aportada hasta la fecha por cualquier otro tratamiento (70). Esta mejoría es además permanente. Aunque la cirugía se reserva normalmente para pacientes con gradiente basal o provocable significativo y con síntomas severos refractarios al tratamiento médico, algunos grupos con mucha experiencia indican también la cirugía para prevenir recidivas de fibrilación auricular en pacientes jóvenes, así como en pacientes con obstrucción subaórtica que han presentado síncope recurrente o parada cardíaca (70). No obstante, y a pesar de la experiencia acumulada por muchos de estos grupos quirúrgicos, la miectomía continúa teniendo una mortalidad perioperatoria relativamente alta, de entre el 2% y en 10%.

La cirugía de recambio valvular mitral utilizada por algunos grupos produce similares mejorías sintomáticas e incluso mejores resultados hemodinámicos que la miectomía (70). No obstante, los riesgos potenciales inherentes a las prótesis valvulares hacen que este tipo de cirugía se reserve generalmente para pacientes con insuficiencia mitral severa producida por enfermedad primaria de la válvula (4).

En las fases avanzadas de la enfermedad, con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, el trasplante cardíaco es la única opción terapéutica (5,8).

Prevención y tratamiento de las complicaciones

En la MH las complicaciones son fundamentalmente de dos tipos: arritmias y sus consecuencias y endocarditis infecciosa (5,6,8,65).

Las arritmias supraventriculares son una complicación frecuente de la MH y su aparición se asocia con un mayor riesgo de embolias (42). Una vez que la fibrilación auricular está establecida el objetivo del tratamiento es controlar la respuesta ventricular y prevenir las embolias, estando indicado el tratamiento con anticoagulantes y con digital, asociada o no a verapamil, diltiazem o beta-bloqueantes (8,56). En algu-

nos pacientes, la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular tiene repercusiones hemodinámicas y clínicas importantes, por lo que está justificado el intentar una cardioversión eléctrica. No existe actualmente evidencia de que las medidas terapéuticas sintomáticas habituales, como los bloqueadores beta, los calcioantagonistas o la disopiramida, prevengan el desarrollo de arritmias supraventriculares, aunque en algunos pacientes con gradiente subaórtico la miectomía precoz puede tener este efecto (65,70). No obstante, los riesgos e inconvenientes de la cirugía la hacen poco adecuada para conseguir este objetivo. Aunque la estimulación DDD puede ser una opción razonable para tratar de evitar el desarrollo de arritmias supraventriculares, su eficacia en estos casos no está de momento suficientemente probada (65). Por otro lado, no se conoce bien el papel que los fármacos antiarrítmicos del tipo I pueden jugar en la reversión de estas arritmias y en el mantenimiento del ritmo sinusal. Sin embargo, en pacientes con fibrilación auricular paroxística, la amiodarona a bajas dosis ha demostrado ser eficaz en la prevención de episodios paroxísticos sintomáticos y de fibrilación auricular establecida (42).

Las arritmias supraventriculares paroxísticas son muchas veces asintomáticas y su primera manifestación puede ser un episodio embólico. La monitorización electrocardiográfica ambulatoria es, por consiguiente, importante para detectar y tratar precozmente posibles arritmias (56).

Aunque la endocarditis es una complicación relativamente rara de la MH, los pacientes con turbulencias intracardíacas (gradiente intraventricular, insuficiencia mitral, etc.) deben recibir profilaxis antibiótica con el fin de prevenir la endocarditis y sus complicaciones (8,56,65).

Prevención de la muerte súbita

La estrategia terapéutica dirigida a mejorar el pronóstico de los pacientes con MH se basa en la identificación de los pacientes de alto riesgo y en el conocimiento de los probables mecanismos de la muerte súbita (5,6,9,56,65). El estudio exhaustivo de aquellos pacientes con MH considerados teóricamente como de alto riesgo (por presentar historia familiar de muerte súbita, síncope recurrente, respuesta anormal de la tensión arterial al esfuerzo y/o taquicardia ventricular no sostenida en el Holter permite identificar un mecanismo probable de muerte súbita, potencialmente tratable, en una pequeña proporción de ellos (8,31). Entre estos mecanismos, la fibrilación auricular paroxística puede ser tratada con amiodarona, la isquemia miocárdica con calcioantagonistas como el verapamil, los trastornos de conducción con la implantación de un marcapasos, las vías accesorias auriculoventriculares con técnicas de ablación y la taquicardia ventricular sintomática con fármacos antiarrítmicos asociados o no a un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) (8,31,65). Sin embargo, en la mayoría de los casos considerados teóricamente como de alto riesgo no es posible identificar un mecanismo potencial de muerte súbita. Estos casos precisan una decisión terapéutica individualizada (8).

Como ya se ha comentado, en pacientes adultos la presencia de TVNS en el estudio Holter identifica a un grupo de pacientes con alto riesgo de muerte súbita (38,39).

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Durante varios años, algunos autores preconizaron el tratamiento crónico con amiodarona a bajas dosis de todos los pacientes con TVNS, observando con esta pauta una disminución en la incidencia de muerte súbita (81). En los últimos años, sin embargo, el conocimiento de que sólo algunos pacientes con TVNS tienen alto riesgo (40,68,41), así como la intruducción de nuevas técnicas de evaluación del sustrato electrofisiológico y de los mecanismos desencadenantes de la muerte súbita (53), pueden hacer desaconsejable el tratamiento indiscriminado con amiodarona de todos estos pacientes (8,65). La respuesta vascular periférica anormal y la evidencia de isquemia miocárdica con el esfuerzo están siendo actualmente evaluados como posibles marcadores pronósticos (31).

En niños y adolescentes es todavía más difícil establecer pautas terapéuticas generales, ya que no existen marcadores de riesgo sensibles y no invasivos (62). Al igual que en los adultos, los niños con datos clínicos que sugieren alto riesgo (síncope, historia familiar maligna o fibrilación ventricular previa) deben ser estudiados de forma exhaustiva para identificar los posibles mecanismos desencadenantes, que podrían ser tratados específicamente. En el resto de los pacientes de alto riesgo el tratamiento sería empírico, con la amiodarona, la cirugía y la implantación de un DCI como principales opciones (8). Dado que en niños y adolescentes la muerte súbita puede ocurrir en ausencia de factores de riesgo aparentes, en estos pacientes la estratificación del riesgo y el estudio de los posibles mecanismos desencadenantes de muerte súbita debería realizarse en centros especializados.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Como ya se ha comentado, la MH es una enfermedad caracterizada por una enorme diversidad de manifestaciones clínicas y patrones morfológicos (12). Entre los años 1976 y 1979, los autores japoneses Sakamoto et al. (82) y Yamaguchi et al. (83,84) describieron por primera vez una variante morfológica específica de MH en la que la hipertrofia se localizaba exclusivamente en la porción más apical del ventrículo izquierdo y la llamaron hipertrofia asimétrica apical o hipertrofia apical. En sus descripciones originales este síndrome incluía la presencia de un patrón electrocardiográfico característico, con criterios de voltaje de crecimiento ventricular izquierdo y ondas T negativas "gigantes" ($> 10\text{mm}$) en derivaciones precordiales, asociado a una imagen diastólica en "as de picas" en la ventriculografía izquierda, producida por la hipertrofia apical (Fig. 4).

Estas primeras descripciones despertaron rápidamente el interés de muchos otros investigadores, dentro y fuera de Japón, por este nuevo y singular síndrome. Así, en 1982, Maron et al. (85) describen en Estados Unidos una serie de 7 pacientes con MH en los que la hipertrofia ventricular se localizaba también en las porciones más distales del ventrículo izquierdo; no obstante, ninguno de estos pacientes presentaba las características electrocardiográficas y angiográficas consideradas típicas por los autores japoneses. Aunque en los años siguientes fueron numerosas las descripciones en la

literatura internacional de nuevos pacientes que aparentemente presentaban un síndrome similar al descrito inicialmente en pacientes japoneses (86-142), muchos de estos casos presentaban características clínicas claramente distintas (Tabla 1). Así, en 1987, Louie y Maron (138), revisando las características de 23 pacientes diagnosticados por

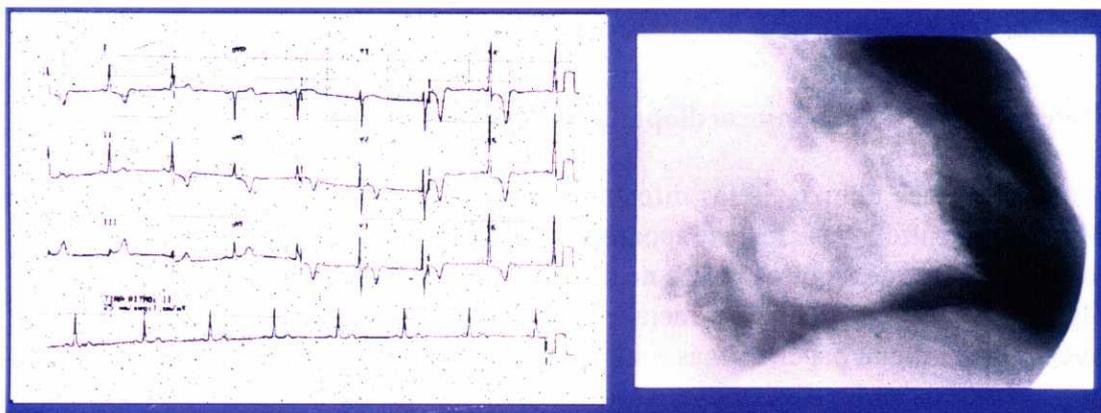


Fig. 4. Características electrocardiográficas (hipertrofia ventricular izquierda, ondas T negativas "gigantes") y angiográficas (imagen diastólica en "as de picas") típicas de la miocardiopatía hipertrofica apical descrita inicialmente en Japón.

TABLA 1. Características de las principales series de Miocardiopatía Hipertrofica Apical publicadas en países occidentales.

Autores y año	Keren et al. 1985	Louie&Maron 1987	Webb et al. 1990
Nº	23	23	26
% de MH	-	2%	-
Sexo (% varones)	16/23 (70%)	14/23 (60%)	20/26 (77%)
Edad (media)	36-80 (62)	15-69 (37)	15-72 (45)
HTA	No	5/23	11/26
Deporte	1	?	10/26
Historia familiar	No estudiada	9/23	2/26
Sintomáticos (%)	78%	65%	62%
Síntoma más frecuente	Dolor atípico (9/23)	Disnea (13/23)	Dolor atípico (10/26)
Diagnóstico	Eco	Eco	Eco
Hipertrofia basal	Sí (3 casos)	Sí (3 casos)	Sí
TN (%)	100%	17/23 (74%)	100%
TNG (%)	5/23 (22%)	4/23 (17%)	14/26 (54%)
As de picas	1 de 6	1 de 12	7 de 11
Casos "Japoneses"	?	3 de 23	?
Seguimiento	12-40 meses (22±9)	No	1-22 años (7.3±6)
Cambios clínicos (tipo)	No	-	FA, Angina, TVS 21/26 estable
Fibrilación auricular	0/23 FA basal No seguimiento	0/23 FA basal 3/23 (13%) FA parox.	0/26 FA basal 4/26 (15%) FA parox.
Muerte	No	-	No
Cambios ECG (tipo)	No	-	↑ TN en 6 ↓ TN en 1 (TVS)
Cambios eco	No	-	?

FA= Fibrilación auricular; FA parox.= Fibrilación auricular paroxística; TN= Porcentaje de pacientes con ondas T negativas; TNG= Porcentaje de pacientes con ondas T negativas "gigantes"; TVS= Taquicardia ventricular sostenida; % MH= Porcentaje sobre el total de miocardiopatía hipertrofica; ? = Dato desconocido.

ellos mismos de MH Apical, así como de los casi 100 casos descritos hasta entonces en la literatura occidental, hicieron notar que la mayoría (82%) de ellos, no presentaban exactamente el patrón electrocardiográfico de ondas T negativas “gigantes” ni el angiográfico de imagen en “as de picas”. De hecho, las características morfológicas y clínicas de la mayoría de estos pacientes eran más parecidas a las de los primeros casos descritos en USA por el propio Maron (85). Estas diferencias han sido y siguen siendo motivo de análisis, y controversia, por parte de diferentes investigadores (143).

Heterogeneidad de la miocardiopatía hipertrófica apical

Las razones últimas de las diferencias observadas en la expresión clínica de la MH Apical entre los pacientes Japoneses originales y la mayoría de los casos descritos posteriormente en otros países no se conocen con certeza. Aunque es posible que algunas diferencias genéticas y raciales, así como determinados factores ambientales, puedan jugar algún papel, lo más probable es que las diferentes características de los casos descritos en las distintas series se deban simplemente a diferencias en la selección de los pacientes, debidas a la utilización de métodos y criterios diagnósticos distintos (143). Mientras la mayoría de los investigadores occidentales identificaban la MH Apical por la demostración por ecocardiografía bidimensional de hipertrofia ventricular localizada en la porción apical del ventrículo izquierdo (137-139), los autores japoneses exigían para el diagnóstico la presencia de la imagen angiográfica en “as de picas”, de las ondas T negativas “gigantes” en el electrocardiograma, o de ambas (82-84,136).

La controversia en relación con el diagnóstico de la MH Apical se ha dado incluso entre los propios autores japoneses. Yamaguchi et al. (84) basaban el diagnóstico en el criterio electrocardiográfico de las ondas T negativas “gigantes”, mientras que Sakamoto et al. (82) exigían la demostración de hipertrofia asimétrica apical y obliteración de la cavidad en el ecocardiograma bidimensional. De esta forma, siempre que cumplieran sus criterios diagnósticos, estos autores consideraban como portadores de MH Apical a pacientes con cierto grado de hipertrofia septal basal. Por el contrario, otros grupos japoneses, como Koga et al. (144,145), basaban el diagnóstico de hipertrofia apical en la demostración angiográfica de la imagen diastólica en “as de picas”, excluyendo a todos aquellos pacientes que presentaban hipertrofia septal asimétrica a nivel de cuerdas en el ecocardiograma. Para estos autores, la imagen en “as de picas”, con una relación >1.3 entre el grosor de pared apical y el de pared libre basal, tal como fué descrita por Yamaguchi et al. (84), estaría producida por la presencia de hipertrofia concéntrica y particularmente localizada en las porciones apicales del ventrículo izquierdo. Esta interpretación de la causa de la imagen en “as de picas” ha sido apoyada recientemente por Suzuki et al. (146) en un estudio con RMN, que además ha permitido identificar la existencia de formas de hipertrofia apical asimétrica no detectables por ventriculografía.

Estas grandes discrepancias en la definición de la hipertrofia apical son uno de los motivos que han provocado la importante controversia sobre si la enfermedad era una

variante morfológica y clínica más dentro del amplio espectro de la MH o se trataba por el contrario de una entidad clínica totalmente diferente (143).

En un intento por aclarar en lo posible las discordancias existentes entre las distintas series en cuanto a las características clínicas, electrocardiográficas y angiocardiológicas de los pacientes diagnosticados de MH Apical, autores japoneses como Koga et al. (145), utilizando unos criterios diagnósticos particularmente estrictos, que consideraban como MH Apical sólo los casos con hipertrofia asimétrica apical pero sin hipertrofia basal (a nivel de cuerdas), han propuesto una diferenciación entre 2 formas distintas de MH Apical, que se distinguirían fundamentalmente por la presencia o no de una morfología en "as de picas" en la ventriculografía izquierda. La Miocardiopatía Hipertrofica Apical Japonesa (MH Apical Japonesa) estaría caracterizada por la presencia de hipertrofia concéntrica y localizada apical, que produciría una imagen diastólica en "as de picas" en la ventriculografía (hipertrofia apical -HA- para estos autores). Otros pacientes, sin embargo, presentarían diferentes grados de hipertrofia asimétrica en la porción más apical del ventrículo izquierdo, fundamentalmente en el septo apical, que no provocaría la imagen angiográfica típica; estos casos de hipertrofia septal asimétrica (HSA) apical tendrían unas características más parecidas a las de la mayoría de los casos de MH Apical descritas en los países occidentales, y se considerarían como Miocardiopatía Hipertrofica Apical Occidental (MH Apical Occidental). La diferenciación entre estas 2 formas de MH Apical tendría, para estos autores, una importancia mucho mayor que la de una simple clasificación morfológica, dado que ambas formas tendrían características clínicas, pronóstico y fondo genético claramente diferentes (144,145).

De la experiencia de Koga et al. (145), derivada del estudio de un grupo de 29 pacientes con MH Apical Japonesa y 26 con HSA apical (MH Apical Occidental) se puede deducir que la MH Apical Japonesa puede ser una entidad claramente diferente de las otras formas de MH Apical, y de MH en general. Así, los pacientes con MH Apical Japonesa son en su gran mayoría varones (90%), generalmente de mediana edad (edad media 53 ± 7), tienen una presión arterial sistólica y diastólica significativamente mayor y están en su mayoría asintomáticos, al contrario que los con MH Apical Occidental, de los que un 31% estaban en clase III-IV. Por otro lado, la gran mayoría (93%) de los pacientes con MH Apical Japonesa tenían ondas T negativas "gigantes" (> 10 mm) en el electrocardiograma, mientras que esta alteración sólo estaba presente en un 4% de sus casos con MH Apical Occidental. En estos últimos era más frecuente la presencia de fibrilación auricular transitoria ó persistente (31% de los casos). Asimismo, los pacientes con MH Apical Occidental tenían tendencia a presentar disfunción sistólica ventricular izquierda, elevación de la presión telediastólica ventricular y menor tolerancia al ejercicio. Por otro lado, los llamativos cambios electrocardiográficos presentes en la mayoría de los pacientes con MH Apical Japonesa, contrastaban marcadamente con su escasa limitación funcional y su habitual buen pronóstico (ningún caso de muerte súbita), por lo que la forma Japonesa de MH Apical parecía ser un proceso con una evolución particularmente benigna (144,145).

No obstante, la reciente observación de Suzuki et al (147) de que, en algunos pacientes, la hipertrofia apical concéntrica causante de la imagen en "as de picas" se puede desarrollar a partir de una hipertrofia apical asimétrica (lateral o septal anterior), sugiriendo que ambas no serían más que diferentes estadios evolutivos de la misma enfermedad, introduce nuevas dudas sobre la utilidad y significado clínico que clasificaciones de la MH Apical como la de Koga et al (145) puedan tener.

Factores genéticos y ambientales y miocardiopatía hipertrófica apical

En relación con la etiopatogenia de la MH Apical, los mismos autores japoneses analizaron la incidencia familiar y la posible influencia de determinados factores ambientales en el desarrollo de esta enfermedad (145). Un estudio electrocardiográfico (con confirmación ecocardiográfica en los casos con electrocardiograma patológico) realizado en 74 familiares de primer grado de 22 pacientes con MH Apical Japonesa y en otros 54 familiares de 19 pacientes con MH Apical Occidental dió como resultado que sólo un 4% de los familiares de pacientes con MH Apical Japonesa tenían alteraciones en el electrocardiograma, aunque ninguno de ellos tenía datos de MH en el eco; por el contrario, el 74% de los casos de MH Apical Occidental presentaban una incidencia familiar, compatible con herencia autosómica dominante, con un 35% de los familiares estudiados con electrocardiograma y ecocardiograma patológico, incluyendo tanto casos de HSA apical como de MH clásica, 3 de ellos con la forma obstructiva de la enfermedad (145). Estos hallazgos eran similares a lo observado por Maron et al. en pacientes occidentales con MH Apical (85).

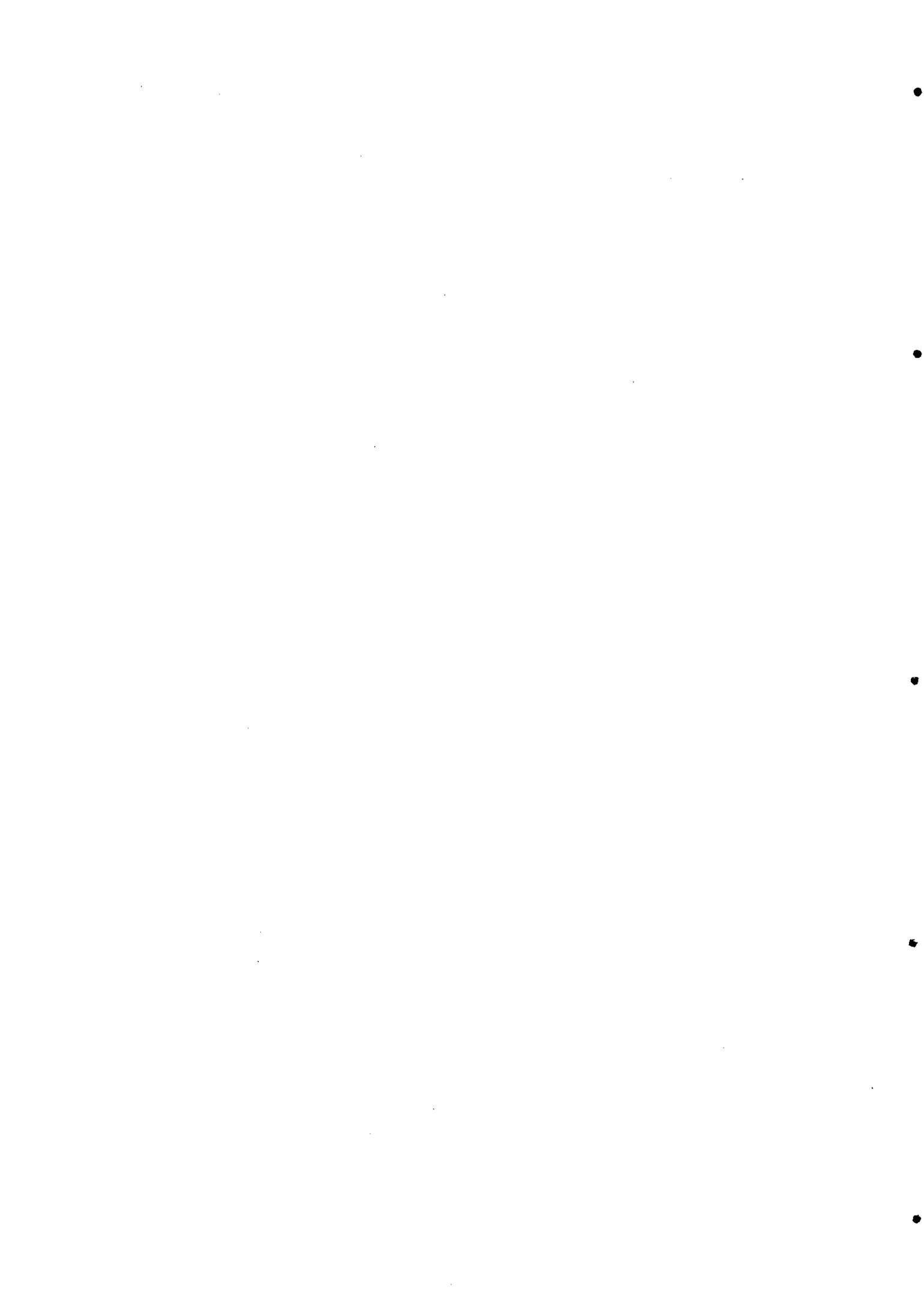
Sin embargo, recientes estudios de genética molecular parecen indicar que, al menos desde el punto de vista genético, las distintas formas de MH clásica y de MH Apical, podrían no ser más que diferentes variantes de una misma enfermedad (148-151). Por ejemplo, Forissier et al (148) han identificado una mutación Arg92Leu en el gen de la troponina T cardíaca en una familia en la que uno de sus miembros presentaba hipertrofia apical (sin ondas T negativas gigantes), mientras que los otros 3 miembros afectados mostraban otras formas de MH. Más recientemente, Anan et al (149), en un estudio de las características clínicas de 16 pacientes con una mutación Phe110Ile en el gen de la troponina T cardíaca, han observado que 3 de ellos, pertenecientes a 2 familias distintas, tenían MH Apical, incluyendo la presencia de ondas T negativas gigantes en 2 casos. Esta mutación, se caracterizaba además por un pronóstico favorable. Asimismo, en un estudio de pacientes con MH Apical, Kimura et al (29) han descrito que 3 de sus 36 casos tenían mutaciones en el gen de la troponina I cardíaca. Todos estos datos sugerirían que la MH Apical, al menos en algunas de sus variantes, sería una forma más de MH, que es una enfermedad del sarcómero (28).

Por otro lado, la ausencia de transmisión genética en los casos de MH Apical Japonesa, el hecho de que esta enfermedad se manifestara habitualmente en pacientes de mediana edad y la observación del desarrollo progresivo de las ondas T negativas "gigantes" en algunos de estos casos, sugerían que los pacientes con esta forma de la enfermedad podrían desarrollar la hipertrofia anormal, y sus manifestaciones

clínicas, a edades medias o avanzadas de la vida, probablemente en relación con la actuación de determinados factores ambientales (145,152). Esta hipótesis se ha visto apoyada por múltiples estudios realizados en Japón que han demostrado una alta prevalencia (33-54%) de hipertensión arterial ligera en pacientes con esta forma de MH Apical (145). En la serie de Koga et al. (145) el 50% de los pacientes con MH Apical Japonesa tenían historia de hipertensión arterial (aunque se descartaron aquellos pacientes con cifras superiores a 160/95 mmHg drante el ingreso) a diferencia de sólo un 8% de sus casos con MH Apical Occidental. Estos estudios caso-control sugieren que la hipertensión arterial podría estar relacionada con el desarrollo de la hipertrofia apical.

¿Dos formas diferentes de miocardiopatía hipertrófica apical?

Por tanto, para Koga et al (145), y para otros grupos fundamentalmente japoneses, existirían 2 tipos de MH Apical claramente diferenciados: la forma Occidental de MH Apical sería una variante morfológica más dentro del amplio espectro de la MH, mientras que la MH Apical de tipo Japonés, cuya característica distintiva principal sería la presencia de la imagen diastólica en "as de picas" en la ventriculografía izquierda, constituiría una entidad patológica diferente, más benigna, generalmente no familiar, y en cuya etiopatogenia podrían jugar un papel determinados factores adquiridos como la hipertensión arterial. La prevalencia de esta forma de MH Apical sería particularmente alta en Japón, donde afectaría aproximadamente al 0.014% de la población adulta general, suponiendo un 15-51% del total de casos de MH (145).



II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como ya se ha comentado, la MH es una enfermedad caracterizada por una gran heterogeneidad tanto desde el punto de vista morfológico, como fisiopatológico, clínico y, probablemente, etiopatogénico (2-9). Esta heterogeneidad es también evidente entre los casos de MH Apical descritos hasta ahora en la literatura, con diferencias muy manifiestas entre las características de los pacientes incluidos en las diferentes series japonesas y occidentales, e incluso entre estas últimas. Estas diferencias pueden estar justificadas en gran parte por la utilización de distintos criterios diagnósticos por parte de los diferentes grupos, pero también por posibles diferencias geográficas o raciales en las características de la enfermedad (142). Por otro lado, la información que se tiene sobre la MH Apical procede bien de Japón, donde la enfermedad parece mostrar unas características diferentes (145), o de unos pocos centros de referencia en algunos países occidentales (137-143). Por tanto, los datos derivados de estas series no tienen por qué ser totalmente extrapolables a otros grupos de población, como sería una población no seleccionada en nuestro medio.

Por otro lado, es un hecho bien conocido que la MH plantea frecuentemente importantes problemas diagnósticos, derivados tanto de la falta de especificidad de los criterios electro y ecocardiográficos utilizados como de las limitaciones inherentes a las propias técnicas empleadas (9,56,57,60). Asimismo, las propias características clínicas de la enfermedad hacen que también se planteen frecuentes problemas de diagnóstico diferencial con otras causas de hipertrofia ventricular mucho más frecuentes como la cardiopatía hipertensiva y el corazón de atleta (9,60) ó, incluso, con la cardiopatía isquémica aguda y crónica (86,120,153). Estos problemas pueden ser aún mayores en casos de MH Apical, debido a que sus manifestaciones clínicas y electrocardiográficas simulan frecuentemente los de la cardiopatía isquémica (137-139,153) y a que, debido a la particular localización de la hipertrofia ventricular, la identificación de esta puede ser en ocasiones especialmente difícil (11). Por tanto, cualquier nueva aportación que contribuya a aumentar la fiabilidad diagnóstica de este tipo de enfermedades puede ser particularmente interesante.

Asimismo, el relativamente escaso número de pacientes con MH Apical incluidos en las series hasta ahora publicadas (137-142), y su ya mencionada heterogeneidad, hacen que, a pesar de los años transcurridos desde la primera descripción del síndrome, persistan todavía muchas incertidumbres en cuanto a cuál es la evolución y pronóstico de estos pacientes, especialmente en nuestro medio (143). Por tanto, la investigación de estos aspectos en pacientes de nuestro entorno, puede ser de especial interés.

Finalmente, al ser la MH Apical una enfermedad poco frecuente, especialmente en países occidentales (138), el conocimiento y experiencia personal que de ella tienen la mayoría de los clínicos en general y cardiólogos en particular, son necesariamente bastante limitados. En este sentido, pensamos que nuestra propia experiencia personal con este tipo de patología, que se remonta a hace 18 años en algunos casos, que incluye un importante número de pacientes en relación con otras series occidentales, que han sido seguidos personalmente de forma sistemática, constituye un bagaje que puede ser interesante para ayudar a conocer un poco mejor los diferentes aspectos clínicos y pronósticos que, en nuestro medio, presentan los pacientes con esta poco conocida patología.

Los **objetivos** del presente trabajo son:

Primarios:

- A.- Conocer las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes diagnosticados de MH Apical en nuestro medio.
- B.- Conocer la historia natural y el pronóstico de esta enfermedad en nuestro medio.

Secundarios:

- A.- Analizar las posibles diferencias existentes en las características de la enfermedad según la edad y sexo de los pacientes.
- B.- Conocer la prevalencia entre nuestros pacientes con MH Apical del patrón electrocardiográfico de ondas T negativas “gigantes” descrito inicialmente como típico de esta enfermedad y analizar las características clínicas y ecocardiográficas y el pronóstico de este particular grupo de pacientes.
- C.- Analizar las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes con imagen angiográfica en “as de picas”.
- D.- Describir las diferentes variantes de MH Apical existentes en nuestro medio y su relación con otras formas de MH.
- E.- Estudiar la posible influencia que determinados factores adquiridos, como la hipertensión arterial y la práctica de deporte, puedan tener en el desarrollo de esta enfermedad.
- F.- Estudiar la posible transmisión genética de la MH Apical y sus patrones de herencia.

III. MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

Desde mayo de 1986 hasta diciembre de 1999, un total de 37 pacientes con MHA fueron estudiados y seguidos de forma prospectiva en el Servicio de Cardiología del Hospital Juan Canalejo. Todos los pacientes fueron controlados por un mismo clínico (MPL), inicialmente en las Consultas Externas de Cardiología y, desde 1993, en una Consulta Monográfica de Miocardiopatía Hipertrófica.

De los 37 pacientes, 24 eran varones y 13 mujeres (Fig. 5). Sus edades, en el momento del diagnóstico, oscilaban entre los 20 y los 77 años (media \pm 1 desviación típica: 54 ± 15 años). La distribución de los pacientes por décadas se detalla en la Figura 6. Los 37 pacientes pertenecían a 34 familias distintas, siendo 4 de ellos (los casos 1 a 4) miembros de una misma familia.

Figura 5. Distribución de los pacientes por sexo

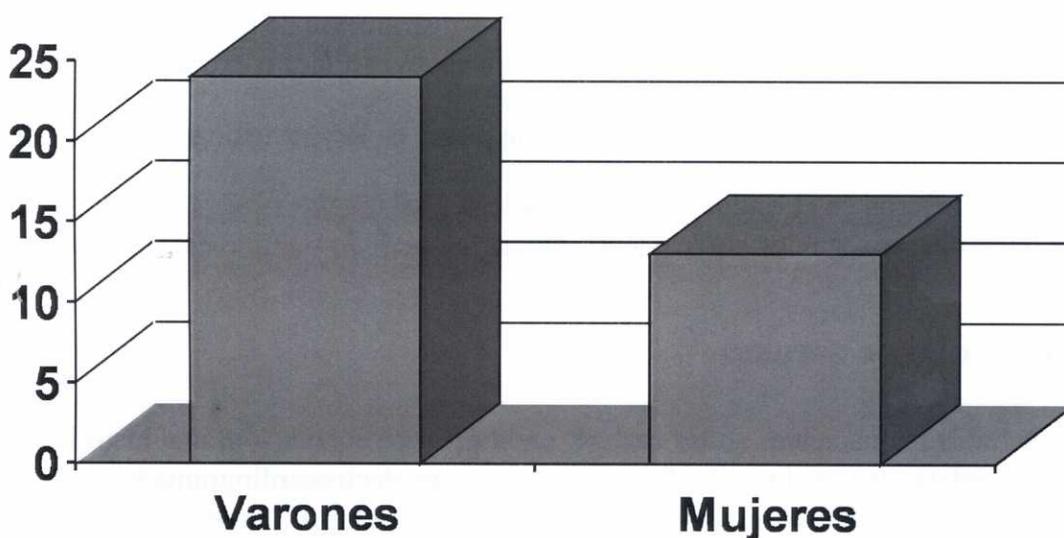
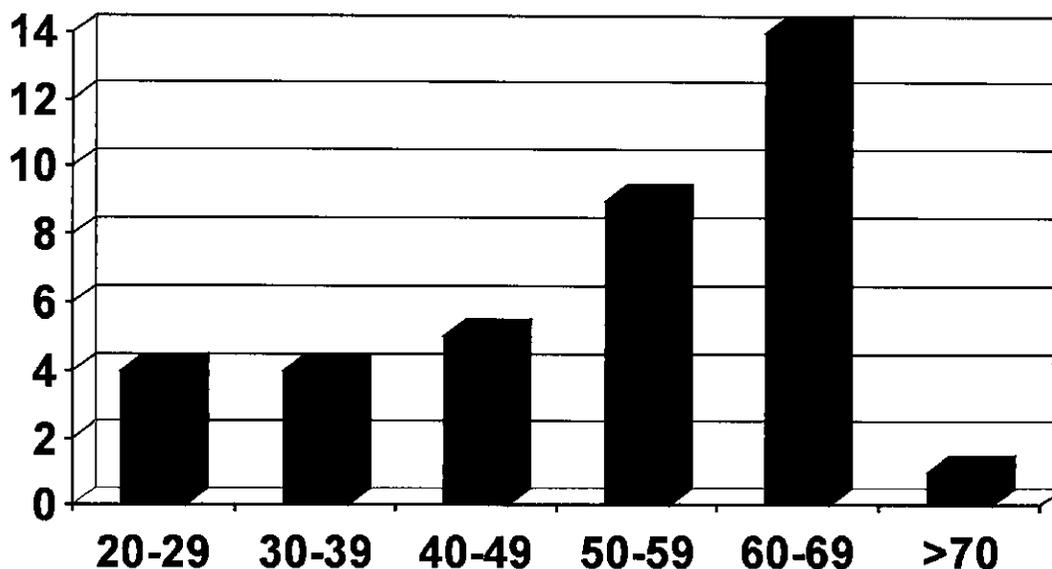


Figura 6. Distribución de los pacientes por grupos de edad



CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y DE INCLUSION

El diagnóstico de MHA se realizó en todos los casos por cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Presencia, por ecocardiografía bidimensional, de hipertrofia ≥ 15 mm, concéntrica ó asimétrica, localizada en las porciones más distales del ventrículo izquierdo, en ausencia de otra causa cardíaca ó extracardíaca capaz de producir dicha hipertrofia.
- Presencia, por RMN, de un similar grado y distribución de hipertrofia ventricular izquierda, en ausencia también de otra causa cardíaca o extracardíaca.
- Presencia de una imagen típica en “as de picas” en la ventriculografía izquierda.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes así diagnosticados de MH Apical que pudieron ser seguidos clínicamente durante un período mínimo de 12 meses.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

A todos los pacientes se les realizó, en la primera evaluación, una historia clínica completa, una exploración física completa y un electrocardiograma basal de 12 derivaciones. A todos los pacientes se les solicitó además un Ecocardiograma-Doppler y un registro de electrocardiografía ambulatoria (Holter) de 24 horas. En los casos en los que se consideró indicado y factible se realizaron pruebas de esfuerzo cardiológicas con o sin Talio y estudios de RMN cardíaca. Asimismo, en los

casos que se consideró indicado por razones diagnósticas o de otro tipo, se realizó cateterismo cardíaco con coronariografía, biopsia endomiocárdica y/o estudio electrofisiológico.

Los detalles relativos a estos procedimientos diagnósticos y de evaluación se describen a continuación.

Datos clínicos basales

A todos los pacientes se les realizó, en la primera consulta, una historia clínica y una exploración física completas, con especial atención los datos cardiológicos (154,155). En la historia clínica se interrogó específicamente al paciente sobre la posible presencia de antecedentes familiares de miocardiopatía o de muerte súbita prematura, de antecedentes personales de hipertensión arterial y a la posible práctica actual o previa de algún deporte extenuante ó competitivo. Se investigó asimismo la presencia de disnea y el grado de la misma, según la clasificación de la New York Heart Association (156), así como de dolor torácico, tanto típico de angina como atípico, de mareos ó síncope y de clínica de palpitaciones.

En la exploración física se tomaron datos antropométricos (peso y talla), presión arterial basal (157), presencia de datos de congestión venosa pulmonar y/ó sistémica (crepitantes basales, ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas), características del pulso carotídeo y del latido de la punta, ruidos cardíacos, presencia de soplos e intensidad y características de los mismos y presencia de ritmo de galope (tercer ruido, cuarto ruido ó ambos) (155).

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por el mismo clínico (MPL) en una primera valoración y en, al menos, una de las revisiones posteriores.

Electrocardiograma

A todos los pacientes se les realizó un ECG basal de 12 derivaciones tanto en su primera evaluación como, rutinariamente, en cada una de las revisiones posteriores o si había cambios en su situación clínica. Se analizaron en cada caso el ritmo cardíaco, la presencia de arritmias supra ó ventriculares, el eje de QRS, la presencia de hipertrofia auricular ó ventricular, de ondas Q patológicas, trastornos de conducción intraventricular y aurículo-ventricular, datos de preexcitación ventricular y alteraciones de la repolarización ventricular, especialmente la presencia de ondas T negativas, así como la distribución y profundidad de las mismas. Se consideró que existían ondas T negativas "gigantes" cuando su profundidad era de 10 mm ó mayor.

Las medidas del ECG se hicieron siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Bethesda (158). Para el diagnóstico de crecimiento ventricular izquierdo se utilizaron los criterios de Sokolow (159) y de Romhilt-Estes (160) de forma complementaria.

Ecocardiografía-doppler

En todos los casos se realizó, coincidiendo con la primera evaluación clínica realizada por nosotros, un estudio ecocardiográfico completo, incluyendo ecocardiografía modo-M y bidimensional y estudio con Doppler pulsado, continuo y codificado en color. Los estudios se realizaron con diversos equipos de diferentes casas comerciales, con transductor electrónico (*phased array*) y en algunos casos mecánico. Todos los estudios fueron realizados por la misma persona (MPL). Todos los estudios fueron grabados en video para permitir su posterior análisis. En 28 casos (75.7%), se realizaron ecocardiogramas-Doppler seriados a lo largo del seguimiento, con intervalos variables dependiendo de criterios clínicos.

El ecocardiograma bidimensional se obtuvo en cada caso siguiendo un protocolo previamente descrito (11) (Fig. 7). Se obtuvieron proyecciones paraesternal longitudinal y paraesternales transversales a tres diferentes niveles del ventrículo izquierdo (borde libre de valvas mitrales, músculos papilares y apical). Se obtuvieron asimismo imágenes apicales de dos y cuatro cámaras. Se puso un especial cuidado en mantener el transductor lo más perpendicular posible al eje largo del ventrículo izquierdo y en conseguir una imagen circular de este, así como imágenes lo más reproducibles posible. Aunque las imágenes de eje corto a nivel mitral y de músculos papilares se obtuvieron habitualmente desde la misma posición paraesternal, el eje corto a nivel apical se obtuvo casi siempre desde un espacio intercostal más bajo. El ecocardiograma modo-M se obtuvo a partir de la imagen bidimensional bajo visualización anatómica directa de las diferentes estructuras.

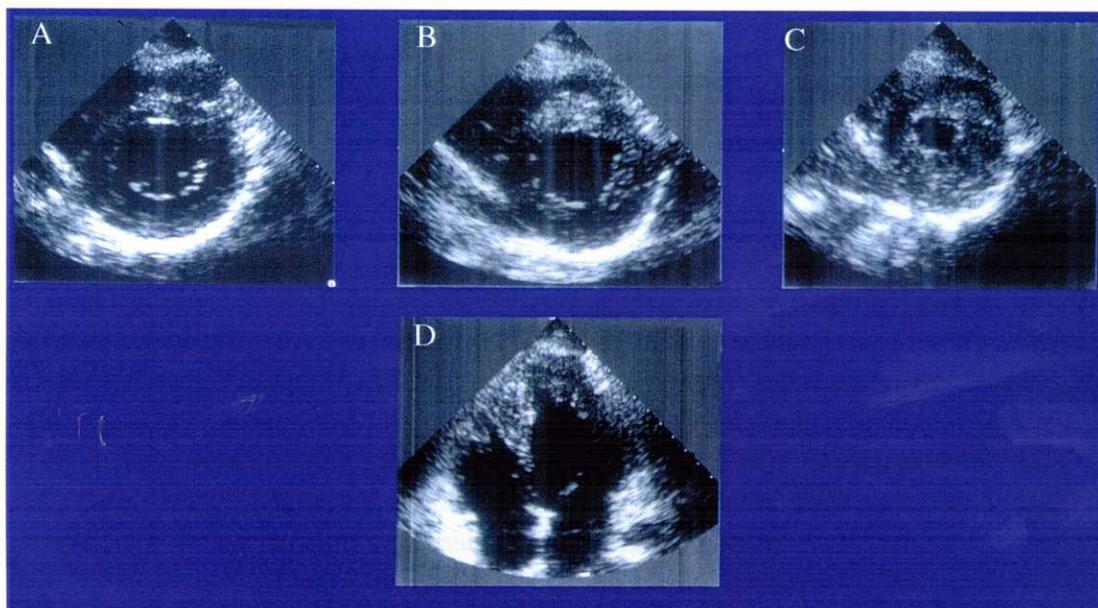


Fig. 7. Ecocardiograma bidimensional de un paciente de 25 años (caso n° 15) con miocardiopatía hipertrófica apical. A, B y C son cortes paraesternales transversales a nivel de cuerdas, músculos papilares y punta respectivamente, detectándose hipertrofia ventricular izquierda sólo en las proyecciones más distales. La proyección apical de 4 cámaras (D) confirma la distribución exclusivamente apical de la hipertrofia.

Se consideró que existía hipertrofia apical al detectar, en telediástole, un grado significativo (grosor ≥ 15 mm) de hipertrofia localizada en alguna de los segmentos más distales del ventrículo izquierdo, con una relación > 1.5 , entre el máximo grosor a nivel apical y basal. Se consideró que existía hipertrofia apical asimétrica cuando la relación entre el grosor de los diferentes cuadrantes en las proyecciones de eje corto a nivel distal era ≥ 1.3 , e hipertrofia apical concéntrica cuando este cociente era inferior a 1.3. Se consideró como hipertrofia apical pura la presencia de hipertrofia localizada a nivel de ápex, sólo detectable en las proyecciones apicales. Se consideró que existía hipertrofia a nivel de las porciones basales del ventrículo izquierdo cuando el grosor de éste en alguno de los segmentos de la proyección paraesternal transversal a nivel de valvas mitrales era mayor de 13 mm pero inferior a 15. Se excluyeron del estudio, por no considerarse como MH apical, los casos con hipertrofia a nivel basal > 15 mm, independientemente de la severidad de la hipertrofia apical. Las diferentes dimensiones cardíacas se midieron de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (161). Los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo se midieron, respectivamente, al comienzo de la onda R del ECG y en el mínimo tamaño de la cavidad. Las medidas dudosas fueron siempre revisadas por un segundo observador, alcanzándose un consenso en caso de existir inicialmente desacuerdo.

En el estudio con Doppler-Color se analizó la presencia y grado de insuficiencia valvular mitral (162). En los casos en que esta era detectable se establecieron 4 grados diferentes de severidad: 1/ 4, ligera; 2/ 4, moderada; 3/ 4, severa y 4/ 4 masiva. Se analizó además la posible presencia de turbulencias intracardíacas anormales (gradiente subaórtico ó intraventricular, otras insuficiencias valvulares, etc.), cuyas características y magnitud fueron analizadas mediante la aplicación de Doppler pulsado y continuo. La función diastólica ventricular izquierda fué estudiada mediante análisis con Doppler pulsado del flujo de llenado mitral (163,164). Se midieron, siempre que fué posible por razones técnicas, los siguientes parámetros: velocidad pico de la onda E, velocidad pico de la onda A, relación E/A, tiempo de hemipresión, tiempo de deceleración del llenado mitral y tiempo de relajación isovolumétrica. A través de este análisis, se consideró que los pacientes presentaban una función diastólica normal, alteraciones de relajación ó signos de restricción al llenado (164).

La calidad del estudio basal se consideró buena en 25 casos (67.6%), regular en 7 (18.9 %), mala, con datos poco fiables por tanto, en 4 (10.8%), y no interpretable en 1 caso (2.7%). En los casos en los que existían dudas en la interpretación de los hallazgos, tanto cualitativas y de diagnóstico como en cuanto a la cuantificación de los diferentes parámetros medidos, se consultó la opinión de al menos un nuevo investigador, resolviéndose las posibles diferencias alcanzando un consenso.

Monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter)

En todos excepto uno de los pacientes estudiados (97.3% de los casos) se realizó, como parte de la evaluación inicial, un estudio Holter de 24 horas, en condiciones basales y sin tratamiento. En 19 casos (51.4%) se realizaron uno ó más estudios adi-

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

cionales a lo largo del seguimiento. En todos los casos se realizaron registros de 2 canales de ECG. Se analizó la presencia de arritmias supra y ventriculares y de trastornos de conducción aurículo-ventricular. Se consideró como taquicardia ventricular la presencia de 3 ó más complejos ventriculares consecutivos a una frecuencia >120 latidos por minuto.

Ergometría

En 18 pacientes (48.6% del total) se realizó una ergometría evaluativa sin tratamiento. Las pruebas fueron realizadas utilizando un ergómetro de cinta sin fin (Marquette Electronics, Milwaukee, WI, USA) con monitorización continua de las 12 derivaciones del electrocardiograma. En todos los casos la prueba fué máxima limitada por síntomas y se siguió el protocolo de Bruce (165). Se analizó la cantidad de ejercicio realizado (minutos), la máxima capacidad funcional aeróbica (METS), la máxima frecuencia cardíaca alcanzada y el porcentaje sobre la máxima teórica para la edad y sexo del paciente, la máxima presión arterial y el doble producto máximo alcanzados (166). Por tratarse de un marcador de riesgo universalmente aceptado en la evaluación pronóstica de pacientes con MH (50), se analizó específicamente el comportamiento de la presión arterial con el esfuerzo. Se consideró como respuesta normal de la presión arterial una elevación de >25 mmHg, respuesta plana cuando la presión arterial se elevaba menos de 25 mmHg y respuesta hipotensiva cuando disminuía más de 15 mmHg con respecto a la basal (48). La prueba se consideró positiva desde el punto de vista clínico (prueba positiva clínica) cuando el paciente presentó dolor de características anginosas desencadenado por el ejercicio y positiva eléctrica en caso de presentar un descenso horizontal o descendente de ST mayor de 1 mm con respecto al basal en al menos 2 derivaciones contiguas, de aparición con el esfuerzo y normalización progresiva con el reposo. En caso de no presentar estas alteraciones la prueba se consideró negativa (166).

Estudios de perfusión miocárdica con talio

En 13 pacientes (35.1% del total) se realizó, tras el ejercicio máximo ó dipiridamol, un estudio de perfusión miocárdica con Talio, inyectando 5 mCi de Tl-201 en el máximo estrés, adquiriendo mediante una gamma-cámara planar imágenes inmediatas de 5 minutos de duración en 3 proyecciones (Anterior, OAI 45° y OAI 70°), y a las 4 horas en las mismas proyecciones. Se analizó la presencia de defectos de perfusión miocárdica fijos y/o reversibles (167). Todas las pruebas fueron realizadas e interpretadas en un centro concertado (Sanatorio Modelo de La Coruña) por personal especializado con probada experiencia en este tipo de estudios.

Cateterismo cardíaco

En 16 (43.2%) de los casos se realizó, por criterios exclusivamente clínicos, un cateterismo cardíaco con ventriculografía izquierda y coronariografía siguiendo la

técnica de Judkins. Se midieron presiones intracardíacas en el circuito izquierdo con especial cuidado en la detección, durante la retirada del catéter desde el ápex ventricular izquierdo hasta la aorta, de posibles gradientes de presión que, de existir, fueron localizados y cuantificados. En todos los casos se realizaron una ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha a 30° y una coronariografía con al menos cuatro proyecciones para la coronaria izquierda y dos para la derecha. En los casos en que existía sospecha de enfermedad aórtica se realizó además aortografía. Las imágenes angiográficas fueron grabadas en cine con película de 35 mm.

Por ventriculografía izquierda se calcularon los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección por el método monopiano. Para el análisis de la ventriculografía izquierda se descartaron los latidos extrasistólicos y post-extrasistólicos. Se valoró la existencia y grado de insuficiencia mitral desde 0 (ausente) hasta 4+ (masiva), pasando por 1+ (ligera), 2+ (moderada) y 3+ (severa). Siguiendo la definición original de Yamaguchi et al (84), se consideró que existía una imagen típica en "as de picas" en la ventriculografía izquierda en los casos en que la imagen telediastólica presentaba esta morfología, existiendo una relación entre el grosor de la pared anterior a nivel apical (TH_A) y a nivel medioventricular (TH_M) de al menos 1.3/1. (Fig. 8). Por coronariografía, se consideró que existía enfermedad coronaria significativa si se detectaban estenosis de al menos un 70% de la luz del vaso en alguna de los tres vasos coronarios principales y/o del 50% en el tronco común izquierdo. En un paciente se realizó, coincidiendo con el cateterismo, una biopsia endomiocárdica (168).

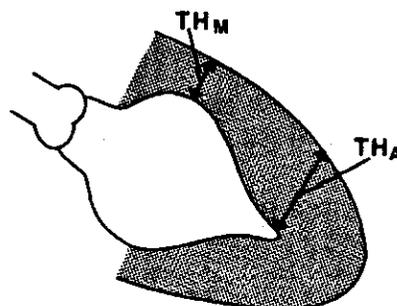


Fig. 8. Explicación en texto

Seguimiento clínico

De los 37 casos incluidos en el estudio de seguimiento, 34 (91.9%) eran casos índice (primer caso detectado en la familia). Los otros 3 (casos 2, 3 y 4) son familiares directos (hermanos los casos 2 y 3 y madre el 4) de la paciente nº1. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente desde el momento del diagnóstico en una Consulta Externa de Cardiología (desde 1993 en una Consulta Monográfica de Miocardiopatía Hipertrófica) atendida siempre por el mismo clínico (MPL). La frecuencia de las revisiones fué variable dependiendo de criterios clínicos (grado de estabilidad de paciente), con un intervalo máximo entre ellas en cualquier caso no superior a 1 año. En los 3 casos que en el momento de la evaluación de los datos de este estudio (diciembre de 1999) llevaban más de 1 año sin acudir a consulta, desconociéndose la causa, se solicitó, por vía telefónica, información sobre su situación bien directamente o a través de sus familiares. En caso de fallecimiento de solicitó información precisa sobre la fecha, la causa y las circunstancias del mismo. Se consideró como muerte súbita la que ocurre en presencia de testigos dentro de la primera hora desde el comienzo de nuevos síntomas o la muerte nocturna sin historia previa de empeoramiento de los síntomas.

Estudio familiar

En los casos en los que fué posible, se realizó un estudio familiar para conocer la posible existencia de transmisión genética de la enfermedad, bien como MH Apical ó como otras formas de MH. En total se estudiaron familiares de primer grado de 20 pacientes (58.8% de los 34 casos índice). En todos los casos el estudio incluyó una historia clínica y exploración física completas y la realización de un ECG basal de 12 derivaciones y un Ecocardiograma-Doppler.

Estudios genéticos

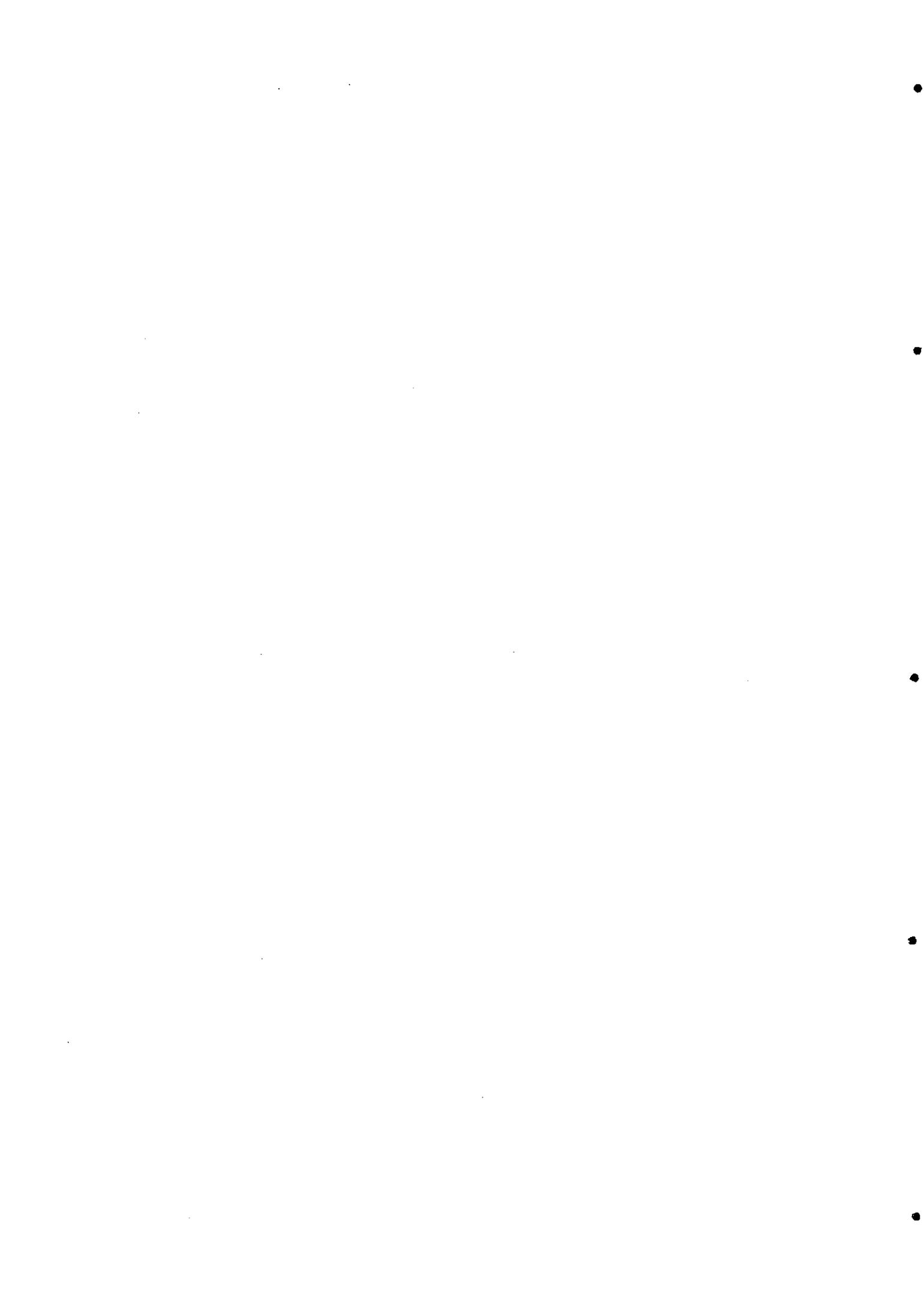
En 2 familias (las de los casos 1 y 5) en las que se observó clínicamente una distribución familiar de la MH Apical (169), se realizaron estudios de genética molecular para tratar de identificar mutaciones responsables de la enfermedad. Para ello, se realizaron estudios clínico y genético molecular en estas 2 familias en colaboración con el Laboratorio Seidman del Centro de Genética Cardiovascular del Brigham and Women's Hospital y Departamento de Genética de la Universidad de Harvard, en Boston, USA. Nuestro papel en este proyecto conjunto fué estudiar clínicamente y por ecocardiografía a los miembros de estas familias y obtener muestras sanguíneas de los mismos y remitirlas al laboratorio de Boston para su análisis.

Se estudiaron clínicamente y por ecocardiografía bidimensional y Doppler un total de 7 miembros (2 varones y 5 mujeres, con edades entre 26 y 71 años) de una familia (Familia A) y 26 miembros (15 varones y 11 mujeres, con edades entre 18 y 75 años) de otra familia (Familia B) con MH Apical Familiar (169). En este subestudio, iniciado en 1991, el diagnóstico de MH Apical se basó en todos los casos en la identificación mediante ecocardiografía bidimensional de hipertrofia > 15 mm localizada en las porciones más apicales del ventrículo izquierdo. La presencia de alteraciones en el ECG no se consideró indispensable para el diagnóstico. Los datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos fueron analizados e interpretados conjuntamente por 2 investigadores de nuestro grupo, así como por varios miembros del grupo del Brigham and Women's Hospital, llegándose en todos los casos a un consenso diagnóstico.

Para el estudio genético molecular se extrajeron en diferentes días muestras de sangre periférica de cada miembro de estas familias incluido en el estudio, que fueron enviadas por vía aérea urgente al laboratorio de referencia en Boston. A partir de los linfocitos de estas muestras de sangre periférica se obtuvieron líneas celulares transformadas con virus de Epstein-Barr (VEB) que aportaron el DNA necesario para todos los estudios genéticos (170). Inicialmente se investigó la posibilidad de que la causa de la enfermedad fuera, como en otras variantes de MH, alguna mutación en el gen de las cadenas pesadas de la β -miosina cardíaca (24). Para ello se utilizaron dos métodos diferentes, análisis de ligamiento genético y estudio, mediante análisis de protección de RNasa, del gen completo de la β -miosina cardíaca (170).

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 9.0. En la realización de tests de hipótesis la comparación se realizó mediante la prueba t de Student y la comparación de variables cualitativas (dicotómicas en su mayor parte) se realizó mediante la prueba de la χ^2 . Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.



IV. RESULTADOS

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las características clínicas de los 37 pacientes estudiados se resúmen en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos clínicos

N°	Sexo	Edad	AF (MH/MS)	HTA	Deporte	Síntomas	Peso (kgm)	Talla (cm)	TA (mmHg)	Galope	MHAJ
1	M	31	MHA	-	-	+	60	160	130/80	S4	-
2	M	40	MHA	-	-	+	70	160	120/90	S4	-
3	V	29	MHA	+	+	-	82	177	140/80	S4, S3	-
4	M	62	MHA	-	-	+	65	152	100/70	S3	-
5	V	26	MHA	-	-	+	88	178	120/80	S4	-
6	V	48	-	-	-	+	67	173	110/70	S4	-
7	V	60	-	-	+	+	92	170	120/70	S3	+
8	V	26	-	+	+	+	83	170	140/90	S4	+
9	V	42	-	-	-	+	70	168	130/80	-	-
10	M	67	-	-	-	+	59	165	130/70	-	-
11	M	54	-	+	-	+	65	158	150/90	S4	-
12	M	50	-	-	-	-	63	160	120/60	-	-
13	V	56	-	+	-	+	85	170	140/90	S4	+
14	M	51	-	+	-	+	55	158	120/70	S3	-
15	V	20	-	-	+	-	72	180	130/80	-	-
16	V	69	-	-	+	+	86	176	120/90	-	+
17	V	67	-	-	-	-	70	169	140/80	-	-
18	V	54	-	-	-	+	67	170	140/80	-	-
19	V	65	-	-	-	-	70	172	140/70	-	-
20	M	63	-	-	-	+	70	154	120/60	S4	+
21	V	31	-	-	+	-	73	166	120/80	S4	+
22	V	30	-	-	-	-	80	160	130/80	-	-
23	V	41	MH	-	-	+	83	163	110/70	-	-
24	V	33	-	+	+	-	83	171	110/70	S4, S3	-
25	V	66	-	-	-	+	85	167	120/80	S4	+
26	V	63	-	+	+	+	78	165	130/80	-	+
27	V	62	-	-	-	+	68	170	110/80	S4	-
28	V	64	-	+	-	+	73	173	130/80	-	-
29	M	77	-	-	-	-	70	160	140/80	S4	-
30	V	64	-	-	-	+	67	157	140/80	S4	+
31	M	54	-	-	-	+	65	164	130/80	S4	-
32	M	56	MH	+	-	+	79	153	130/70	-	+
33	V	68	-	-	-	-	72	170	140/70	-	-
34	V	57	-	+	-	+	70	172	130/80	S4	-
35	M	67	-	+	-	+	64	165	130/90	-	+
36	V	53	-	-	-	+	70	170	130/80	S4	-
37	M	41	-	-	-	+	50	156	120/80	S3	-

AF (MH/MS)= Antecedentes familiares de miocardiopatía hipertrofica y/o muerte súbita; MHA= Miocardiopatía hipertrofica apical; MHAJ= Miocardiopatía hipertrofica apical de tipo japonés.

Motivo de estudio

Las razones que motivaron la evaluación cardiológica que condujo al diagnóstico en los 37 casos estudiados fueron variadas. Tres de los casos (pertenecientes todos a una misma familia) fueron diagnosticados a raíz de un estudio familiar (familia de la paciente número 1). Sin embargo, las causas más frecuentes de evaluación cardiológica fueron la presencia de alteraciones en el ECG basal (31 casos, 83.3% del total) y la presencia de síntomas, fundamentalmente dolor torácico y disnea, (22 casos, 59.5%). En 19 pacientes (51.3% del total) el estudio se realizó por presentar tanto síntomas como alteraciones en el ECG.

Doce de nuestros pacientes (32.4 % del total) habían sido diagnosticados previamente, durante meses o años, de cardiopatía isquémica.

Antecedentes familiares

En un interrogatorio específico, ninguno de los 37 pacientes incluidos en el estudio de seguimiento referían antecedentes de muerte súbita precoz en la familia. Dos pacientes referían historia de MH en familiares de primer grado.

Antecedentes personales

Ninguno de los 37 pacientes refería una historia de hipertensión arterial moderada ó severa. Dos de los casos estudiados presentaban antecedentes de hipertensión arterial ligera y otros 10 referían antecedentes de hipertensión lábil, solo detectada en algunas tomas. Ninguno de estos pacientes recibía ó había recibido medicación antihipertensiva de manera continuada. En cualquier caso, el tipo y grado de hipertensión arterial referidos justificaba la presencia del grado y distribución de la hipertrofia ventricular detectada en estos pacientes.

La práctica de ejercicio físico extenuante entre los pacientes fué específicamente investigada, con el resultado de que, aunque todos menos uno (caso nº 21) tenían en el momento del estudio hábitos de vida sedentarios, 8 de ellos, todos varones, tenían antecedentes de práctica de deporte a nivel de competición durante períodos más ó menos prolongados de su vida (entre 4 y 25 años). Estos 8 casos suponen una importante proporción del total de pacientes con MH Apical estudiados (un 21.6% del total y un 33.3% de los varones). El tipo de deporte practicado fué: futbol profesional en 4 casos, ciclismo aficionado en 3, remo en 2, halterofilia en 1 y judo en 1 (3 pacientes practicaron más de un deporte a nivel competitivo).

Un 51.4% de los casos (19 pacientes) no presentaban ningún otro tipo de antecedentes personales de interés. De los 18 restantes, 3 eran bebedores importantes, 3 fumadores, 3 tenían hiperlipemia, otros 3 tenían broncopatía crónica y una paciente tenía antecedentes de epilepsia.

Síntomas

En el momento del diagnóstico una mayoría de pacientes (27 de ellos, lo que supone el 73% de los casos) referían algún tipo de síntoma. El más frecuente era el dolor torácico, que referían 21 (56.8%) de los pacientes, aunque este era de características atípicas (de reposo, prolongado, etc.) en todos los casos menos uno (caso nº 14). La disnea de esfuerzo era también un síntoma frecuente, ya que la referían 15 (40.5%) de los pacientes, aunque en todos ellos la limitación funcional era ligera (ningún paciente estaba en clase funcional III ó IV de la New York Heart Association). Otro importante número de pacientes (12 casos, 32.4% del total) tenía historia de palpitaciones paroxísticas más ó menos frecuentes. Seis pacientes (16.2%) referían haber presentado al menos un episodio de síncope (uno de ellos refería múltiples episodios). Sólo 10 pacientes (27% de los casos) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Exploración física

Los datos antropométricos de los 37 pacientes se detallan en la Tabla 2. Ningún paciente presentaba signos físicos de insuficiencia cardíaca en el momento de la primera evaluación. En el momento del diagnóstico ninguno de los pacientes presentaba cifras de presión arterial superiores a 150/90 mmHg. La presión arterial sistólica oscilaba entre 100 y 150 mmHg (media 127.3 ± 11.2) y la diastólica entre 60 y 90 mmHg (media 77.8 ± 7.9).

Un total de 14 pacientes (37.8%) presentaban soplos a la exploración cardíaca. En la mayoría (12 de los 14) se trataba de soplos eyectivos de pequeño grado (1-2/6). Una paciente, de 77 años, presentaba un soplo meso-telesistólico de regurgitación mitral de grado 2/6. Otra paciente, con un pequeño aneurisma apical detectado por ecocardiografía, presentaba un soplo telesistólico y un pequeño soplo diastólico apicales, producidos por la existencia de un gradiente de presión sistólico y diastólico a nivel medioventricular (43).

Un total de 22 pacientes (59.5%) presentaban ritmo de galope: 16 cuarto ruido, 4 tercer ruido y 2 tercero y cuarto tonos.

RADIOGRAFÍA DE TORAX

Se realizó una radiografía de tórax a 33 (89.2%) de los pacientes estudiados. De ellos, 10 (30.3%) tenían cardiomegalia radiológica. El resto de los pacientes presentaban una silueta cardíaca normal.

ELECTROCARDIOGRAMA

Las características electrocardiográficas, correspondientes al primero y último registros disponibles, se resúmen en la Tabla 3.

Tabla 3. Electrocardiograma

N°	Primer ECG						Ultimo ECG						Cambios
	Ritmo	Eje	CVI	Q	Bloqueo	T negativa (mm)	Ritmo	Eje	CVI	Q	Bloqueo	T negativa (mm)	
1	S	-30	-	-	-	4	FA	-30	-	-	-	2	+
2	S	0	-	-	BIRD	4	S	15	-	-	BIRD	4	-
3	S	60	-	-	-	0	S	60	-	-	-	0	-
4	S	60	-	-	-	1	FA	60	-	-	-	1	-
5	S	-30	-	-	-	3	S	-30	-	-	-	2	-
6	S	60	-	-	BCRI	0	S	60	-	-	BCRI	0	-
7	S	60	+	-	-	10	FA	45	+	-	-	20	+
8	S	30	+	-	-	14	S	30	+	-	-	15	-
9	S	60	+	+	-	0	S	30	-	-	BCRI	0	+
10	S	70	+	-	-	3	FA	45	+	-	-	3	+
11	S	60	-	-	-	2	S	60	+	-	-	11	+
12	S	15	+	+	-	6	S	-15	+	-	-	0	+
13	S	30	+	-	-	16	S	90	-	+	HBA	0	+
14	S	30	+	-	-	21	S	15	+	-	-	20	-
15	S	-30	-	-	-	7	S	-30	-	-	-	7	-
16	S	60	-	-	-	0	S	60	-	-	-	2	+
17	S	30	+	+	BCRD	4	FA	30	+	-	BCRD	3	+
18	S	-15	+	-	-	4	S	15	+	+	-	1	+
19	S	60	+	-	-	9	S	50	+	-	-	-	+
20	S	15	-	-	HBA	2	FA	15	-	-	HBA	32	+
21	S	95	+	-	-	11	S	95	+	-	-	11	-
22	S	75	-	-	-	0	S	30	-	-	-	0	-
23	S	45	+	-	-	7	S	45	+	-	-	9	-
24	S	30	+	-	BIRD	0	S	15	+	-	BIRD	0	-
25	S	60	+	-	-	6	S	45	+	-	-	5	-
26	S	-15	-	+	-	7	S	-15	-	-	-	6	-
27	S	60	+	-	-	0	S	60	+	+	-	0	-
28	S	0	+	-	-	2	S	20	+	-	-	5	+
29	S	60	+	-	-	17	S	45	+	-	-	14	-
30	S	0	+	-	-	12	S	-30	+	-	-	7	+
31	S	30	+	-	-	7	S	45	+	-	-	7	-
32	S	60	+	-	-	5	S	60	+	-	-	4	-
33	S	15	+	-	-	15	S	15	+	-	-	13	-
34	S	-30	-	-	HBA	0	S	-40	-	-	HBA	0	-
35	S	30	+	-	-	5	FA	45	+	-	-	9	+
36	S	-30	+	-	-	6	S	-30	+	-	-	2	+
37	S	70	+	-	-	4	FA	75	+	-	-	4	+

BCRD= Bloqueo completo de rama derecha; BCRI= Bloqueo completo de rama izquierda; BIRD= Bloqueo incompleto de rama derecha; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; FA= Fibrilación auricular; HBA= Hemibloqueo anterior de rama izquierda; S= Ritmo sinusal.

En el momento del diagnóstico, la gran mayoría de los pacientes presentaban alteraciones en el ECG basal. Sólo 2 pacientes (5.4%) presentaban un ECG normal, siendo muy diversas las alteraciones observadas en los otros 35. En la primera evaluación todos los pacientes estaban en ritmo sinusal y, al igual que en otras series de pacientes con MH Apical (137-142) las alteraciones más frecuentes observadas en nuestros casos fueron los signos de hipertrofia ventricular izquierda y las alteraciones de repolarización, en particular la presencia de ondas T negativas en cara anterolateral. Otras alteraciones, como las ondas Q patológicas, eran mucho menos frecuentes (Fig. 9).

El eje de QRS variaba entre -30 y +95, con una media y desviación típica de 31.1±35.7.

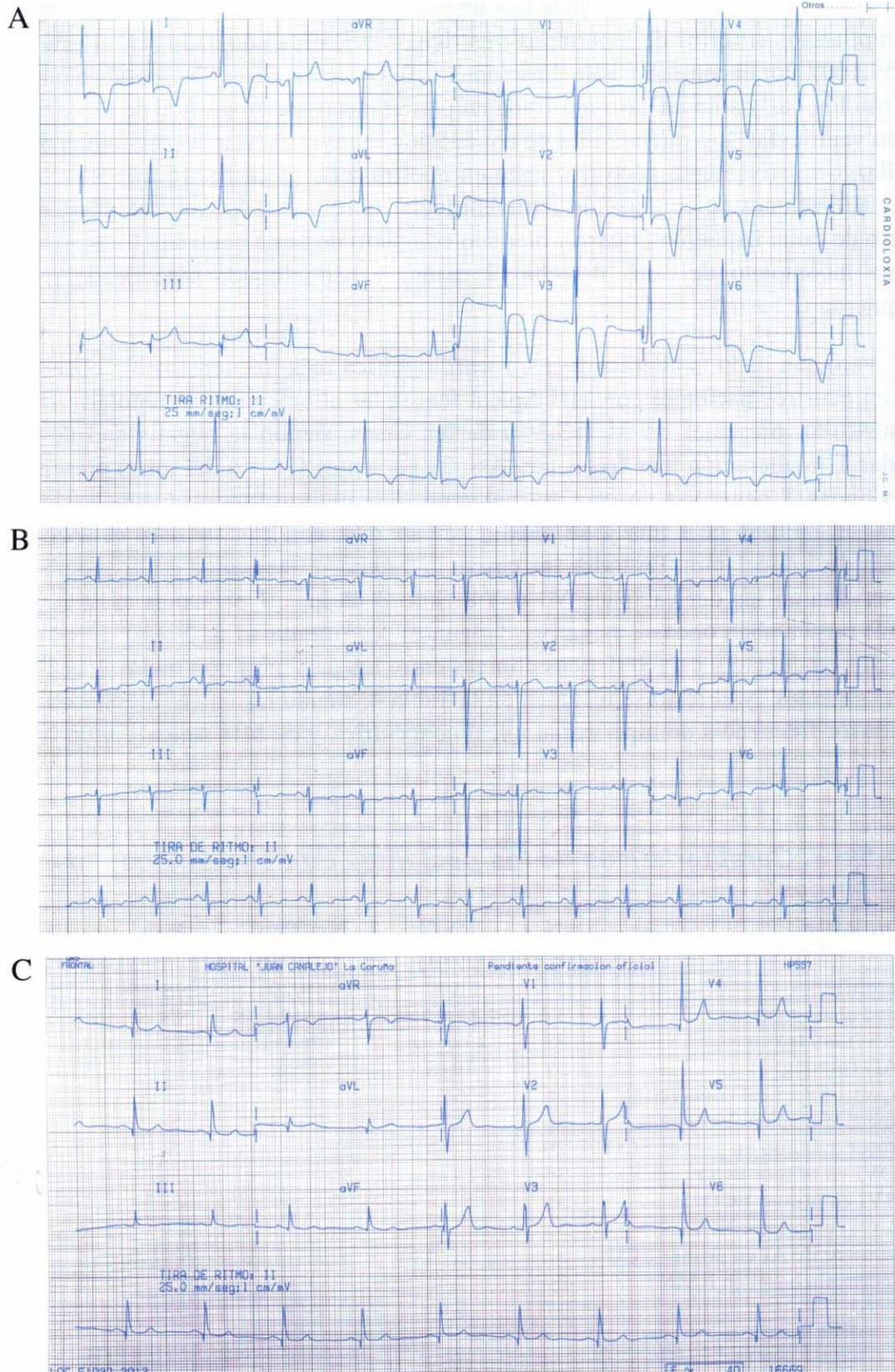


Fig 9: Electrocardiogramas de 3 pacientes con miocardiopatía hipertrofica apical, mostrando:
 a) Hipertrofia ventricular izquierda, ondas T negativas "Gigantes"
 b) Ondas T negativas en cara anterolateral
 c) Hipertrofia ventricular izquierda, ondas Q patologicas.

Una mayoría de los pacientes (24 de ellos, lo que supone el 64.9% del total) cumplían los criterios de hipertrofia ventricular izquierda adoptados en el estudio (159,160). Por el contrario, sólo 4 pacientes (10.8% de los casos) presentaban ondas Q patológicas y sólo un caso mostraba un patrón electrocardiográfico de preexcitación ventricular. Las alteraciones de conducción intraventricular fueron también un hallazgo relativamente poco frecuente en nuestra serie (6 casos, 16.2% del total). Las alteraciones de conducción intraventricular observadas fueron: bloqueo completo de rama izquierda (1 caso), bloqueo completo de rama derecha (1 caso), bloqueo incompleto de rama derecha (2 casos) y hemibloqueo anterior de rama izquierda (2 casos).

Pero, sin duda la alteración electrocardiográfica más frecuentemente observada en nuestros pacientes con MH Apical fueron las alteraciones de repolarización ventricular, presentes en 31 (83.8%) de los casos, siendo la negatividad de las ondas T la alteración más frecuente. Así, 29 pacientes (78.4% del total) presentaban ondas T negativas en cara anterolateral, con una profundidad muy variable entre un mínimo de 1 mm y un máximo de 21 mm, con una media y desviación típica de 7.4+5.1 mm. En todos los casos, la máxima negatividad de la onda T se observaba en las derivaciones V3 ó V4. Sólo 8 de los 37 pacientes (21.6% del total) presentaban ondas T negativas "gigantes" (profundidad ≥ 10 mm). Las diferencias en cuanto a características clínicas entre los pacientes con ondas T negativas "gigantes" y el resto se resúmen en la Tabla 4, siendo las únicas significativas la mayor frecuencia de hipertrofia apical concéntrica y de MH Apical Japonesa y

Tabla 4. Características de los pacientes con ondas T negativas "gigantes"

Variable	N	TNG (n=8)	No TNG (n=29)	P
Varones	37	6/8	18/29	NS
Edad al diagnóstico	37	54.23+17.68	50.83+14.58	NS
TAS (mmHg)	37	132+10	126+11	NS
TAD (mmHg)	37	79+8	77+8	NS
Hipertrofia apical concéntrica	36	6/8	10/28	0.049
Hipertrofia apical localizada	36	5/8	20/28	NS
Grosor máximo en primer ECO	29	21.57+3.78	22.07+7.60	NS
DDVI en primer ECO	35	53.13+3.27	50.22+3.53	0.046
DSVI en primer ECO	35	32.13+4.22	31.37+3.82	NS
FA (%) en primer ECO	35	39.63+7.42	37.52+5.71	NS
Diámetro de AI en primer ECO	32	45.25+4.65	40.83+5.13	NS
Hipertrofia basal en RMN	20	2/4	3/16	NS
MHAJ	37	5/8	6/29	0.022

Las medidas se expresan como media \pm desviación típica.

AI= Aurícula izquierda; FA= Fracción de acortamiento; DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo; MHAJ= Miocardiopatía hipertrofica apical de tipo "Japonés"; N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa; RMN= Resonancia magnética nuclear; TAD= Tensión arterial diastólica; TAS= Tensión arterial sistólica; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

un mayor diámetro diastólico ventricular izquierdo en el primer ecocardiograma. Un paciente presentaba sólo alteraciones inespecíficas de repolarización consistentes en aplanamiento de las ondas T en cara inferior. En otro paciente, con bloqueo completo de rama izquierda, la alteración consistía en la presencia de ondas T positivas “paradójicas” en cara anterolateral. Finalmente, una paciente de 63 años mostraba un patrón de repolarización muy llamativo, con elevación crónica de ST, con ondas T negativas, en cara anterolateral, que simulaba la fase aguda de un infarto de miocardio (153) (Fig. 10).

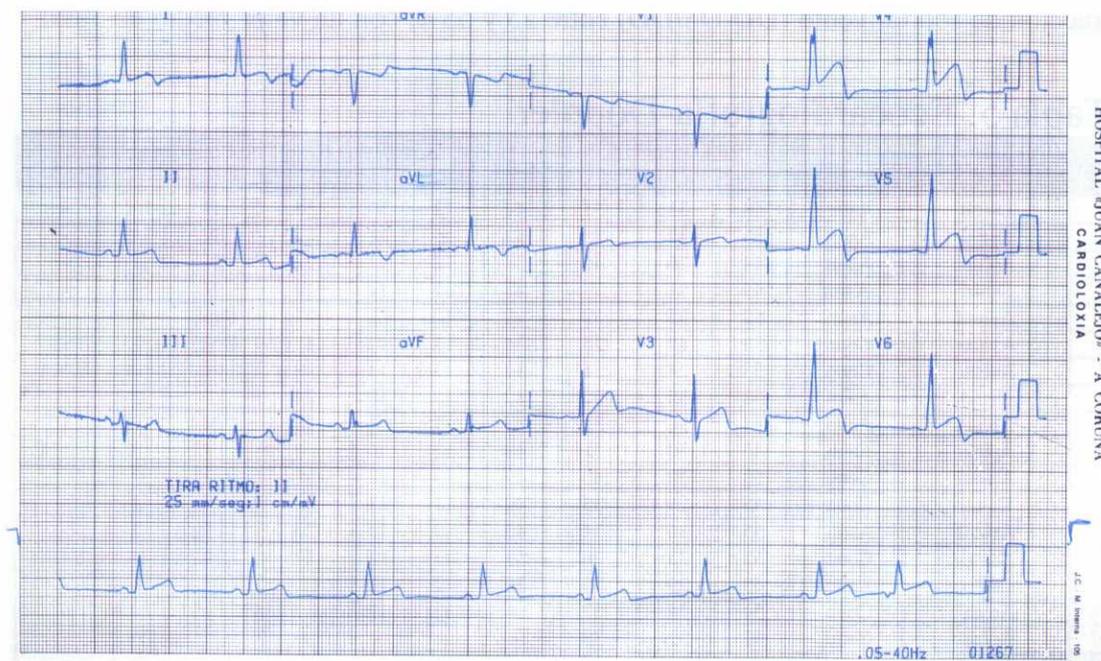


Fig 10. Electrocardiograma de la paciente n° 20 manifestando alteraciones de repolarización con elevación de ST y ondas T negativas que simulan un infarto agudo de miocardio. (Ref. 153)

ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL Y DOPPLER

Los hallazgos del ecocardiograma-Doppler basal se resúmen en la Tabla 5. La calidad del registro era buena, permitiendo una interpretación fiable por tanto, en la mayoría de los pacientes (n=25; 67.6% del total). En 7 casos (18.9%) la calidad era regular, aunque suficiente para poder hacer medidas. Sin embargo, en 5 casos (13.5%) el estudio era de mala calidad, lo que hacía poco fiable la interpretación, siendo uno de ellos (caso n° 35) totalmente ininterpretable.

De los 36 casos en los que el estudio se pudo analizar, la distribución de la hipertrofia ventricular era exclusivamente apical en 25 (69.4%), siendo distal (de predominio apical pero con cierta afectación de porciones basales) en los 11 (30.6%) restantes. En algo más de la mitad de los casos (n=20; 55.6% de los analizados), la distribución de la hipertrofia era asimétrica, siendo concéntrica en los otros 16 casos (44.4%). Entre los 25 pacientes con hipertrofia exclusivamente apical la distribución

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

concéntrica y asimétrica eran igualmente frecuentes (13 casos, 36.1% del total, y 12 casos, 33.3% del total, respectivamente). Sin embargo, en los 11 casos en los que había una distribución más difusa (distal) de la hipertrofia, esta era más frecuentemente asimétrica (8 casos, 22.2% del total) que concéntrica (3 casos; 8.3% del total).

Los diámetros del ventrículo izquierdo se pudieron medir en 35 pacientes. El diámetro diastólico variaba entre 45 y 61 mm (media 50.9±3.6) y el sistólico entre 24 y 42 mm (media 31.5±3.9). Solo 4 casos presentaban dilatación ventricular (diámetro diastólico > 55 mm). Todos los pacientes tenían una función sistólica conservada, con una fracción de acortamiento (DD-DS/DD) entre 25 y 55%, con un valor medio de 38±6.

Tabla 5. Ecocardiografía-Doppler

Nº	Distribución de hipertrofia	Simetría	DDVI	DSVI	FA (%)	AI	Septo	PP	Grosor máximo	Doppler	IM	Otros
1	Distal	Asim.	48	31	35	44	12	10	18	N	1/4	-
2	Distal	Asim.	50	32	36	41	8	11	17	N	1/4	-
3	Apical	Asim.	48	26	46	37	12	11	22	N	0	-
4	Distal	Asim.	49	31	37	45	11	12	18	N	1/4	-
5	Apical	Asim.	52	35	33	49	12	12	27	Restr.	0	-
6	Apical	Conc.	53	40	25	34	11	12	17	Relaj.	0	-
7	Apical	Conc.	53	24	55	51	13	13	20	N	1/4	CAM
8	Distal	Asim.	58	35	40	42	13	10	24	-	0	-
9	Apical	Asim.	53	36	32	33	11	9	18	N	1/4	-
10	Apical	Asim.	46	30	35	48	12	9	-	-	1/4	CAM
11	Apical	Conc.	50	30	40	49	13	13	16	Relaj.	0	-
12	Distal	Conc.	45	29	35	42	11	11	30	Relaj.	0	-
13	Apical	Asim.	55	36	34	43	13	13	25	Relaj.	0	-
14	Distal	Conc.	53	33	38	51	13	13	27	Relaj.	0	-
15	Distal	Asim.	45	29	35	30	12	13	-	N	0	-
16	Apical	Conc.	54	34	37	-	12	12	-	-	-	-
17	Apical	Conc.	52	32	38	-	-	-	-	-	2/4	-
18	Apical	Asim.	52	34	35	41	11	12	18	N	0	-
19	Apical	Asim.	49	24	51	39	13	13	22	Relaj.	0	-
20	Apical	Conc.	51	29	43	42	13	13	24	N	1/4	-
21	Apical	Conc.	54	37	31	40	12	10	17	N	0	-
22	Apical	Conc.	51	32	37	40	11	11	20	N	1/4	-
23	Apical	Asim.	54	28	48	50	13	13	25	Restr.	0	-
24	Apical	Asim.	49	32	35	39	10	10	15	N	0	-
25	Distal	Asim.	53	32	40	39	14	12	-	Relaj.	0	-
26	Apical	Conc.	48	32	33	41	10	9	23	Relaj.	0	-
27	Distal	Asim.	53	30	43	43	-	-	15	N	0	-
28	Distal	Asim.	49	30	39	42	13	10	18	N	0	-
29	Apical	Conc.	49	32	35	46	12	12	18	N	1/4	Escl. Ao
30	Apical	Conc.	55	31	44	49	13	12	20	Relaj.	0	Gr. Par.
31	Apical	Conc.	45	30	33	-	10	10	18	-	-	-
32	Apical	Asim.	46	30	35	40	10	10	16	N	0	-
33	Distal	Conc.	48	29	40	40	13	13	-	Relaj.	1/4	-
34	Apical	Asim.	61	42	31	37	11	11	18	Relaj.	0	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	Apical	Asim.	50	27	46	35	12	12	20	N	0	-
37	Apical	Conc.	-	-	-	-	-	-	-	Relaj.	0	-

AI= Diámetro de aurícula izquierda; Asim.= Hipertrofia asimétrica; CAM= Calcificación del anillo mitral; Conc.= Hipertrofia concéntrica; DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo; Escl. Ao= Esclerosis valvular aórtica; FA= Fracción de acortamiento; Gr. Par.= Gradiente diastólico paradójico; IM= Insuficiencia mitral; N (Doppler)= Patrón de llenado ventricular izquierdo normal; PP= Pared posterior; Relaj. (Doppler)= Patrón de mala relajación en el flujo de llenado ventricular izquierdo; Restr. (Doppler)= Patrón de restricción al llenado ventricular izquierdo.

El grosor de las paredes ventriculares a nivel basal se pudo medir de forma fiable en 33 casos. El grosor septal variaba entre 8 y 14 mm (media 11.8 ± 1.3) y el de pared posterior entre 9 y 13 mm (media 11.4 ± 1.3). El máximo grosor de pared (en porciones distales de ventrículo izquierdo) se pudo medir de forma fiable en 29 casos, con valores que oscilaron entre 15 y 30 mm (media 20.2 ± 4.0).

La aurícula izquierda se pudo medir de forma fiable en 32 de los 37 casos, con unos valores que oscilaron entre 30 y 51 mm (media 41.9 ± 5.3). Un total de 19 pacientes (59% de los 32 analizados) tenían dilatación auricular izquierda (> 40 mm).

En el primer estudio con Doppler se pudo valorar la función diastólica ventricular izquierda en 31 casos, siendo esta normal en 16 (51.6%). Trece pacientes (41.9%) presentaban alteraciones de relajación ventricular y solo 2 (6.5%) mostraban un patrón de restricción al llenado. De los 34 casos en los que se investigó específicamente la posible existencia de regurgitación mitral y el grado de la misma, en 11 (32.4%) se detectó insuficiencia mitral, de grado 1-2/4 como máximo en todos ellos.

Ningún paciente presentaba gradiente subaórtico. Sin embargo, en un paciente (caso nº 30) se detectó un gradiente sistólico y diastólico a nivel medioventricular con características curiosas (43). En este paciente el ecocardiograma mostraba un ventrículo izquierdo no dilatado, con marcada hipertrofia (hasta 20 mm) localizada a nivel medioventricular y apical, con eliminación de la cavidad en sístole; el estudio con Doppler en color demostró la presencia de un flujo sistólico y diastólico anormal entre las porciones apical y media del ventrículo izquierdo que, en el análisis con Doppler pulsado, correspondía a un complejo patrón de flujo intraventricular (Fig. 11): al inicio de la sístole se detectaba un flujo de alta velocidad (3.7 m/s), dirigido de ápex a base, que desaparecía en telesístole volviendo a aparecer (con velocidad de hasta 1.8 m/s), de manera paradójica, en protodiástole; finalmente el flujo se invertía, dirigiéndose hacia el ápex en mitad de la diástole y durante la contracción auricular, así como durante la contracción isovolumétrica.

HOLTER

En 36 de los 37 pacientes se hizo al menos un estudio de monitorización electrocardiográfica ambulatoria (HOLTER) de 24 horas. En 19 de ellos se hicieron 2 ó más estudios. Las arritmias detectadas se resúmen en la Tabla 6. En 9 casos (25% de los estudiados) se detectaron salvas de taquicardia supraventricular paroxística. En 6 pacientes (16.6%) se detectaron rachas de fibrilación auricular paroxística. En 6 casos se detectaron una o más salvas de taquicardia ventricular no sostenida. Otras arritmias detectadas fueron extrasistolia ventricular de grados I-III de Lown (5 casos), extrasistolia auricular (5 casos). Un paciente, deportista activo cuando fue evaluado por primera vez, presentó en el primer estudio bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado tipo Mobitz I en horas nocturnas, que no se confirmó en estudios posteriores una vez abandonada la práctica deportiva.

Tabla 6. Resultados de Holter y Ergometría

Nº	Holter	Ergo Min	Ergo Mets	Ergo %FC max	Ergo TANFC	Ergo TA	Ergo Posit.	Ergo Talio
1	ESV	-	-	-	-	-	-	-
2	TVNS	-	-	-	-	-	-	-
3	TVNS	-	-	-	-	-	-	-
4	FAP	-	-	-	-	-	-	-
5	TVNS	6.5	7	55	11100	Plana	Neg.	-
6	ESV	10	9	98	25500	N	Neg.	-
7	N	-	-	-	-	-	-	-
8	EV	13	15	102	36500	N	Neg.	-
9	EV	7	8	90	26200	N	Neg.	N
10	ESV	-	-	-	-	-	-	-
11	FAP	3	4	71	22000	N	-	F, R
12	TVNS	-	-	-	-	-	-	-
13	ESV	-	-	-	-	-	-	-
14	TPSV	-	-	-	-	-	-	-
15	N	10	12	80	23000	N	Neg.	N
16	TPSV	3	4	56	10900	N	Neg.	N
17	TVNS	-	-	-	-	-	-	-
18	N	9	10	99	33800	N	-	F
19	TPSV	-	-	-	-	-	-	-
20	TVNS	-	-	-	-	-	-	-
21	BAV 2º	16	20	95	26800	N	Neg.	N
22	TPSV	11	13	75	26400	N	-	R
23	FAP	10	12	79	24000	N	Neg.	N
24	TPSV	14	16	75	33400	N	Neg.	N
25	ESV	5	7	75	19200	N	Neg.	N
26	TPSV	2	0	69	15300	N	-	-
27	FAP	-	-	-	-	-	-	-
28	FAP	-	-	-	-	-	-	-
29	TPSV	-	-	-	-	-	-	-
30	EV	7	8	107	19260	N	Neg.	R
31	TPSV	11	13	95	21000	Plana	Neg.	-
32	TPSV	-	-	-	-	-	-	R (Dip.)
33	EV	3	4	102	37400	N	Neg.	N
34	FAP	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-
36	ESV	4	5	77	20600	N	Neg.	-
37	N	-	-	-	-	-	-	-

BAV 2º= Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado; Dip.= Test de Dipiridamol; ERGO- TA= Respuesta de la tensión arterial al ejercicio durante la ergometría; EV= Extrasístoles ventriculares; ESV= Extrasístoles supraventriculares; F (Ergo-Talio)= Defecto fijo de perfusión en la ergometría con Talio; FAP= Fibrilación auricular paroxística; N= Normal; Neg.= Prueba negativa para isquemia; R (Ergo-Talio)= Defecto reversible de perfusión en la ergometría con Talio; TPSV= Taquicardia paroxística supraventricular; TVNS= Taquicardia ventricular no sostenida; %FC máx= Porcentaje de frecuencia cardíaca máxima teórica alcanzado.

ERGOMETRÍA

En 18 pacientes se realizó al menos una ergometría sin tratamiento, cuyo resultado se refleja en la Tabla 6. En todos los casos la prueba fué negativa clínica y electrocardiográficamente para isquemia. La duración del esfuerzo fué muy varia-

ble de unos pacientes a otros, oscilando entre 2 y 16 minutos (media 8.0 ± 4.2), siendo en consumo de oxígeno medio de 9.3 ± 5.1 METS. Sólo 6 pacientes alcanzaron una frecuencia cardíaca igual ó superior al 85% de la máxima teórica para su edad y sexo, siendo la variación del porcentaje alcanzado en el total de pacientes estudiados de entre el 55 y 107% (media 83.3 ± 15.7). El doble producto máximo alcanzado varió entre unas cifras de 10900 y 37440, siendo la media de 24015 ± 7770 .

El comportamiento de la presión arterial con el ejercicio fué normal en la gran mayoría (16; 88.9%) de los casos. Dos pacientes (11.1%) mostraron una respuesta plana. En ninguno de los pacientes estudiados de observó descenso de la presión arterial con el esfuerzo.

En 13 casos se realizó, coincidiendo con la ergometría, un estudio de perfusión miocárdica con Talio. En 8 de ellos (61.5%) el estudio fué negativo. En 3 pacientes se detectaron defectos de perfusión reversibles. Un paciente tenía un defecto fijo y en otro más coexistían defectos fijos y reversibles.

CATETERISMO CARDÍACO

En 16 de los 37 pacientes (43.2%) se realizó un cateterismo cardíaco con coronariografía (Tabla 7). En todos los casos el estudio se realizó por criterios clínicos, con el fin de descartar enfermedad coronaria. La edad en el momento del cateterismo oscilaba entre 26 y 69 años (media 56.8 ± 12.4).

Tabla 7. Resultados del cateterismo cardíaco

Caso Nº	Edad	PTDVI mmHg	IC L/min/m ²	Gradiente mmHg	Coro.	FE (%)	A de P	Otros
5	36	19	3.4	0	N	52	No	-
6	48	6	-	0	N	58	No	-
7	60	-	-	0	N	75	Si	-
8	26	20	-	0	N	80	Si	-
10	68	-	-	0	N	67	No	-
13	56	-	-	0	N	70	Si	FAVC
16	69	10	-	0	N	83	Si	-
20	63	12	2.7	0	N	74	Si	-
25	66	10	2.8	0	90% Cx	73	Si	-
26	63	10	-	0	N	87	Si	-
28	64	-	-	0	N	78	No	-
30	68	20	2.7	85	N	80	Si	-
32	56	15	-	0	N	80	Si	-
35	67	25	-	0	N	78	Si	-
36	53	20	-	0	N	61	No	-
37	45	10	4.0	0	N	73	No	-

A de P= Imagen en "as de picas"; Coro.= Resultado de coronariografía; Cx= Arteria circunfleja; FAVC= Fístula arteriovenosa coronaria; IC= Índice cardíaco; N= Normal; PTDVI= Presión telediastólica ventricular izquierda.

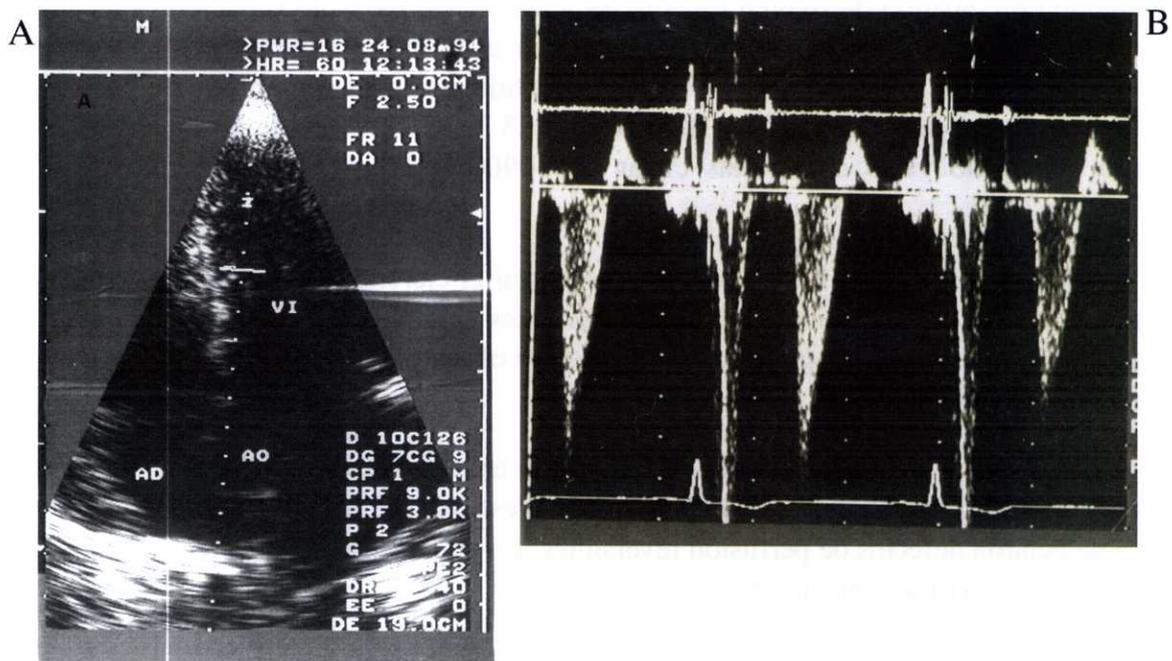


Fig. 11. Estudio con Doppler pulsado de la paciente n° 30, con registro simultáneo de fonocardiograma. Con el volúmen de muestra situado entre las porciones media y apical del ventrículo izquierdo (A), se observa un flujo paradójico (B) (flechas), dirigido de ápex a base, descrito en el texto. Fono=Fonocardiograma; 2R=segundo ruido.

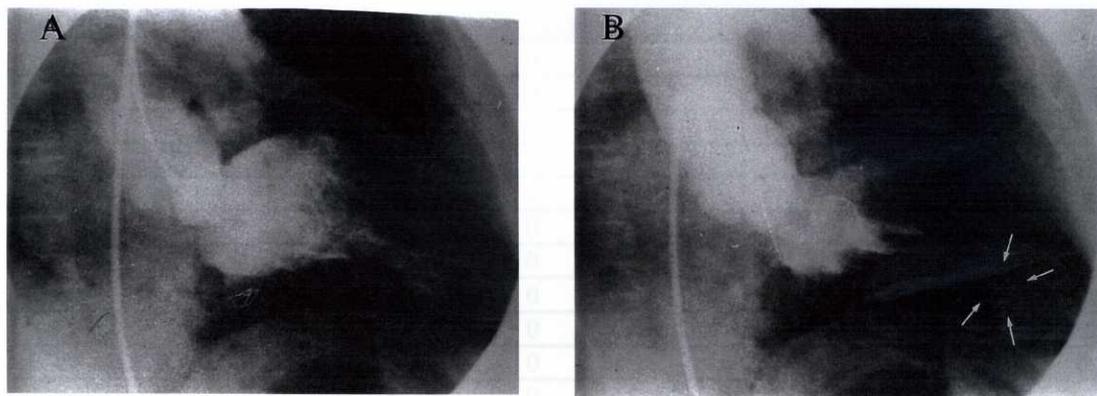


Fig. 12. Ventriculografía izquierda de la misma paciente de la figura 11, en proyección oblicua anterior derecha a 30°. A: En telodiástole se observa hipertrofia distal, así como una pequeña cavidad apical separada del resto del ventrículo por un estrecho túnel muscular. B: en telesístole desaparece el túnel muscular, persistiendo la cavidad apical secuestrada (flechas).

La presión telediastólica ventricular izquierda variaba entre un mínimo de 6 y un máximo de 25 mmHg (media 14.8 ± 5.9), siendo patológica (>12 mmHg) en 6 casos. En 5 casos se midió el gasto cardíaco, siendo normal en todos, con un valor medio obtenido de 5.5 ± 1.1 L/min (mínimo 4.4 y máximo 7.0 L/min). En índice cardíaco variaba entre 2.7 y 4.0 L/min/m² (media de 3.1 ± 0.6).

La fracción de eyección, medida por ventriculografía izquierda en 15 de los 16 pacientes estudiados, estaba conservada en todos, con cifras entre 52 y 87 % (media 73 ± 10).

En la coronariografía, realizada en los 16 pacientes sometidos a cateterismo, sólo 1 paciente (varón de 66 años) presentaba enfermedad coronaria (estenosis del 90 en circunfleja media que fue tratada con angioplastia). Los otros 15 casos (93.8%) no presentaban estenosis coronarias significativas aunque 3 de ellos mostraban otro tipo de alteraciones. Así, 1 paciente, ya descrito por presentar un gradiente intraventricular paradójico (43), tenía un pequeño aneurisma apical unido a la cavidad ventricular por un estrecho túnel muscular medioventricular (Fig. 12); otro paciente presentaba un "milking" en la descendente anterior; finalmente, en otro caso (52), un varón de 56 años con imagen angiográfica típica en "as de picas" y ondas T negativas "gigantes" en el ECG, se detectó una pequeña fistula coronaria que, originándose en la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior, drenaba en el tracto de salida ventricular derecho (Fig. 13).

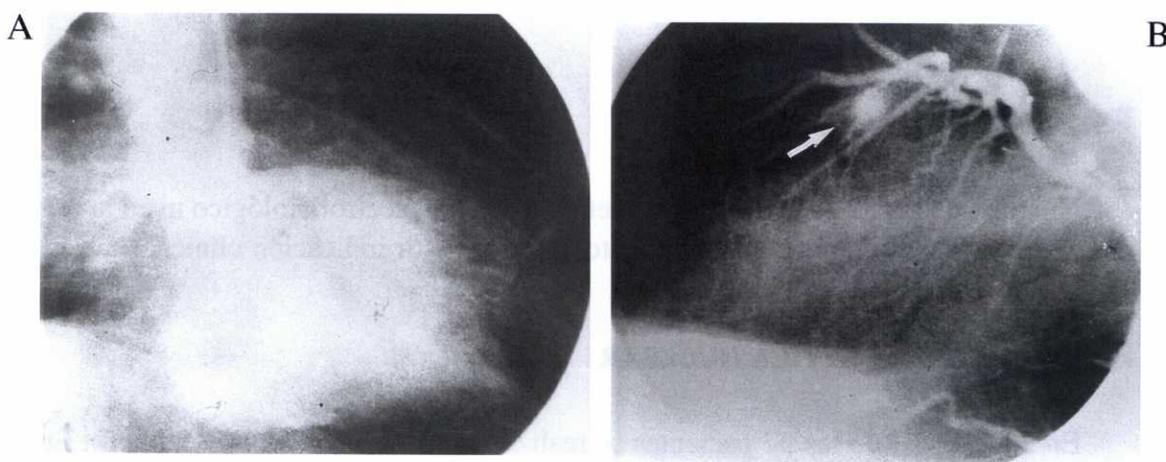


Fig 13. Ventriculografía izquierda (OAD 30°) (A) y coronariografía izquierda (proyección lateral izquierda) (B) correspondientes al paciente n° 13, en las que se observa, además de la imagen angiográfica en "as de picas", una fistula plexiforme (flecha) que conecta la arteria coronaria descendente anterior proximal con el tracto de salida ventricular derecho .

En 10 de los 16 pacientes estudiados (62.5%) se observó la típica imagen en "as de picas" (Fig. 14).

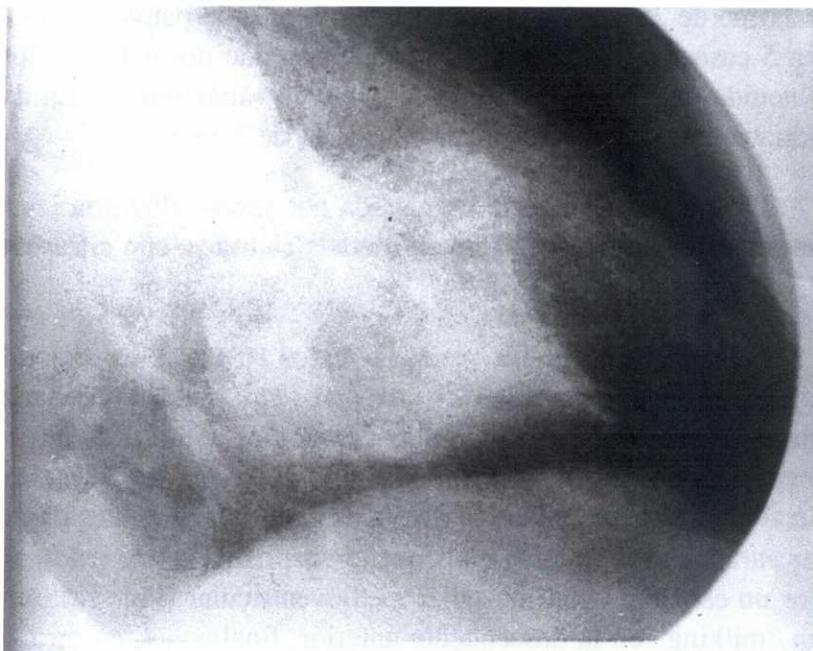


Fig 14. Ventriculografía izquierda del paciente nº 7, en proyección oblicua anterior derecha 30° en diástole, mostrando la típica imagen en "as de picas"

En un paciente, varón de 36 años (caso nº 5), se realizó, coincidiendo con el cateterismo diagnóstico y por presentar un patrón hemodinámico de restricción al llenado, una biopsia endomiocárdica, demostrándose hipertrofia de miocitos con extensa fibrosis intersticial y perimiocítica, sin evidencia de desorganización de las fibras musculares en las muestras analizadas (biopsia revisada por el Prof. M. J. Davies, del St. George's Hospital de Londres).

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Ninguno de los 37 pacientes fue sometido a estudio electrofisiológico ni en la primera evaluación ni durante el seguimiento, por no existir indicación clínica.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

En 20 (54.1%) de los 37 pacientes se realizó un estudio con RMN (Tabla 8). En 18 de los 20 casos estudiados (90%) el diagnóstico por resonancia fue MH Apical, confirmando así el diagnóstico clínico, basado en el ECG, ecocardiograma y/o ventriculografía. En 12 casos (60% de los estudiados) la distribución de la hipertrofia apical era asimétrica; 5 casos (25%) presentaban hipertrofia apical concéntrica (Fig. 15) y 1 paciente (5%) mostraba hipertrofia severa pero estrictamente localizada en el ápex. En 2 pacientes el estudio fue informado como no diagnóstico de MH Apical debido a que, aunque presentaban discreta hipertrofia en las porciones más distales del ventrículo izquierdo, el grosor máximo medido de la pared ventricular era de sólo 14 mm. En 15 de los 20 pacientes estudiados la distribución de la hipertrofia ventri-

Tabla 8. Resonancia Magnética Nuclear

Caso N°	Distribución de hipertrofia	Hipertrofia basal	Grosor máximo (mm)
2	HA Asim.	No	14
3	DLN	No	14
5	HA Asim.	No	28
9	Apex	No	20
12	HA Asim.	Sí	26
13	HA Conc.	Sí	30
14	HA Conc.	Sí	33
15	HA Conc.	No	23
18	HA Asim.	No	18
20	HA Conc.	Sí	43
21	HA Asim.	No	23
22	HA Asim.	No	17
23	HA Asim.	No	18
24	DLN	No	14
25	HA Asim.	Sí	-
28	HA Asim.	No	26
30	HA Conc.	No	-
31	HA Asim.	No	23
32	HA Asim.	No	19
34	HA Asim.	No	28

Apex= Hipertrofia apical localizada; DLN= Dentro de límites normales; HA Asim.= Hipertrofia apical asimétrica; HA Conc.= Hipertrofia apical concéntrica.

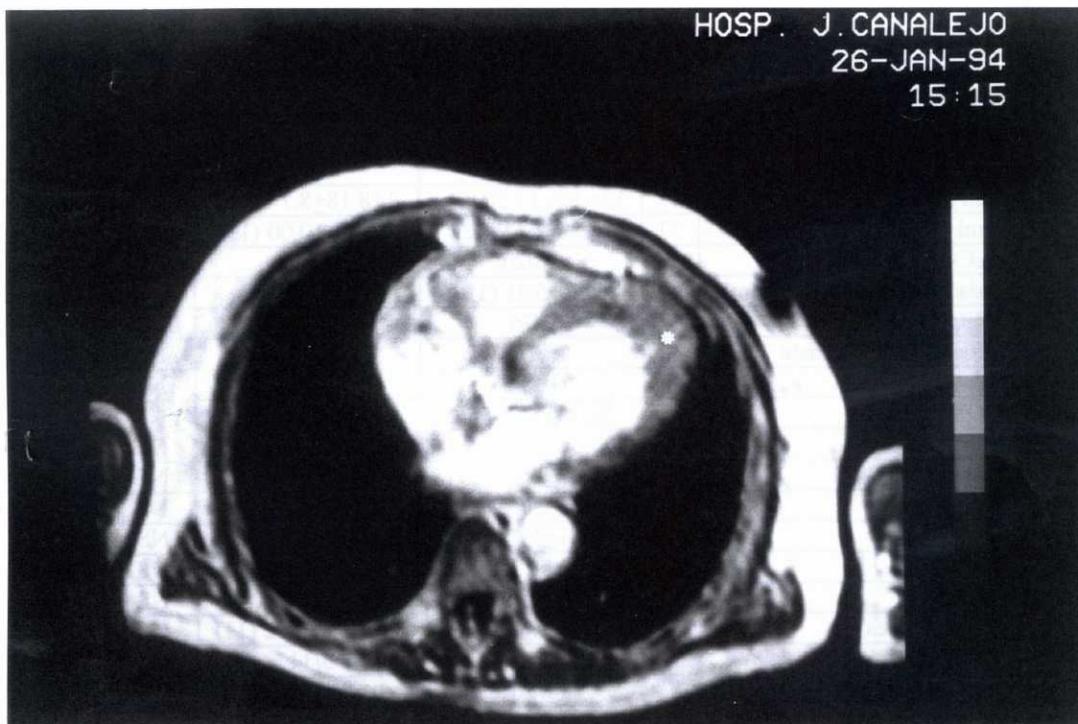


Fig 15. Imagen de resonancia magnética nuclear, en secuencia spin echo, en proyección 4 cámaras en diástole, mostrando marcada hipertrofia concéntrica apical.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

cular era exclusivamente apical; los otros 5 presentaban también cierto grado de hipertrofia a nivel basal. El grosor máximo de la pared ventricular medido en el estudio con RMN varió entre 14 y 43 mm (media 23.2 ± 7.6). Los resultados de la RMN de algunos de estos pacientes han sido previamente publicados (46).

MIOCARDIOPATÍA HIPERTROFICA APICAL DE TIPO JAPONÉS

Once (29.7%) de los pacientes estudiados presentaban características clínicas, ecocardiográficas y angiográficas similares a las de los pacientes descritos en Japón como portadores de MH Apical de tipo Japonés (145) (Fig. 4). En 10 de ellos el criterio para incluirlos en este grupo era la presencia de una imagen angiográfica típica en "as de picas" en la ventriculografía izquierda (84). En el otro paciente (caso nº 21), aunque no se realizó ventriculografía, la presencia de ondas T negativas gigantes asociada a un patrón ecocardiográfico típico con hipertrofia apical concéntrica y localizada, nos permiten incluirlo en este grupo. En nuestra serie, las características clínicas de los pacientes con MH Apical Japonesa eran en general similares a las del resto de pacientes con MH Apical. Sin embargo, los pacientes con MH Apical Japonesa referían con más frecuencia antecedentes de práctica de deporte competitivo y tenían más frecuentemente ondas T negativas "gigantes" en el ECG (Tabla 9).

Tabla 9. MH Apical Japonesa vs MH Apical Occidental

Variable	N	MHAO (n=26)	MHAJ (n=11)	P
Varones	37	16/26	8/11	NS
Edad al diagnóstico (años)	37	49.46±15.15 (26)	56.45±14.46 (11)	NS
Antecedentes de HTA	37	1/26	1/11	NS
Antecedentes de deporte	37	3/26	5/11	0.022
Síntomas	37	17/26	10/11	NS
TAS (mmHg)	37	126.92±12.25 (26)	128.18±8.74 (11)	NS
TAD (mmHg)	37	76.92±6.79 (26)	80.00±10.00 (11)	NS
CVI en ECG	37	16/26	8/11	NS
Profundidad de TN en ECG (mm)	29	6.63±5.41 (19)	8.80±4.49 (10)	NS
TNG en ECG	37	3/26	5/11	0.022
Hipertrofia apical localizada	36	17/26	8/10	NS
Hipertrofia concéntrica	36	10/26	6/10	NS
DDVI en primer ECO	35	50.16±3.50 (25)	52.70±3.53 (10)	NS
DSVI en primer ECO	35	31.36±3.95 (25)	32.00±3.83 (10)	NS
FA (%) en primer ECO	35	37.52±5.77 (25)	39.20±7.02 (10)	NS
Diámetro de AI	32	41.52±5.72 (23)	43.00±4.18 (9)	NS
Septo	33	11.61±1.23 (23)	12.30±1.34 (10)	NS
Pared posterior	33	11.43±1.31 (23)	11.40±1.51 (10)	NS
Grosor máximo	29	19.86±4.16 (21)	21.13±3.40 (8)	NS
Seguimiento (meses)	37	105.85±54.84 (26)	100.73±72.32 (11)	NS
Estabilidad clínica	37	14/26	5/11	NS
Fibrilación Auricular	37	9/26	6/11	NS

Las medidas se expresan como media ± desviación típica.

AI= Aurícula izquierda; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo;

DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo; FA= Fracción de acortamiento; MH= Miocardiopatía hipertrofica;

N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa; ; RMN= Resonancia magnética nuclear;

TAD= Tensión arterial diastólica; TAS= Tensión arterial sistólica; TN= Ondas T negativas; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGUN SEXO Y EDAD

En las Tablas 10 y 11 se muestran las diferentes características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas según el sexo y edad de los pacientes. En general, no existen diferencias significativas entre varones y mujeres, salvo un mayor diámetro auricular izquierdo en estas últimas. En cuanto a la edad, los mayores están más frecuentemente sintomáticos y presentan más frecuentemente cambios evolutivos en el ECG, a pesar de un seguimiento más corto. Por el contrario, no encontramos diferencias de edad en cuanto a la frecuencia de la forma japonesa de la enfermedad y de ondas T negativas "gigantes", ni en el tipo y distribución de la hipertrofia ventricular.

El antecedente de práctica de deporte competitivo es más frecuente entre los jóvenes.

Tabla 10. Características clínicas según el sexo

Variable	N	Varones (n=24)	Mujeres (n=13)	P
Edad al diagnóstico (años)	37	49.75±16.23	54.85±12.67	NS
Diagnóstico por ECG	37	20/24	11/13	NS
Diagnóstico por síntomas	37	14/24	8/13	NS
Diagnóstico previo de CI	37	6/24	6/13	NS
Antecedentes de HTA	37	1/24	1/13	NS
Antecedentes de deporte	37	8/24	0/13	0.019
Síntomas	37	16/24	11/13	NS
Disnea	37	8/24	7/13	NS
Dolor torácico	37	12/24	9/13	NS
TAS (mmHg)	37	127.92±11.03	126.15±11.93	NS
TAD (mmHg)	37	78.75±6.12	76.15±10.44	NS
CVI en ECG	37	16/24	8/24	NS
Ondas T negativas en ECG	37	16/29	13/29	NS
Profundidad de T (mm)	37	5.54±5.32	6.23±5.96	NS
TNG en ECG	37	6/24	2/13	NS
Hipertrofia apical concéntrica	36	9/24	7/12	NS
Hipertrofia apical localizada	36	18/24	7/12	NS
Diámetro de AI	32	40.64±5.49	44.8±3.68	0.038
Imagen en "As de Picas"	16	7/11	3/5	NS
MH Apical Japonesa	37	8/24	3/13	NS
Estables clínicamente	37	14/24	5/13	NS
Fibrilación auricular	37	8/24	7/13	NS

Las medidas se expresan como media ± desviación típica.

CI= Cardiopatía isquémica; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; MH= Miocardiopatía hipertrófica; N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa; TAD= Tensión arterial diastólica; TAS= Tensión arterial sistólica; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

Tabla 11. Características clínicas según grupos de edad

Variable	N	< 40 (n=8)	≥40 (n=29)	P
Varones	37	7/8	17/29	NS
Diagnóstico por ECG	37	7/8	24/29	NS
Diagnóstico por síntomas	37	3/8	19/29	NS
Diagnóstico previo de CI	37	1/8	11/29	NS
Antecedentes de HTA	37	3/8	9/29	NS
Antecedentes de deporte	37	5/8	3/29	0.002
Síntomas	37	3/8	24/29	0.011
NYHA ≥II	37	1/8	16/29	0.032
Disnea	37	1/8	14/29	NS
Dolor torácico	37	2/8	19/29	NS
TAS (mmHg)	37	127+10	127+12	NS
TAD (mmHg)	37	80+5	77+8	NS
CVI en ECG	37	3/8	21/29	NS
Ondas T negativas en ECG	37	5/8	24/29	NS
Profundidad de T (mm)	37	4.88+5.36	6.03+5.58	NS
TNG en ECG	37	2/8	6/29	NS
Cambios evolutivos en ECG	37	1/8	16/29	0.032
Hipertrofia apical concéntrica	36	2/8	14/28	NS
Hipertrofia apical localizada	36	5/8	20/28	NS
DDVI en primer ECO	35	50.63+4.07	50.96+3.59	NS
DSVI en primer ECO	35	32.13+3.56	31.37+4.00	NS
FA (%) en primer ECO	35	36.50+4.66	38.44+6.46	NS
Diámetro de AI en primer ECO	32	40.13+5.49	42.54+5.23	NS
Cambios evolutivos en ECO	28	0/8	2/20	NS
Imagen en "As de Picas"	16	1/2	9/14	NS
MH Apical Japonesa	37	2/8	9/29	NS
Estabilidad clínica	37	7/8	12/29	0.021
Fibrilación auricular	37	1/8	14/29	NS
Seguimiento	37	147.6+63.6	92.4+53.6	0.018

Las medidas se expresan como media ± desviación típica.

AI= Aurícula izquierda; CI= Cardiopatía isquémica; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo; FA= Fracción de acortamiento; MH= Miocardiopatía hipertrófica; N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa; NYHA= Clase funcional de la New York Heart Association; TAD= Tensión arterial diastólica; TAS= Tensión arterial sistólica; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

SEGUIMIENTO

Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron seguidos clínicamente durante un mínimo de 12 meses y un máximo de 282 meses, con un seguimiento medio de 104±60 meses (Tabla 12).

Tabla 12. Seguimiento clínico

N°	Seguimiento	Situación Clínica	FA	Amiodarona
1	170	Compl.	+	+
2	160	Estable	-	+
3	108	Estable	-	-
4	168	Compl.	+	+
5	180	Estable	-	+
6	144	Estable	-	-
7	136	Muerte	+	-
8	282	Estable	-	-
9	95	Estable	-	-
10	162	Compl.	+	+
11	216	Compl.	+	+
12	180	Estable	-	+
13	148	Compl.	+	+
14	123	Compl.	-	+
15	137	Estable	-	-
16	82	Compl.	+	+
17	120	Compl.	+	+
18	60	Muerte (Ca)	-	-
19	12	Muerte (Ca)	-	-
20	92	Compl.	+	+
21	120	Estable	-	-
22	88	Estable	-	-
23	87	Estable	-	+
24	96	Estable	-	-
25	74	Compl.	+	+
26	29	Estable	-	-
27	90	Compl.	+	+
28	60	Compl.	+	+
29	66	Estable	-	-
30	76	Estable	-	-
31	60	Estable	-	-
32	45	Estable	-	-
33	48	Estable	-	-
34	48	Compl.	+	-
35	27	Compl.	+	-
36	14	Estable	-	-
37	60	Compl.	+	+

Compl.= Presencia de alguna complicación durante el seguimiento;
Ca= Cáncer; FA= Fibrilación auricular, + = Sí.

Evolución clínica

Durante este amplio seguimiento, alrededor de la mitad de los pacientes (19 casos, 51.4 % del total) han permanecido estables clínicamente, presentando los 18 restantes (48.6 %) diversos tipos de complicaciones o cambios evolutivos (Tabla 12). En total, fallecieron 3 pacientes y uno más se perdió para el seguimiento. Este último era un varón que, por razones de traslado de residencia lejos de nuestro centro, dejó de venir a las revisiones tras 29 meses de seguimiento, aunque sigue vivo en el

momento de analizar estos resultados, según información obtenida telefónicamente a través de familiares. De los 3 pacientes fallecidos, todos varones, sólo uno lo fué por causas relacionadas directamente con su cardiopatía; se trataba de un paciente (caso nº 7) fallecido a los 66 años, tras un seguimiento de 108 meses, por un accidente cerebrovascular agudo tras haber caído en fibrilación auricular. Los otros 2 pacientes fallecidos durante el seguimiento lo fueron por cáncer, adenocarcinoma gástrico en un caso y adenocarcinoma metastásico en el otro, a los 58 y 66 años, tras 45 y 12 meses de seguimiento respectivamente. Por tanto, si excluimos estos 2 pacientes fallecidos por causas estracardíacas, sólo 16 de los 37 pacientes (43%) presentaron complicaciones relacionadas con su cardiopatía durante el seguimiento.

En general, la variación de la clase funcional (NYHA) durante el seguimiento fué escasa, pasando de una media de 1.46 ± 0.51 en la primera evaluación a 1.57 ± 0.60 en la última ($p=NS$). De hecho, sólo 4 pacientes empeoraron en cuanto a su clase funcional de la NYHA, pasando 2 de ellos de clase I a II y los otros 2 de clase II a III.

La complicación cardiológica más frecuente fué sin duda la aparición de fibrilación auricular. Durante el seguimiento, un total de 15 pacientes (40.5 %) presentaron fibrilación auricular, bien paroxística o crónica. Estos 15 pacientes (8 varones y 7 mujeres) tenían edades entre 43 y 73 años (media 64.1 ± 8.5 ; mediana 67) al aparecer la arritmia. Ocho de estos pacientes presentaron fibrilación auricular paroxística, que se controló con tratamiento médico. En los otros 7 la arritmia se hizo crónica a pesar de haber recibido tratamiento antiarrítmico y/o haber sido sometidos inicialmente a cardioversión eléctrica. En la Tabla 13 se comparan diferentes características de los pacientes con y sin fibrilación auricular. Los pacientes que presentaron fibrilación auricular tenían una edad mayor, estaban más sintomáticos, tenían menor profundidad de T en el ECG y mayor grado de hipertrofia basal en el estudio con RMN.

En 5 de los 15 pacientes que presentaron fibrilación auricular, la aparición de la arritmia se acompañó de insuficiencia cardíaca, aunque esta fué transitoria y se controló con el tratamiento en todos ellos. Una paciente de 65 años presentó además un síncope al caer en fibrilación auricular. En los restantes 10 pacientes la aparición de esta arritmia no se acompañó de síntomas significativos.

Durante el seguimiento, 3 pacientes presentaron episodios embólicos en relación con la presencia de fibrilación auricular. Una mujer presentó una embolia renal al caer en fibrilación auricular a los 69 años. Otra paciente, con fibrilación auricular crónica desde los 67 años, presentó un ACV a los 75 años de edad; esta paciente no estaba anticoagulada al presentar la embolia debido a un episodio previo de sangrado severo en relación con dicho tratamiento. Otro paciente presentó un primer episodio de ACV a los 64 años al caer en fibrilación auricular y otro, mortal, a los 66, tras haberse suspendido por indicación de otro clínico el tratamiento anticoagulante oral que recibía desde el primer episodio embólico. Finalmente, un paciente con fibrilación auricular paroxística presentó, a partir de los 70 años de edad, varios episodios de accidente isquémico cerebral transitorio (AITs), aunque no se pudo demostrar una relación directa entre estos y la arritmia.

Tabla 13. Características de los pacientes con Fibrilación Auricular

Variable	N	Fibrilación Auricular (n=15)	No Fibrilación Auricular (n=22)	P
Varones	37	8/15	16/22	NS
Edad al diagnóstico	37	59.07±10.51	46.41±15.78	0.006
Diagnóstico por ECG	37	13/15	18/22	NS
Diagnóstico por síntomas	37	12/15	10/22	0.036
Antecedentes de HTA	37	2/15	0/22	NS
Antecedentes de deporte	37	2/15	6/22	NS
Síntomas	37	14/15	13/22	0.021
TAS (mmHg)	37	126±12	128±11	NS
TAD (mmHg)	37	79±9	77±7	NS
CVI en ECG	37	9/15	15/22	NS
Ondas T negativas en ECG	37	12/15	17/22	NS
Profundidad de T	37	4.92±4.23	9.12±5.11	0.027
TNG en ECG	37	2/15	6/22	NS
Hipertrofia apical concéntrica	36	6/14	10/22	NS
Hipertrofia apical localizada	36	9/14	16/22	NS
Grosor máx. en primer ECO	29	19.11±3.37	20.70±4.17	NS
DDVI en primer ECO	35	51.85±3.78	50.32±3.52	NS
DSVI en primer ECO	35	31.62±4.17	31.50±3.78	NS
FA (%) en primer ECO	35	39.00±5.92	37.41±6.25	NS
Diámetro de AI en primer ECO	32	43.91±4.18	40.90±5.63	NS
Hipertrofia basal en RMN	20	3/5	2/15	0.037

Las medidas se expresan como media ± desviación típica.

AI= Aurícula izquierda; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo; FA= Fracción de acortamiento; MH= Miocardiopatía hipertrofica; N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa; RMN= Resonancia magnética nuclear; TAD= Tensión arterial diastólica; TAS= Tensión arterial sistólica; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

En un paciente (caso nº 23) la primera manifestación clínica de la enfermedad fue la aparición, a los 41 años, de un flutter auricular con conducción A-V 1:1, permaneciendo desde entonces asintomático y sin arritmias en tratamiento con amiodarona.

Cuatro pacientes presentaron a lo largo del seguimiento múltiples episodios de dolor torácico que, aunque casi siempre era de características atípicas, motivó su hospitalización urgente en una o más ocasiones.

En una paciente se implantó, a la edad de 57 años, un marcapasos definitivo endocavitario DDD por presentar una enfermedad del seno del tipo bradicardia-taquicardia.

Dos pacientes (12 % de los 17 tratados) presentaron hiperfunción tiroidea en relación con el tratamiento con amiodarona.

En general, las características clínicas de los pacientes estables y no estables durante el seguimiento son muy similares, aunque los que no permanecieron estables eran mayores, estaban más sintomáticos en el momento del diagnóstico y tenían frecuentemente cierto grado de hipertrofia basal en el estudio con RMN (Tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes y estabilidad clínica

Variable	N	Estables (n=19)	No estables (n=18)	P
Varones	37	14/19	10/18	NS
Edad al diagnóstico	37	44.79±16.25	58.67±9.91	0.004
Diagnóstico por ECG	37	15/19	16/18	NS
Diagnóstico por síntomas	37	8/19	14/18	0.027
Antecedentes de HTA	37	0/19	2/18	NS
Antecedentes de deporte	37	6/19	2/18	NS
Síntomas	37	11/19	16/18	0.034
CVI en ECG	37	12/19	12/18	NS
Ondas T negativas en ECG	37	14/19	15/18	NS
Profundidad de T	37	6.37±5.39	5.17±5.66	NS
TNG en ECG	37	5/19	3/18	NS
Hipertrofia apical concéntrica	36	9/19	7/17	NS
Hipertrofia apical localizada	36	14/19	11/17	NS
Grosor máximo en primer ECO	29	20.41±4.18	19.92±3.75	NS
DDVI en primer ECO	35	50.16±3.72	51.75±3.47	NS
DSVI en primer ECO	35	31.68±3.61	31.38±4.27	NS
FA (%) en primer ECO	35	36.79±5.88	39.44±6.21	NS
Diámetro de AI en primer ECO	32	40.44±5.55	43.86±4.45	NS
Hipertrofia basal en RMN	20	1/13	4/7	0.015
Imagen en "as de picas"	16	4/7	6/9	NS
MH Apical Japonesa	37	5/19	6/12	NS

Las medidas se expresan como media ± desviación típica.

AI= Aurícula izquierda; CVI= Crecimiento ventricular izquierdo; FA= Fracción de acortamiento;

DDVI= Diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI= Diámetro sistólico ventricular izquierdo;

MH= Miocardiopatía hipertrofica; N= Número de pacientes estudiados; NS= Diferencia no significativa;

RMN= Resonancia magnética nuclear; TNG= Ondas T negativas "gigantes".

Evolución electrocardiográfica

Durante el período de seguimiento la mitad de los pacientes (19 casos, 51.3 % del total) no mostraron ningún tipo de cambio en el ECG. De los 18 restantes, en 5 la única variación fue la aparición de fibrilación auricular, sin cambios en el QRS ni en la repolarización ventricular. En los restantes 13 pacientes (35 %) se observaron cambios electrocardiográficos de diverso tipo.

Una paciente, de 54 años al inicio del seguimiento y sin criterios de CVI en el ECG basal, presentó un progresivo aumento de voltaje del QRS desarrollando crecimiento ventricular izquierdo (CVI) severo a lo largo de más de 10 años de seguimiento. Asimismo, en otra paciente, de 60 años al ser diagnosticada, se observó también un progresivo aumento de voltaje del QRS durante el seguimiento, aunque en este caso se partía ya de un ECG inicial con CVI. Por el contrario, en otro paciente, de 56 años, con datos de CVI severo en el ECG basal, se observó una progresiva disminución del voltaje de QRS con desaparición de los signos de CVI tras un seguimiento de 12 años.

De los 28 pacientes que presentaban ondas T negativas en la primera evaluación electrocardiográfica, estas permanecieron estables durante el seguimiento en cuanto a

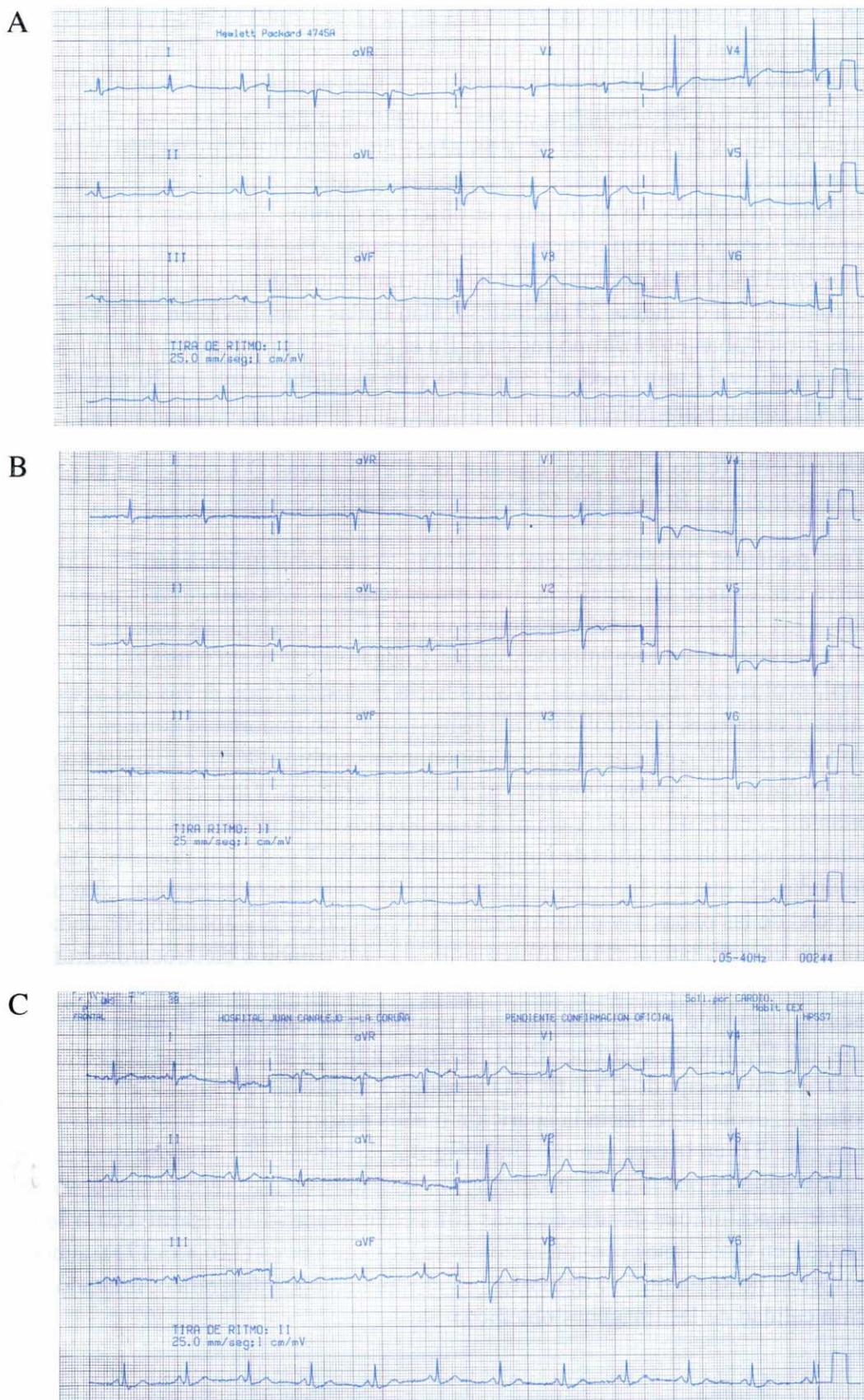


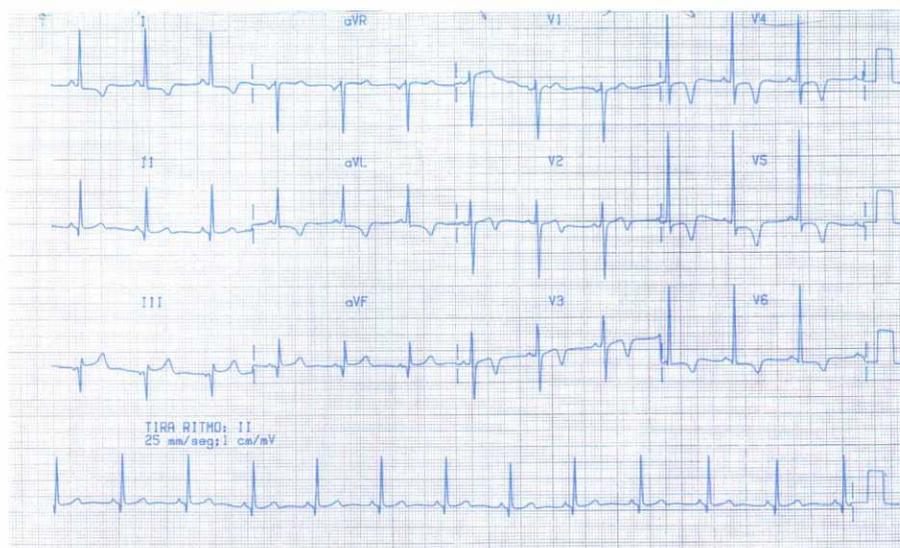
Fig 16. Diferentes trazados electrocardiográficos correspondientes al paciente nº 16, en los que se observa la aparición de ondas T negativas de forma transitoria (trazado B). La aparición de estas alteraciones no se acompañó de manifestaciones clínicas y la coronariografía fué normal.

su profundidad y distribución en 17. En los otros 11 se observaron cambios diversos que incluyeron una disminución progresiva de la profundidad de la onda T en 8 casos y un aumento progresivo de la misma en otros 3. Dos pacientes (un varón de 60 años y una mujer de 67) desarrollaron ondas T negativas gigantes de forma progresiva, mientras que otros 2 (varones de 56 y 64 años) presentaron una evolución contraria, con desaparición de las ondas T negativas gigantes durante el seguimiento. Finalmente, en un paciente de 69 años se observaron ondas T negativas en cara anterolateral de forma transitoria durante días ó semanas (Fig 16); en este paciente los cambios en el ECG eran asintomáticos y en la coronariografía no se detectaron lesiones coronarias. En conjunto, 29 pacientes tenían ondas T negativas en el ECG inicial y 28 las presentaban en el último registro. En el primero la profundidad de la onda T variaba entre 1 y 21 mm (media 7.38 ± 5.14) y en el último entre 1 y 20 mm (media 6.86 ± 5.47) (diferencias NS).

Un paciente (caso nº 9), con criterios de CVI y ondas Q laterales en el primer ECG, desarrolló un BCRI a los 42 años, no asociado a cambios clínicos.

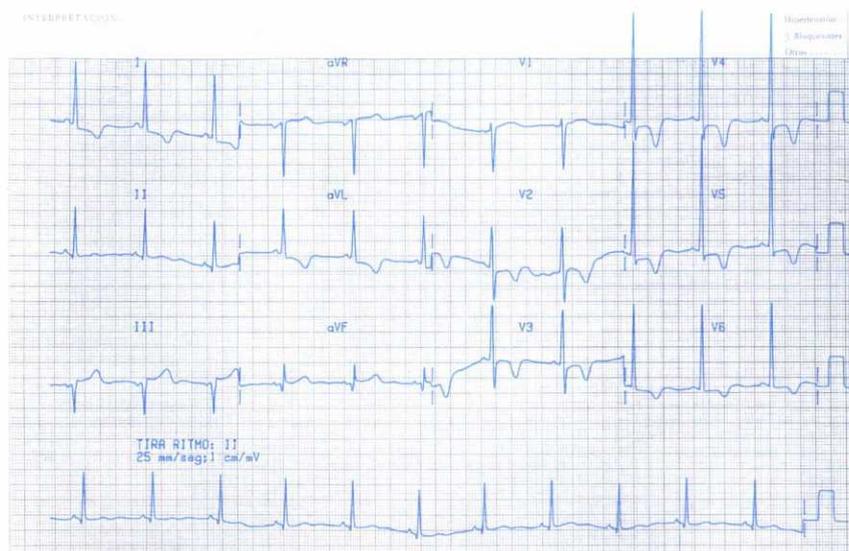
Tres pacientes presentaron una evolución electrocardiográfica particularmente llamativa que merece ser detallada. Una mujer (caso nº 12), que en la primera evaluación a los 50 años de edad presentaba un ECG con criterios de voltaje de CVI, ondas Q patológicas en cara inferior y ondas T negativas de hasta 6 mm en cara anterolateral, evolucionó a lo largo de 15 años hacia la desaparición de las ondas Q y de las ondas T negativas, desarrollando al mismo tiempo un importante aumento de voltaje de QRS (Fig. 17); en este caso, los importantes cambios electrocardiográficos no se acompañaron de cambios clínicos ni ecocardiográficos. Otro caso con cambios importantes es el de un varón (caso nº 13) de 56 años en la primera evaluación, cuyo ECG inicial mostraba criterios de voltaje de CVI, ondas T negativas gigantes y ausencia de ondas Q, que evolucionó, a lo largo de 12 años, hacia la desaparición de la negatividad de las ondas T y disminución del voltaje de QRS y aparición de ondas Q patológicas en cara lateral (Fig. 18); en este caso los cambios electrocardiográficos fueron paralelos al desarrollo de una progresiva disminución de la función sistólica ventricular izquierda y de síntomas de insuficiencia cardíaca. Finalmente, otro paciente (nº 17), que en el primer ECG realizado a los 67 años mostraba ritmo sinusal, criterios de voltaje de CVI, BCRD y ondas T negativas de hasta 4 mm en cara anterolateral, evolucionó hacia la aparición 6 años después de una discreta elevación del segmento ST en la cara anterolateral (Fig. 19), sin datos clínicos de infarto agudo y sin otros cambios que la caída en fibrilación auricular; en este caso se sospechó clínicamente la posibilidad de una necrosis con pequeño aneurisma apical, como se ha demostrado en otros casos con alteraciones de ECG similares (120,153,171), aunque esta sospecha no se ha podido demostrar en el estudio ecocardiográfico, limitado por la escasa calidad de las imágenes obtenidas.

A



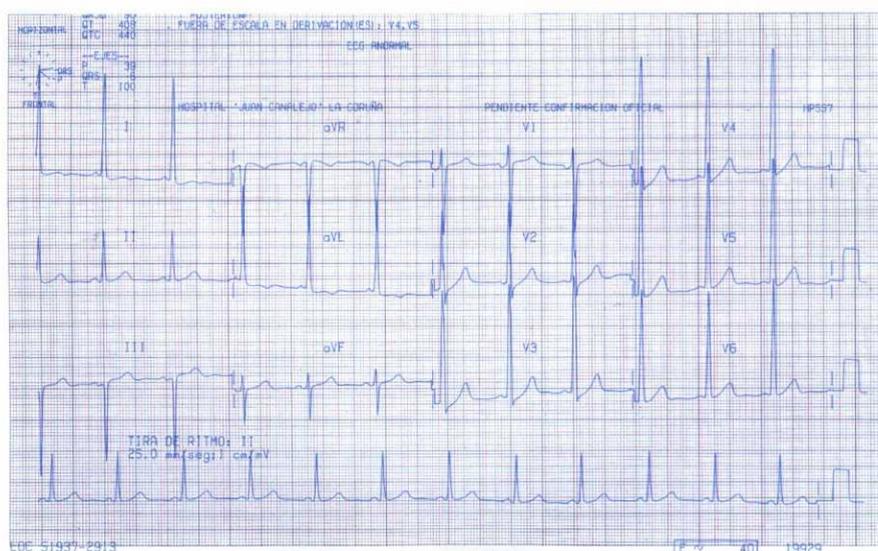
Edad 50

B



Edad 54

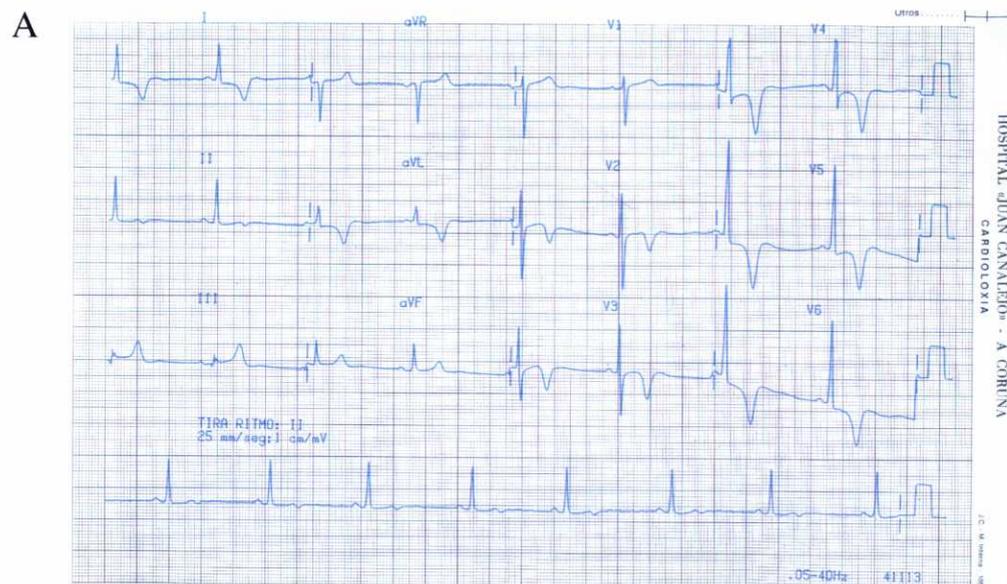
C



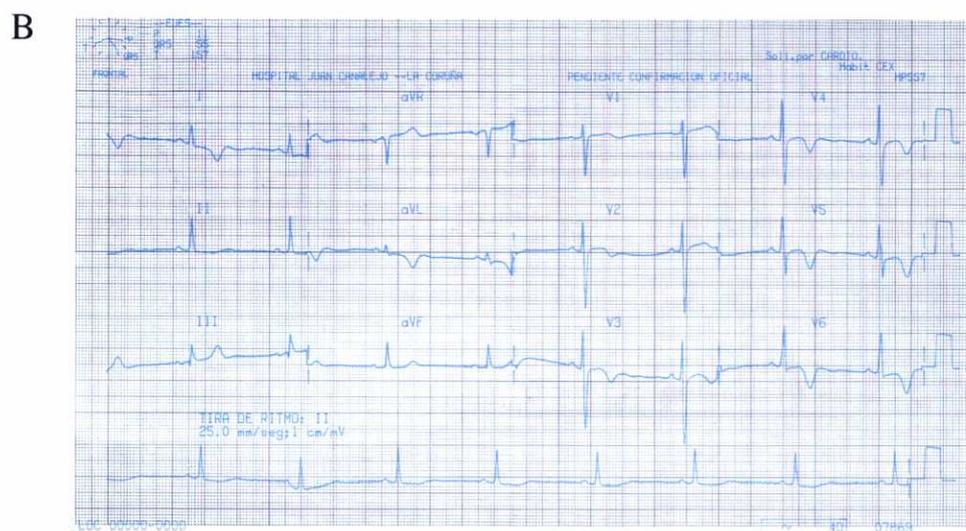
Edad 65

Fig 17. Cambios electrocardiográficos evolutivos observados durante el seguimiento en la paciente nº 12. Comentarios en el texto

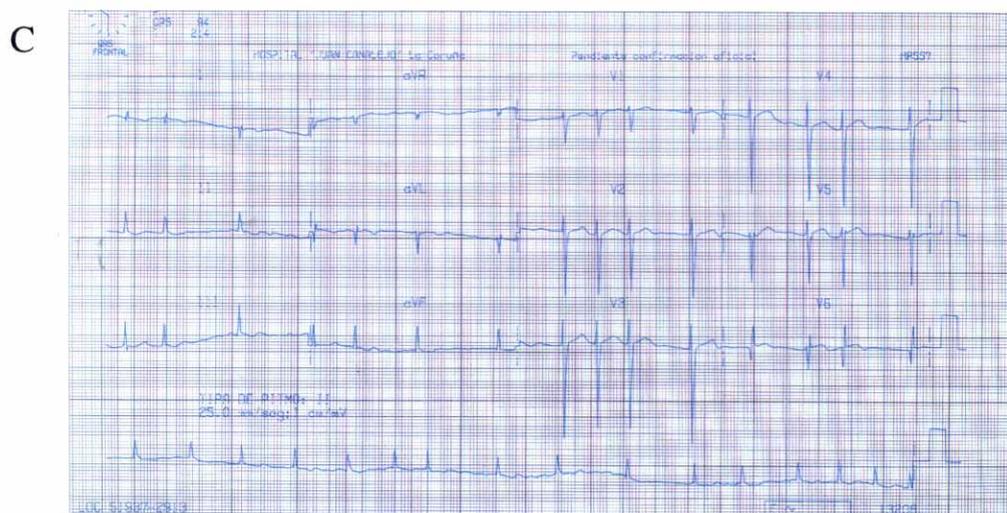
MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL



Edad 56

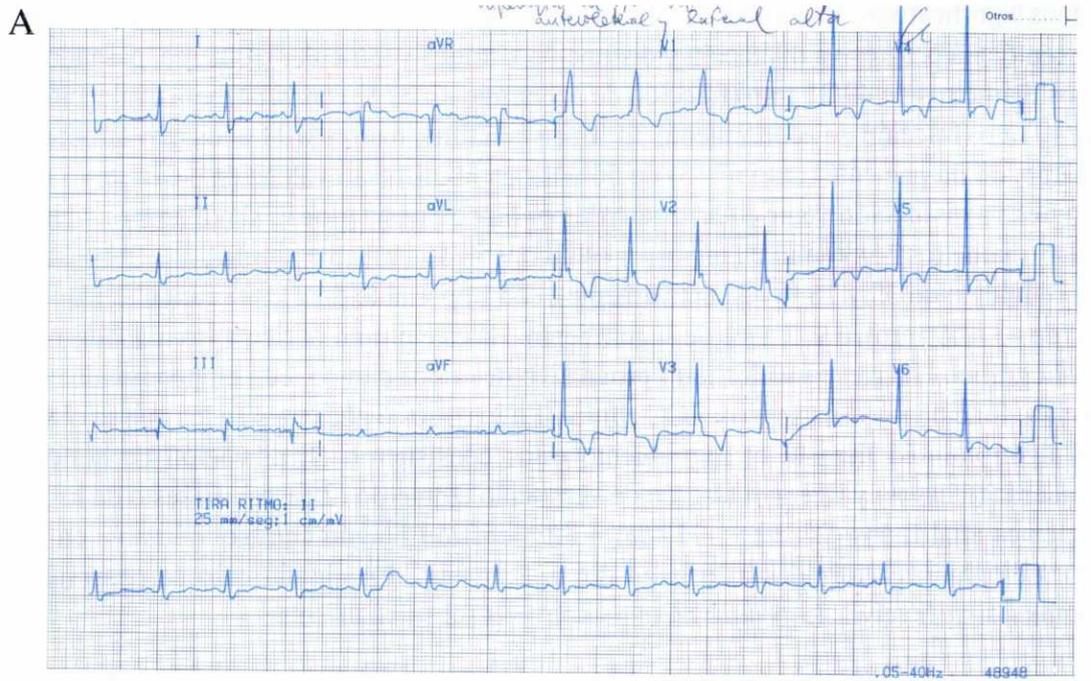


Edad 62

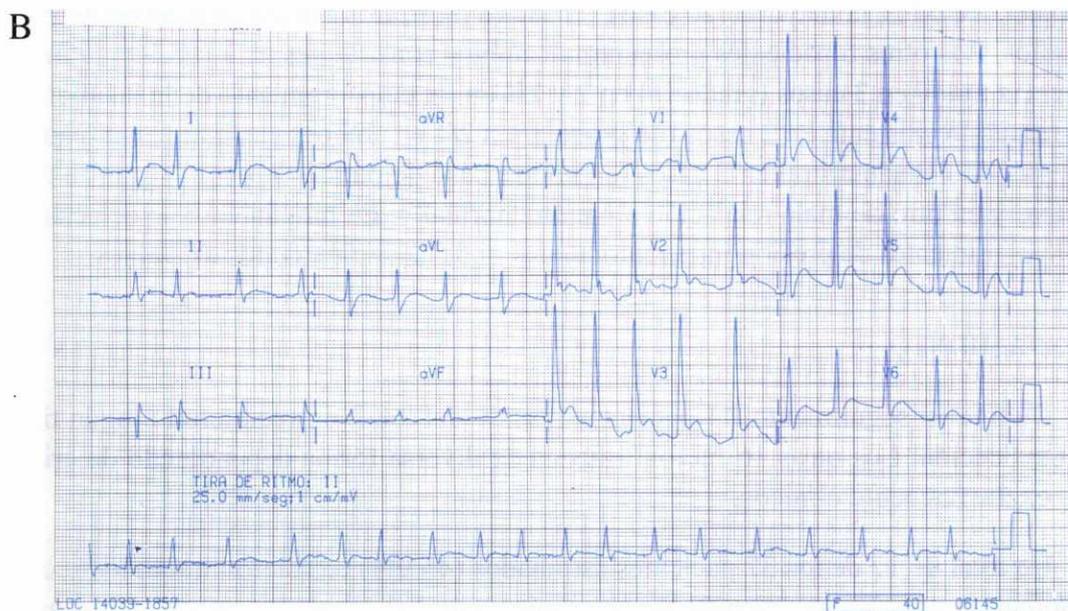


Edad 68

Fig 18. Cambios electrocardiográficos evolutivos observados durante el seguimiento en el paciente nº 13. Comentarios en el texto



Edad 67



Edad 73

Fig 19. Cambios electrocardiográficos evolutivos observados durante el seguimiento en el paciente n° 17. Comentarios en el texto.

Evolución ecocardiográfica

En 28 (76%) de los 37 pacientes incluidos en el estudio se realizó al menos un ecocardiograma-Doppler de control entre 12 y 219 meses (media 69 ± 45 ; mediana 58) después del estudio inicial.

En el estudio con ecocardiografía bidimensional un total de 8 de los 28 pacientes presentaron algún cambio evolutivo, aunque sólo 2 de ellos mostraron cambios que conside-

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

ramos significativos: una paciente (caso nº 4), de 62 años en el momento del diagnóstico, presentó una progresiva dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda, pasando de unos diámetros de 49/31 mm (fracción de acortamiento 37 %) en la primera evaluación a 60/40 mm (fracción de acortamiento 33 %) en la última, realizada 11 años más tarde; asimismo, en un paciente (caso nº 13) de 56 años en la primera evaluación, se observó una progresiva disfunción ventricular izquierda por hipoquinesia global, sin dilatación ventricular (diámetros 55/36 mm en el primer estudio y 55/46 mm en el último, con fracción de acortamiento de 35 y 16 % respectivamente), con importante dilatación auricular izquierda (de 43 a 59 mm), tras 7 años de seguimiento. En este último paciente los cambios ecocardiográficos fueron paralelos a un progresivo deterioro clínico, con empeoramiento de la clase funcional y desarrollo de ICC clínica. En los otros 6 pacientes en los que se observó algún cambio durante el seguimiento estos consistieron en dilatación de aurícula izquierda (4 casos) y ligera dilatación de ventrículo izquierdo (2 casos). El resto de los 28 pacientes analizados (20 casos, 71.4%) no presentaron ningún cambio valorable en los ecocardiogramas realizados a lo largo del seguimiento. En ningún caso se observaron cambios significativos (> 5 mm) en el grosor de la pared ventricular.

En 26 de los 37 pacientes se realizaron al menos 2 estudios de ecocardiografía Doppler. De ellos, la mayoría (20 casos, 77 %) no mostraron ningún cambio entre los 2 estudios. Los otros 6 pacientes presentaron cambios consistentes en aparición de insuficiencia mitral en 3 casos (grado 1/4 en 2 y 2/4 en 1), empeoramiento de la insuficiencia mitral preexistente en 2 casos (de grado 1/4 a 2/4 en ambos) y cambio en el patrón Doppler de llenado mitral en 2 casos (en uno se pasó de patrón "normal" a patrón restrictivo y en otro de mala relajación a patrón "normal"). En ningún caso se detectaron nuevos gradientes de presión intraventriculares ni desaparición de los existentes.

TRATAMIENTO

Durante el seguimiento, 11 pacientes (29.7% del total) no recibieron ningún tipo de medicación. Los otros 16 fueron tratados de diversa forma dependiendo de criterios exclusivamente clínicos.

Un total de 17 de los 37 pacientes estudiados (45.9%) recibieron tratamiento con amiodarona por vía oral, bien de forma crónica o durante períodos más o menos prolongados (Tabla 12). Las razones que motivaron este tratamiento más frecuentemente fueron la presencia de fibrilación auricular (11 pacientes, 64.7% de los tratados) y la presencia de TVNS (3 casos, 17.6% de los tratados). En los otros 3 casos el tratamiento con amiodarona fué indicado, en un caso por antecedentes de flutter auricular con conducción 1:1, y en los otros 2 por TPSV. Una de estas últimas es una paciente (caso nº 14) con un síndrome taquicardia-bradicardia, portadora además de marcapasos; la otra (caso nº 2) es una mujer de 40 años, con MH Apical familiar, que, además de la TPSV, presentaba dilatación auricular izquierda y antecedentes de caída en fibrilación auricular en 2 familiares con la misma enfermedad (casos 1 y 4).

Otros tratamientos empleados de forma crónica fueron: anticoagulantes orales (10 casos), diuréticos (8 casos), diltiazem (8 casos), verapamilo (2 casos), otros cal-

cioantagonistas (2 casos), beta-bloqueantes (2 casos), digital (5 casos) y propafenona e IECAs en un caso cada una.

ESTUDIO FAMILIAR

Para investigar la posibilidad de transmisión genética de la enfermedad y, en su caso, las características de esta, se estudiaron, clínicamente y con ECG y ecocardiografía bidimensional, un número variable de familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) de 20 pacientes. El número total de familiares estudiados, excluyendo los casos índice, fue de 93, de los cuales 53 eran mujeres y 40 varones. Sus edades oscilaron entre 9 y 78 años (mediana 37). Once de ellos eran menores de 15 años. El número de familiares estudiados en cada una de las 19 familias varió entre 1 y 22 (mediana 3).

En 8 de las 20 familias (40%) se detectaron otros casos de MH además del caso índice. El número total de casos identificados fue de 19, variando el número de ellos detectados por familia entre 1 y 7 (mediana 2). Aunque en 3 casos se detectaron en una misma familia diferentes patrones de hipertrofia ventricular, más frecuentemente (5 casos) el patrón de hipertrofia detectado era más homogéneo, con una distribución apical en todos los miembros afectados.

En 3 de las familias el patrón de hipertrofia ventricular era diferente en unos miembros y otros. Así, en la familia del caso nº 14, una hija de la paciente tenía una forma clásica de MH, con hipertrofia septal asimétrica marcada; asimismo, un hijo de

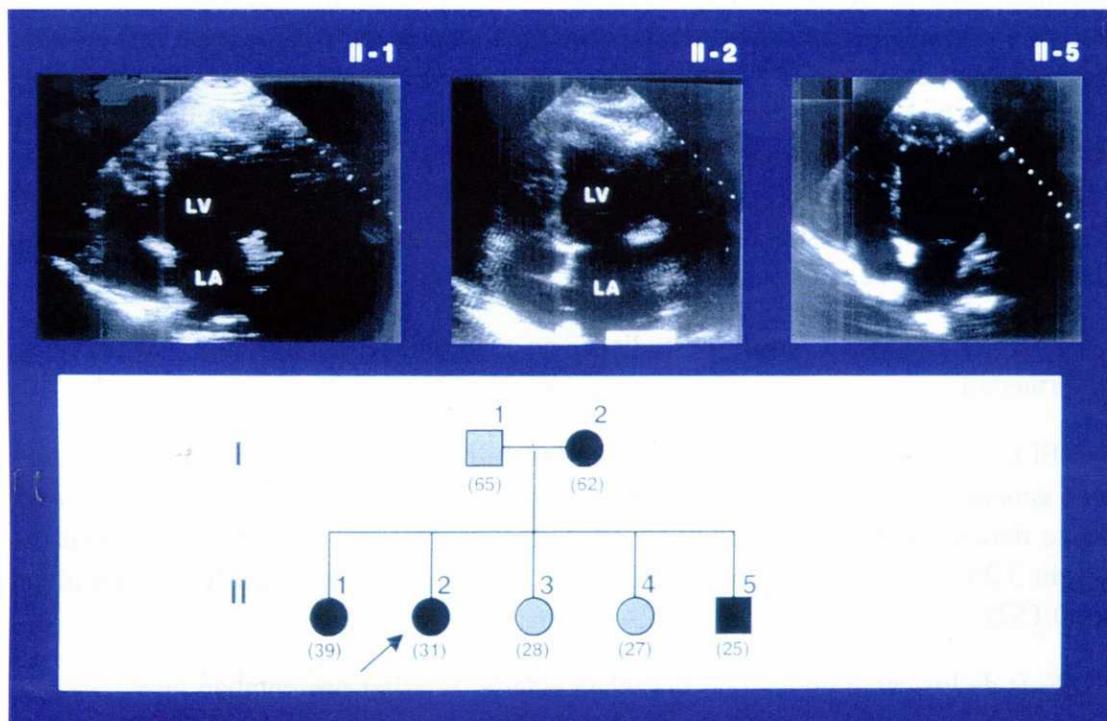


Fig 20. Arbol familiar de la paciente nº 1, (flecha) incluyendo los casos 2, 3 y 4. Los ecocardiogramas muestran una similar distribución apical de la hipertrofia en los diferentes miembros afectados. Cuadrado=Varón; Círculo=Mujer; Símbolo sólido= Miocardiopatía hipertrófica apical; Símbolo rayado=Normal; Símbolo en Blanco=No estudiado; Cruz=Fallecido (causa extracardíaca). Las cifras indican la edad al ser estudiados o al fallecer

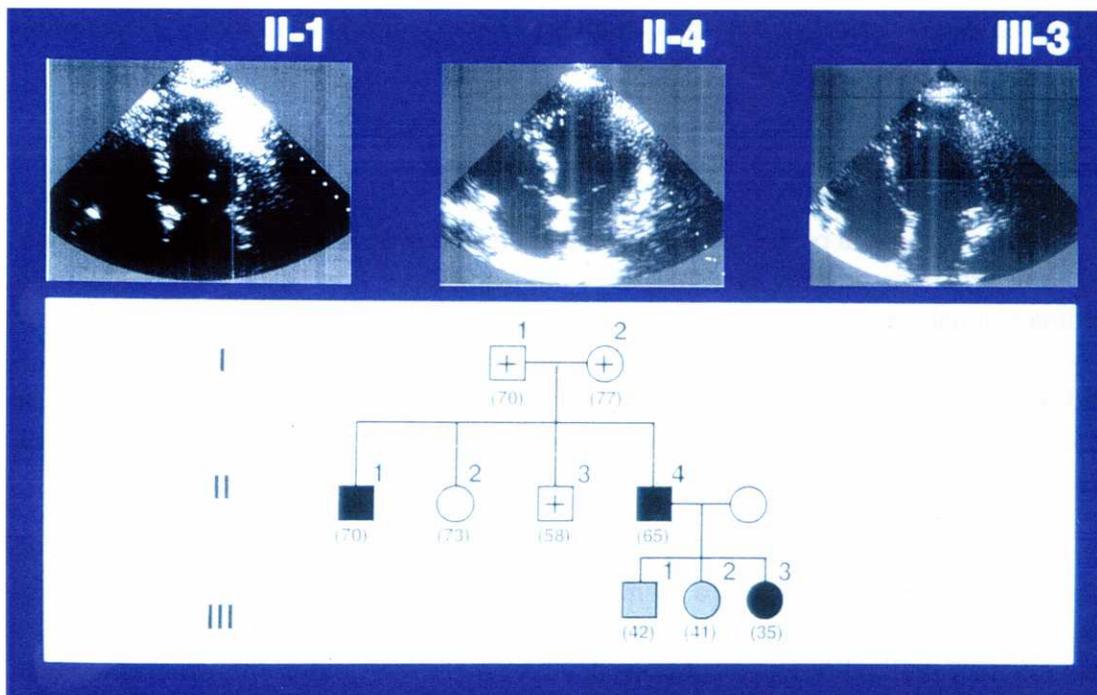


Fig 21. Arbol familiar y ecocardiogramas de algunos miembros de la familia del paciente n° 19, observándose también una distribución apical uniforme de la hipertrofia en todos los miembros afectados. Símbolos como en la figura anterior

la paciente n° 32 presentaba una hipertrofia septal asimétrica severa, aunque con predominio distal de la hipertrofia; finalmente, en la del caso n° 9, aunque el padre del paciente presentaba hipertrofia septal asimétrica, uno de sus 3 hijos tenía MH Apical. Sin embargo, en las otras 5 familias en las que se demostró una incidencia familiar, el patrón de herencia era diferente y caracterizado por un fenotipo más uniforme, con hipertrofia apical en todos los miembros afectados (Fig. 20-21). En las 5 familias con esta forma de MH Apical familiar, el número de casos identificados varió entre 1 y 7 (mediana 2). En 2 de estas familias la MH Apical se detectó en miembros muy jóvenes (una niña de 12 años y un niño de 9).

En las restantes 12 familias estudiadas no se identificó transmisión genética de la enfermedad.

El número de personas estudiados en las familias en las que se detectó transmisión genética varió entre 1 y 22 (mediana 6; media 7.57 ± 6.9), mientras que en las que no se detectó incidencia familiar se estudiaron entre 1 y 6 miembros (mediana 3; media 3.25 ± 2.0). Esta diferencia no es, no obstante, estadísticamente significativa ($p=0.152$).

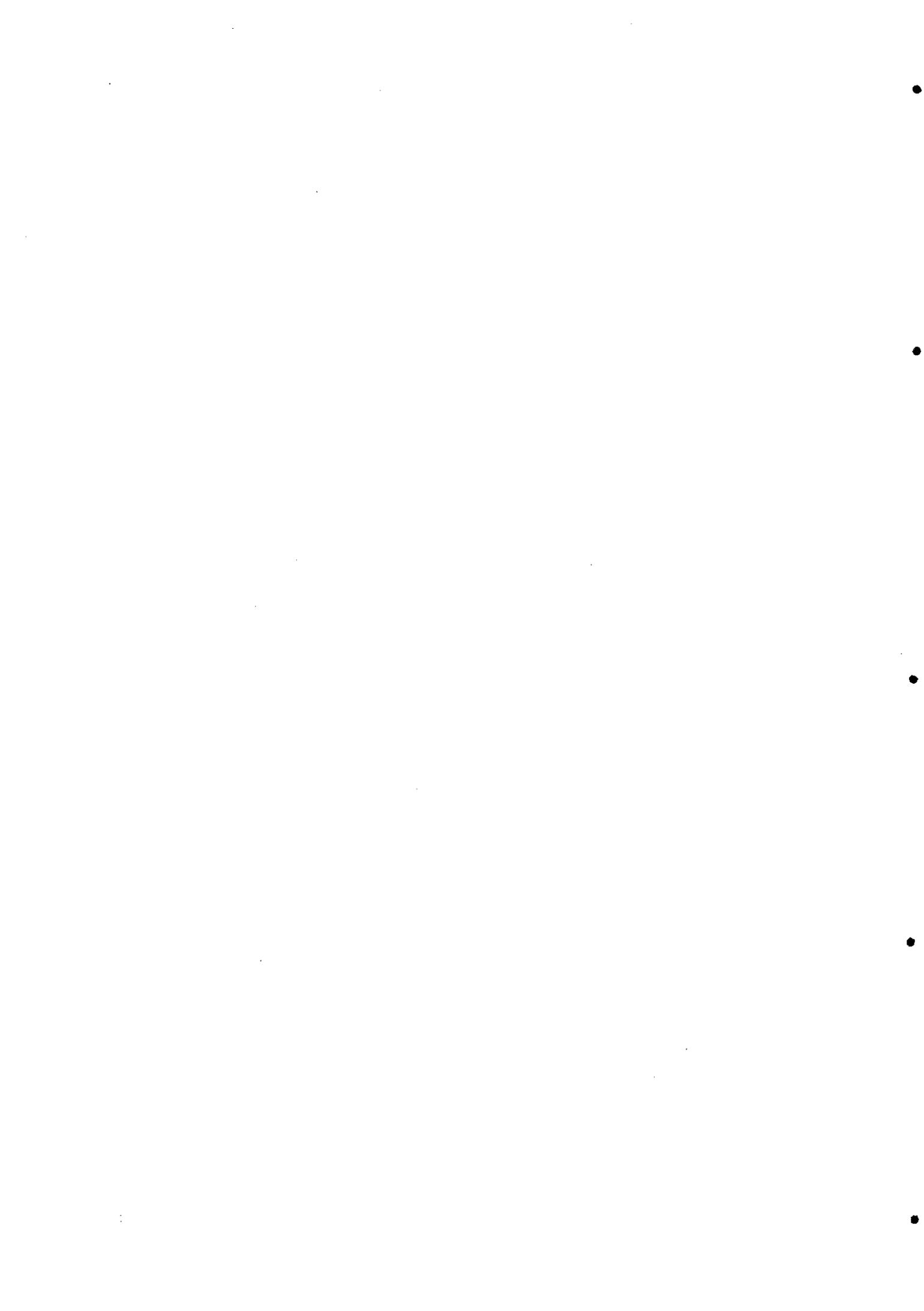
Seis de los casos en los que se realizó estudio familiar presentaban unas características clínicas y/o angiográficas similares a las de los pacientes con MH Apical del tipo Japonés, con imagen angiográfica típica en “as de picas” y/o hipertrofia apical concéntrica y localizada. Sólo en una de estas familias (la de la paciente n° 32 ya comentada) se evidenció transmisión genética de la enfermedad.

ESTUDIO GENETICO

Los estudios de genética molecular, realizados en el Laboratorio Seidman, del Centro de Genética Cardiovascular del Brigham and Women's Hospital y Departamento de Genética de la Universidad de Harvard, en las 2 familias (las de los casos 1 y 5) en las que se observó clínicamente una distribución familiar de la MH apical (169), dieron los siguientes resultados:

El estudio, realizado mediante análisis de protección de RNasa, del gen completo de la β -miosina cardíaca de los miembros afectados de cada familia no consiguió identificar ninguna mutación en dicho gen. Asimismo, el análisis de ligamiento confirmó que la causa genética de la MH Apical en estas familias no está ligada al gen de la β -miosina cardíaca.

Posteriormente se comenzó un amplio análisis de ligamiento del genoma con muestras de DNA obtenidas de miembros de una de las familias (la del paciente 5, más numerosa), con el fin de determinar la localización cromosómica del gen responsable de esta forma familiar de MH Apical. Este análisis, que requiere mucho tiempo y esfuerzo, no ha obtenido hasta ahora resultados positivos.



V. DISCUSIÓN

La MH es una enfermedad caracterizada por una enorme diversidad de manifestaciones clínicas y patrones morfológicos (2-12). Probablemente, una de las variantes morfológicas que más curiosidad ha despertado en los últimos años entre la comunidad científica cardiológica es la MH Apical, caracterizada por la presencia de hipertrofia ventricular localizada exclusivamente en la porción más apical (distal) del ventrículo izquierdo. Aunque en sus descripciones originales este síndrome incluía la presencia de un patrón electrocardiográfico característico, con criterios de voltaje de crecimiento ventricular izquierdo y ondas T negativas "gigantes" (> 10mm) en derivaciones precordiales, asociado a una imagen diastólica en "as de picas" en la ventriculografía izquierda, producida por la hipertrofia apical (84), estudios más recientes realizados tanto en Japón como en países occidentales han demostrado que estas alteraciones electrocardiográficas no son específicas de esta enfermedad y que sólo algunos pacientes presentan la imagen angiográfica típica (85,137-142,145). Las importantes diferencias observadas entre las distintas series publicadas hasta ahora, no sólo en cuanto a las características clínicas, electrocardiográficas y angiográficas de los pacientes con esta enfermedad, sino también a su pronóstico y fondo genético, han sido y siguen siendo motivo de análisis y controversia por parte de diferentes investigadores (143,145).

DIAGNOSTICO DE LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Aunque, no se puede descartar que las diferencias en la expresión clínica de la enfermedad observadas entre las distintas series de pacientes con MH Apical sean debidas, al menos en parte, a razones genéticas y raciales, así como a la influencia de determinados factores ambientales, lo más probable es que se deban simplemente a diferencias en la selección de los pacientes, debidas a la utilización de métodos y criterios diagnósticos distintos (143). De hecho, mientras los primeros autores japoneses exigían para el diagnóstico la presencia de una imagen angiográfica en "as de picas" y/o de ondas T negativas "gigantes" en el electrocardiograma (82-84), la mayoría de investigadores occidentales identificaban la MH Apical por criterios puramente morfológicos, con la demostración por ecocardiografía bidimensional de hipertrofia ventricular localizada en la porción apical del ventrículo izquierdo (85,137-142). Incluso estos criterios puramente morfológicos no son siempre los mismos en las distintas series, variando fundamentalmente en el grado de hipertrofia a nivel del septo basal

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

aceptado (137-142). Realmente, en algunos pacientes puede ser difícil el juzgar con precisión si la hipertrofia septal comienza proximal o distalmente al nivel de las cuerdas tendinosas. Este hecho puede crear dificultades a la hora de comparar las características de pacientes evaluados en diferentes centros (143).

En el presente estudio el diagnóstico de MH Apical se basó en la presencia, por ecocardiografía bidimensional y/o RMN, de hipertrofia (>15 mm) no explicada por otra causa, localizada exclusivamente en las porciones apicales (por debajo del nivel de las cuerdas tendinosas) del ventrículo izquierdo, independientemente de la presencia o no de ondas T negativas en el ECG y/o imagen angiográfica en "as de picas". Estos criterios son por tanto más estrictos, en cuanto a la localización exclusivamente apical de la hipertrofia, que los utilizados en estudios anteriores (137-140). Por otro lado, dado que en nuestro estudio uno de los objetivos principales era el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, sólo se incluyeron pacientes seguidos clínicamente durante un período mínimo de 1 año. En nuestra serie, al igual que en otras series occidentales y a diferencia de las primeras descripciones Japonesas, la presencia de ondas T negativas no se consideró como criterio diagnóstico.

La presente serie constituye por tanto una amplia muestra de las características de la MH Apical definida por unos criterios morfológicos particularmente estrictos.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

En general, en nuestro medio, las características clínicas de los pacientes con MH Apical son muy similares a las descritas previamente en pacientes occidentales. La proporción de varones y mujeres (65% y 35% respectivamente) es muy similar a la de las principales series occidentales de pacientes con MH Apical, con un 60-77% de varones (137-139). Asimismo, la edad media de nuestros pacientes (51.5 ± 15.1 años) es superponible a la de series anteriores (entre 37 y 62 años de media) (137-139) (Tabla 1).

Aunque la mayoría de nuestros pacientes (83%) estaban sintomáticos en el momento del diagnóstico, los síntomas eran en general leves, no estando ningún paciente en clase funcional III-IV. Al igual que en otras series occidentales, el síntoma más frecuente era el dolor torácico, referido por el 57% de los pacientes, aunque esta era atípico en la gran mayoría de ellos. Estos datos son muy similares a los descritos previamente tanto en pacientes con MH Apical como con otras formas de MH (5,6,9,137-142).

En general, en nuestra serie no hemos observado diferencias clínicas, electrocardiográficas ni ecocardiográficas importantes en relación con el sexo y edad de los pacientes (Tablas 10 y 11). El mayor diámetro auricular izquierdo de las mujeres no tiene una explicación lógica. En cuanto a la edad, los pacientes mayores estaban más frecuentemente sintomáticos y presentaban más frecuentemente cambios evolutivos

en el ECG, a pesar de que la duración del seguimiento fue menor en ellos (Tabla 11). Un aspecto interesante es el similar tipo y distribución de la hipertrofia ventricular observada entre nuestros pacientes jóvenes y mayores, lo que sugiere que, en contra de lo apuntado recientemente por Suzuki et al. (147), no es probable que el patrón de hipertrofia concéntrica se desarrolle a partir de una hipertrofia asimétrica. La forma Japonesa de MH Apical (145) y las ondas T negativas "gigantes" son igualmente frecuentes en pacientes jóvenes y mayores (Tabla 11). Por otro lado, es significativa la mayor frecuencia de antecedentes de práctica de deporte competitivo observada entre nuestros pacientes jóvenes con MH Apical con respecto a los pacientes mayores. Una posible explicación podría ser que a los jóvenes deportistas se les hagan más frecuentemente estudios cardiológicos (incluyendo ECG) y que sean así diagnosticados más fácilmente; no obstante, en nuestra serie el diagnóstico por ECG patológico es igualmente frecuente en jóvenes y mayores, lo que hace poco probable esa hipótesis.

EL ELECTROCARDIOGRAMA DE LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Desde las primeras descripciones, las características electrocardiográficas de la MH Apical han sido probablemente el aspecto más estudiado, y a la vez el más conocido, de esta poco frecuente enfermedad (36,82-84). Inicialmente, algunos autores japoneses como Yamaguchi et al. (84) basaban el diagnóstico de la MH Apical en el criterio electrocardiográfico de las ondas T negativas "gigantes". Este hecho hizo que, durante un tiempo, MH Apical y ondas T negativas "gigantes" se considerasen conceptos inseparables y hasta equivalentes (84). Sin embargo, la posterior introducción, tanto por parte de autores japoneses como occidentales, de criterios diagnósticos no electrocardiográficos, basados en la identificación de la hipertrofia apical por diferentes métodos, ha hecho que la presencia de ondas T negativas "gigantes" en el ECG dejara de considerarse como un marcador electrocardiográfico de la enfermedad (85,137-143). De hecho, la mayoría de los pacientes descritos en países occidentales, y una importante proporción de los descritos en Japón, no presentan este patrón electrocardiográfico, y algunos de ellos ni siquiera tienen ondas T negativas (137-143). Por otro lado, Alfonso et al (37), en un estudio sobre el significado de las ondas T negativas "gigantes" en pacientes con MH, observaron que, aunque los pacientes con este patrón electrocardiográfico tenían una distribución más distal de la hipertrofia ventricular, muchos de ellos presentaban formas más típicas de MH, con HSA basal y hasta obstrucción subaórtica; esta alteración era relativamente frecuente entre sus pacientes con MH (prevalencia 15%) y su presencia no parecía tener ninguna implicación clínica importante, siendo el pronóstico de estos pacientes similar al de otras formas de MH. Por tanto, a pesar de la popularidad alcanzada entre los clínicos por esta alteración electrocardiográfica como indicativa de hipertrofia apical, hoy día es evidente que la presencia de ondas T negativas gigantes en el ECG no es un criterio sensible ni tampoco específico de MH Apical (36).

En nuestra serie, la alteración electrocardiográfica más frecuente fue también la presencia de ondas T negativas en derivaciones que enfrentan al ventrículo izquierdo,

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

presente en un 78% de los casos, aunque en la mayoría esta negatividad era sólo discreta, ya que sólo una quinta parte de nuestros pacientes con MH Apical tenían ondas T negativas "gigantes" (Tabla 3). Estos datos son similares a los descritos en las otras grandes series occidentales, en las que, aunque un 74-100% de los pacientes presentaban ondas T negativas, estas eran "gigantes" (> 10 mm) en solo un 17-54% de ellos (82-84) (Tabla 1), y confirman la relativamente baja prevalencia de esta alteración entre nuestros pacientes con MH Apical.

Aparte de las ondas T negativas, los patrones electrocardiográficos observados en nuestros pacientes fueron muy variables. Una mayoría de los casos (65%) presentaban criterios de hipertrofia ventricular izquierda y otras alteraciones frecuentes eran los trastornos de conducción intraventricular de diverso tipo, presentes en 16% de los casos, y las ondas Q patológicas. La prevalencia de estas alteraciones entre nuestros pacientes con MH Apical es muy similar a la observada en una población general de pacientes con MH con la excepción de las ondas Q patológicas que son menos frecuentes (11 vs 34%) (35). Sólo 2 de nuestros pacientes con MH Apical tenían un ECG normal en el momento del diagnóstico. Esta proporción (5.4%) es similar a la observada en otras formas de MH (35).

Un comentario aparte merecen las especiales alteraciones electrocardiográficas observadas en uno de nuestros casos. Se trata de una mujer de 63 años (caso n° 20), con una MH Apical con imagen típica en "as de picas" en la ventriculografía y coronarias normales, con un patrón electrocardiográfico único caracterizado por elevación crónica de ST, con inversión de onda T, en cara anterolateral, que simulaba un infarto agudo de miocardio (Fig. 10) (153). Estas alteraciones han permanecido estables a lo largo de un seguimiento de 6 años. Aunque la presencia de elevación del segmento ST, asociada o no a ondas Q, ha sido descrita ocasionalmente en pacientes con MH ó MH Apical, todos estos casos presentaban datos ecocardiográficos y/o angiográficos de necrosis y aneurisma apical, que explicarían las alteraciones del ECG. Sin embargo, nuestra paciente no tenía necrosis-aneurisma apical. Este caso constituye la primera descripción de este particular patrón electrocardiográfico en un paciente con MH Apical no complicada. El hecho de que, como ocurrió inicialmente con nuestra paciente, este ECG pueda simular un infarto agudo de miocardio hace que su descripción y conocimiento tengan un especial interés (120,131,153,171).

En general, el amplio abanico de alteraciones electrocardiográficas que presentan nuestros pacientes con MH Apical es muy similar a lo descrito en las principales series occidentales de esta enfermedad (137-142) y puede considerarse como un reflejo de lo que, desde el punto de vista electrocardiográfico, es la MH Apical en nuestro medio. Por otro lado, aunque en nuestra serie el ECG no se utilizó como criterio diagnóstico, en una amplia proporción de los pacientes fué precisamente la detección casual de un ECG patológico la única razón que motivó la realización del estudio cardiológico que condujo al diagnóstico, lo cual no es de extrañar tratándose de una enfermedad con manifestaciones electrocardiográficas con frecuencia llamativas (172).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Un dato que puede resultar llamativo en nuestra opinión es el hecho de que, antes de que se hiciera el diagnóstico de MH Apical, más de una tercera parte de nuestros pacientes habían sido diagnosticados erróneamente, durante meses o años, de cardiopatía isquémica. En muchos casos este diagnóstico condicionó el frecuente ingreso de los pacientes en Unidades Coronarias o de Cuidados Intensivos. En este sentido, la frecuente presencia de síntomas de dolor torácico y de alteraciones electrocardiográficas que pueden sugerir isquemia miocárdica puede explicar esta frecuente confusión (120,153,171). No obstante, es evidente que un mejor conocimiento de las características clínicas y electrocardiográficas de la MH en general y de la MH Apical en particular puede ayudar a evitar diagnósticos erróneos. En nuestro caso, algunos datos clínicos, como una larga historia de dolor torácico o de alteraciones electrocardiográficas desde la juventud, junto al lógico alto índice de sospecha, permitieron hacer el diagnóstico con cierta facilidad.

DIFERENTES PATRONES MORFOLOGICOS EN LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

La MH es una enfermedad caracterizada por una gran heterogeneidad morfológica (10-12). Desde el punto de vista ecocardiográfico, la MH Apical es también una enfermedad heterogénea, en la que tanto el grado como la distribución de la hipertrofia ventricular son muy variables (85,138). Esta heterogeneidad morfológica se pone de manifiesto incluso a la hora de definir los criterios diagnósticos ya que, aunque todas las series anteriores exigían la presencia de hipertrofia asimétrica apical de al menos 15 mm, en todas ellas se incluían algunos pacientes con diversos grados de hipertrofia basal, fundamentalmente septal (143). Dado que, como han observado algunos autores (145), la MH Apical con hipertrofia septal basal podría tener unas características clínicas, pronóstico y hasta fondo genético diferentes a los de otras formas de MH Apical con hipertrofia más localizada en el ápex, en cualquier descripción de esta enfermedad la caracterización de los pacientes desde el punto de vista morfológico debe ser lo más perfecta posible (143).

En nuestra serie sólo se incluyeron pacientes sin hipertrofia basal significativa. A pesar de ello, las características de la hipertrofia ventricular en el ecocardiograma fueron muy variables de unos pacientes a otros. La gran mayoría de nuestros pacientes (70%) presentaban sólo hipertrofia apical. La hipertrofia apical era concéntrica en la mitad de estos casos y asimétrica en la otra mitad, afectando en estos fundamentalmente a la mitad apical del septo y pared libre. Por el contrario, en los casos con hipertrofia más difusa, con cierta afectación basal, esta era más frecuentemente asimétrica.

Al contrario de lo sugerido por algunos autores (145), la presencia de estos diferentes y variados patrones morfológicos parece, no obstante, ser poco relevante desde

el punto de vista de su significación clínica. Así, los diferentes patrones son igualmente frecuentes en ambos sexos y en los distintos grupos de edad y no existen diferencias entre ellos en cuanto a la estabilidad clínica de los pacientes y a la presencia de fibrilación auricular. Asimismo, y a diferencia de lo observado en otras series (137,140), en nuestros casos no parece existir correlación entre los diferentes patrones morfológicos y las características electrocardiográficas. Así, la presencia de ondas T negativas y la profundidad de estas son en general similares independientemente de que la hipertrofia sea distal o apical y concéntrica o asimétrica.

La correlación morfológica de la clásica imagen en "as de picas" descrita por Yamaguchi et al. (84) ha sido también objeto de estudio por parte de diferentes grupos y motivo de controversia. Esta deformidad angiográfica, definida por una relación >1.3 entre el grosor de pared apical y el de pared libre basal (Fig. 8), ha sido considerada por diversos autores como la característica distintiva de los pacientes con MH Apical Japonesa. Para estos autores esta imagen estaría producida por la presencia de hipertrofia concéntrica y particularmente localizada en las porciones apicales del ventrículo izquierdo (145). Esta interpretación ha sido recientemente apoyada por estudios con RMN (146). Sin embargo, nuestra experiencia no parece confirmar esta teoría. Así, en nuestra serie no observamos diferencias entre los pacientes con MH Apical Japonesa, definida por la presencia de la imagen angiográfica en "as de picas", y el resto de pacientes en cuanto a la distribución y simetría de la hipertrofia ventricular.

Una observación interesante en nuestra serie es la de la existencia de formas familiares de MH Apical caracterizadas además por la tendencia a una distribución uniforme de la hipertrofia en todos sus miembros (169,173). Esta homogeneidad en el patrón de hipertrofia es un hecho infrecuente incluso en otras formas de MH (23). Las posibles diferencias genéticas y de otro tipo entre estas formas de MH Apical familiar (169) y los otros casos de MH Apical y de MH en general es un aspecto todavía desconocido.

HISTORIA NATURAL DE LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

El curso clínico de la MH se caracteriza, en la mayoría de los pacientes, por un progresivo aumento de los síntomas asociado a un gradual deterioro de la función ventricular izquierda (4-6,8). Este curso puede complicarse con la aparición de una muerte súbita en cualquier momento de la evolución (34). Los datos de algunos centros de referencia indican una mortalidad de alrededor de un 2% por año en adultos, alcanzando un máximo del 4 al 6% durante la infancia y adolescencia (34,62). Sin embargo, los datos derivados de varias series de pacientes adultos no seleccionados sugieren una mortalidad bastante menor, de menos del 1% por año (63,64). En menos del 10% de los pacientes, el curso clínico se caracteriza por un rápido deterioro sintomático, asociado a un progresivo adelgazamiento de las paredes ventriculares, reducción de la función sistólica y aumento de los volúmenes ventriculares (32).

La historia natural de la MH Apical es menos conocida y, dado lo heterogénea que es esta enfermedad, probablemente es muy variable de unos pacientes a otros. En las primeras descripciones realizadas por autores japoneses, con pacientes seleccionados en base a criterios fundamentalmente electrocardiográficos y angiográficos, uno de los aspectos considerados como más característico y distintivo de la MH Apical era el particular buen pronóstico que presentaban estos pacientes (136,144), con ausencia de muerte súbita. Sin embargo, en las primeras descripciones occidentales, con pacientes diagnosticados por criterios morfológicos, se describían algunos pacientes fallecidos súbitamente y diagnosticados por necropsia (85), lo que sugería un peor pronóstico de la enfermedad en occidente. No obstante, las principales series occidentales en las que se ha realizado un seguimiento a medio-largo plazo parecían confirmar el buen pronóstico de esta enfermedad incluso en occidente, pues ninguno de los pacientes incluidos en las series de Keren et al (137) y de Webb et al (139) había fallecido tras un seguimiento medio de entre 22 y 88 meses. En nuestra serie, con un seguimiento medio de casi 9 años, mucho mayor que el de las principales series anteriores, ningún paciente falleció súbitamente y sólo uno lo hizo por causas relacionadas directamente con su cardiopatía (un paciente fallecido a los 66 años por un accidente cerebrovascular agudo tras caer en fibrilación auricular). Además, más de la mitad de nuestros pacientes permanecieron estables clínicamente durante este largo seguimiento. De hecho, la única complicación frecuente y potencialmente grave observada en nuestra serie fué la aparición de fibrilación auricular. Aún así, nuestros datos indican que, en nuestro medio, la MH Apical es una enfermedad con buen pronóstico en general, lo que confirma lo sugerido en estudios previos con seguimientos mucho menores (139,140).

Desde el punto de vista electrocardiográfico, la mayoría de los pacientes con MH Apical permanecen estables durante el seguimiento. De hecho, en las series anteriormente publicadas, los pocos cambios electrocardiográficos evolutivos observados se limitaban a discretas variaciones en la profundidad de las ondas T (94,126,139). En nuestra serie, aunque en la mayoría de los casos el ECG permaneció estable durante el largo seguimiento, más de una tercera parte (35%) de los pacientes presentaron cambios electrocardiográficos evolutivos de diverso tipo, consistentes fundamentalmente en aumentos o disminuciones de voltaje del QRS y cambios en la profundidad de las ondas T. En general, los cambios electrocardiográficos no se acompañaron de variaciones en los parámetros ecocardiográficos ni en la situación clínica de los pacientes. Son especialmente llamativos los cambios observados en 2 pacientes: uno de ellos, un varón de 69 años con coronariografía normal, presentó en varios momentos de la evolución ondas T negativas en cara anterolateral de forma transitoria durante días o semanas (Fig.16); la otra, una mujer de 50 años en el momento del diagnóstico, pasó a lo largo de 15 años de seguimiento de un patrón electrocardiográfico de ondas Q patológicas en cara inferior y ondas T negativas de 6 mm en cara anterolateral a otro caracterizado por un importante aumento de voltaje del QRS con desaparición de las ondas Q y T negativa (Fig.17); en ninguno de estos 2 casos los cambios electrocardiográficos se acompañaron de cambios clínicos o ecocardiográficos significativos. En uno de nuestros pacientes (caso nº 13), sin embargo, el desarrollo pro-

gresivo de disfunción ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca se acompañó de cambios electrocardiográficos consistentes en disminución progresiva del voltaje del QRS, aparición de ondas Q en cara lateral y desaparición de las ondas T negativas gigantes presentes en el momento del diagnóstico (Fig.18).

Un aspecto que consideramos interesante es la variabilidad en la profundidad de las ondas T que presentan muchos de estos pacientes. Aunque, en el conjunto de los pacientes, la profundidad de las ondas T no varió significativamente durante el seguimiento, algunos casos presentaron cambios importantes y hasta llamativos: 8 pacientes mostraron una disminución progresiva de la profundidad de la onda T mientras que otros 3 presentaron una evolución contraria; 2 pacientes desarrollaron ondas T negativas gigantes durante el seguimiento y en otro más, ya comentado, las ondas T negativas aparecieron de manera intermitente. En la literatura, la aparición rápida de ondas T negativas gigantes en pacientes adultos ha sido descrita previamente en casos aislados (96,139). Asimismo, la disminución o desaparición de las ondas T negativas gigantes ha sido descrita ocasionalmente asociada al desarrollo de necrosis y aneurisma apical (139). Por tanto, aunque, también en nuestro medio, las ondas T negativas en el ECG son una de las alteraciones más frecuentes y características de los pacientes con MH Apical, su presencia y su magnitud pueden ser muy variables a lo largo del tiempo, incluso en ausencia de síntomas o cambios ecocardiográficos. Esta variabilidad espontánea puede explicar al menos en parte las importantes diferencias en los patrones electrocardiográficos observadas entre diferentes series, así como la ausencia de correlación entre esta alteración electrocardiográfica y otras características clínicas, ecocardiográficas y angiográficas de estos pacientes.

Desde el punto de vista ecocardiográfico una gran mayoría de nuestros pacientes permaneció también estable durante el seguimiento y solo 2 presentaron cambios evolutivos significativos, consistentes en ambos casos en una progresiva dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda y dilatación auricular izquierda. No obstante, esta evolución ecocardiográfica se acompañó de cambios electrocardiográficos y clínicos en solo uno de ellos (caso n° 13).

Una especial mención merece el desarrollo en uno de nuestros casos de un gradiente diastólico intraventricular "paradójico", producido entre un pequeño aneurisma apical y la cámara ventricular principal, separadas entre sí por un estrecho túnel muscular (43). La presencia de un gradiente intraventricular sistólico y diastólico ha sido descrita ocasionalmente en pacientes con MH, casi siempre con hipertrofia medioventricular o apical, y su presencia se asocia siempre a obliteración medioventricular y alteraciones segmentarias de la contractilidad a nivel apical (115,118,128,174). Recientemente, autores japoneses han clarificado el mecanismo fisiopatológico y las implicaciones clínicas de este particular patrón de flujo, demostrando que su presencia indica la existencia de una cavidad apical (no siempre detectada por eco o angiografía) y que estos pacientes pueden tener una mayor tendencia a presentar arritmias ventriculares, embolias sistémicas e isquemia (175). Por otro lado, los pacientes con MH que presentan gradientes sistólicos intraventriculares parecen

tener una mayor propensión a desarrollar hipoquinesia y dilatación ventricular progresivas (176); asimismo, algunos pacientes con MH pueden presentar auténticos aneurismas apicales que frecuentemente son causa de taquiarritmias ventriculares sostenidas e incluso muerte súbita (52,86,120,131). Es posible que estas últimas situaciones sean la consecuencia de la existencia previa de una pequeña cavidad apical, similar a la observada en nuestro paciente, con presión sistólica y diastólica crónicamente aumentadas e isquemia local (177). Aunque el paciente descrito por nosotros, primero publicado en nuestro medio, no presentó complicaciones durante un seguimiento de más de 6 años (43) (Figs. 11-12), la experiencia de otros autores sugiere que la detección en estos pacientes de un gradiente diastólico intraventricular paradójico podría tener trascendencia clínica, identificando a un grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves y que, por tanto, pueden requerir un seguimiento clínico especial (177).

ALTA INCIDENCIA DE FIBRILACION AURICULAR EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

La fibrilación auricular es una complicación relativamente frecuente en pacientes con MH y, al igual que en otras arritmias, su frecuencia aumenta con la edad (9). En algunos centros de referencia alrededor de un 5% de los pacientes presentan fibrilación auricular en el momento del diagnóstico y otro 10% de casos desarrollan esta arritmia en los 5 años siguientes (42). La presencia de dilatación auricular izquierda y de hipertrofia ventricular severa parecen ser factores predisponentes en estos pacientes. La fibrilación auricular es habitualmente bien tolerada, aunque la pérdida de la contracción auricular puede tener importantes consecuencias hemodinámicas en pacientes con disfunción diastólica significativa. Además, la aparición de fibrilación auricular aumenta el riesgo de embolias (9,42).

En pacientes con MH Apical la incidencia y significación clínica de la fibrilación auricular han sido en general poco estudiadas, especialmente en occidente. En Japón, en la amplia serie de Koga et al (145), un 7% de los pacientes presentaban fibrilación auricular persistente. En pacientes occidentales, sin embargo, la incidencia de esta arritmia parecía ser todavía menor, ya que ninguno de los pacientes incluidos en las 3 principales series occidentales publicadas tenía fibrilación auricular en el momento del diagnóstico; aunque en 2 de ellas entre un 13 y un 15% de los pacientes presentaron fibrilación auricular paroxística durante el seguimiento (137-139). No obstante, estos datos parecían indicar una frecuencia relativamente baja de fibrilación auricular en pacientes con MH Apical, especialmente en occidente.

Los datos de nuestra serie, sin embargo, parecen ir en contra de esta idea inicial ya que, aunque ninguno de nuestros pacientes presentaban fibrilación auricular en el momento del diagnóstico, 15 de los 37 (40.5%) desarrollaron la arritmia durante el seguimiento, bien de forma paroxística (8 casos) o permanente (7 casos). Por otro lado, aunque en la mayoría de los pacientes la arritmia fue bien tolerada, en una ter-

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

cera parte de ellos la caída en fibrilación auricular se acompañó de insuficiencia cardíaca, con síncope en un caso. Además, 3 de los 15 pacientes con fibrilación auricular presentaron episodios embólicos en relación con la aparición de la arritmia.

El análisis de posibles factores relacionados con la aparición de fibrilación auricular en nuestros pacientes mostró que los que desarrollaron la arritmia eran significativamente mayores y estaban más frecuentemente sintomáticos en el momento del diagnóstico; estos pacientes tenían además ondas T menos profundas en el ECG y mayor grosor del septo basal en el primer ecocardiograma; aunque el diámetro auricular izquierdo era también algo mayor en los que cayeron en fibrilación auricular, la diferencia no era estadísticamente significativa. En nuestra serie, sin embargo, no se encontró relación entre el desarrollo de fibrilación auricular y otras características como el sexo, los antecedentes de HTA, la presencia de HVI en el ECG, la presencia de ondas T negativas gigantes, la distribución y grado de asimetría de la hipertrofia ventricular en el eco y el que la MH Apical fuera del tipo Japonés u Occidental (Tabla 13).

Por tanto, a diferencia de lo observado en otras series, en nuestra experiencia la fibrilación auricular es una complicación potencialmente grave y particularmente frecuente en pacientes con MH Apical. Aunque no existe ningún marcador capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de caer en fibrilación auricular, algunas características como la edad, la presencia de síntomas, el engrosamiento del septo basal y, probablemente, la dilatación auricular izquierda deberían alertar de manera especial al clínico sobre la posibilidad de esta complicación y hacerle tomar las oportunas precauciones. En este sentido, el decidir qué pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento profiláctico (con amiodarona por ejemplo) es un problema todavía no resuelto. La única excepción podrían ser algunas formas familiares de la enfermedad que, como la familia de nuestros pacientes 1 al 4, presentan una alta incidencia de fibrilación auricular. En estos casos, la indicación de tratamiento preventivo de la arritmia debería establecerse con criterios menos exigentes.

GENETICA DE LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

Los factores genéticos han sido en general poco estudiados en la MH Apical, tanto en Japón como, especialmente, en países occidentales. Las conclusiones de los primeros estudios realizados en Japón indicaban que la MH Apical era una enfermedad generalmente no familiar, lo que, junto a algunas de sus otras características, la diferenciaban de las formas clásicas de MH (84). En ese mismo país, estudios familiares sistemáticos han confirmado la escasa o nula incidencia de transmisión genética de la forma Japonesa típica de MH Apical; en el estudio de Koga et al. (145) solo un 4% de los 74 familiares de 22 pacientes con MH Apical Japonesa (definida por la presencia de "as de picas" en la ventriculografía) tenía un ECG patológico, aunque ninguno de ellos tenía signos ecocardiográficos de MH. Por el contrario, el 74% de sus 19 casos de MH Apical Occidental (definida como HSA de distribución apical)

presentaban una incidencia familiar, compatible con herencia autosómica dominante, teniendo un 35% de los 54 familiares estudiados un ECG y ecocardiograma patológicos, identificándose tanto casos de HSA apical como de MH clásica, 3 de ellos con la forma obstructiva de la enfermedad, lo que sugería que, desde el punto de vista genético, las formas Japonesa y Occidental de MH Apical eran entidades claramente diferentes. No obstante, algunas publicaciones recientes en las que se describe la coexistencia en una misma familia de casos de MH Apical Japonesa y de MH clásica (148-151), contribuyen sin duda a que persistan importantes incógnitas sobre las posibles diferencias y relaciones que, desde el punto de vista etiopatogénico, pueden existir entre diferentes formas de MH Apical.

En los países occidentales, la información que se tiene sobre la genética de la MH Apical es aún más escasa. De hecho, en ninguna de las principales series de pacientes occidentales con MH Apical se realizaron estudios familiares sistemáticos (137-140) y en algunas de las más importantes (137,140) ni siquiera se ha analizado este aspecto. No obstante, algunos autores occidentales, como Loui y Maron (138) y Webb et al. (139), han observado que una pequeña proporción (9 de 23 y 2 de 26 casos respectivamente) de sus pacientes con MH Apical tenían antecedentes familiares de MH, generalmente de las formas clásicas de esta, lo que les hace sugerir que las formas occidentales de MH Apical pueden efectivamente no ser más que unas variantes morfológicas más dentro del amplio espectro de la MH determinada genéticamente.

En nuestra serie, se identificó transmisión genética en 8 de las 20 familias en las que se realizó un estudio familiar, siendo el número de casos identificados en cada familia muy variable (entre 2 y 8). Las características de la transmisión genética fueron también muy diversas, siendo algunas de ellas realmente únicas en relación con lo descrito previamente en la literatura de esta enfermedad (169,173). En 3 de las 8 familias con evidencia de transmisión genética se identificaron casos de MH clásica; en una familia un hijo del paciente tenía MH Apical por ecocardiografía, mientras que el padre tenía HSA; en otra familia una hija de la paciente tenía una MH clásica, con HSA y las demás características típicas de esta enfermedad; finalmente, un hijo de una paciente con la forma Japonesa de MH Apical presentaba también una MH, con marcada hipertrofia septal asimétrica aunque de predominio distal. Estos hallazgos confirman las observaciones de otras series occidentales en el sentido de que algunos casos de MH Apical son variantes morfológicas de MH determinada genéticamente (85). Sin embargo, este tipo de herencia no es ni el único ni siquiera el más frecuente en nuestra serie, sino que en 5 de los 8 casos familiares el patrón de herencia era distinto a los hasta entonces descritos y caracterizado por la presencia de hipertrofia exclusivamente apical en todos los miembros afectados de la familia. Este tipo de herencia, descrito inicialmente por nosotros en 2 de estas familias (169), fué confirmado posteriormente en otras 3 (173), siendo el tipo de herencia compatible con un patrón autosómico dominante en todas ellas. Esta MH Apical familiar, aparentemente tan frecuente en nuestro medio, puede resultar algo sorprendente teniendo en cuenta la habitual variabilidad en los patrones de hipertrofia ventricular característica de otras formas de MH, no sólo entre diferentes familias, sino entre los miembros de una misma familia (23).

En 12 de las familias estudiadas no se pudo identificar ningún otro caso de MH ó MH Apical. Aunque, es posible, y hasta probable, que estos casos sean formas esporádicas de MH Apical, no se puede descartar que, en algunos de ellos, el estudio de un mayor número de familiares pudiera haber identificado algún otro caso de enfermedad familiar. En este sentido, aunque el número de familiares estudiados era mayor en las familias con enfermedad familiar que en las de los casos "esporádicos", la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, en 4 de las familias de las formas "esporádicas" se estudiaron al menos 5 miembros además del caso índice, lo que hace poco probable que se trate de formas familiares no identificadas. Curiosamente, solo se detectó transmisión genética en la familia de uno de los 7 pacientes con la forma Japonesa de MH Apical en las que se realizó estudio familiar, lo que concuerda con la escasa incidencia familiar observada por otros autores en pacientes con esta variante de la enfermedad (145).

Por tanto, en nuestro medio, los patrones de herencia de la MH Apical son muy variables, con una aparente alta proporción de casos esporádicos (60% de las familias estudiadas) y al menos 2 tipos de herencia diferentes en las formas familiares: uno de ellos estaría caracterizado por la presencia de diferentes formas de MH en la misma familia y sería realmente una variante más de la MH familiar clásica; la otra, más frecuente en nuestra serie, y que podríamos llamar MH Apical Familiar, estaría caracterizada por una herencia autosómica dominante con un patrón de hipertrofia uniforme y exclusivamente apical en todos sus miembros.

La aparente heterogeneidad genética de la MH Apical sugiere que deben existir diferentes genes responsables de la enfermedad. Apoyando esta hipótesis, en los últimos años se han identificado diversas mutaciones en al menos 2 genes, los de la troponina T y troponina I cardíacas, que pueden provocar hipertrofia apical, además de otras formas de MH (29,149,151). En nuestro medio, el estudio genético molecular realizado en 2 de las familias con la forma familiar de MH Apical ha permitido conocer que el origen de esta enfermedad no está en el gen de la β -miosina cardíaca, no habiéndose identificado hasta ahora otros genes responsables. Los resultados negativos obtenidos en los análisis de ligamiento realizados en estas familias podrían en parte explicarse por el escaso tamaño de una de ellas y la existencia de casos con diagnóstico clínico dudoso en la otra.

FACTORES ETIOLOGICOS ADQUIRIDOS

En las primeras publicaciones sobre la MH Apical, la ausencia de transmisión genética en los casos de MH Apical Japonesa, confirmada en nuestra serie, unido al hecho de que esta enfermedad se manifestara habitualmente en pacientes de mediana edad y la observación del desarrollo progresivo de las ondas T negativas "gigantes" en algunos de estos casos, hicieron pensar a algunos autores que los pacientes con esta forma de la enfermedad podrían desarrollar la hipertrofia anormal como consecuencia de la actuación de determinados factores ambientales (143,145). Algunos estudios

realizados en Japón, en los que se ha observado una alta prevalencia (33-54%) de hipertensión arterial ligera en pacientes con esta forma de MH Apical, no hacen sino apoyar esta hipótesis (152).

En el estudio de Koga et al. (145) el 50% de los pacientes con MH Apical Japonesa tenían historia de hipertensión arterial (aunque se descartaron aquellos pacientes con cifras superiores a 160/95 mmHg drante el ingreso) a diferencia de sólo un 8% de sus casos con MH Apical Occidental. El resultado de estos estudios caso-control sugeriría que la hipertensión arterial podría estar relacionada con el desarrollo de la hipertrofia apical (152). En nuestro estudio, sin embargo, ninguno de los 37 pacientes refería una historia de hipertensión arterial moderada o severa. Dos pacientes presentaban antecedentes de hipertensión arterial ligera y otros 10 referían antecedentes de hipertensión lábil, solo detectada en algunas tomas, aunque ninguno de ellos recibía o había recibido medicación antihipertensiva de manera continuada. Aunque, que 12 de nuestros 37 pacientes (32.4%) con MH Apical, y 5 de los 11 (45.4%) con MH Apical Japonesa, tengan antecedentes de hipertensión arterial ligera pueden considerarse cifras importantes, la alta prevalencia de hipertensión arterial en la población general en nuestro medio (178) hace que cualquier posible relación etiológica entre la hipertensión y la MH Apical sea imposible de demostrar.

Por otro lado, es bien conocido que el ejercicio y el entrenamiento físicos son importantes estímulos para la adaptación estructural y funcional del corazón, incluyendo el aumento de grosor de las paredes ventriculares (179). Estos cambios son muy variables de unos individuos a otros y la forma y grado de los mismos están probablemente determinados genéticamente (180). En relación con la MH Apical, la posibilidad de que la práctica de ejercicio físico pudiera contribuir a la expresión de la enfermedad ha sido sugerida por algunos autores (139,181). De hecho, entre los pacientes Japoneses descritos originalmente por Yamaguchi et al. (84), una importante proporción practicaban o habían practicado deporte de manera habitual y, algunos de los pacientes con MH Apical Japonesa descritos en la literatura occidental eran o habían sido deportistas en los años previos al diagnóstico (90,182). Asimismo, esta asociación ha sido también descrita en pacientes occidentales con MH Apical, como en la serie de Webb et al. (139), en la que 10 de sus 26 pacientes realizaban o habían realizado actividades físicas extenuantes de manera habitual. En nuestra serie, un 22% de los pacientes (8 de los 37) habían practicado deporte a nivel competitivo durante períodos más o menos prolongados (entre 4 y 25 años). Aunque esta proporción ya es importante y llamativa, lo es más el hecho de que 5 de nuestros 11 casos (45.4%) con MH Apical Japonesa tuvieran estos antecedentes. Estos hallazgos sugieren que, en pacientes probablemente predispuestos genéticamente, la actividad atlética podría ser un estímulo capaz de causar o incrementar la expresión de la MH Apical, especialmente de la forma Japonesa de la enfermedad. En este caso, no obstante, al menos en el mundo occidental, pocas personas estarían determinadas genéticamente para desarrollar este tipo de hipertrofia, incluso ante estímulos importantes, como refleja el hecho de que Pelliccia et al. (61) sólo encontraran 3 casos de hipertrofia apical entre casi 1000 atletas de élite en activo estudiados por ellos.

¿DOS FORMAS DIFERENTES DE MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL?

Uno de los aspectos relativos a la MH Apical que más ha llamado la atención de los investigadores desde las primeras descripciones de la enfermedad es, como ya se ha comentado, la aparente diferencia existente entre los pacientes occidentales y la mayoría de los descritos en Japón, no sólo en cuanto a sus características clínicas, sino a su pronóstico y fondo genético (143). Las razones últimas de las aparentes diferencias observadas en la expresión clínica de la MH Apical entre los pacientes japoneses originales y la mayoría de los casos descritos posteriormente en otros países no se conocen con certeza. Aunque es posible que algunas diferencias genéticas y raciales, así como determinados factores ambientales, puedan jugar algún papel, lo más probable es que las diferentes características de los casos descritos en las distintas series se deban simplemente a diferencias en la selección de los pacientes, debidas a la utilización de métodos y criterios diagnósticos distintos (143). Así, mientras la mayoría de los investigadores occidentales identificaban la MH Apical por la demostración por ecocardiografía bidimensional de hipertrofia ventricular localizada en la porción apical del ventrículo izquierdo, los autores japoneses exigían para el diagnóstico la presencia de la imagen angiográfica en “as de picas”, de las ondas T negativas “gigantes” en el electrocardiograma, o de ambas (145).

La controversia en relación con el diagnóstico de la MH Apical se ha dado incluso entre los propios autores japoneses. Yamaguchi et al. (84) basaban el diagnóstico en el criterio electrocardiográfico de las ondas T negativas “gigantes”, mientras que Sakamoto et al. (82) exigían la demostración de hipertrofia asimétrica apical y obliteración de la cavidad en el ecocardiograma bidimensional. De esta forma, siempre que cumplieran sus criterios diagnósticos, estos autores consideraban como portadores de MH Apical a pacientes con cierto grado de hipertrofia septal basal. Por el contrario, otros grupos japoneses, como Koga et al. (145), basaban el diagnóstico de hipertrofia apical en la demostración angiográfica de la imagen diastólica en “as de picas”, excluyendo a todos aquellos pacientes que presentaban hipertrofia septal asimétrica a nivel de cuerdas en el ecocardiograma.

En un intento por aclarar en lo posible las discordancias entre las distintas series en cuanto a las características clínicas, electrocardiográficas y angiográficas de los pacientes diagnosticados de MH Apical, autores japoneses como Koga et al. (145), utilizando unos criterios diagnósticos particularmente estrictos, que consideraban como MH Apical sólo los casos con hipertrofia asimétrica apical pero sin hipertrofia basal (a nivel de cuerdas), han propuesto una diferenciación entre 2 formas distintas de MH Apical, que se distinguirían fundamentalmente por la presencia o no de una morfología en “as de picas” en la ventriculografía izquierda. La Miocardiopatía Hipertrofica Apical Japonesa (MH Apical Japonesa) estaría caracterizada por la presencia de hipertrofia concentrica y localizada apical, que produciría una imagen diastólica en “as de picas” en la ventriculografía (hipertrofia apical –HA- para estos autores). Otros pacientes, sin embargo, presentarían diferentes grados de hipertrofia asimétrica en la porción más apical del ventrículo izquierdo, fundamentalmente en el

septo apical, que no provocaría la imagen angiográfica típica; estos casos de hipertrofia septal asimétrica (HSA) apical tendrían unas características más parecidas a las de la mayoría de los casos de MH Apical descritas en los países occidentales, y se considerarían como Miocardiopatía Hipertrófica Apical Occidental (MH Apical Occidental). La diferenciación entre estas 2 formas de MH Apical tendría, para estos autores, una importancia mucho mayor que la de una simple clasificación morfológica, dado que ambas formas tendrían características clínicas, pronóstico y fondo genético claramente diferentes(144,145); la forma Occidental de MH Apical sería una variante morfológica más dentro del amplio espectro de la MH, mientras que la MH Apical de tipo Japonés, cuya característica distintiva principal sería la presencia de la imagen diastólica en “as de picas” en la ventriculografía izquierda, constituiría una entidad patológica diferente, más benigna, no familiar, y en cuya etiopatogenia podrían jugar un papel determinados factores adquiridos como la hipertensión arterial (145). No obstante, la reciente observación de Suzuki et al. (147) de que, en algunos pacientes, la hipertrofia apical concéntrica causante de la imagen en “as de picas” se puede desarrollar a partir de una hipertrofia apical asimétrica (lateral o septal anterior), sugiriendo que ambas no serían más que diferentes estadios evolutivos de la misma enfermedad, introduce nuevas dudas sobre la utilidad y significado clínico que clasificaciones de la MH Apical como la de Koga et al. (145) puedan tener.

La experiencia de Koga et al. (145), derivada del estudio de un grupo de 29 pacientes con MH Apical Japonesa y 26 con HSA apical (MH Apical Occidental) indicaba que la MH Apical Japonesa podría ser una entidad diferente de las otras formas de MH Apical, y de MH en general, ya que sus pacientes con MH Apical Japonesa eran en su mayoría varones (90%), generalmente de mediana edad (edad media 53 ± 7), tenían una presión arterial sistólica y diastólica significativamente mayor y estaban en su mayoría asintomáticos, al contrario que los con MH Apical Occidental, de los que un 31% estaban en clase III-IV. Por otro lado, la gran mayoría (93%) de sus pacientes con MH Apical Japonesa tenían ondas T negativas “gigantes” (> 10 mm) en el electrocardiograma, mientras que esta alteración sólo estaba presente en un 4% de sus casos con MH Apical Occidental. En estos últimos era más frecuente la presencia de fibrilación auricular transitoria ó persistente (31% de los casos). Asimismo, los pacientes con MH Apical Occidental tenían tendencia a presentar disfunción sistólica ventricular izquierda, elevación de la presión telediastólica ventricular y menor tolerancia al ejercicio. Por otro lado, los llamativos cambios electrocardiográficos presentes en la mayoría de los pacientes con MH Apical Japonesa, contrastaban marcadamente con su escasa limitación funcional y su habitual buen pronóstico (ningún caso de muerte súbita), por lo que la forma Japonesa de MH Apical, tal como la definían estos autores, parecía ser un proceso con una evolución particularmente benigna (144,145).

Nuestra propia experiencia en el presente estudio sugiere, sin embargo, que el espectro clínico de los pacientes con MH Apical es mucho más amplio de lo que apuntaban los autores japoneses y que, en muchos casos, la diferenciación entre pacientes con las características de las variantes Japonesa y Occidental de MH Apical,

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

además de ser difícil en ocasiones, puede tener más valor académico que importancia práctica. En nuestra serie, 11 de los 37 pacientes cumplían los criterios utilizados por Koga et al. (145) para identificar a los pacientes con MH Apical Japonesa, basados fundamentalmente en la presencia de la imagen angiográfica típica en "as de picas". Sin embargo, a diferencia de lo descrito por estos autores, al analizar las diferentes características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de estos pacientes y compararlas con las del resto de nuestros casos, con la forma Occidental de MH Apical, no hemos observado diferencias significativas entre ellas. En concreto, nuestros pacientes con MH Apical Japonesa y Occidental no se diferencian en edad, sexo, antecedentes de HTA, tensión arterial basal, grado sintomático, características electrocardiográficas (excepto mayor frecuencia de ondas T negativas "gigantes" en la forma Japonesa), grado y distribución de la hipertrofia, diámetros y función ventricular, cambios evolutivos en el electrocardiograma y estabilidad clínica y frecuencia de fibrilación auricular.

Además, dos de los aspectos que clásicamente se han venido apuntando por los autores japoneses como característicos de la MH Apical Japonesa, como son la ausencia de transmisión genética y su excelente pronóstico (144), no parecen confirmarse tampoco en nuestra experiencia ya que, como ya se ha comentado, en uno de estos casos se detectó transmisión genética, con otras variantes de MH en la familia, y en otro se observó una mala evolución clínica con disfunción ventricular progresiva e insuficiencia cardíaca. Por el contrario, la sorprendentemente alta prevalencia de antecedentes de práctica de deporte competitivo entre nuestros pacientes con MH Apical Japonesa (5 de los 11 casos) en comparación con el resto de pacientes (3 de 26) ($p=0.0219$), iría a favor de la posible influencia de este tipo de estímulos en el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes, tal como apuntaban los autores japoneses (181).

Por otro lado, no hemos encontrado diferencias en cuanto al tipo y distribución de la hipertrofia ventricular entre pacientes jóvenes y mayores, lo que iría en contra de la teoría recientemente apuntada por Suzuki et al. (147) de que la hipertrofia apical concéntrica causante de la imagen en "as de picas" característica de la MH Apical Japonesa podría desarrollarse a partir de otras formas de hipertrofia asimétrica.

Por tanto, a pesar de las excepciones señaladas, en nuestro medio y en nuestra propia experiencia, la llamada forma Japonesa de MH Apical podría no ser una entidad clínica claramente diferenciada de las otras formas de MH y de MH Apical, sino una variante más dentro del amplísimo espectro clínico y morfológico característico de la MH.

¿ES LA MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL UNA VARIANTE MAS DE MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA?

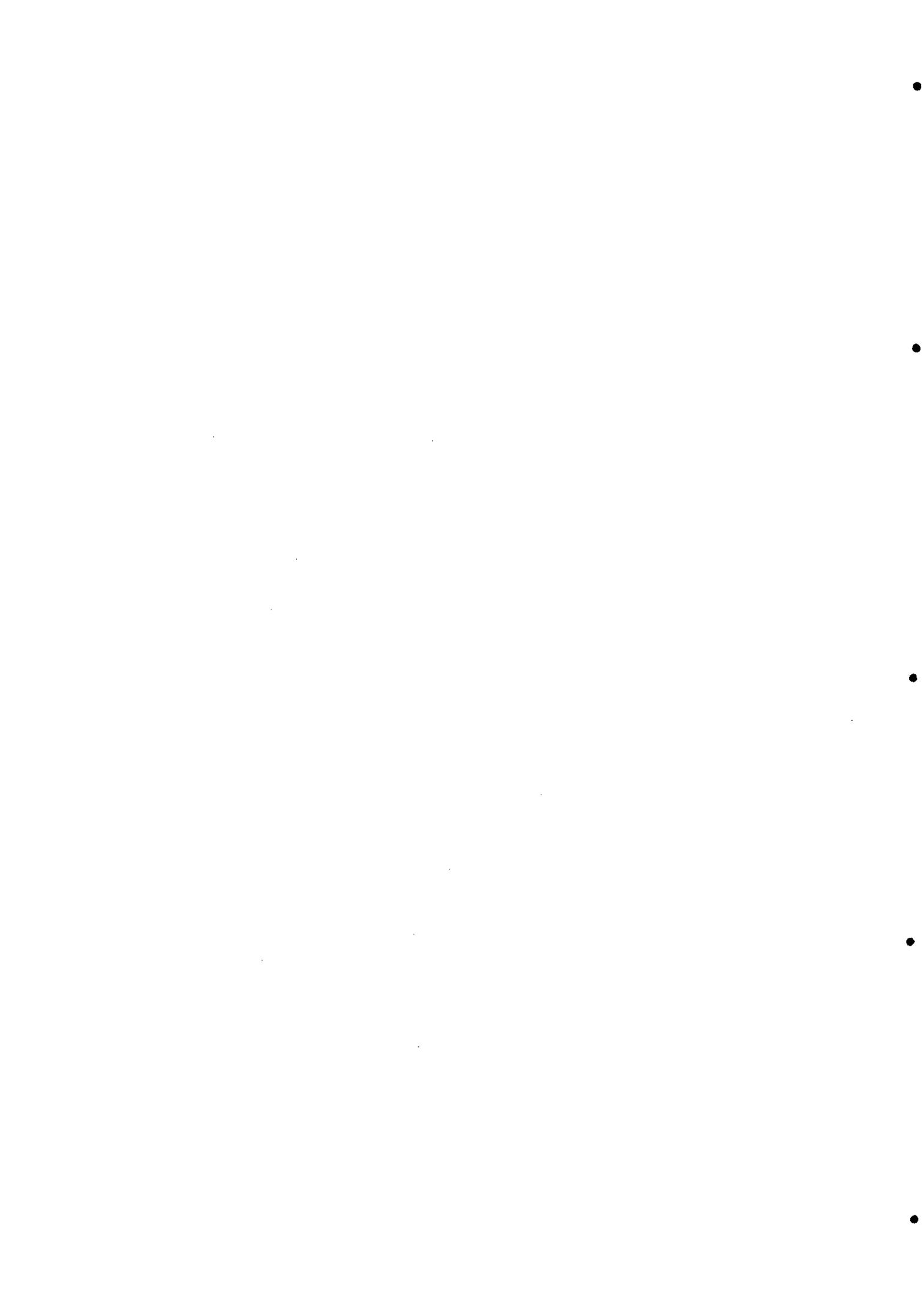
La contestación a esta pregunta está necesariamente condicionada por la gran heterogeneidad clínica, morfológica y etiopatogénica característica de la MH en gene-

ral (2-6), así como de la propia heterogeneidad de la MH Apical (143). Asimismo, la propia definición de MH como hipertrofia ventricular no explicada (18) hace que se puedan incluir dentro de este grupo de enfermedades patológicas muy diferentes, siempre que cumplan este criterio diagnóstico.

Como ya se ha comentado, por las observaciones de otros autores y por nuestra propia experiencia, parece claro que la MH Apical no es una entidad única sino que dentro de esta denominación estamos incluyendo probablemente diversas enfermedades clínica y etiopatogénicamente diferentes. Así, es evidente que algunos casos de MH Apical son simples variantes morfológicas de MH, causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas contráctiles del sarcómero (148,149,151); estas formas de MH Apical coexisten en las mismas familias con otras variantes más típicas de MH (150). Sin embargo, ciertas características distintivas de algunos casos de MH Apical apuntarían hacia la existencia de formas de la enfermedad que, desde el punto de vista etiopatogénico, serían diferentes de la MH clásica. Así, las formas familiares con tendencia a una distribución uniforme de la hipertrofia en todos los miembros (169), podrían ser entidades etiopatogénicamente distintas de las formas clásicas de MH, y otro tanto podría ocurrir con algunas formas de MH Apical aparentemente no familiares y asociadas a determinados factores ambientales (181). La realización de futuros estudios tanto clínicos como genéticos en todos estos pacientes podrá sin duda aclarar definitivamente el grado de relación existente entre todas estas formas de hipertrofia apical. No obstante, de momento, el simple conocimiento de la existencia de estas diferentes formas clínicas y de sus características aparentemente distintivas puede ser importante, no ya para poder aclarar las dudas todavía existentes, sino para un correcto manejo clínico de estos pacientes.

LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO

Aunque las diferentes manifestaciones clínicas, características morfológicas, alteraciones electrocardiográficas y hasta patrones de herencia detectados en nuestra serie pueden ser un fiel reflejo de lo que en nuestro medio es la enfermedad que conocemos como MH Apical, no se puede descartar un cierto sesgo en la selección de los pacientes, derivado por un lado del carácter de centro de referencia de nuestro hospital, que podría así recibir un tipo de pacientes más sintomáticos, con más alteraciones en el ECG o con mayores problemas de diagnóstico diferencial que los que podrían darse en una población no seleccionada con esta enfermedad. Por otro lado, la progresiva generalización en nuestro medio de la práctica rutinaria de electrocardiogramas como parte de chequeos de salud de todo tipo (preoperatorios, de empresa, etc.) podría motivar que se detectaran con mayor frecuencia los casos con alteraciones de ECG especialmente llamativas, aún en ausencia de síntomas. En este sentido, al tratarse de enfermedades con un fondo genético más o menos evidente, el estudio clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de las familias de estos y futuros pacientes podría permitir identificar casos "ocultos" y ayudar a conocer el verdadero espectro de manifestaciones clínicas de este tipo de enfermedades (28).



VI. CONCLUSIONES

El análisis de nuestra serie de pacientes con MH Apical, más numerosa y con un seguimiento mucho mayor que ninguna de las hasta ahora conocidas, permite sacar las siguientes conclusiones:

1.- En nuestro medio, la MH Apical se caracteriza por una gran diversidad de manifestaciones clínicas. La enfermedad puede presentarse a cualquier edad y afecta tanto a hombres como a mujeres. Los síntomas son frecuentes pero en general leves. Casi todos los pacientes tienen alteraciones electrocardiográficas, siendo las más frecuentes las ondas T negativas y la hipertrofia ventricular izquierda. La enfermedad es muy heterogénea desde el punto de vista morfológico, incluyendo formas localizadas o más difusas y concéntricas o asimétricas. El pronóstico es en general bueno, pero con una alta incidencia de fibrilación auricular. La enfermedad puede ser familiar, con diferentes patrones de herencia, aunque determinados factores adquiridos podrían jugar un papel etiológico en algunos casos.

2.- No encontramos diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto a las características clínicas, electrocardiográficas ni ecocardiográficas, ni tampoco en cuanto al pronóstico.

3.- Tampoco hemos encontrado diferencias importantes en la mayoría de las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de la enfermedad entre pacientes mayores y jóvenes. En concreto, ambos grupos son similares en cuanto al tipo y distribución de la hipertrofia ventricular y a la frecuencia de ondas T negativas "gigantes". Sin embargo, los mayores están más frecuentemente sintomáticos y tienden más a ser diagnosticados por sus síntomas y muestran más frecuentemente cambios evolutivos en el ECG a pesar de un seguimiento más corto.

4.- Al igual que en otras series de origen occidental, sólo una minoría (una quinta parte) de nuestros pacientes con MH Apical presentaban al ser diagnosticados el patrón electrocardiográfico de ondas T negativas "gigantes" descrito inicialmente como típico de esta enfermedad, lo que confirma la poca sensibilidad de esta llamativa alteración electrocardiográfica como criterio diagnóstico.

5.- En nuestra experiencia, la presencia y profundidad de las ondas T negativas no tiene implicaciones clínicas ni pronósticas especiales y no se correlaciona con las características morfológicas. Este hecho podría justificarse en parte por la espontánea

nea variabilidad en la profundidad de las ondas T que presentan muchos de estos pacientes, incluso en períodos de tiempo muy cortos.

6.- A diferencia de lo sugerido por otros autores, la presencia de una imagen angiográfica en "as de picas" no se asocia a unas especiales características clínicas, morfológicas o pronósticas. En concreto, nuestros pacientes con MH Apical Japonesa y Occidental no se diferencian en edad, sexo, antecedentes de HTA, grado sintomático, características electrocardiográficas (excepto mayor frecuencia de ondas T negativas "gigantes" en la forma Japonesa), grado y distribución de la hipertrofia, diámetros y función ventricular y estabilidad clínica. Nuestra propia experiencia en el presente estudio sugiere que el espectro clínico de los pacientes con MH Apical es mucho más amplio de lo que apuntaban los autores japoneses. Por tanto, la diferenciación entre pacientes con las características de las variantes Japonesa y Occidental de MH Apical, además de ser difícil en ocasiones, puede tener más valor académico que importancia práctica.

7.- Aunque, en nuestro medio, el pronóstico de la MH Apical es en general bueno, con ningún caso de muerte súbita en nuestra serie, algunos pacientes pueden presentar complicaciones graves, incluso mortales. En nuestra experiencia, la fibrilación auricular, paroxística o crónica, es una complicación frecuente y potencialmente grave en estos pacientes, con una incidencia (40.5%) mayor que la descrita en series previas. Los pacientes que desarrollan esta arritmia son significativamente mayores y están más frecuentemente sintomáticos en el momento del diagnóstico; estos pacientes tienen además ondas T menos profundas en el ECG y mayor grosor del septo basal, así como una tendencia a un mayor diámetro auricular izquierdo.

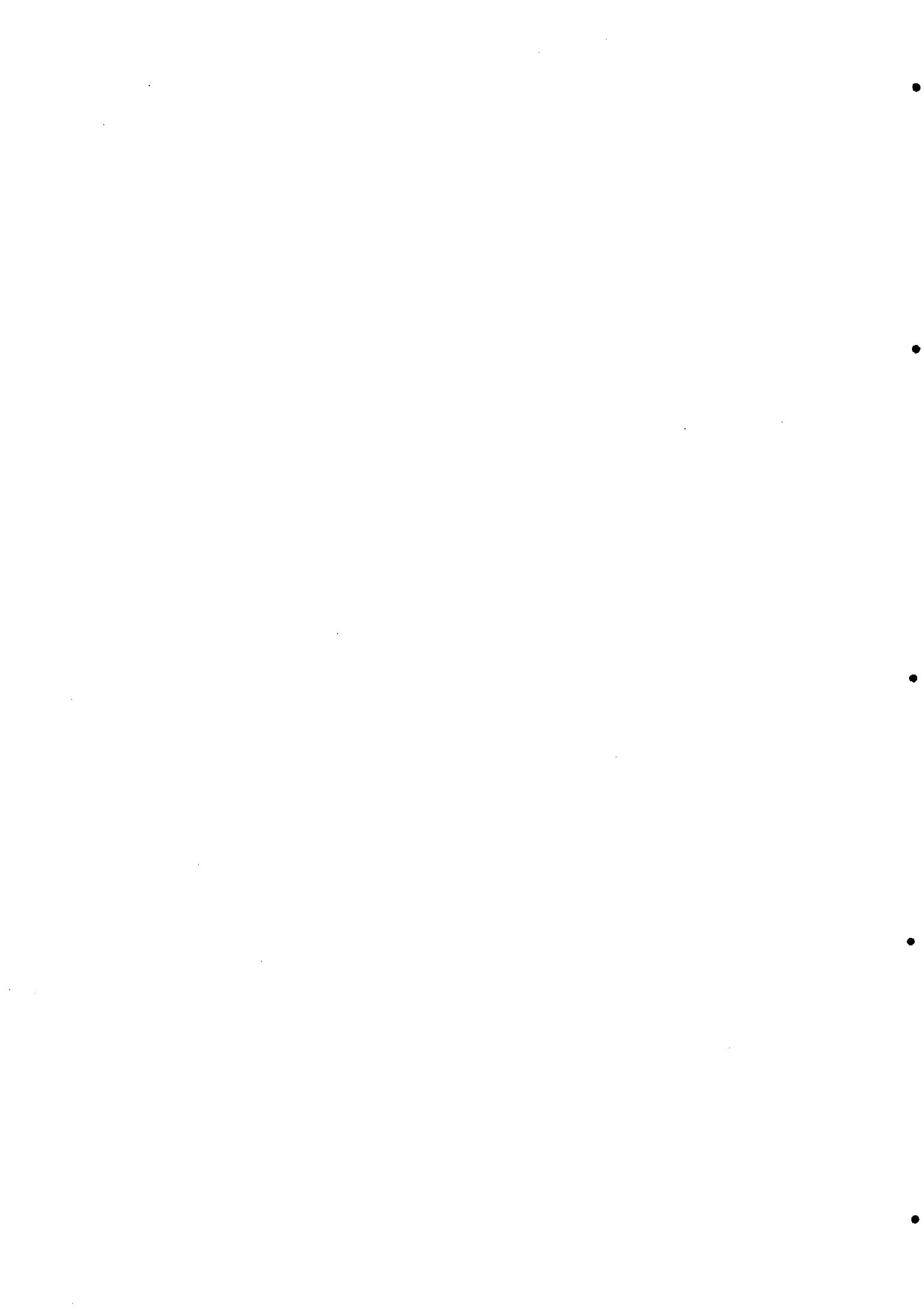
8.- En nuestro medio, los patrones de herencia de la MH Apical son muy variables. Aunque la proporción de casos esporádicos es aparentemente alta (60% de las familias estudiadas), existen formas familiares con al menos 2 tipos de herencia diferentes: uno de ellos estaría caracterizado por la presencia de diferentes formas de MH en la misma familia y sería realmente una variante más de la MH familiar clásica; la otra, más frecuente en nuestra serie y no descrita por otros autores, y que podríamos llamar MH Apical Familiar, estaría caracterizada por una herencia autosómica dominante con un patrón de hipertrofia uniforme y exclusivamente apical en todos sus miembros.

9.- La sorprendentemente alta prevalencia de antecedentes de práctica de deporte competitivo observada especialmente entre nuestros pacientes con la llamada forma Japonesa de la enfermedad, unido a la escasa incidencia de transmisión genética detectada también en estos casos, permite en nuestra opinión especular con la posibilidad, ya apuntada previamente por autores japoneses, de una posible relación etiológica entre el ejercicio extenuante y esta variante de la enfermedad.

10.- Aunque la coexistencia en una misma familia de casos de HSA y de MH Apical confirma que, en ocasiones, esta última no es más que una variante más de MH, ciertas características distintivas de algunos casos de MH Apical apuntarían

hacia la existencia de formas de la enfermedad que, desde el punto de vista etiopatogénico, serían diferentes de la MH clásica. Así, las formas familiares con tendencia a una distribución uniforme de la hipertrofia en todos los miembros, podrían ser entidades etiopatogénicamente distintas de las formas clásicas de MH, y otro tanto podría ocurrir con algunas formas de MH Apical aparentemente no familiares y asociadas a determinados factores ambientales.

II.- Los estudios de genética molecular realizados en la forma familiar de MH Apical identificada por nosotros ha permitido conocer que su origen no está en el gen de la β -miosina cardíaca, aunque no se han podido identificar otros genes responsables.



VII. BIBLIOGRAFIA

1. Report of the 1995 World Heart Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
2. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rokowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
3. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:780-789;844-852.
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:637-704.
5. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-1692.
6. Penas Lado M. Miocardiopatía hipertrófica. Formas clínicas y manejo terapéutico. *Medicine* 1996;7:987-996.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-133.
8. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-785.
9. McKenna WJ, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998;745-768.
10. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of the distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981;48:418-428.
11. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437-444.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

12. Penas Lado M. Clasificación y patrones morfológicos de la miocardiopatía hipertrofica. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:754-761.
13. Liouville H. Rétrécissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med Paris* 1869;24:161-162.
14. Hallopeau L. Rétrécissement ventriculo-aortique. *Gaz Med Paris* 1869;24:683-684.
15. Schmincke A. Ueber linksseitige muskulose conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 1907;33:2082.
16. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
17. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle. *Guy's Hospital Rep* 1957;106:221.
18. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979;43:1242-1244.
19. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990;63:287-290.
20. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-1660.
21. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: introduction to pathology and pathogenesis. *Br Heart J* 1994;72 (Supl.):2-3.
22. Maron BJ, Nichols PF, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihill JJ. Patterns of inheritance of hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:1087-1094.
23. Ciró E, Nichols PF, Maron BJ. Heterogeneous morphologic expression of genetically transmitted hypertrophic cardiomyopathy: two-dimensional echocardiographic analysis. *Circulation* 1983;67:1227-1233.
24. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(Supl.):4-9.
25. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1337-1347.
26. Watkins H. Genotype:phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;19:10-12.

27. McKenna WJ, Cocco F, Elliott PM. Genes and disease expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1998;352:1162-1163.
28. Seidman CE. The clinical significance of genetic testing in familial hypertrophic cardiomyopathy. En: Camerini F, Gavazzi A, De Maria R, editores. *Advances in cardiomyopathies*. Milano: Springer-Verlag Italia, 1998;17-21.
29. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-382.
30. Morgensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;103:R39-R43.
31. Monserrat L, Penas Lado M. Estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. *Monocardio* 2000 (En prensa).
32. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:123-129.
33. Siegel RJ, Criley JM. Comparison of ventricular emptying with and without a pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1985;53:283-291.
34. McKenna WJ, Deanfield JE, Faruqi A, England D, Oackley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-538.
35. Rodríguez JA, Elliott P, Penas M, Castro Beiras A, McKenna WJ. Características electrocardiográficas en 453 pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Correlación clínica y pronóstica. (Abstract) *Rev Esp Cardiol* 1996;49(Supl. 3):88.
36. Maron BJ. The giant negative T wave revisited... in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:972-973.
37. Alfonso F, Nihoyannopoulos P, Stewart J, Dickie S, Lemery R, McKenna WJ. Clinical significance of giant negative T waves in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:965-971.
38. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981;48:252-257.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

39. McKenna WJ, England D, Doi Y, Deanfield JE, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981;46:168-172.
40. Spirito P, Rapezzi, Autore C, Saluzzi P, Bellone P, Ortolani P, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1997;90:2743-2747.
41. Monserrat L, Elliott P, Penas Lado M, Castro Beiras A, McKenna WJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20 (Abstr. Supl.):17.
42. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-1285.
43. Penas Lado M, Freire E, García Castelo A, Vázquez N, Castro Beiras A. Gradiente intraventricular paradójico en un paciente con miocardiopatía hipertrófica apical. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:686-689.
44. Crowley JJ, Dardas PS, Shapiro LM. Assessment of apical hypertrophic cardiomyopathy using trans-oesophageal echocardiography. *Cardiology* 1997;88:189-196.
45. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LD, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
46. Soler R, Rodríguez E, Rodríguez JA, Pérez ML, Penas M. Magnetic resonance imaging of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Imaging* 1997;12:221-225.
47. Frenneaux MP, Porter A, Caforio AL, Odawara H, Counihan PJ, McKenna WJ. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1521-1526.
48. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio A, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995-2002.
49. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686-696.
50. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-2991.

51. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178-181.
52. Penas Lado M, Pasalodos J, Pérez Alvarez L, Ferro L, Castro Beiras A. Miocardiopatía hipertrófica apical y fístula arteriovenosa coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:131-133.
53. Saumarez RC. Electrophysiological investigation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(Supl.):19-23.
54. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prognostic evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-740.
55. Saumarez RC, Slade AKB, Grace AA, Sadoul N, Camm AJ, McKenna WJ. The significance of paced electrocardiogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995;92:2762-2768.
56. Galve E, Alfonso F, Ballester Rodés M, Castro Beiras A, Fernández de Soria R, Penas Lado M, et al. Guía de práctica clínica sobre miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:360-393.
57. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. Proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130-132.
58. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-614.
59. Nimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna WJ, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-1257.
60. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596-1601.
61. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295-301.
62. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:147-153.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

63. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni-Berisso M, Belloti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. *N Engl J Med* 1989;320:749-755.
64. Monserrat L, Penas Lado M, Vazquez JM, Rodríguez JA, Martínez D, Castro A. Características clínicas de la miocardiopatía hipertrófica en nuestro medio: evolución y pronóstico a largo plazo en 72 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 1995;48(Supl. 6):63.
65. Penas Lado M, Castro Beiras A. Miocardiopatía hipertrófica asintomática. Argumentos a favor de su tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:522-527.
66. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-1394.
67. Spirito P, Maron BJ, Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1521-1526.
68. Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-336.
69. Maron BJ, Cecchi F, McKenna WJ. Risk factors and stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(Supl.):13-18.
70. Penas Lado M, McKenna WJ. El tratamiento quirúrgico precoz de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:223-228.
71. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complication i patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437-441.
72. Pollick C. Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307:997-999.
73. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-2742.
74. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomised, double-blind cross-over study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:435-441.

75. Penas Lado M, Pérez Alvarez L, Ricoy E. Estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática: todavía demasiados interrogantes. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:823-825.
76. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomised crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18:1249-1256.
77. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomised, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99:2927-2933.
78. Monserrat L, Penas Lado M, Castro Beiras A. Estimulación secuencial aurículo-ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. ¿Qué pacientes se benefician?. *Rev Esp Cardiol* 2000 (En prensa).
79. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D, et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-2081.
80. Braunwald E. Induced septal infarction. A new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95:1981-1982.
81. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-416.
82. Sakamoto T, Tei G, Masahiro M, Ishiyasu H, Mada Y, Uayashi T, et al. Giant negative T wave inversion as a manifestation of asymmetric apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasonocardiographic study. *Jpn Heart J* 1976;17:611-629.
83. Yamaguchi H, Nakanishi S, Nishijo T, Nagasaki F, Matsumoto S, Ishimura T. Hypertrophic cardiomyopathy with giant negative T waves. *Jpn Circ J* 1976;40(Suppl.):110-111.
84. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-412.
85. Maron BJ, Bonow RO, Seshagiri TN, Roberts WC, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal hypertrophy localized to the apical region of the left ventricle (apical hypertrophic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1982;49:1838-1848.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

86. Tilmant PY, Lablanche JM, Laurent JM, Hethuin JP, Folliot JP, Bertrand ME. Myocardiopathie hypertrophique apicale non obstructive. A propos de 5 observations. Arch Mal Coeur 1980;73:1269.
87. Lock CB, Ng R, Oh V, EE B, Tan L. Apical hypertrophic cardiomyopathy in an Indian male. Singapore Med J 1981;22:299.
88. Zanoniani C, Guadalajara JF, Gil M, Medrano GA, Vargas J, Salazar E. Miocardiopatía hipertrófica apical. Presentación del primer caso identificado en el continente americano. Arch Inst Cardiol Mex 1981;51:489-495.
89. Sheikhzadeh A, Ghabusi P, Afraz MB. Apikale linksventrikulare hypertrophie. Eine form der hypertrophen nicht obstructiven kardiomyopathie mit extrem grossen negativen T-wellen. Hertz 1981;6:369.
90. Steingo L, Dansky R, Pocock WA, Barlow JB. Apical hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. Am Heart J 1982;104:635-637.
91. Krishnaraj N, Rajan S, Jayakrishnan TK, Raghuram AR, Moorthy JS, Abraham KA, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Indian Heart J 1982;34:133.
92. Abinader EG, Rauchfleisch S, Naschitz J. Hypertrophic apical cardiomyopathy: a subtype of hypertrophic cardiomyopathy. Isr J Med Sci 1982;18:1005-1009.
93. Doxandabaratz J, Fort de Ribot R, Trilla Sánchez E, Bayés de Luna A, Bosch X, Turull J, et al. Miocardiopatía hipertrófica apical. Revista Latina de Cardiología 1982;3:35-43.
94. Elola J, Medina A, Macaya C, Bethencourt A. Miocardiopatía hipertrófica apical: variabilidad en la amplitud de la inversión de la onda T y distribución de la masa ventricular izquierda. Rev Esp Cardiol 1982;35:511-514
95. Chia BL, Lenny K. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1983;53:1413.
96. Kereiakes DJ, Anderson DJ, Crouse L, Chatterjee K. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1983; 105:855-856.
97. McDonnell MA, Tsagaris TJ. Recognition and diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy. Chest 1983;84:644-647.
98. Bertrand ME, Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and metabolic studies. Eur Heart J 1983;4(Supl. F):127-133.
99. Giommi L, Cavarcerani A, Olivari Z, Bolomini L. Miocardiopatía ipertrofico-apicale non ostruttiva. Descrizione di un caso. G Ital Cardiol 1983;13:187-193.

100. Vacek JL, Davis WR, Bellinger RL, McKiernan TL. Apical hypertrophic cardiomyopathy in American patients. *Am Heart J* 1984;108:1501-1506.
101. Voiriot P, Danchin N, Neimann JL, Godenib JP, Cuillière M, Mayer G, et al. Myocardiopathie hypertrophique apical. A propos de 10 observations. *Ann Cardiol Angéiol* 1985;34:329-333.
102. Danchin N, Voiriot P, Godenir JP, Neimann JL, Charrier F, Faivre G. La cardiomyopathie hypertrophique apicale: un élément du continuum des cardiomyopathies hypertrophiques. *Presse Méd* 1985;14:1645-1648.
103. Davis FW. The many faces of apical hypertrophic cardiomyopathy. *MMJ* 1985;34:1084-1085.
104. Malouf J, Ratl H, Der Kaloustian VM. Apical hypertrophic cardiomyopathy in a father and daughter. *Am J Med Gen* 1985;22:75-80.
105. Rovelli EG, Parenti F, Devizzi S. Apical hypertrophic cardiomyopathy of "Japanese type" in a Western European person. *Am J Cardiol* 1986;57:358-359.
106. Panidis IP, Nestico P, Hakki AH, Mintz GS, Segal BL, Iskandrian AS. Systolic and diastolic left ventricular performance at rest and during exercise in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;57:356-358.
107. Kassis E, Saunamaki K, Folke K. Development of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Dan Med Bull* 1986;33:106-107.
108. Myburgh DP, Disler LJ, Landau AJ, von Wolff KD, Latouf SE. Apical hypertrophic cardiomyopathy. A case report. *S Afr Med J* 1987;71:392-393.
109. Neutel JM, Myburgh DP. Apical hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1987;58:1005-1008.
110. Ergina PL, Fukuyama O. Apical hypertrophic cardiomyopathy in Hawaii. *Ann Intern Med* 1987;107:423-424.
111. De Bryne B, Marchandise B, Kramer R. Apical hypertrophic cardiomyopathy of the "Japanese type" in Western countries. *Am J Med* 1987;82:1087-1088.
112. Espinosa Caliani JS, Pérez de Juan M, Esquivel-Avila JG. Miocardiopatía hipertrofica apical: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Arch Inst Cardiol Méx* 1988;58:543-550.
113. Yano A, Sasaki J, Arakawa K. Combined apical hypertrophic cardiomyopathy and acute myocardial infarction with coronary stenosis. *Int J Cardiol* 1988;21:74-76.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

114. Gosselin G, Pasternac A, Lespérance J, Bijak A, Waters DD. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and angiographic characteristics of the first Canadian series. *Can J Cardiol* 1988;4:258-261.
115. Zoghbi WA, Haichin RN, Quinones MA. Mid-cavity obstruction in apical hypertrophy: Doppler evidence of diastolic intraventricular gradient with higher apical pressure. *Am Heart J* 1988;116:1469-1474
116. Casolo GC, Trotta F, Rostagno C, Poggesi L, Galanti G, Masotti G, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1989;117:468-472.
117. Moro E, D'Angelo G, Pandullo C, Nicolosi GL, Dallaglio V, Mimo R, et al. Cardiomiopatia ipertrofica apicale: variabilità di espressione ecocardiografica bidimensionale ed elettrocardiografica. *G Ital Cardiol* 1989;19:402-410.
118. Slama MA, Tribouilloy C, Bickert P, Caze F, Jobic Y, Darras B, et al. Myocardiopathie hypertrophique apicale avec obstruction médio-ventriculaire et nécrose apicale. *Arch Mal Coeur* 1989;82:1623-1627.
119. Lette J, Gagnon A, Cerino M, Prenovault J. Apical hypertrophic cardiomyopathy with spontaneous postpartum coronary artery dissection. *Can J Cardiol* 1989;6:311-314.
120. Wilson P, Marks A, Rastegar H, Manolis AS, Estes III M. Apical hypertrophic cardiomyopathy with sustained monomorphic ventricular tachycardia and electrocardiographic changes simulating coronary artery disease and left ventricular aneurysm. *Clin Cardiol* 1990;13:885-887.
121. Williams J, Kreshon M, Khan AA. Apical hypertrophic cardiomyopathy in a non-oriental man. *South Med J* 1990;83:1465-1468.
122. Teja JL, Ucio P, Fernández C, Gómez de la Torre R, Martínez Ramos C. Embolismo terminoaórtico como forma inusual de presentación de hipertrofia apical. *Rev Clin Esp* 1990;187:256-257.
123. Partanen J, Kupari M, Heikkila J, Keto P. Left ventricular aneurysm associated with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1991;14:936-939.
124. Wong CK, Lau CP, Cheng CH. Coronary artery-left ventricular fistula with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1991;12:283-285.
125. Ferrari E, Baudouy M, Blanc Ph, Gibelin P, Darcourt J, Latour F, et al. Pseudo-cardiomyopathie hypertrofique apicale: problèmes nosologiques. *Ann Cardiol Angéiol* 1991;40:135-140.

126. Bielli M, Parravicini U, Zanetta M, Zenone F. Cardiomiopatia ipertrofica apicale: descrizione di un caso di età avanzata con documentazione della evoluzione elettrocardiografica. *G Ital Cardiol* 1991;21:1325-1329.
127. Kanemoto N, Nishiumi N, Inowe H, Koide S, Kawada S, Shotsu A. Combined apical hypertrophic cardiomyopathy and left atrial myxoma. *Chest* 1992;101:1149-1150.
128. Keller H, Kagineck Vv, Buss J, Stegaru B. Diastolic intraventricular gradient in hypertrophic cardiomyopathy with apical hypertrophy. *Eur Heart J* 1993;14:425-427.
129. Zack PM, Blausey W. Symptomatic Japanese-type apical hypertrophic cardiomyopathy in a non-Asian patient: favorable response to treatment with verapamil. *Am Heart J* 1994;128:613-616.
130. Veinot JP, O'Murchu B, Tazelaar HD, Orszulak TA, Seward JB. Cardiac fibroma mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report and differential diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:94-99.
131. Mitchel MA, Nath S, Thompson KA, Pagley PR, DiMarco JP. Sustained wide complex tachycardia resulting in myocardial injury in a patient with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1866-1869.
132. Albanesi-Filho FM, Castier MB, Diamant JD, Lopes JS, Lopes AS, Ginefra P, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with right ventricular involvement. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:119-124.
133. Ansari A, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 1997;24:139.
134. Reddy V, Korcarz C, Weinert L, Al-Sadir J, Spencer KT, Lang RM. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;98:2354.
135. Thanigaraj S, Pérez JE. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiographic diagnosis with the use of intravenous contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:146-149.
136. Sakamoto T, Amano K, Hada Y, Tei C, Takenada K, Hasegawa I, et al. Asymmetric apical hypertrophy: ten years experience. *Postgrad Med J* 1986;62:567-570.
137. Keren G, Belhassen B, Sherez J, Miller HI, Megidish R, Berenfeld D, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by noninvasive and invasive techniques in 23 patients. *Circulation* 1985;71:45-56.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

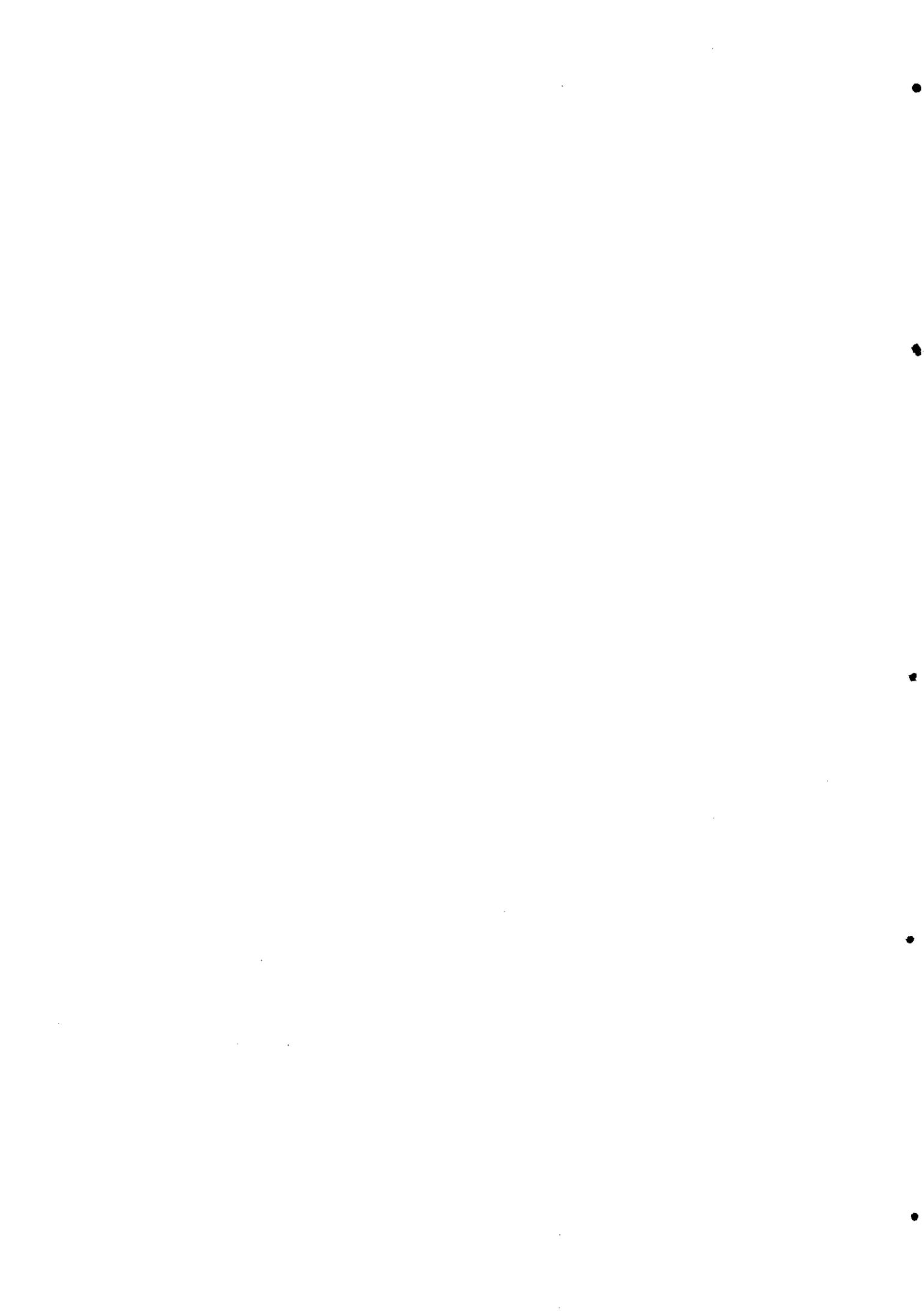
138. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987;106:663-670.
139. Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, Liu P, Wigle ED. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:83-90.
140. Moro E, D'Angelo G, Nicolosi R, Mimo R, Zanuttini D. Long-term evaluation of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. Correlation between quantitative echocardiographic assessment of apical hypertrophy and clinical-electrocardiographic findings. *Eur Heart J* 1995;16:210-217.
141. Trémeau G, Aupetit JF, Buttard P, Chapon P, Gayet C, Milon H. Myocardiopathie hypertrophique apicale. *Arch Mal Coeur* 1996; 89:1283-1289.
142. Moro E. La cardiomiopatia ipertrofica apicale: caratteristiche morfologiche, aspetti funzionali e decorso clinico. *G Ital Cardiol* 1997;27:181-189.
143. Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: the continuing saga. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:91-93.
144. Koga Y, Itaya K, Toshima H. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1984;108:351-359.
145. Koga Y, Nohara M, Miyazaki Y, Toshima H. Two forms of apical hypertrophic cardiomyopathy: Japanese and Western forms. En: Toshima H y Maron BJ, editores. *Hypertrophic cardiomyopathy*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1988;293-310.
146. Suzuki JI, Watanabe F, Takenaka K, Amano K, Amano W, Igarashi T, et al. New subtype of apical hypertrophic cardiomyopathy identified with nuclear magnetic resonance imaging as an underlying cause of markedly inverted T waves. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1175-1181.
147. Suzuki J-I, Shimamoto R, Nishikawa J-I, Yamazaki T, Tsuji T, Nakamura F, Shin WS, Nakajima T, Toyo-Oka T, Ohotomo K. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:146-151.
148. Forissier J-F, Carrier L, Farza H, Bonne G, Bercovici J, Richard P, et al. Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:3069-3073.
149. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;98:391-397.

150. Ko YL, Lei MH, Chiang FT, Chen JJ, Kuan P, Lien WP. Apical hypertrophic cardiomyopathy of the Japanese type: occurrence with familial hypertrophic cardiomyopathy in a family. *Am Heart J* 1992;124:1626-1630.
151. Ko YL, Chen JJ, Tang TK, Teng MS, Lin SY, Kuan P, et al. Mapping the locus for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11 in a family with a case of apical hypertrophic cardiomyopathy of the Japanese type. *Hum Genet* 1996;97:457-461.
152. Koga Y, Toshima H. A possible role of systemic hypertension in the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. En: Toshima H y Maron BJ, editores. *Hypertrophic cardiomyopathy*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1988;203-218.
153. Penas Lado M, Mosquera I, Bouzas B, Vázquez JM, Castro Beiras A. El electrocardiograma de la miocardiopatía hipertrófica apical. Presentación de un caso con manifestaciones únicas. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1148-1150.
154. Topol EJ. The history. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998;285-291.
155. Chatterjee K. Physical examination. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 293-331.
156. Goldman L, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class. Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227.
157. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
158. Bethesda Conference on Optimal Electrocardiography. Task Force I: Standardization of terminology and interpretation. *Am J Cardiol* 1978;41:130-145.
159. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar and limb leads. *Am Heart J* 1949;37:161-186.
160. Romhilt DW, Estes EH. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968;75:752-758.
161. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

162. Helmeke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with ortogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-183.
163. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in pacientes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-742.
164. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
165. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963;32(Supl.):742.
166. Okin PM. Exercise electrocardiography. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998;1221-1238.
167. Ortega Alcalde D. Estudios de perfusión miocárdica. En: Candell J y Ortega D, editores. *Cardiología nuclear*. Barcelona:Ediciones Doyma S.A., 1992:65-84.
168. Fowles RE, Mason JW. Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;27:153-172.
169. Penas M, Fuster M, Fabregas R, Llorente C, Cosío FG. Familial apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:821-822.
170. Seidman CE, McKenna WJ, Watkins HC, Seidman JG. Molecular genetic approaches to diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Update. Filadelfia: W. B. Saunders Company, 1994;77-83.
171. Lin CS, Chen CH, Ding PY. Apical hypertrophic cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998;64:305-307.
172. Penas Lado M, Ricoy E, Vázquez N, Alvarez N, Rodríguez JA, Castro Beiras A. Manifestaciones electrocardiográficas en 41 pacientes con miocardiopatía hipertrófica apical. *Rev Esp Cardiol* 1992;45(Supl. 1):23.
173. Penas Lado M, Ricoy E, Vázquez JM, Pérez L, Calviño R, Castro Beiras A. Apical hypertrophic cardiomyopathy is frequently a familial disease. *Eur Heart J* 1992;13(Supl.):365.
174. Barbier P, Bartorelli AL. Doppler evidence of abnormal intracavitary systolic and diastolic flow in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Am Heart J* 1993;126:483-487.

175. Nakamura T, Matsubara K, Furukawa K, Azuma A, Sugihara H, Katsume H, et al. Diastolic paradoxical jet flow in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evidence of concealed apical asynergy with cavity obliteration. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:616-524.
176. Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, Leachman RD. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:288-294.
177. Wigle ED, Rakowsky H. Hypertrophic cardiomyopathy: when to diagnose mid-ventricular obstruction versus apical cavity obliteration with small nonobliterated area at the apex of the left ventricle?. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:525-526.
178. Castro Beiras A, Hervada J, Juane R, López Mosteiro I, Muñiz J, Ojea J, et al. Estudio epidemiológico de la hipertensión arterial en Galicia. Diferencias de prevalencia entre dos estratos de población (rural-urbano). *Rev Esp Cardiol* 1985;38:451-455.
179. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:190-203.
180. Landry F, Bouchard C, Dumesnil J. Cardiac dimension changes with endurance training. Indications of a genotype dependence. *JAMA* 1985;254:77-80.
181. Yamaguchi M, Matsuyama K, Koga Y, Tsuruta M, Matsuo S, Toshima H. Genetic and environmental factors in hypertrophic cardiomyopathy. En: Toshima H y Maron BJ, editores. *Hypertrophic cardiomyopathy*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1988;193-202.
182. Barlow JB, Pocock WA. Mitral valve prolapse, the athlete's heart, physical activity and sudden death. *J Sports Card* 1984;1:9-24.



VIII. ANEXO

RELACION DE PUBLICACIONES DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE REFERENCIA

1. Penas M, Fuster M, Fabregas R, Llorente C, Cosío FG. Familial apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:821-822.
2. McKenna WJ, Castro Beiras A, Penas Lado M, editores. *The cardiomyopathies*. *Br Heart J (Supl.)* 1994;72:S1.
3. Soler R, Rodríguez E, Rodríguez JA, Pérez ML, Penas M. Magnetic resonance imaging of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Imaging* 1997;12:221-225.
4. Penas Lado M, Pasalodos J, Pérez Alvarez L, Ferro L, Castro Beiras A. Miocardiopatía hipertrófica apical y fístula arteriovenosa coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:131-133.
5. Penas Lado M. Clasificación y patrones morfológicos de la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:754-761.
6. Penas Lado M, McKenna WJ. El tratamiento quirúrgico precoz de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:223-228.
7. Penas Lado M, Freire E, García Castelo A, Vázquez N, Castro Beiras A. Gradiente intraventricular paradójico en un paciente con miocardiopatía hipertrófica apical. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:686-689.
8. Penas Lado M, Castro Beiras A. Miocardiopatía hipertrófica asintomática. Argumentos a favor de su tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:522-527.
9. Penas Lado M. Miocardiopatía hipertrófica. Formas clínicas y manejo terapéutico. *Medicine* 1996;7:987-996.
10. Penas Lado M, Pérez Alvarez L, Ricoy E. Estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática: todavía demasiados interrogantes. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:823-825.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA APICAL

11. Penas Lado M, Mosquera I, Bouzas B, Vázquez JM, Castro Beiras A. El electrocardiograma de la miocardiopatía hipertrófica apical. Presentación de un caso con manifestaciones únicas. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1148-1150.
12. Galve E, Alfonso F, Ballester Rodés M, Castro Beiras A, Fernández de Soria R, Penas Lado M, et al. Guía de práctica clínica sobre miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:360-393.
13. Monserrat L, Penas Lado M. Estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. *Monocardio* 2000 (En prensa).
14. Monserrat L, Penas Lado M, Castro Beiras A. Estimulación secuencial aurículo-ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. ¿Qué pacientes se benefician?. *Rev Esp Cardiol* 2000 (En prensa).
15. Penas Lado M, Ricoy E, Vázquez JM, Pérez L, Calviño R, Castro Beiras A. Apical hypertrophic cardiomyopathy is frequently a familial disease (Abstract). *Eur Heart J* 1992;13(Supl.):365.
16. Monserrat L, Elliott P, Prasad K, Penas Lado M, Castro Beiras A, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl. A):26A.
17. Monserrat L, Elliott P, Penas Lado M, Castro Beiras A, McKenna WJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy (Abstract). *Eur Heart J* 1999;20 (Abstr. Supl.):17.
18. Penas Lado M, Ricoy E, Vázquez N, Alvarez N, Rodríguez JA, Castro Beiras A. Manifestaciones electrocardiográficas en 41 pacientes con miocardiopatía hipertrófica apical (Abstract). *Rev Esp Cardiol* 1992;45(Supl. 1):23.
19. Monserrat L, Penas Lado M, Vazquez JM, Rodríguez JA, Martínez D, Castro A. Características clínicas de la miocardiopatía hipertrófica en nuestro medio: evolución y pronóstico a largo plazo en 72 pacientes (Abstract). *Rev Esp Cardiol* 1995;48(Supl. 6):63.
20. Rodríguez JA, Elliott P, Penas M, Castro Beiras A, McKenna WJ. Características electrocardiográficas en 453 pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Correlación clínica y pronóstica. (Abstract) *Rev Esp Cardiol* 1996;49(Supl. 3):88.

BECAS DE INVESTIGACION EN RELACION CON EL TEMA DE REFERENCIA

1. Penas Lado M, Castro Beiras A, Pereira S, Pasalodos J, Pérez Gómez A. Estudio de la miocardiopatía hipertrófica apical en nuestro medio: patrones de herencia, factores etiológicos adquiridos y presentación clínica. Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISs). Expediente 90/0687.

2. Penas Lado M, Castro Beiras A, Ricoy E, Vázquez JM, en colaboración con el Laboratorio Seidman, Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, Boston. Estudio de la alteración genética responsable de la miocardiopatía hipertrófica familiar en su variante apical. Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISs). Expediente 92/1301.

ORGANIZACION DE REUNIONES CIENTIFICAS EN RELACION CON EL TEMA DE REFERENCIA

1. International Workshop on the Cardiomyopathies. La Coruña, Mayo 1993.
2. International Meeting on Advances in the Diagnosis and Management of the Cardiomyopathies. La Coruña, Junio 1996.
3. International Meeting on Advances in Cardiomyopathies and Ventricular Dysfunction. La Coruña, Mayo 1999.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700759489