



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TESIS DOCTORAL

Lorenzo Montserrat Iglesias

**SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
PRESENCIA DE TAQUICARDIA
VENTRICULAR NO SOSTENIDA Y DE SUS
CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON
MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

**Universidad de A Coruña
2002**

TESIS DOCTORAL

Lorenzo Monserrat Iglesias

**SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
PRESENCIA DE TAQUICARDIA
VENTRICULAR NO SOSTENIDA Y DE SUS
CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON
MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

**Universidad de A Coruña
2002**



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. ALFONSO CASTRO BEIRAS, Profesor Titular de Cardiología de la Universidad de La Coruña.

CERTIFICA:

Que el trabajo de Tesis titulada "*Significado pronóstico de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y de sus características en pacientes con miocardiopatía hipertrófica*", ha sido realizada en su totalidad y bajo mi dirección por D. Lorenzo Monserrat Iglesias, y reúne en mi criterio, méritos de originalidad y rigor suficientes para poder ser defendida para optar al grado de Doctor en Medicina

Lo que firmo en

La Coruña, a 18 de septiembre de 2002

Fdo:

A Irene, Diana y Celia
A mis padres
A José Cabrera Fernández

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado en la elaboración de este trabajo:

Al director de la tesis, Dr Alfonso Castro Beiras, por su apoyo, ejemplo y estímulo y por las acertadas sugerencias y correcciones que ha realizado en este trabajo.

Al Dr. Manuel Penas Lado, responsable de mi interés por la miocardiopatía hipertrófica, amigo y maestro. Sin su ayuda este trabajo no se habría realizado.

Al Profesor WJ McKenna, que me ofreció la oportunidad de formar parte de su excelente equipo y me permitió analizar datos recogidos por su grupo durante más de 10 años. Por su ayuda y generosidad.

A los doctores PM Elliott del St George's Hospital y Javier Muñiz García, del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, por su colaboración, comentarios y correcciones.

A mis compañeros de la Unidad de Registros de Cardiología: Nemesio Álvarez García, Ramón Fábregas Casal, Luis Ferro González y Jesús Peteiro Vázquez, por su amistad y su ayuda. Gracias a ellos he podido dedicar gran parte de mi tiempo a la realización de este trabajo.

A Loly García Torreira, secretaria del Servicio de Cardiología, por su inestimable ayuda y su indestructible amabilidad.

A todos mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Juan Canalejo, cardiólogos, residentes, enfermería, auxiliares y celadores, por el excelente ambiente de trabajo que entre todos consiguen.

A mi padre, la persona más ilusionada con la realización de esta tesis, que me ha dado los mejores consejos y sobre todo, el mejor ejemplo a seguir.

INDICE:

-	1. INTRODUCCIÓN	5
-	2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
o	2.1 Epidemiología, morbilidad y mortalidad de la miocardiopatía hipertrófica. El problema de la muerte súbita.	7
o	2.2 Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad.	8
o	2.3 Etiopatogenia de la miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas y mecanismos de desarrollo de la enfermedad. Genes y muerte súbita.	9
o	2.4 Anatomía patológica:	11
▪	2.4.1 Macroscópica.	11
▪	2.4.2 Microscópica.	12
o	2.5 La miocardiopatía hipertrófica desde un punto de vista pronóstico:	14
▪	<u>2.5.1 Alteraciones funcionales en la miocardiopatía hipertrófica. Mecanismos y desencadenantes de la muerte súbita:</u>	14
•	2.5.1.1. Alteraciones hemodinámicas:	15
o	Obstrucción subaórtica.	16
o	Función sistólica.	16
o	Función diastólica.	16
o	Regulación vascular periférica.	17
•	2.5.1.2. Isquemia	17
•	2.5.1.3. Arritmias	18
o	Arritmias supraventriculares	18
o	Arritmias ventriculares	18
o	Trastornos de la conducción.	19
▪	<u>2.5.2 Factores clínicos de riesgo de muerte súbita:</u>	19
•	2.5.2.1. Sintomatología e historia familiar	19
•	2.5.2.2. Predictores ecocardiográficos de riesgo.	20
•	2.5.2.3. Respuesta de tensión arterial al ejercicio.	20
•	2.5.2.4. Taquicardia ventricular no sostenida.	21
-	3. HIPÓTESIS	23
-	4. OBJETIVOS DE LA TESIS	24

-	5. PACIENTES Y METODOS	25
-	5.1 Caracterización clínica	25
-	5.2 Electrocardiografía (Holter)	26
-	5.3 Ecocardiografía	26
-	5.4 Prueba de esfuerzo	27
-	5.5 Análisis de la supervivencia	27
-	5.6 Definiciones (Inicio de seguimiento y eventos)	28
-	5.7 Análisis estadístico	28
-	6. RESULTADOS	30
-	6.1 Características clínicas de la población del estudio	30
	o 6.1.1 Edad y sexo	30
	o 6.1.2 Síntomas en la evaluación inicial	31
	o 6.1.3 Antecedentes familiares de miocardiopatía hipertrófica/muerte súbita	31
	o 6.1.4 Características ecocardiográficas	32
	o 6.1.5 Respuesta de tensión arterial en la prueba de esfuerzo	33
-	6.2 Relación entre características clínicas y presencia de TVNS	33
	o 6.2.1 Edad y presencia de TVNS	33
	o 6.2.2 Sintomatología y presencia de TVNS	34
	o 6.2.3 Antecedentes familiares de muerte súbita y presencia de TVNS	35
	o 6.2.4 Fibrilación auricular y presencia de TVNS	35
	o 6.2.5 Variables ecocardiográficas y presencia de TVNS	35
	o 6.2.6 Respuesta de tensión arterial en la prueba de esfuerzo y presencia de TVNS	36
-	6.3 Seguimiento	36
	o 6.3.1 Duración del seguimiento	36
	o 6.3.2 Eventos en la cohorte global	37
-	6.4 Relación entre presencia de TVNS en el Holter y eventos en el seguimiento	39
-	6.5 Posibles variables de confusión o interacción en la relación entre TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento	41
	o 6.5.1 Edad y desarrollo de eventos en el seguimiento	43
	o 6.5.2 Tratamiento con amiodarona y eventos durante el seguimiento	48
	o 6.5.3 Relación entre presencia de fibrilación auricular en el estudio inicial y desarrollo de eventos en el seguimiento	53
	o 6.5.4 Relación entre grado de hipertrofia (valorado según el grosor parietal máximo) y desarrollo de eventos en el seguimiento	53
	o 6.5.5. Relación entre tamaño de la aurícula izquierda y desarrollo de eventos en el seguimiento	58

○ 6.5.6 Relación entre gradiente subaórtico y desarrollo de eventos en el seguimiento	60
- 6.6 Análisis estratificado de la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento	63
○ 6.6.1 Relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por la variable edad	63
○ 6.6.2 Relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por la variable “grosor parietal máximo”	70
○ 6.6.3 Relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por la variable “gradiente subaórtico”	76
○ 6.6.4 Relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por la variable “tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento	82
○ 6.6.5 Relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por la variable “tratamiento con amiodarona en alguna ocasión durante el seguimiento	88
- 6.7 Análisis multivariante de la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento	94
○ 6.7.1 TVNS, otras variables y desarrollo de eventos. Modelos de regresión de Cox sin estratificación previa	94
▪ Muerte súbita o descarga apropiada de DCI	94
▪ Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI	97
▪ Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI	99
- 6.8 TVNS, otras variables y desarrollo de eventos en pacientes con edad menor o igual a 30 años	101
○ 6.8.1 Factores de riesgo y muerte súbita en menores de 30 años	102
▪ TVNS y muerte súbita en menores de 30 años	102
▪ Síncope previo y muerte súbita en menores de 30 años	102
▪ Respuesta anormal de TA al esfuerzo y muerte súbita en menores de 30 años	102
▪ Historia familiar de muerte súbita y muerte súbita en menores de 30 años	103
▪ Máximo grosor parietal y muerte súbita en menores de 30 años	103
▪ Gradiente subaórtico y muerte súbita en menores de 30 años	103
▪ Presencia de síntomas y muerte súbita en menores de 30 años	103
▪ Sexo y muerte súbita en menores de 30 años	104
▪ Fibrilación auricular y muerte súbita en menores de 30 años	104
▪ Tratamiento con amiodarona y muerte súbita en menores de 30 años	104
○ 6.8.2 Número de factores de riesgo y muerte súbita en menores de 30 años	105
○ 6.8.3 Número de factores de riesgo y mortalidad total en menores de 30 años	107
○ 6.8.4 Características clínicas y factores de riesgo en los pacientes menores de 30 años que presentaron eventos durante el seguimiento	109
- 6.9 Características de la TVNS y su relación con la aparición de eventos	110
○ 6.9.1 Número de episodios de TVNS	110

▪	Relación entre número de episodios de TVNS, riesgo de muerte súbita y mortalidad total	111
○	6.9.2 Frecuencia cardíaca durante los episodios de TVNS	112
▪	Relación entre frecuencia cardíaca máxima durante la TVNS y riesgo de muerte súbita	113
○	6.9.3 Número de latidos de los episodios de TVNS	115
▪	Relación entre número máximo de latidos de los episodios de TVNS y muerte súbita	116
-	7. DISCUSIÓN	118
-	7.1 Relación entre presencia de TVNS, eventos en el seguimiento y edad	118
-	7.2 Relación entre grosor parietal máximo, presencia de TVNS y eventos	122
-	7.3 Relación entre presencia de gradiente dinámico (obstrucción subaórtica), TVNS y eventos	124
-	7.4 Relación entre tratamiento con amiodarona, presencia de TVNS y eventos en el seguimiento	126
-	7.5 Relación entre existencia de otros factores de riesgo de muerte súbita y presencia de TVNS	127
-	7.6 Análisis multivariante de la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento en la población global	128
-	7.7 TVNS como factor de riesgo en pacientes con MCH menores de 30 años	129
-	7.8 Relación entre características de los episodios de TVNS y desarrollo de eventos	131
○	7.8.1 Número de episodios de TVNS	131
○	7.8.2 Número máximo de latidos de la TVNS	132
○	7.8.3 Frecuencia cardíaca máxima durante la TVNS	133
-	8. CONCLUSIONES	134
-	9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135

1. INTRODUCCIÓN:

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad primaria del miocardio producida por mutaciones de genes que codifican proteínas relacionadas con el sarcómero y su función(1-16). Desde el punto de vista anatomopatológico, la MCH se caracteriza por la presencia de hipertrofia miocárdica, desorganización de los miocitos y fibrosis, que contribuyen al desarrollo de un amplio espectro de anomalías funcionales, incluyendo isquemia miocárdica, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita (1,2,4,5,17-45). A pesar de los continuos esfuerzos realizados en la investigación de esta enfermedad, existen múltiples aspectos controvertidos en cuanto a su manejo clínico, siendo el principal la identificación y tratamiento de los pacientes con riesgo de muerte súbita. Se considera que principales factores clínicos de riesgo de muerte súbita en la MCH son la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, síncope, historia familiar de muerte súbita, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda severa y una respuesta anormal de la tensión arterial con el ejercicio (1,2,4,5,18,29-45).

Taquicardia ventricular no sostenida y muerte súbita en la MCH:

En 1981, McKenna y col. y Maron y col. describieron la asociación de la presencia de episodios de taquicardia ventricular no sostenida en el registro electrocardiográfico ambulatorio con un aumento importante en el riesgo de muerte súbita (40,41). El trabajo de McKenna y col. incluía a 86 pacientes con MCH, de los que 24 (28%) presentaron episodios de TVNS en el Holter de 72 horas. Cinco de los siete pacientes que murieron súbitamente durante el seguimiento habían presentado TVNS. El estudio de Maron y col. incluyó a 84 adultos con MCH de los que 17 (20%) presentaron TVNS en un Holter de 24 horas; 4 de los 6 pacientes que murieron súbitamente en el seguimiento pertenecían al grupo con TVNS. En conjunto estos dos trabajos mostraban que la presencia de TVNS en el Holter de pacientes con MCH multiplicaba por siete el riesgo de muerte súbita con respecto a los pacientes sin TVNS. De acuerdo con estos resultados parecía razonable considerar la utilización de fármacos

antiarrítmicos, en especial la amiodarona, para prevenir la muerte súbita en pacientes adultos con MCH y episodios de TVNS. En 1994, Spirito y col. pusieron en cuestión este planteamiento (45). Mientras que los trabajos previos habían sido realizados en centros de referencia, con poblaciones que tenían una elevada incidencia de muerte súbita (3-4% anual en adultos) (1), Spirito y col. estudiaron una población menos seleccionada, en la que la incidencia de muerte súbita era menor (alrededor del 1% anual). Spirito y col. analizaron el valor pronóstico de la TVNS en 151 pacientes con MCH asintomáticos o con síntomas leves, de los cuales 42 (27%) presentaron TVNS. Sólo 6 pacientes murieron de forma súbita en un seguimiento medio de 4.8 años, 3 de ellos con TVNS en el Holter. Aunque la incidencia de muerte súbita era mayor en los pacientes con TVNS, la diferencia no era significativa. Spirito y col. concluyen que el riesgo es bajo en pacientes asintomáticos con TVNS y sugieren que no es preciso administrar tratamiento para prevenir la muerte súbita en los pacientes que presentan TVNS como único factor de riesgo, exceptuando quizás a aquellos que presenten episodios repetitivos, prolongados y/o sintomáticos (45); pero hasta el momento no se han realizado estudios que analicen el valor pronóstico de estas características de la taquicardia.

Mientras que los trabajos iniciales presentan un sesgo de selección de pacientes por haber sido realizados en centros de referencia para esta enfermedad, Spirito y col. realizan una selección de pacientes con bajo riesgo, que tampoco son representativos del espectro completo de la MCH.

Por último, todos los estudios realizados sobre el valor pronóstico de la TVNS en la MCH incluyen un número pequeño de pacientes, que limita la posibilidad de realizar un análisis que tengan en cuenta posibles factores de confusión en la relación entre TVNS y pronóstico.

El objetivo de esta tesis es analizar el valor pronóstico de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y de sus características en una cohorte numerosa de pacientes con MCH.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

2.1. EPIDEMIOLOGÍA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. EL PROBLEMA DE LA MUERTE SÚBITA:

Hasta mediados de los años 80, prácticamente todos los datos publicados sobre la MCH procedían de 4 ó 5 centros con gran experiencia en la enfermedad, donde eran remitidos los pacientes con formas más severas de la enfermedad y los considerados de alto riesgo o de difícil manejo. La imagen resultante de la MCH fue la de una enfermedad poco frecuente y con una elevada incidencia de complicaciones, en especial de muerte súbita (1). Spirito et al. en 1989, fueron los primeros en sugerir que el perfil de la enfermedad podía ser diferente en poblaciones menos seleccionadas (46). Hoy sabemos que la MCH es una enfermedad frecuente con una prevalencia aproximada de 1:500 adultos en EEUU y Japón (47-49). La evolución de la mayor parte de los pacientes es favorable y se caracteriza por un deterioro progresivo de la capacidad funcional. En ocasiones se produce un deterioro más rápido de la función ventricular izquierda, pero menos de un 10% de los pacientes llegan a presentar síntomas y signos de insuficiencia cardíaca importante (1,18,50,51). La caída en fibrilación auricular es frecuente en los pacientes de edad más avanzada y se relaciona con un deterioro importante en su capacidad funcional y con un riesgo significativo de fenómenos tromboembólicos (1, 52-57).

De todos modos, el riesgo de aparición de muerte súbita continúa siendo una de las principales características de la MCH. La muerte súbita puede producirse a cualquier edad, con una incidencia anual de un 2-4% en centros de referencia y de alrededor de un 1% en poblaciones no seleccionadas (1-5,33,35,36,45,46,55,58-60). La mayoría de las muertes súbitas se producen en la adolescencia, alcanzando una incidencia anual de un 4-6% en algunas series (34,35). Probablemente la muerte súbita es poco frecuente en la

primera década de la vida, pero existen pocos datos disponibles en pacientes de esta edad. La muerte súbita es importante en la miocardiopatía hipertrófica no solo por su incidencia, que es relativamente baja en poblaciones no seleccionadas, sino también por el tipo de pacientes que la sufren, y por la dificultad de identificar a los pacientes de alto riesgo. En muchas ocasiones la muerte súbita se produce en pacientes jóvenes con pocos síntomas (1). La miocardiopatía hipertrófica es la primera causa de muerte súbita en deportistas en los Estados Unidos (61,62) y una de las primeras en España (63). Es importante identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo, pues si podemos evitar la muerte súbita, el pronóstico de la mayor parte de los pacientes es relativamente favorable (30,64,65).

2.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

El diagnóstico de MCH en adultos se basa en la presencia de hipertrofia ventricular izquierda sin otra causa cardíaca o sistémica que pueda explicarla (66). La presencia y severidad de la hipertrofia se valoran habitualmente por medio del ecocardiograma. En trabajos recientes en los que se ha realizado un estudio genético sistemático de familiares de pacientes con MCH, se ha demostrado que un porcentaje relevante de pacientes con la enfermedad no cumplen los criterios diagnósticos convencionales, principalmente en cuanto a presencia y grado de hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma (penetrancia incompleta) (67,70). En los familiares de primer grado de pacientes con MCH, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es del 50%, y en este contexto, la presencia de anomalías menores en electrocardiograma y/o ecocardiograma tienen una significación mucho mayor que en la población general. Teniendo en cuenta estos datos, recientemente se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos aplicables a familiares adultos de primer grado de pacientes con MCH que presenten alteraciones en ECG y/o ecocardiograma no explicadas por otra patología (71). El diagnóstico es también problemático en niños y adolescentes, atletas, adultos con hipertensión y en pacientes obesos, requiriendo una valoración particular en cada circunstancia (72,73). En el diagnóstico diferencial de la

MCH hay que considerar también una serie de síndromes neuromusculares y metabólicos infrecuentes que se confunden con la MCH “idiopática” (2). Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial antes de iniciar una valoración pronóstica de la enfermedad.

2.3 ETIOPATOGENIA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: BASES GENÉTICAS Y MECANISMOS DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD. GENES Y MUERTE SÚBITA:

La MCH es habitualmente una enfermedad familiar transmitida por herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se han identificado mutaciones relacionadas con la aparición de MCH en 9 genes responsables de la codificación de proteínas del sarcómero (1-16): cadena pesada de la β -miosina (MYH7, cromosoma 14q11), troponina T (TNNT2, cromosoma 1q3), α -tropomiosina (TPM1, cromosoma 15q2), proteína C de unión a la miosina (MyBPC3, cromosoma 11p11.2), troponina I (TNNI3, cromosoma 19p13.2-q13.2), cadenas esencial y reguladora de la miosina beta (MYL3 y MYL2, cromosomas 3p21.2-3p21.3 y 12q23-q24), alfa-actina cardíaca (cromosoma 15q14) y titina. Se ha identificado un locus adicional en el cromosoma 7 en una familia con MCH asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White (14). Recientemente se han descrito dos nuevas mutaciones asociadas con MCH familiar en el gen PRKAG2, que codifica la subunidad gamma(2) de la proteinquinasa AMPc-activada, en dos familias con MCH y preexcitación tipo WPW. Se ha comprobado que estas últimas mutaciones producen acumulación de glucógeno en los miocitos, y podrían ser consideradas enfermedades de depósito (5,74,75).

Los mecanismos por los cuales las mutaciones en genes de proteínas sarcoméricas llevan al desarrollo de la miocardiopatía hipertrófica son todavía poco conocidos. Estudios realizados “in vitro” con proteínas en las que se incluyen las secuencias de aminoácidos resultantes de algunas mutaciones descritas, muestran alteraciones en la generación de fuerza, que en general no afectan a la fuerza máxima

desarrollada, sino a la velocidad máxima de contracción y a la cinética de las reacciones bioquímicas implicadas en la contracción muscular (16,76-78). Se ha sugerido que la disminución en la eficiencia de la contracción o en la utilización del ATP sería el origen de una hipertrofia compensadora y de la fibrosis secundaria (76,77).

Nos encontramos todavía en una fase inicial de los estudios sobre implicaciones clínicas del genotipo en la MCH. Ciertas mutaciones de la cadena pesada de la β -miosina, como Arg403Gln, Arg719Trp ó Arg453Cys parecen asociarse con una elevada incidencia de muerte súbita (79) y se ha propuesto la hipótesis de que las mutaciones que producen un cambio de carga en un aminoácido podrían ser malignas; pero algunas mutaciones que producen modificaciones en la carga eléctrica como Gly256Glu ó Arg403Trp se comportan de forma benigna (80). Parece ser que en general, las mutaciones de la cadena pesada de la β -miosina con mal pronóstico se asocian a la presencia de hipertrofia significativa, con una penetrancia cercana al 95% (81). En contraste, las mutaciones de la troponina T (presentes en un 15% de las familias estudiadas), que se asocian en general con hipertrofia ligera y baja penetrancia (hasta un 25% de portadores sin hipertrofia macroscópica en algunas familias) también se asocian en general (pero no siempre) con un mal pronóstico(15,82,83). Las mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina (15% de las familias estudiadas) se asocian con un desarrollo tardío de la hipertrofia. La penetrancia es baja en jóvenes y la hipertrofia puede no aparecer hasta la quinta o sexta década de la vida (9,11,69,80). Parece ser que el riesgo de muerte súbita es bajo en los pacientes jóvenes con mutaciones de la proteína C de unión a la miosina, pero la supervivencia disminuye a partir del momento en que se desarrolla la hipertrofia. Por tanto no pueden considerarse mutaciones benignas (11,80,84). Existen pocos datos sobre la relación entre genotipo, fenotipo y pronóstico en otros genes (10,12,13,76,85-88).

De todos modos, todos estos estudios sobre la relación entre genotipo y fenotipo-pronóstico están limitados por el hecho de haber sido realizados en poblaciones pequeñas, con un número limitado de familias. De hecho en ocasiones llegan a conclusiones contradictorias sobre la importancia pronóstica de una determinada mutación. La expresión de la enfermedad puede ser dramáticamente diferente en miembros de una misma familia que tienen la misma mutación (89-92), por lo que la valoración clínica del riesgo de complicaciones sigue siendo fundamental.

2.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA:

2.4.1 ANATOMIA MACROSCÓPICA:

La Organización Mundial de la Salud define la miocardiopatía hipertrófica como una enfermedad del miocardio asociada con disfunción cardíaca, que se caracteriza por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o derecha, que habitualmente es asimétrica e incluye al septo interventricular, con un volumen ventricular izquierdo normal o reducido (66). Sobre esta definición podemos realizar varias puntualizaciones. Aunque en la mayoría de los pacientes la hipertrofia es difusa y afecta tanto al septo interventricular como a la pared libre del ventrículo izquierdo, hasta un 30% de los pacientes presentan una hipertrofia más localizada, que puede afectar solamente al septo interventricular anterior o posterior, a la pared libre anterior o lateral del ventrículo izquierdo, o incluso estar localizada en el ápex ventricular (1,2,18,19,93-95). La magnitud de la hipertrofia es muy variable. En la mayor parte de las series, la media del grosor parietal máximo está alrededor de 20-22 milímetros. Existen pacientes que alcanzan los 30-35 mm de máximo grosor e incluso se han descrito casos excepcionales que han llegado a 60 mm (96). Por otra parte, la realización de estudios familiares sistemáticos permite identificar a muchos pacientes con grados ligeros de hipertrofia, entre 15 y 20 mm e incluso menor. De hecho, aunque los criterios habituales de diagnóstico de MCH requieren la presencia de un grosor parietal de al menos 13-15 mm, el diagnóstico genético ha confirmado observaciones previas de la existencia de pacientes adultos con MCH y grosor parietal normal (67,68,71). Es importante también tener en cuenta que la severidad de la hipertrofia parietal depende de la edad del paciente. Aunque es posible detectar hipertrofia poco después del nacimiento o en la infancia, lo más habitual es que la hipertrofia se desarrolle en la adolescencia y alcance su máxima expresión al finalizar el crecimiento (2,97,98). Recientemente se ha descrito la existencia de formas de MCH asociadas a un desarrollo tardío de la hipertrofia, que puede no manifestarse hasta la quinta o sexta década de la vida (9,11,69,80). En general estos casos de desarrollo tardío se relacionan con mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina; pero se ha comprobado que también puede darse en mutaciones de otros genes, como los de la troponina I o troponina T (99,100). Parece que en un

amplio porcentaje de pacientes, el envejecimiento se asocia con una disminución progresiva del grado de hipertrofia ventricular (51,101). En un pequeño subgrupo de éstos, se produce un adelgazamiento parietal más acelerado y acusado, con dilatación progresiva de la cavidad ventricular hasta alcanzar características de miocardiopatía dilatada (1,18,50,102).

Anomalías de la válvula mitral:

En la MCH es relativamente frecuente la presencia de anomalías en la estructura y funcionamiento de la válvula mitral. Aunque durante mucho tiempo estas alteraciones se han considerado de tipo degenerativo y secundarias a la presencia de obstrucción dinámica subaórtica, los estudios de Klues y col. sugieren que muchas de estas alteraciones son de tipo primario. Las más frecuentes son la presencia de velos elongados (no siempre engrosados) y la inserción anómala de los músculos papilares directamente en el velo anterior mitral. Estas alteraciones aparecen tanto en formas obstructivas como no obstructivas de la enfermedad (103-105).

Otras alteraciones macroscópicas:

Son frecuentes la presencia de crecimiento auricular izquierdo y de áreas de fibrosis en la pared ventricular (2,25,105). En pacientes con MCH de tipo obstructivo es habitual la presencia de una placa fibrosa en el endocardio del septo interventricular basal en la zona de contacto con el velo anterior mitral (2,18,20). También es frecuente la existencia de trayectos intramiocárdicos en segmentos de las arterias coronarias epicárdicas (24,106,107).

2.4.2 ANATOMÍA MICROSCÓPICA:

Desorganización miocitaria:

La principal característica microscópica de la MCH es la desorganización miocitaria (“disarray”) (17,21,23). Los miocitos pierden su alineamiento normal en

paralelo y se distribuyen formando círculos alrededor de focos de tejido conectivo. El diámetro de las fibras y el tamaño del núcleo son muy variables. Puede haber contactos intercelulares anormales. Dentro de cada célula las miofibrillas muestran también una alteración en su organización. La desorganización miocitaria no es exclusiva de la MCH y también aparece en pacientes con HTA, en la estenosis aórtica y en cardiopatías congénitas; pero en la MCH es más difusa y afecta a un 20% o más de las áreas de biopsia y a más de un 5% del miocardio en la necropsia (18,21,23).

Fibrosis :

La desorganización miocitaria se asocia con la presencia de fibrosis que es de grado variable. La fibrosis aparece de forma precoz en el curso de la enfermedad, y los recién nacidos con MCH presentan ya un aumento del colágeno intersticial y total (18,20,22,25). Los pacientes jóvenes con MCH presentan volúmenes de colágeno intersticial muy superiores a los de pacientes hipertensos de mediana edad y 8 veces superiores a los de controles sanos. En pacientes con MCH de mayor edad pueden aparecer además grandes cicatrices de colágeno en las zonas hipertróficas (25).

Enfermedad de pequeños vasos:

La enfermedad de pequeños vasos intramiocárdicos es también habitual en la MCH. Se produce un engrosamiento de la capa media y fibrosis intra y perivascular (18,24,25,106).

2.5. LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA DESDE UN PUNTO DE VISTA PRONÓSTICO:

2.5.1 ALTERACIONES FUNCIONALES EN LA MCH: MECANISMOS Y DESENCADENANTES DE MUERTE SÚBITA:

Los pacientes con MCH presentan un sustrato patológico (previamente descrito) sobre el que pueden actuar diversos factores como desencadenantes de muerte súbita por diversos mecanismos. También existen diversos factores que pueden actuar como moduladores (potenciando o disminuyendo el efecto) de la respuesta a los citados desencadenantes (1,30).

Entre los mecanismos desencadenantes de muerte súbita propuestos están las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular), las taquiarritmias supraventriculares con conducción aurículo-ventricular rápida (fibrilación auricular paroxística en presencia de vías accesorias o conducción nodal rápida, incluso taquicardia sinusal) y los trastornos de conducción. El desarrollo de isquemia miocárdica secundaria a la enfermedad de pequeños vasos característica de la MCH y el aumento de demandas del miocardio hipertrófico puede ser también un factor desencadenante de la cascada de eventos que llevan a la muerte súbita. Dentro de los factores moduladores se pueden considerar la propia isquemia miocárdica, la presencia y severidad de obstrucción subaórtica, alteraciones en la respuesta vascular periférica, anomalías en la función sistólica y diastólica, alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico en relación con problemas intercurrentes o con el tratamiento farmacológico, y otros. El conocimiento de estos mecanismos y la evaluación de su posible intervención en un paciente concreto son la base de una correcta valoración del riesgo y de la elección del tratamiento más adecuado (1,2,5,18,30-40,107-113).

2.5.1.1 ALTERACIONES HEMODINÁMICAS:

OBSTRUCCIÓN SUBAÓRTICA E INSUFICIENCIA MITRAL SECUNDARIA:

Aproximadamente un 30% de los pacientes con MCH presentan obstrucción dinámica a la eyección ventricular con desarrollo de un gradiente eyectivo de al menos 25-30 mmHg. Lo más habitual es que la obstrucción se localice a nivel subaórtico, en relación con un movimiento sistólico anterior (SAM) del velo anterior de la válvula mitral. Algunos pacientes presentan en cambio gradientes eyectivos a nivel medioventricular, a veces sin SAM. El gradiente aumenta de forma progresiva durante la sístole, con un pico tardío. Las maniobras que disminuyen la postcarga y los aumentos de la contractilidad facilitan la aparición de la obstrucción. El grado de obstrucción es muy variable en un mismo paciente dependiendo de las condiciones de carga y contractilidad del ventrículo. La presencia de anomalías primarias de la válvula mitral puede favorecer el desarrollo de SAM y obstrucción subaórtica (1,2,4,18,29,114-119). Independientemente de cual sea el mecanismo que produce la obstrucción, la presencia de una obstrucción dinámica significativa a la eyección tiene como resultado un aumento de la postcarga que trae consigo un aumento en el consumo de oxígeno miocárdico. El aumento de presión intraventricular determina una disminución del riego sanguíneo subendocárdico y también puede traducirse en respuestas reflejas mediadas por el sistema nervioso autónomo de vasodilatación periférica inapropiada. Si la obstrucción es severa, es posible durante el ejercicio una caída en el gasto cardíaco. Por otra parte, el aumento en el estrés de las fibras miocárdicas debido a la sobrecarga de presión es un potente estímulo para el desarrollo de más hipertrofia y fibrosis.

En los pacientes con obstrucción medioventricular se ha descrito el desarrollo de aneurismas apicales en ausencia de enfermedad de las coronarias epicárdicas, que pueden ocasionar con el desarrollo de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sostenida) (120).

El movimiento sistólico anterior de la válvula mitral en los pacientes con MCH obstructivas tiene como consecuencia habitual el desarrollo de grados variables de insuficiencia mitral, que suele ser de grado moderado (18,19). La insuficiencia mitral se asocia con un aumento de presiones en aurícula izquierda y a nivel vascular pulmonar y

produce dilatación de la aurícula izquierda que favorece el desarrollo de fibrilación auricular. Las alteraciones primarias de la válvula y aparato subvalvular mitral frecuentemente presentes en la MCH pueden facilitar la aparición de insuficiencia mitral significativa (103-105).

FUNCIÓN SISTÓLICA:

La función sistólica global valorada mediante el análisis de la fracción de eyección es normal o incluso supranormal en la mayor parte de los pacientes con MCH (ref); pero en aproximadamente un 10% de los casos se produce con el tiempo una evolución hacia la dilatación y la disfunción sistólica (50). En estos pacientes el deterioro de la función sistólica se asocia al desarrollo de fibrosis importante. Los datos procedentes de estudios en modelos animales de miocardiopatía hipertrófica señalan que las mutaciones responsables de la enfermedad pueden tener como consecuencia inicial una disminución de la fuerza de contracción a nivel del sarcómero o una alteración en la cinética de la contracción que la hace menos eficiente. Este déficit contráctil llevaría al desarrollo de la hipertrofia característica de la enfermedad como mecanismo de compensación (77).

FUNCIÓN DIASTÓLICA:

Casi todos los pacientes con MCH presentan anomalías de la función diastólica, con un enlentecimiento de la relajación, disminución del llenado rápido y aumento de la contribución auricular al llenado ventricular en fases iniciales (2,5,18,121-123). La disfunción diastólica es consecuencia de la fibrosis miocárdica, la hipertrofia, la desorganización miocitaria, la isquemia y probablemente de alteraciones en la cinética de las interacciones entre las proteínas del sarcómero. En los pacientes con MCH no obstructivas y en muchos con formas obstructivas, la disfunción diastólica es uno de los principales determinantes de la clínica (disnea) y de la evolución (aumento de presiones de llenado, dilatación auricular, fibrilación auricular, etc.) (124-127).

REGULACIÓN VASCULAR PERIFÉRICA Y DEL CONTROL AUTONÓMICO CARDÍACO:

Los pacientes con MCH presentan con frecuencia alteraciones en el control vasomotor que se manifiestan como respuestas de vasodilatación inadecuada durante el ejercicio en lechos vasculares no implicados en el esfuerzo. En los pacientes con MCH, especialmente en los jóvenes, es muy frecuente la aparición de respuestas anormales de la tensión arterial al esfuerzo, con un comportamiento plano o incluso con aparición de hipotensión con el ejercicio. Cerca de un 40% de los jóvenes con MCH presentan episodios de hipotensión durante la actividad diaria durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial, que se relacionan con la aparición de episodios de presíncope-síncope. Estas anomalías en la respuesta vascular periférica, pueden condicionar una mala adaptación en situaciones críticas, como durante una arritmia ventricular o supraventricular, y facilitar la aparición de síncope o el desarrollo de muerte súbita (2,30,111,128-130).

2.5.1.2. ISQUEMIA:

Existen diversos factores que determinan el desarrollo de isquemia miocárdica en los pacientes con MCH (131-140). La hipertrofia miocárdica condiciona un aumento de la demanda de oxígeno en relación con la mayor masa muscular y el aumento del estrés parietal. Como hemos visto anteriormente, la presencia de enfermedad de pequeños vasos es muy frecuente en la MCH (18,24,25,106). La existencia de trayectos intramiocárdicos de las arterias coronarias epicárdicas, relativamente frecuente en la MCH, se asocia con fenómenos de compresión de dichas arterias, principalmente durante la sístole, pero a veces también en la diástole, que pueden desencadenar isquemia miocárdica (24,106,107). Ya hemos comentado que en pacientes con obstrucción dinámica medioventricular, pueden aparecer aneurismas apicales en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas (120). La presencia de isquemia se asocia con un aumento de riesgo de síncope y muerte súbita en pacientes con MCH (139). Por otra parte, la MCH puede asociarse con enfermedad coronaria

aterosclerótica, con lo cual aumenta la severidad de la isquemia y la posibilidad de complicaciones, incluyendo la muerte súbita.

2.5.1.3. ARRITMIAS:

TAQUILARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES:

Las arritmias supraventriculares son muy frecuentes en la MCH (2,40,41,52-57). Suelen estar condicionadas por la dilatación y la sobrecarga de presión de las aurículas (en especial la izquierda) que se relaciona con la alteración de la relajación ventricular y en un subgrupo de pacientes con la presencia y severidad de la insuficiencia mitral. Alteraciones primarias en la estructura del miocardio auricular y las alteraciones en la regulación autonómica pueden intervenir también en la génesis de arritmias supraventriculares. La fibrilación auricular es la de mayor trascendencia por su elevada prevalencia y sus consecuencias. Generalmente la aparición de fibrilación auricular se asocia con un deterioro importante de la situación clínica de estos pacientes, en los que la contribución auricular al llenado ventricular es fundamental(52-57). La caída en fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida puede desencadenar taquiarritmias ventriculares y muerte súbita (141,142). Esta complicación se ha descrito también como consecuencia de otras arritmias supraventriculares incluyendo la taquicardia sinusal (142,143). Se ha descrito en algunas familias la asociación de MCH y síndrome de Wolff-Parkinson-White (14). La presencia de vías accesorias de conducción auriculo-ventricular ha sido reconocida como desencadenante de fibrilación ventricular y muerte súbita en pacientes con MCH (110).

ARRITMIAS VENTRICULARES:

Los pacientes con MCH presentan con frecuencia extrasistolia ventricular de grado variable en los registros Holter (34,40,41,144). En el Holter de 48 horas un 25% de los pacientes con MCH presentan episodios de taquicardia ventricular no sostenida, cuyo valor pronóstico es controvertido y constituye el objetivo principal de esta tesis (1,5,29,30,40,41,45,144-151). La taquicardia ventricular sostenida se asocia con

frecuencia a la existencia de aneurismas apicales (120). Se considera que las arritmias ventriculares sostenidas (taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) son la principal causa de muerte súbita (al menos la causa inmediata) en los pacientes con MCH (65,112,141,143,152,153). Su aparición esta condicionada por la existencia de un sustrato arritmogénico (desorganización miocitaria, fibrosis) sobre el que pueden actuar factores desencadenantes como la isquemia o la taquicardia inducida por el ejercicio. Más adelante y en la discusión volveremos sobre este punto.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN:

Los trastornos de la conducción intraventricular son frecuentes en la MCH (154). La prevalencia y significado de los trastornos de la conducción auriculoventricular en la MCH son poco conocidos. En la miocardiopatía dilatada familiar, se ha descrito la existencia de mutaciones genéticas que se asocian de forma característica con la aparición de trastornos de la conducción intraventricular. Esto no se ha descrito en la MCH, pero hay pacientes que presentan una marcada tendencia a la bradicardia y al bloqueo auriculoventricular. La bradicardia severa y el bloqueo AV avanzado pueden ser la causa de muerte súbita en algunos pacientes y hemos de tener en cuenta esta posibilidad.

2.5.2. FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA:

2.5.2.1. SINTOMATOLOGÍA E HISTORIA FAMILIAR:

Aunque la presencia de síntomas severos en individuos jóvenes podría asociarse con un mayor riesgo de mortalidad, un número importante de muertes se producen en pacientes asintomáticos o con síntomas leves, a veces incluso en atletas de alta competición con una excelente capacidad funcional. Se ha descrito que la presencia de síncope recurrente sin causa aparente es un factor de riesgo importante en niños y adolescentes, con elevado valor predictivo positivo y bajo valor predictivo negativo para el desarrollo de muerte súbita (4,30,31,34,). La presencia de antecedentes de parada

cardíaca resucitada se considera un factor de riesgo muy significativo, pero hay que señalar que menos de un tercio de los pacientes que la sufren vuelven a presentar eventos a corto-medio plazo (65). En general, podemos decir que la sintomatología no es una guía eficaz en la evaluación del riesgo de muerte súbita en la mayor parte de los pacientes.

En pacientes jóvenes, la presencia de antecedentes de muerte súbita precoz en dos ó mas familiares se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita, pero es importante tener en cuenta que en niños y adolescentes sin estos antecedentes familiares la mortalidad anual llega a ser de hasta un 4% (4,30,31,34).

2.5.2.2. PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE RIESGO:

Dos estudios recientes han demostrado que la presencia de hipertrofia severa, con grosor parietal máximo superior a 30 mm, se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita, y se ha sugerido que en estos pacientes podría estar justificado el implante de un desfibrilador automático, aunque esta conclusión es controvertida (42-44).

Aunque no hay evidencia concluyente de un aumento de riesgo en pacientes con obstrucción subaórtica dinámica(1,44,55,155-157), la presencia de gradientes severos (>100 mmHg) podría jugar un papel como desencadenante de arritmias ventriculares malignas y como agravante de las consecuencias hemodinámicas de dichas arritmias (44,146,156).

2.5.2.3. RESPUESTA DE TENSIÓN ARTERIAL AL EJERCICIO:

Al menos un 25% de los pacientes con MCH presentan una respuesta tensional plana (elevación de tensión sistólica menor de 20-25 mmHg), o con menor frecuencia, hipotensiva durante la prueba de esfuerzo limitada por síntomas realizada en ortostatismo (38). Esta respuesta anormal de la tensión arterial es más frecuente en pacientes con historia familiar de muerte súbita y también se asocia con la presencia de ventrículos izquierdos de pequeñas dimensiones. En los pacientes menores de 40 años se asocia con un aumento de la mortalidad (39). El origen de la respuesta tensional

anormal parece ser una vasodilatación inapropiada a nivel de los músculos que no participan en el ejercicio (111). La respuesta anormal de la tensión arterial 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 taquiarritmias supraventriculares o ventriculares.

2.5.2.4. TAQUICARDIA VENTRICULAR NO SOSTENIDA (TVNS):

Los datos agrupados de dos estudios (40,41) mostraron que en pacientes adultos con MCH, la TNVS se asocia con un aumento en el riesgo de muerte súbita, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 80%. Según estos trabajos, la presencia de TVNS en un Holter de 24-48 horas multiplicaba casi por siete el riesgo de muerte súbita. De todos modos, el valor de la TVNS como marcador de riesgo de muerte súbita resultaba limitado en los adultos por su bajo valor predictivo positivo (22%) y en los niños por su baja incidencia. Más recientemente, Spirito y cols. han sugerido que en poblaciones no seleccionadas, de bajo riesgo, la TVNS sólo sería importante en casos con episodios repetitivos y/o prolongados o en pacientes sintomáticos (45). Spirito y cols. opinión con la que posteriormente se han mostrado de acuerdo la mayor parte de los autores (1,5,158,159). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido contrastada en ningún trabajo. Posteriormente, Cecchi y cols. estudiaron mediante Holter múltiples (registros de una media de 157 horas) a 167 pacientes con MCH, detectando episodios de TVNS en un 46% de los pacientes. En los casos en los que hubo episodios múltiples y repetitivos o prolongados se realizó tratamiento con amiodarona (39 pacientes). En un seguimiento de 10 años sólo se produjeron 9 muertes relacionadas con la enfermedad, de las cuales sólo 1 fue súbita y 8 con insuficiencia cardíaca previa. Entre los pacientes sin TVNS (90) se produjeron 4 muertes con insuficiencia cardíaca previa. En 38 pacientes con episodios aislados de TVNS (que no recibieron amiodarona) se produjo 1 muerte súbita. Entre los 39 pacientes con episodios múltiples y repetitivos, a los que se les dio amiodarona, se produjeron 4 muertes por insuficiencia cardíaca. Los autores concluyen que la presencia de episodios aislados y no repetitivos de TVNS no se asocia

con un aumento de riesgo de muerte súbita y que el tratamiento con amiodarona podría haber protegido a los pacientes con episodios múltiples y repetidos (145).

Los estudios sobre el valor pronóstico de la TVNS han sido realizados con pocos pacientes y en algunos casos con muy pocos eventos, lo que limita de forma crítica la potencia estadística de los análisis utilizados. No ha sido posible o no se ha planteado la realización de análisis del significado pronóstico de la TVNS en distintos grupos de pacientes (en función de edad, presencia/ausencia de obstrucción, síntomas, etc.). No sabemos por tanto si el significado de la TVNS depende de la presencia de síntomas o de otros factores. Tampoco ha sido analizado en ningún estudio el valor pronóstico de las características de los episodios de TVNS (número de episodios, número de latidos o frecuencia cardíaca durante la TVNS). El objetivo de esta tesis es responder a estas preguntas.

3. HIPÓTESIS:

- 1- La presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter es un marcador pronóstico de riesgo de muerte súbita, mortalidad cardiovascular y mortalidad total en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
- 2- Existen factores de confusión/interacción en la relación entre presencia de taquicardia ventricular no sostenida y pronóstico en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
- 3- El valor pronóstico de la taquicardia ventricular no sostenida en pacientes con miocardiopatía hipertrófica depende de las características de los episodios de taquicardia (número de episodios, frecuencia cardíaca o duración).

4. OBJETIVOS DE LA TESIS:

OBJETIVOS PRINCIPALES:

- 1- Analizar si la presencia de TVNS en el Holter de pacientes diagnosticados de MCH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de muerte súbita, muerte de causa cardiovascular y mortalidad total.
- 2- Analizar la influencia de otros factores de riesgo y potenciales variables de confusión e interacción en la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de los eventos previamente descritos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1- Analizar las características de los episodios de TVNS (número de episodios, frecuencia cardíaca durante los episodios, número de latidos de los episodios) en una cohorte amplia de pacientes con MCH.
- 2- Analizar la relación entre características de los episodios de TVNS y desarrollo de los eventos previamente descritos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA:

Entre 1988 y 1998 fueron evaluados en el Hospital St. George's de Londres 630 pacientes con MCH, con una media de edad de 37 ± 16 años, 382 varones y 248 mujeres. El diagnóstico de MCH se basó en la presencia de hipertrofia ventricular izquierda no explicada por otra causa, con grosor parietal superior en más de dos desviaciones estandar a los valores normales corregidos por edad y superficie corporal, o en la presencia de anomalías electrocardiográficas o ecocardiográficas no explicadas por otra causa en familiares de pacientes con diagnóstico definitivo de MCH (6,7 NSVT 11). Los pacientes con ataxia de Friedreich y trastornos metabólicos primarios asociados con el desarrollo de MCH fueron excluidos. Los pacientes fueron seleccionados dentro de la cohorte de 630 con los siguientes criterios: a) edad 14 a 75 años, b) seguimiento superior a 1 día, c) realización de Holter interpretable. Se realizó un árbol genealógico y una historia clínica completa en todos los pacientes.

Síncope: Se definió como antecedentes de síncope la presencia de uno o más episodios de pérdida de conocimiento no explicada durante los 12 últimos meses antes de la primera visita en el Hospital St. George's.

Dolor torácico: Se clasificó como dolor torácico en esfuerzo (típico) cuando se presentaba en esfuerzo y tenía una duración inferior a 30 minutos. Se clasificó como atípico cuando ocurría en reposo o duraba más de 30 minutos en ausencia de infarto de miocardio.

Disnea: Se categorizó según la clasificación de la New York Heart Association.

Historia familiar de muerte súbita: Se definió como la presencia de muerte súbita en dos o más familiares de primer grado a edad menor de 40 años.

5.2. ELECTROCARDIOGRAFÍA (HOLTER):

Se realizó monitorización ambulatoria electrocardiográfica mediante un dispositivo de dos canales (CM1 en canal 1 y V2 en canal 2) (Marquette Electronics, Milwaukee, Wi, USA) durante 24 a 48 horas (media 41 ± 11 horas) en todos los pacientes.

Se definió taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) como la presencia de 3 o más latidos ventriculares consecutivos con una frecuencia superior a 120 latidos/min. El autor revisó todos los estudios. Se identificaron e imprimieron en papel a 25 mm/seg todos los episodios de TVNS, incluyendo los 3 latidos precedentes a cada episodio. Sin conocimiento de los datos clínicos, ecocardiográficos ni de seguimiento, se realizaron las siguientes mediciones en cada episodio: 1) número de latidos ventriculares consecutivos; 2) frecuencia cardíaca durante el episodio; 3) número de episodios en cada Holter. El número de episodios en cada Holter se estandarizó a número de episodios en 48 horas en función de la duración del registro.

5.3. ECOCARDIOGRAFÍA:

Se realizó al menos un ecocardiograma bidimensional, modo M y Doppler en todos los pacientes según la metodología habitual (8 NSVT 11). El grosor ventricular se midió en telediástole a nivel de la válvula mitral y músculos papilares en el septo anterior y posterior y en la pared posterior y lateral del ventrículo izquierdo en imágenes bidimensionales en proyección paraesternal eje corto. El grosor de la pared anterior y posterior a nivel apical se midió en proyección apical de 2 cámaras y en imágenes apicales en eje corto. Las velocidades en el tracto de salida del ventrículo izquierdo se midieron usando Doppler continuo y el gradiente subaórtico se calculó mediante la ecuación de Bernouilli modificada ($\text{gradiente} = 4 \times (\text{velocidad pico del tracto de salida del ventrículo izquierdo})^2$).

5.4. PRUEBA DE ESFUERZO:

Los pacientes realizaron ejercicio hasta el agotamiento o hasta la aparición de angina progresiva, HTA severa o descenso de la tensión arterial mayor de 20 mmHg, dolor torácico progresivo o arritmias ventriculares o supraventriculares sostenidas. Se utilizó una cinta rodante con protocolo de Bruce o Bruce modificado (en los años 1988-1994), o un cicloergómetro (Sensormedics ergometrics 800S, Bitz, Alemania) con un protocolo de incrementos en rampa (desde el año 1994 en adelante). La presión arterial se midió por auscultación de la arteria braquial durante el deshinchado de un esfigmomanómetro de mercurio en reposo, cada minuto durante el ejercicio y durante los primeros cinco minutos de recuperación. La respuesta de tensión arterial al ejercicio se consideró anormal cuando la presión sistólica no aumentó al menos 25 mmHg desde el inicio, o cuando hubo un descenso de 15 ó más mmHg en la presión arterial sistólica durante el ejercicio (9 NSVT).

5.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:

Los datos de supervivencia se recogieron entre Julio de 1997 y Enero de 1998 mediante un cuestionario escrito enviado a todos los médicos generales de los pacientes. Se obtuvo información adicional de las visitas clínicas rutinarias y cuando fue preciso mediante comunicación directa con los pacientes y sus médicos. Para determinar el efecto de la amiodarona en la relación entre TVNS y pronóstico, los pacientes que recibieron el medicamento durante la mayor parte del seguimiento (>50%) fueron comparados con los pacientes que nunca la recibieron o que la tomaron durante <50% de su seguimiento. También comparamos a los pacientes que recibieron amiodarona en alguna ocasión con aquellos que no la recibieron nunca.

5.6. DEFINICIONES DE INICIO DEL SEGUIMIENTO Y EVENTOS:

a) *Inicio del seguimiento*: El seguimiento comenzó en la fecha del Holter inicial registrado en el Hospital St. George's.

b) *Eventos*:

Muerte súbita cardíaca: Muerte súbita presenciada dentro de la primera hora desde el inicio de nuevos síntomas, o muerte nocturna sin antecedente de empeoramiento de síntomas.

Insuficiencia cardíaca progresiva: Muerte precedida de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de más de una hora de duración, y/o shock cardiogénico.

Trasplante cardíaco: Trasplante cardíaco en pacientes con disfunción sistólica severa que produjo insuficiencia cardíaca refractaria.

Otras muertes de causa cardiovascular: Accidente cerebrovascular, embolismo sistémico o pulmonar, infarto de miocardio.

Muerte no cardiovascular: Muerte secundaria a eventos no cardiovasculares o de causa desconocida.

Descarga apropiada de desfibrilador: Descarga de DCI por un episodio de TV sostenida o fibrilación ventricular.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó con el programa SPSS para PC. Las variables continuas se presenta como media \pm DE y fueron comparadas mediante las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, pareadas o no pareadas, según el número de pacientes en cada grupo y la normalidad de las distribuciones. Las variables categóricas se compararon con la prueba de Chi cuadrado (Pearson o Fisher según las frecuencias esperadas en cada grupo fueran superiores o inferiores a 5). Las curvas de supervivencia de dos grupos se compararon con el test de rangos logarítmicos (Log rank test). El análisis de supervivencia

multivariado se realizó con modelos de regresión de Cox. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ bilateral.

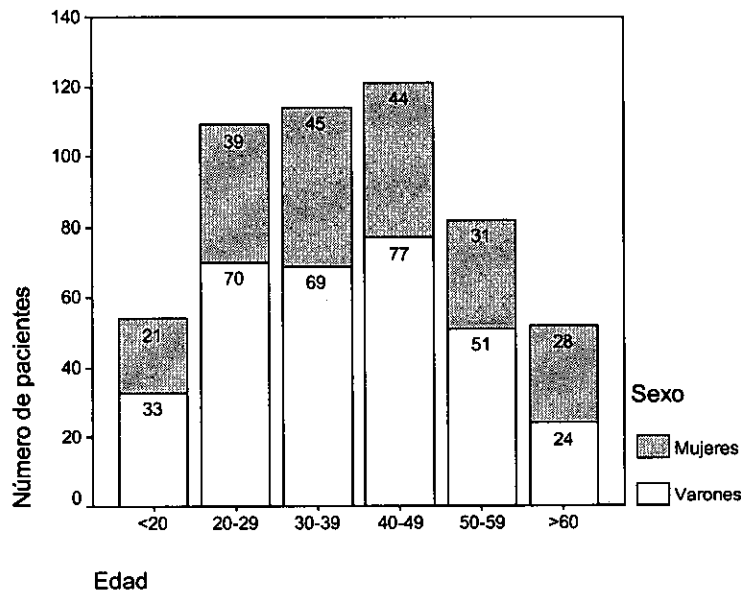
6. RESULTADOS:

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

6.1.1. EDAD Y SEXO:

Entre 1988 y 1998 fueron valorados un total de 630 pacientes. De ellos, 532 (324 varones y 208 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión en este estudio. Los pacientes excluidos fueron 31 pacientes menores de 14 años, 3 mayores de 75 años, 9 pacientes sin datos de seguimiento y 55 pacientes sin datos de Holter. La edad media cuando se realizó el Holter fue de 39 ± 15 años (rango 14 a 74). Cincuenta y cuatro pacientes (10%) eran menores de 20 años, 109 (20%) tenían entre 20 y 29 años, 114 (21%) entre 30 y 39, 121 (23%) entre 40 y 49, y 82 (16%) entre 50 y 59 años. Cincuenta y dos pacientes tenían entre 60 y 75 años. En la figura 1 se presenta la distribución por edades y sexo al inicio del seguimiento.

Figura 1: distribución por edades y sexo de los pacientes al inicio del seguimiento



6.1.2. SÍNTOMAS EN LA EVALUACIÓN INICIAL:

En la evaluación inicial se interrogó a los pacientes sobre la presencia de dolor torácico, palpitaciones, disnea y presíncope o síncope en los últimos meses. Ciento cincuenta y ocho pacientes (30%) se encontraban totalmente asintomáticos, y 374 (70%) refirieron alguna sintomatología. En la tabla 1 se resumen los síntomas referidos en esta evaluación.

Tabla 1: Sintomatología al inicio del estudio

SÍNTOMA		NÚMERO DE PACIENTES (%)
Síncope:	Presíncope	74 (14%)
	Síncope	58 (11%)
	Ambos	39 (7%)
Dolor torácico:	Ausente	310 (58%)
	De esfuerzo	106 (20%)
	Atípico	53 (10%)
	Ambos	63 (12%)
Palpitaciones		158 (30%)
Disnea:	NYHA I	320 (60%)
	NYHA II	193 (36%)
	NYHA III/IV	19 (4%)

NYHA: Clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association

6.1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA / MUERTE SÚBITA:

La tabla 2 resume los antecedentes familiares de miocardiopatía hipertrófica y de muerte súbita en familiares menores de 50 años recogidos en la evaluación inicial. Como vemos, 127 pacientes (26% del total) referían algún antecedente de muerte súbita.

Tabla 2: Antecedentes familiares de MCH y muerte súbita

ANTECEDENTES FAMILIARES	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Sin antecedentes de MCH	237 (44%)
MCH familiar sin antecedentes de MS	139 (26%)
MCH y muerte súbita	111 (21%)
MCH y múltiples muertes súbitas	26 (5%)
Desconocidos	19 (4%)

MCH: miocardiopatía hipertrófica. MS: Muerte súbita.

6.1.4. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS:

Un 29% de los pacientes presentaron un gradiente eyectivo subaórtico basal mayor o igual a 30 mmHg (MCH obstructiva). El grosor parietal máximo fue mayor de 30 mm en 64 pacientes (12%). En la tabla 3 se resumen las características ecocardiográficas fundamentales de la población del estudio.

Tabla 3: Características ecocardiográficas al inicio del estudio

	N	MEDIA (D.E)	RANGO
Grosor máximo parietal (mm)	517	20.7 (6.7)	8-43
Velocidad tracto salida ventric.izq. (cm/seg)	418	2.16 (1.36)	0.5-6.8
Gradiente tracto salida ventrículo izq. (mmHg)	418	26.1 (32.5)	1-185
DTDVI (mm)	498	43.8 (6.6)	22-67
DTSVI (mm)	495	25.2 (6.6)	10-58
Fracción acortamiento (%)	494	43 (9.1)	11-75
Diámetro aurícula izquierda (mm)	504	42.6 (8.3)	19-68

DTDVI= Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo. D.E= Desviación estándar. N= Número de pacientes con valores en cada variable.

6.1.5. RESPUESTA DE TENSIÓN ARTERIAL EN LA PRUEBA DE ESFUERZO:

En 471 pacientes se evaluó la respuesta de tensión arterial con el esfuerzo. La respuesta fue normal en 279 pacientes (59.2%) y anormal en 192 (40.8%). Dentro de los pacientes con respuesta anormal, 68 (14.4% del total) presentaron una respuesta hipotensiva y 124 (26.3% del total) una respuesta plana.

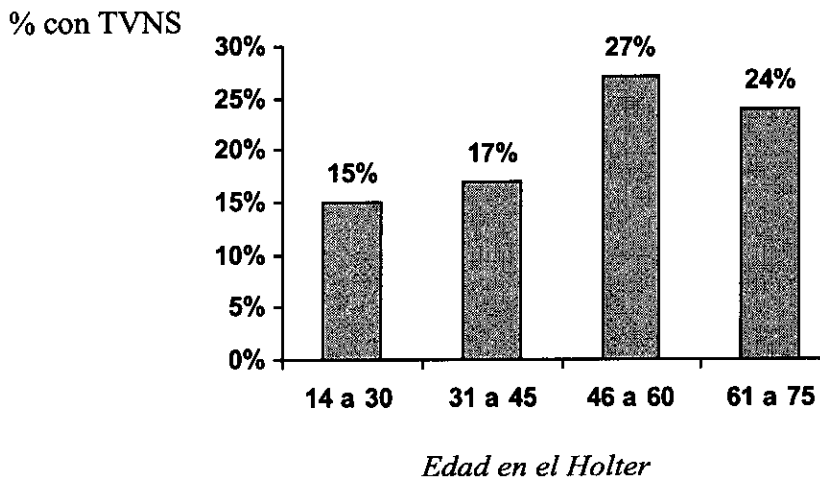
6.2. RELACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRESENCIA DE TAQUICARDIA VENTRICULAR NO SOSTENIDA:

Ciento cuatro pacientes (19.5% del total) presentaron algún episodio de TVNS durante el registro Holter realizado al inicio del estudio. A continuación estudiamos la relación entre la presencia de TVNS y las características clínicas y factores de riesgo principales.

6.2.1. EDAD Y PRESENCIA DE TVNS:

La proporción de pacientes con TVNS en el Holter inicial aumentó con la edad de los pacientes: 15% en pacientes de 14 a 30 años, 17% en pacientes de 31 a 45 años, 27% entre 46 y 60 años y 24% en mayores de 60 años; $p=0.006$ (figura 3). El paciente más joven con TVNS tenía 17 años cuando se le realizó el Holter.

Figura 3: Relación entre la edad y la presencia de TVNS durante el Holter



6.2.2. SINTOMATOLOGÍA Y PRESENCIA DE TVNS:

Disnea y TVNS: Sólo 19 pacientes (3.6%) estaban en clase funcional III ó IV de la NYHA al inicio del seguimiento. La proporción de pacientes con TVNS fue similar en este grupo (3 de 19, 16%) y en los pacientes en clase funcional I-II (101 de 510, 19.8%) ($p=1$).

Dolor torácico y TVNS: 222 pacientes (42% del total) referían episodios de dolor torácico al inicio del estudio (169 con episodios en relación con esfuerzos, 53 con dolor torácico atípico). La proporción de pacientes con TVNS fue del 21.3% en el grupo de pacientes sin dolor torácico frente a un 17.1% de los pacientes con dolor ($p=0.268$). Dentro de los pacientes con dolor torácico, la proporción de pacientes con TVNS fue de un 19.5% en el grupo con angina de esfuerzo y sólo de un 9.4% en los pacientes con episodios de dolor exclusivamente atípicos ($p=0.098$).

Síncope y TVNS: 97 pacientes (18.2% del total) referían episodios sincopales en los 12 meses previos al inicio del estudio. La proporción de pacientes con TVNS fue similar en los pacientes con síncope (20.6%) y sin ellos (19.3%) ($p=0.778$).

6.2.3. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MUERTE SÚBITA Y PRESENCIA DE TVNS:

No hubo asociación significativa entre la presencia de antecedentes familiares de muerte súbita y TVNS. Entre los pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita, un 16% presentaron TVNS, que apareció en un 21% de los pacientes sin dichos antecedentes ($p=0.232$).

6.2.4. FIBRILACIÓN AURICULAR Y PRESENCIA DE TVNS:

La TVNS fue más frecuente en los pacientes con fibrilación auricular (38% de estos pacientes con TVNS, frente a un 19% en los pacientes en ritmo sinusal; $p=0.045$).

6.2.5. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y PRESENCIA DE TVNS:

En la tabla 4 se presentan la media y desviación estándar de las principales variables ecocardiográficas cuantitativas en pacientes con y sin TVNS.

El 26% de los pacientes con gradiente subaórtico mayor de 30 mmHg presentaron TVNS, frente a un 17% de los pacientes con gradiente menor de 30 mmHg ($p=0.052$). Presentaron TVNS un 22% de los pacientes con grosor parietal mayor de 30 mm, frente a un 19% de los pacientes con grosor menor de 30 mm ($p=0.584$).

Tabla 4: Variables ecocardiográficas en pacientes con y sin TVNS:

	Sin TVNS	Con TVNS	P
Grosor parietal máximo (mm)	20.3±6.8	22.6±5.9	0.001
Diámetro aurícula izquierda (mm)	41.8±8.2	45.6±8.3	<0.001
DTDVI (mm)	43.7±6.4	44.4±7.3	0.359
DTSVI (mm)	25±6.3	25.9±7.6	0.300
Fracción acortamiento (%)	43.1±9	42.2±10	0.408
Gradiente subaórtico (mmHg)	25±32	30.5±34.7	0.175

DTDVI: diámetro telediastólico ventrículo izquierdo. DTSVI: diámetro telesistólico ventrículo izquierdo.

6.2.6. RESPUESTA DE TENSIÓN ARTERIAL EN LA PRUEBA DE ESFUERZO Y PRESENCIA DE TVNS:

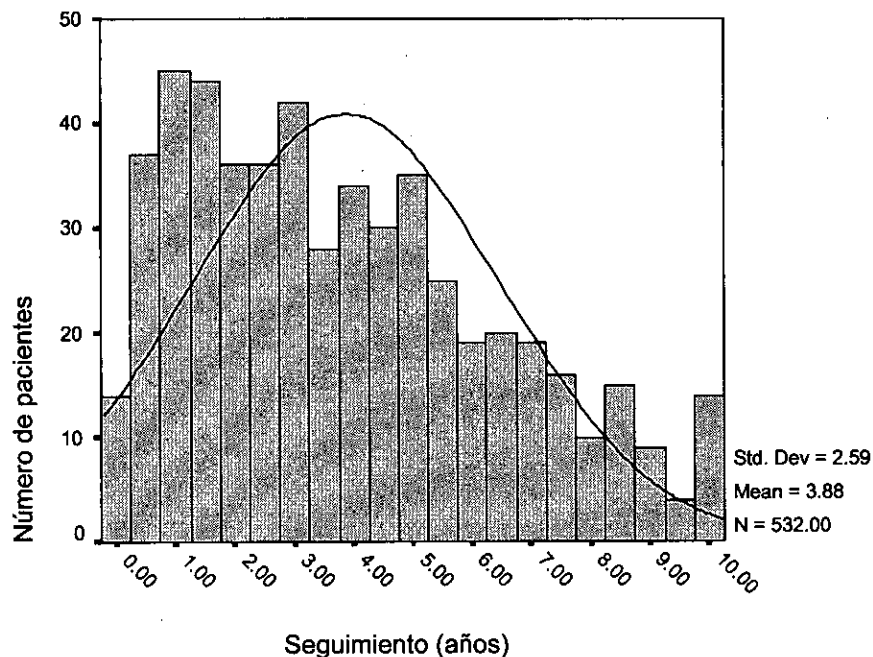
En 471 pacientes se realizó una ergometría con valoración de la respuesta de tensión arterial al esfuerzo. La proporción de pacientes con TVNS fue del 19.7% en los pacientes con respuesta normal y del 20.3% en pacientes con respuesta anormal ($p=0.873$).

6.3. SEGUIMIENTO:

6.3.1. DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO:

El seguimiento clínico medio (desde la realización del Holter inicial) fue de 3.88 ± 2.59 años, con una mediana de 3.46 años. La figura 7 muestra la distribución de pacientes en función de la duración del seguimiento.

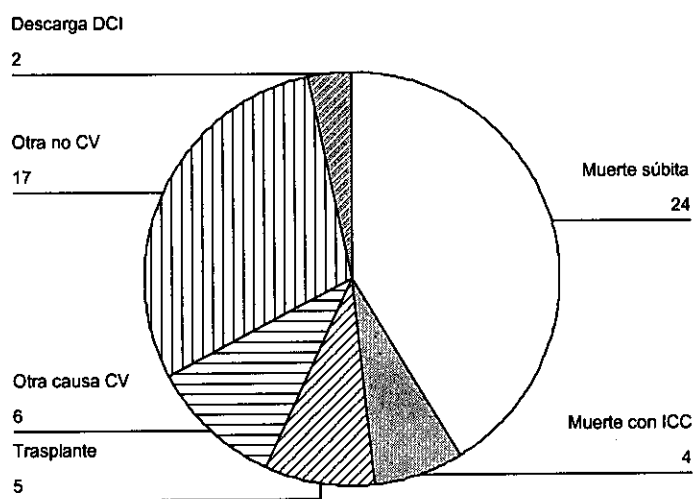
Figura 7: Seguimiento clínico en años



6.3.2. EVENTOS EN LA COHORTE GLOBAL:

Durante el seguimiento se produjeron 51 muertes en los 532 pacientes del estudio (9.6% de los pacientes). Veinticuatro pacientes (4.5%) murieron súbitamente, 4 pacientes (0.8%) murieron a consecuencia de una insuficiencia cardíaca progresiva y 6 pacientes (1.1%) murieron por otras complicaciones relacionadas con la enfermedad (accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o sistémica, infarto de miocardio). Diecisiete pacientes (3.2% del total) murieron a consecuencia de eventos no cardiovasculares o por una causa no identificada. Dos pacientes presentaron una descarga de desfibrilador apropiada (en relación con un episodio de TVNS o fibrilación ventricular). Cinco pacientes (0.9% del total) fueron sometidos a trasplante cardíaco por disfunción sistólica terminal. No se registro ninguno de estos eventos finales en 474 pacientes (89% del total).

Figura 8: Distribución de eventos terminales (los números indican el número de pacientes que presentaron cada uno de los eventos):



La supervivencia acumulada para muerte súbita o descarga apropiada de desfibrilador a los 5 años fue de un 92.9 % (S.E. 1.5) (figura 10). Para mortalidad cardiovascular o descarga apropiada de DCI fue de un 91.1% (S.E. 1.6) (figura 11). Para mortalidad total o descarga apropiada de DCI fue de un 87.1 % (S.E. 1.9) (figura 12).

Figura 10: Curva de supervivencia actuarial para “muerte súbita o descarga apropiada de DCP” de la cohorte de 532 pacientes.

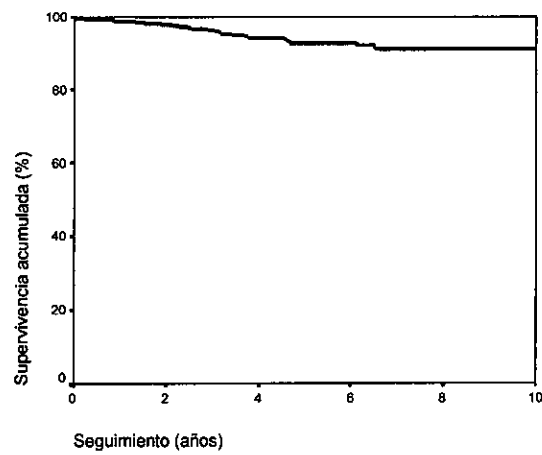


Figura 11: Curva de supervivencia actuarial para “muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCP” de la cohorte de 532 pacientes.

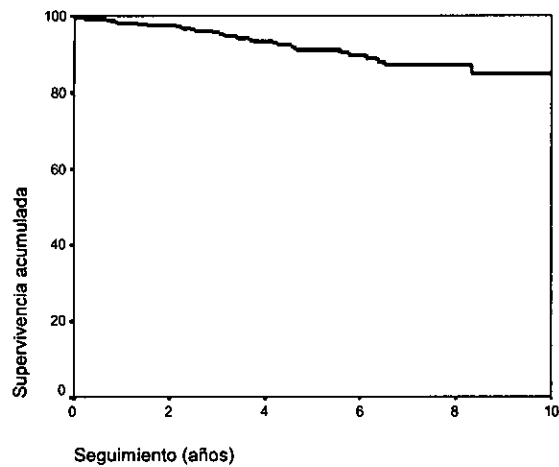
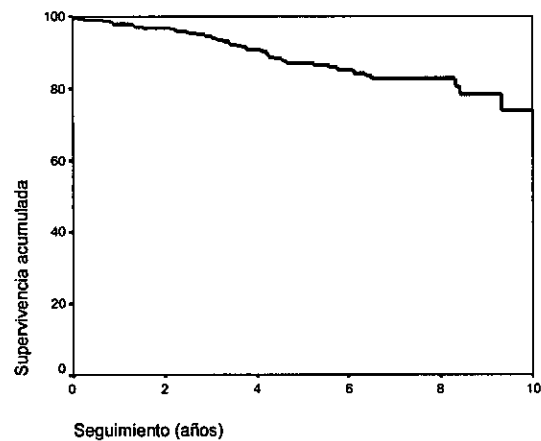


Figura 12: Curva de supervivencia actuarial para “mortalidad total o descarga apropiada de DCP” de la cohorte de 532 pacientes.



6.4. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS EN EL HOLTER Y EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

La tabla 5 muestra la distribución de eventos en relación con la presencia / ausencia de TVNS en el Holter. El porcentaje de pacientes que murieron fue superior en el grupo con TVNS ($p=0.039$). El porcentaje de muerte súbita también fue superior en el grupo con TVNS, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

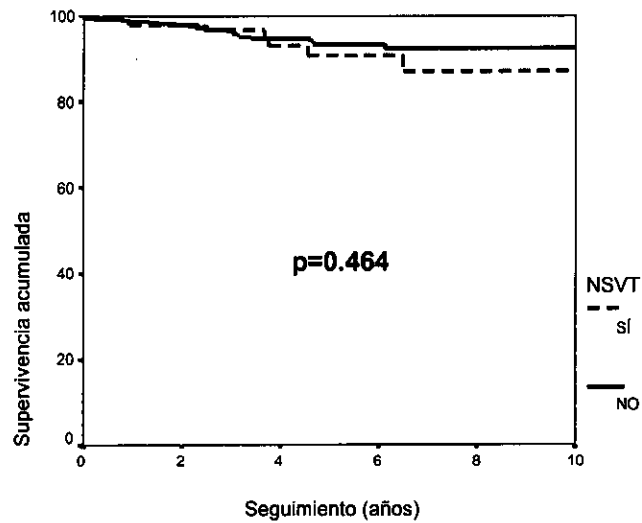
Tabla 5: Relación entre presencia de TVNS y eventos en el seguimiento:

EVENTO	Sin TVNS (n=428)	Con TVNS (n=104)	p
Muerte (todas las causas)	35 (8.2%)	16 (15.4%)	0.039
Muerte súbita	17 (4%)	7 (6.7%)	0.288
Muerte con ICC previa	3 (0.7%)	1 (1%)	0.582
Muerte por otra causa CV	3 (0.7%)	3 (2.9%)	0.092
Muerte causa no CV o no conocida	12 (2.8%)	5 (4.8%)	0.347
Trasplante cardíaco	4 (0.9%)	1 (1%)	1
Descarga apropiada de DCI	2 (0.5%)	0 (0%)	1

ICC=Insuficiencia cardíaca congestiva. CV=Cardiovascular. DCI: Desfibrilador cardioversor implantable.

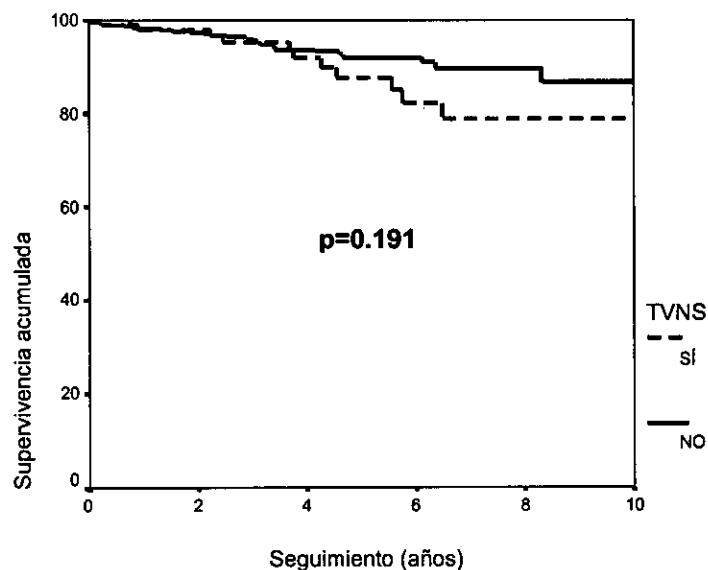
No hubo diferencia significativa en las curvas de muerte súbita o descarga apropiada de DCI entre pacientes con y sin TVNS (figura 13), con una supervivencia acumulada a 5 años de un 93.5% (S.E. 1.6) en pacientes sin TVNS y de 90.8% (S.E. 3.7) en pacientes con TVNS ($p=0.464$). El riesgo relativo de muerte súbita o descarga de DCI en pacientes con TVNS fue de 1.55 (IC del 95%: 0.64-3.8), $p=0.317$.

Figura 13: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes con y sin TVNS.



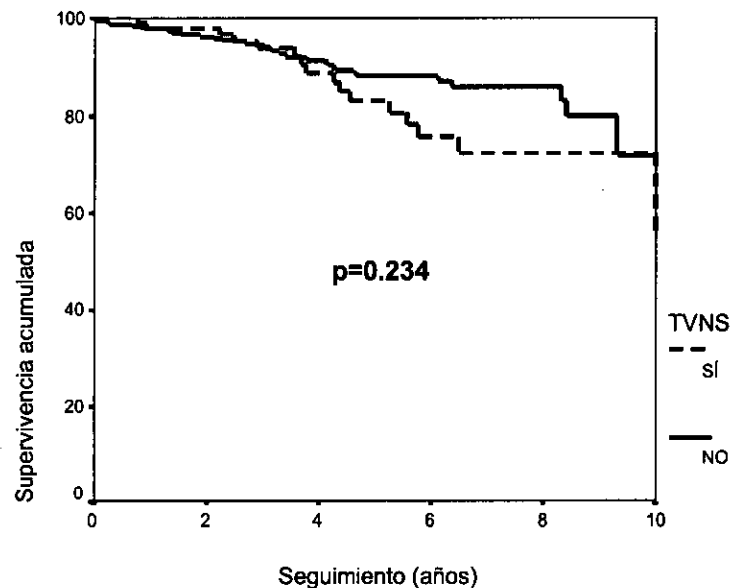
No hubo tampoco diferencia significativa en la mortalidad de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI, con una supervivencia acumulada a 5 años del 92.1% (S.E. 1.7) en pacientes sin TVNS y del 87.8% (S.E. 4.2) en pacientes con TVNS ($p=0.191$) (figura 14).

Figura 14: Curvas de supervivencia acumulada para “muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI” en pacientes con y sin TVNS.



La mortalidad de cualquier causa o descarga apropiada de DCI tampoco presentó diferencias significativas en el análisis de supervivencia entre pacientes con y sin TVNS, con una supervivencia a 5 años del 88.3% (S.E. 2) en pacientes sin TVNS y del 83.1% (S.E. 4.8) en pacientes con TVNS ($p=0.234$).

Figura 15: Curvas de supervivencia acumulada para “muerte o descarga apropiada de DCI” en pacientes con y sin TVNS.



6.5. POSIBLES VARIABLES DE CONFUSIÓN / INTERACCIÓN EN LA RELACIÓN ENTRE TVNS Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

Como se comentó previamente y se resume en las tablas 6 y 7, hay diferencias significativas entre pacientes con y sin TVNS en la edad (los pacientes con TVNS son mayores), el grosor parietal máximo (mayor en los pacientes con TVNS), el diámetro de la aurícula izquierda (mayor en los pacientes con TVNS), la presencia de fibrilación auricular (más frecuente en pacientes con TVNS) y en la administración de amiodarona en alguna ocasión o durante más del 50% del seguimiento (más frecuente en pacientes con TVNS). También hubo diferencias casi significativas en el porcentaje de pacientes

con gradiente subaórtico superior a 30 mmHg (mayor en pacientes con TVNS), en el porcentaje de pacientes asintomáticos al inicio del estudio (mayor en pacientes con TVNS) y en el porcentaje de pacientes mayores de 30 años (mayor en pacientes con TVNS).

Tabla 6: Relación entre presencia de TVNS en el Holter y variables categóricas que podrían intervenir como factores de confusión o interacción en la relación entre TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento:

VARIABLE	SIN TVNS (n=428)	CON TVNS (n=104)	P
Historia familiar de muerte súbita	115 (26.9%)	22 (21.2%)	0.262
Síncope	77 (18%)	20 (19.2%)	0.778
Respuesta anormal de TA (n=471)	153 (40.6%)	39 (41.5%)	0.907
Máximo grosor > 30 mm (n=517)	50 (12%)	14 (14%)	0.612
Gradiente > 30 mmHg (n=418)	89 (26.6%)	31(37.3%)	0.058
NYHA III-IV	16 (3.8%)	3 (2.9%)	1
Angina de esfuerzo	136 (31.8%)	33 (31.7%)	1
Dolor torácico atípico	48 (11.2%)	5 (4.8%)	0.066
Asintomáticos (síntomas leves)	293 (70.1%)	81 (79.4%)	0.066
Varones	257 (60%)	67 (64.4%)	0.435
Edad ≤30 años	148 (34.6%)	26 (25%)	0.063
Fibrilación auricular	13 (3.1%)	8 (7.7%)	0.045
Amiodarona >50% del seguimiento	64 (15%)	28 (26.9%)	0.006
Amiodarona en alguna ocasion	120 (28%)	48 (46.2%)	0.001

Tabla 7: Variable cuantitativas que podrían ser factores de confusión / interacción en la relación entre TVNS y desarrollo de eventos. Comparación de medias mediante la prueba t de Student

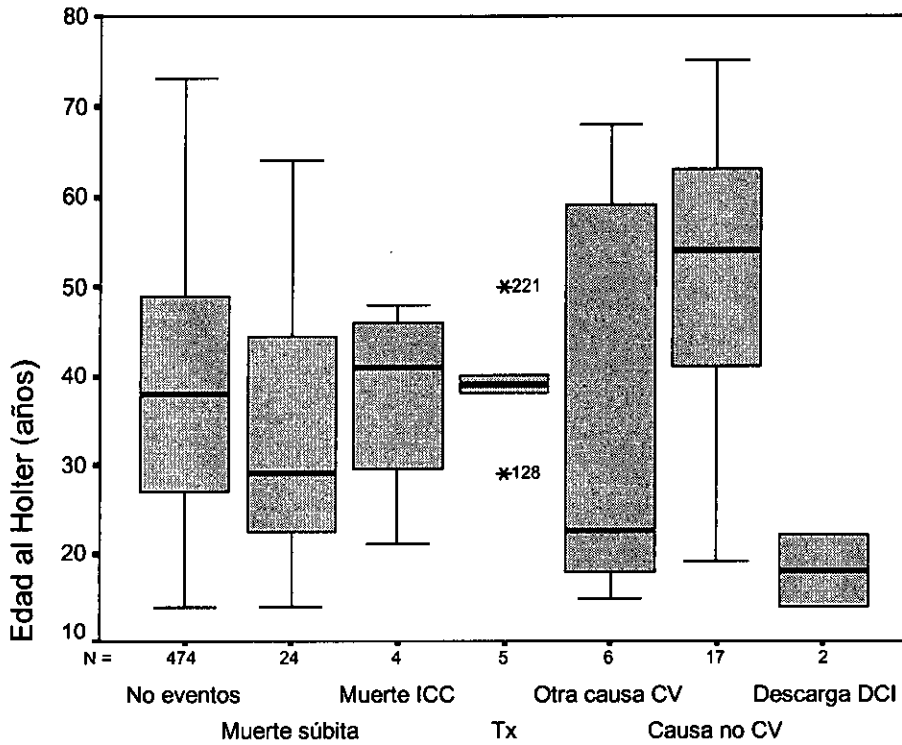
VARIABLE	Número pacientes	Sin TVNS	Con TVNS	P
Edad (al Holter) (años)	532	38.3±14.6	42.7±14.1	0.006
Grosor parietal máximo (mm)	517	20.3±6.8	22.6±5.9	0.001
Gradiente subaórtico (mmHg)	418	25.0±31.9	30.5±34.7	0.175
DTDVI (mm)	498	43.7±6.4	44.4±7.2	0.359
DTSVI (mm)	495	25.0±6.3	25.9±7.6	0.300
Fracción acortamiento (%)	494	43.1±0.09	42.2±0.1	0.408
Diámetro AI	504	41.8±8.2	45.6±8.3	<0.001

Para que estas variables puedan intervenir como factores de confusión / interacción en la relación entre TVNS y eventos es necesario que muestren asociación tanto con la presencia de TVNS como con el desarrollo de estos eventos. Por tanto, a continuación analizamos la relación entre estas variables y el desarrollo de eventos clínicos detalladamente.

6.5.1. EDAD Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

La figura 16 muestra los gráficos de caja de la edad cuando se realizó el Holter de los pacientes que presentaron cada uno de los eventos. Destaca la edad superior de los pacientes que sufrieron muerte de causa no cardiovascular con respecto al resto de los grupos. La media de edad en los pacientes con muerte de causa no cardiovascular fue de 51.5±16.5 años, frente a 33.3±14.6 en los pacientes con muerte súbita (p=0.001) y 39.1±14.3 en los pacientes sin eventos (p=0.001).

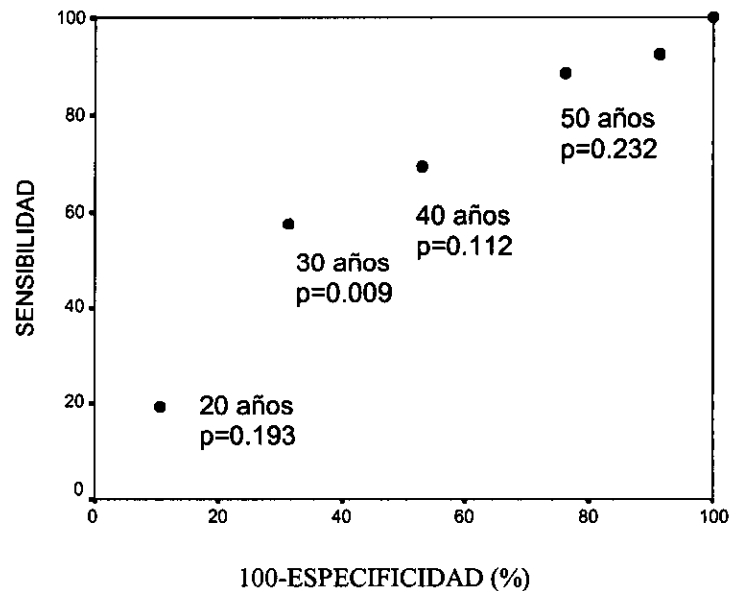
Figura 16: Gráficos de caja (“box-plot”) de la edad en el Holter según los eventos que se produjeron en el seguimiento. Cada caja incluye del percentil 25 al 75, la barra negra representa la mediana, las líneas horizontales superior e inferior representan los percentiles 90 y 10 respectivamente.



Por otra parte, se aprecia que la edad de los pacientes que murieron súbitamente es menor que la edad de los pacientes que no presentaron eventos durante el seguimiento: 33.3 ± 14.6 en los pacientes con muerte súbita o descarga apropiada de DCI y 39.1 ± 14.3 en los pacientes sin eventos ($p=0.012$). Los pacientes que presentaron muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI también eran más jóvenes que los pacientes sin eventos: 33.1 ± 15.7 frente a 39.5 ± 14.5 años ($p=0.010$).

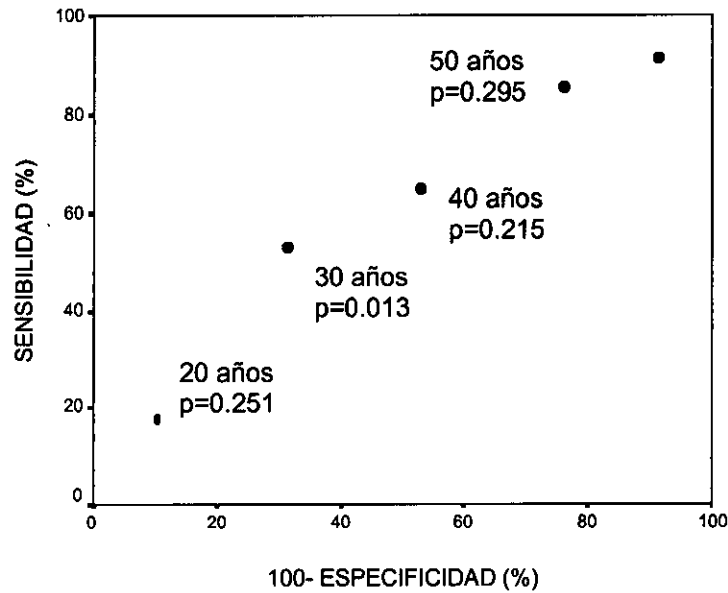
La figura 17 muestra en una curva ROC la sensibilidad y especificidad de la edad al Holter como predictor de muerte súbita o descarga apropiada de DCI para distintos puntos de corte. Se puede apreciar que la edad de 30 años es el punto de corte que mejor discrimina el riesgo de muerte súbita en relación con la edad en esta cohorte.

Figura 17: Curva ROC. Sensibilidad y especificidad (se presenta como 1-especificidad) de diferentes puntos de corte de EDAD para la predicción de muerte súbita o descarga de DCI. Las cifras representan los puntos de corte y los valores de p las significaciones estadísticas de la comparación de proporciones de muerte súbita en pacientes mayores y menores de la edad indicada.



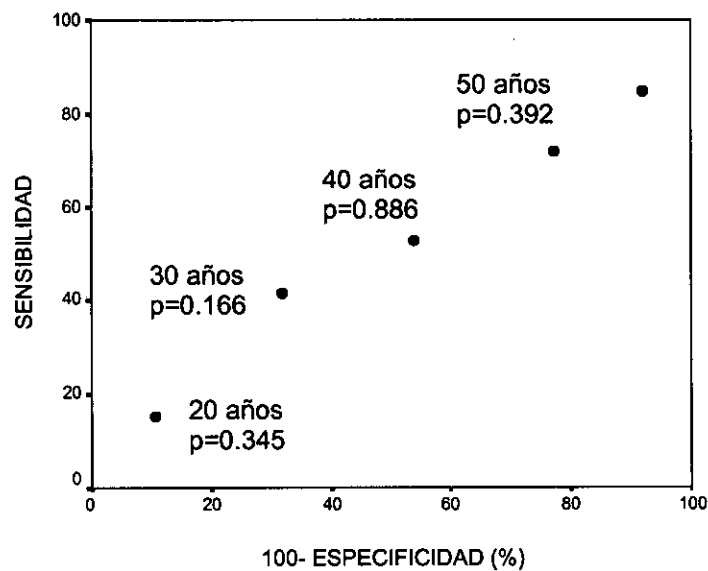
En la figura 18 presentamos la curva ROC equivalente para muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI. De nuevo el mejor punto de corte es la edad de 30 años.

Figura 18: Curva ROC que presenta sensibilidad y especificidad para mortalidad cardiovascular o descarga de DCI utilizando diferentes edades como punto de corte. Los valores de p indican la significación estadística de la comparación de proporciones de muerte de causa cardiovascular entre pacientes mayores y menores de cada edad.



La figura 19 muestra la curva ROC para mortalidad de cualquier causa.

Figura 19: Curva ROC que presenta sensibilidad y especificidad para mortalidad de cualquier causa o descarga de DCI utilizando diferentes edades como punto de corte.



En las siguientes figuras (20 a 22) presentamos las curvas de supervivencia de pacientes mayores y menores de 30 años para los diferentes eventos.

Figura 20: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI para edad menor o igual a 30 años y mayores de 30 años. Supervivencia mayor en los pacientes mayores de 30 años.

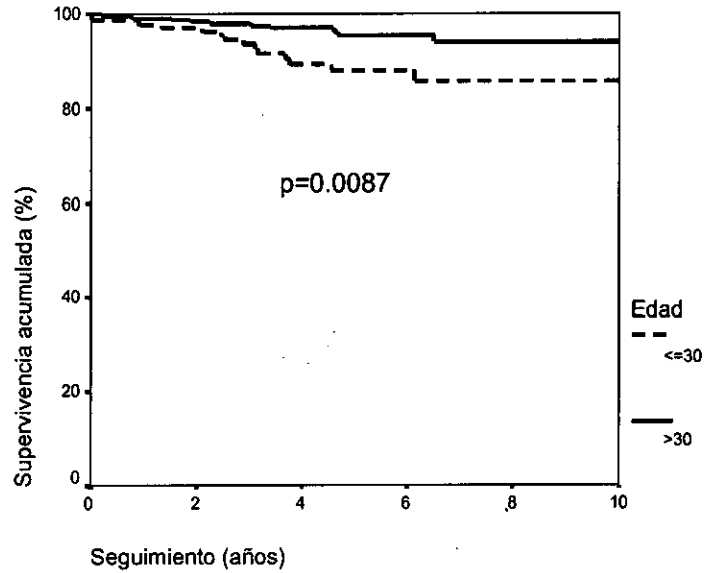


Figura 21: Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI para edad menor o igual a 30 años y mayores de 30 años. La supervivencia fue mayor en los pacientes mayores de 30 años.

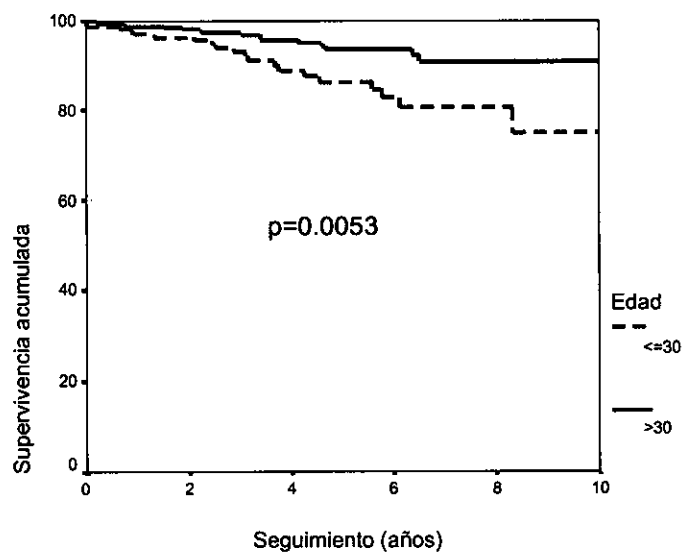
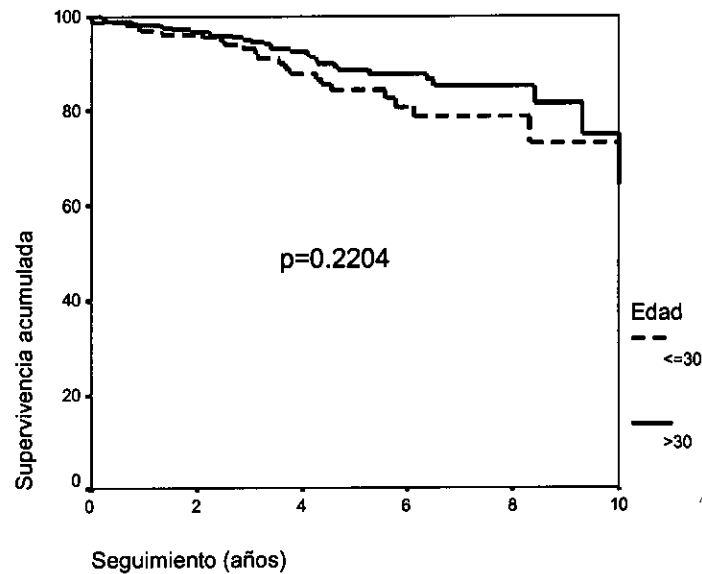


Figura 22: Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI para pacientes de edad menor o igual a 30 años y mayores de 30 años. No hubo diferencias significativas en este evento entre ambos grupos.



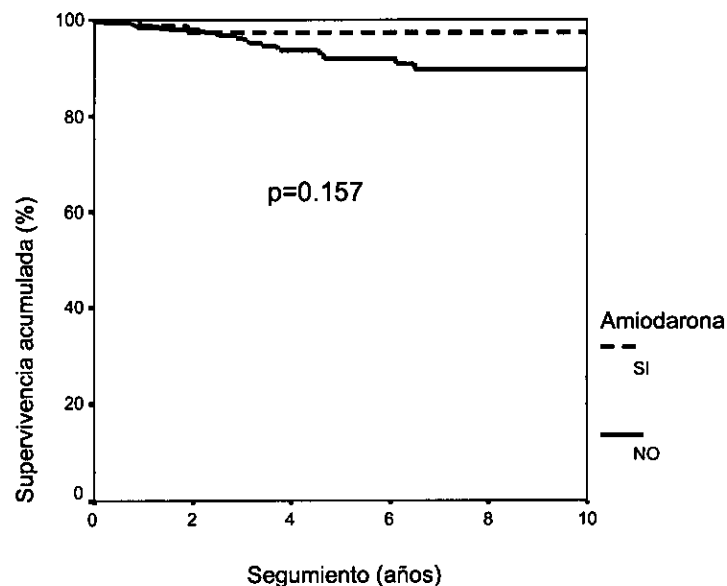
En resumen, existe una relación entre la edad del paciente en el momento de realizar el Holter y el desarrollo de eventos en el seguimiento (al menos para muerte súbita y mortalidad cardiovascular).

6.5.2. TRATAMIENTO CON AMIODARONA Y EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO:

Ciento sesenta y ocho de los 532 pacientes (31.6%) recibieron amiodarona en algún momento durante el seguimiento. En 92 de los 532 pacientes (17,3%) se administró amiodarona durante al menos un 50% de su seguimiento (grupo de pacientes que consideramos “protegido”). Seis de estos 92 pacientes murieron (2 muertes súbitas, 1 por otra causa cardiovascular y 3 por causa no cardiovascular o desconocida) y en 1 se realizó un trasplante cardíaco. Las razones para el tratamiento en los 92 pacientes que lo recibieron en alguna ocasión fueron las siguientes: taquicardia supraventricular (incluyendo fibrilación auricular paroxística), n=26 (28.3%), prevención de muerte súbita, n=40 (43.5%); y al mismo tiempo taquicardia supraventricular y prevención de muerte súbita, n=15 (16.3%). En 11 pacientes el tratamiento había sido iniciado por los

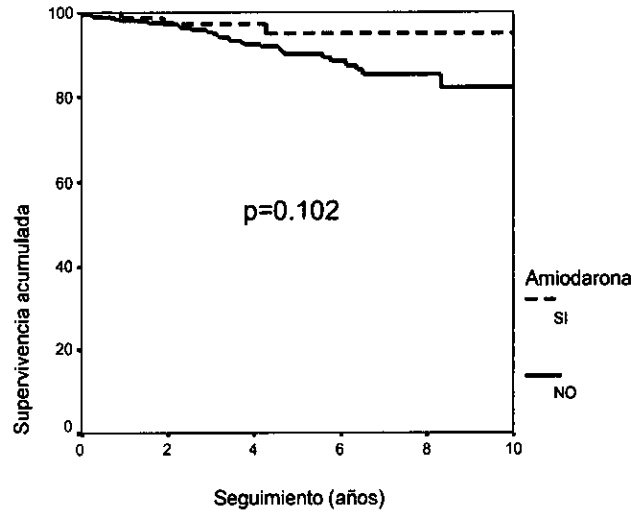
médicos que enviaron a los pacientes para su valoración en el Hospital St George's. La figura 23 muestra las curvas de supervivencia para muerte súbita o descarga apropiada de desfibrilador de pacientes protegidos con amiodarona (2 muertes súbitas en 92 pacientes) y no protegidos (22 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI en 440 pacientes). La tendencia a una mayor supervivencia para estos eventos en los pacientes protegidos no fue estadísticamente significativa (supervivencia media a 5 años del 97.4% (S.E. 1.8) con amiodarona frente a un 91,9% (S.E. 1.7) en los pacientes no protegidos; $p=0.157$)

Figura 23: Curvas de supervivencia actuarial para muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes que recibieron amiodarona durante más del 50% del seguimiento (línea de puntos) y que no la recibieron o se administró durante menos del 50% del seguimiento (línea continua).



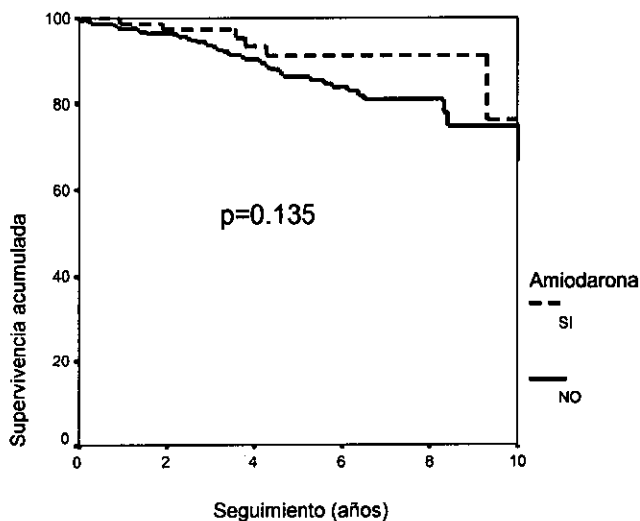
La figura 24 muestra las curvas de supervivencia para “muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI”. De nuevo hubo una tendencia no significativa a mayor supervivencia en los pacientes que recibieron amiodarona durante al menos un 50% de su seguimiento ($p=0.102$), con 3 eventos en 92 pacientes protegidos y 33 eventos en 440 no protegidos (supervivencia media a 5 años del 95.1% (S.E. 2.9) con amiodarona frente a un 90,3% (S.E. 1.9) en los pacientes no protegidos).

Figura 24: Curvas de supervivencia actuarial para muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en pacientes que recibieron amiodarona durante más del 50% del seguimiento (línea de puntos) y que no la recibieron o se administró durante menos del 50% del seguimiento (línea continua).



En la figura 25 mostramos las correspondientes curvas de supervivencia para “mortalidad total o descarga apropiada de DCI”. También hubo una tendencia no significativa a mayor supervivencia en los pacientes que recibieron amiodarona durante al menos un 50% de su seguimiento, con 6 muertes en 92 pacientes protegidos y 45 muertes y 2 descargas apropiadas de DCI en 440 no protegidos (supervivencia media a 5 años del 91.2% (S.E. 3.9) con amiodarona frente a un 86.2% (S.E. 2.2) en los pacientes no protegidos; $p=0.135$).

Figura 25: Curvas de supervivencia actuarial para morte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes que recibieron amiodarona durante más del 50% del seguimiento (línea de puntos) y que no la recibieron o se administró durante menos del 50% del seguimiento (línea continua).



Los resultados son similares cuando consideramos los pacientes que la recibieron en cualquier ocasión frente a los que no la recibieron nunca (figuras 26 a 28).

Figura 26: Muerte súbita o descarga de desfibrilador en pacientes que nunca recibieron amiodarona (línea de puntos) y pacientes que alguna vez fueron tratados con amiodarona (línea continua) (p=0.183)

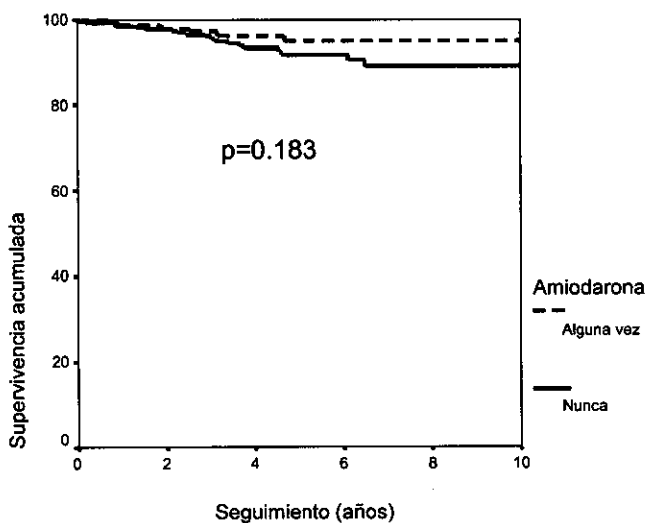


Figura 27: Muerte de causa cardiovascular o descarga de desfibrilador en pacientes que nunca recibieron amiodarona (línea de puntos) y pacientes que alguna vez fueron tratados con amiodarona (línea continua) ($p=0.0849$)

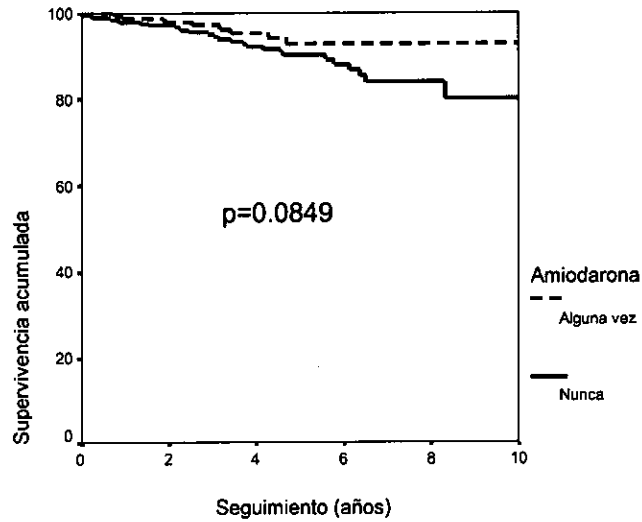
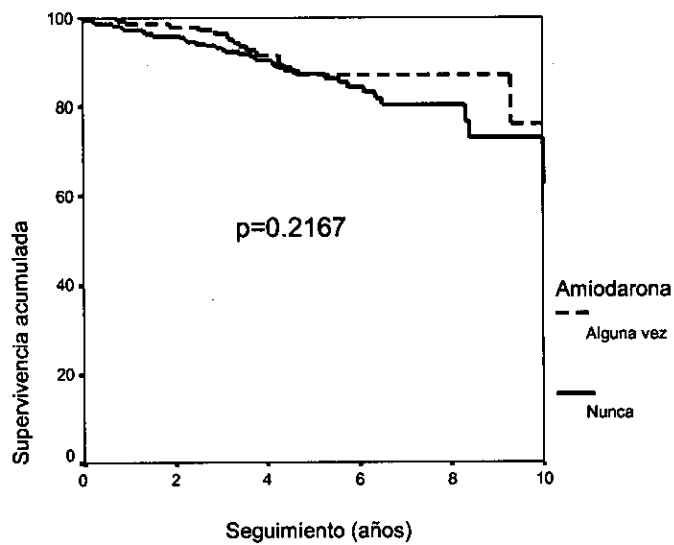


Figura 28: Muerte de cualquier causa o descarga de desfibrilador en pacientes que nunca recibieron amiodarona (línea de puntos) y pacientes que alguna vez fueron tratados con amiodarona (línea continua) ($p=0.2167$).



6.5.3. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL ESTUDIO INICIAL Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

En el estudio inicial 21 pacientes presentaban fibrilación auricular. De ellos, sólo 3 presentaron eventos terminales durante el seguimiento, en los 3 casos muerte de causa no cardiovascular o de causa desconocida. No hubo por tanto ninguna diferencia significativa en la incidencia de muerte súbita, muerte de causa cardiovascular o de cualquier causa entre pacientes con y sin fibrilación auricular al inicio del estudio.

6.5.4. RELACIÓN ENTRE GRADO DE HIPERTROFIA (VALORADO SEGÚN EL GROSOR PARIETAL MÁXIMO) Y DESARROLLO DE EVENTOS:

El grosor parietal máximo fue mayor en los pacientes que presentaron muerte súbita o descarga apropiada de DCI (24.6 ± 6.8 mm), muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI (24.1 ± 6.9 mm) o muerte de cualquier causa o descarga de DCI (22.9 ± 6.4 mm) que en los pacientes que no presentaron estos eventos (figuras 29 a 31).

Figura 29: Diagrama de cajas donde se compara el máximo grosor parietal de los pacientes que presentaron muerte súbita o descarga de DCI frente a los que no presentaron este evento. Cada caja incluye del percentil 25 al 75, la barra negra representa la mediana, las líneas horizontales superior e inferior representan los percentiles 10 y 90.

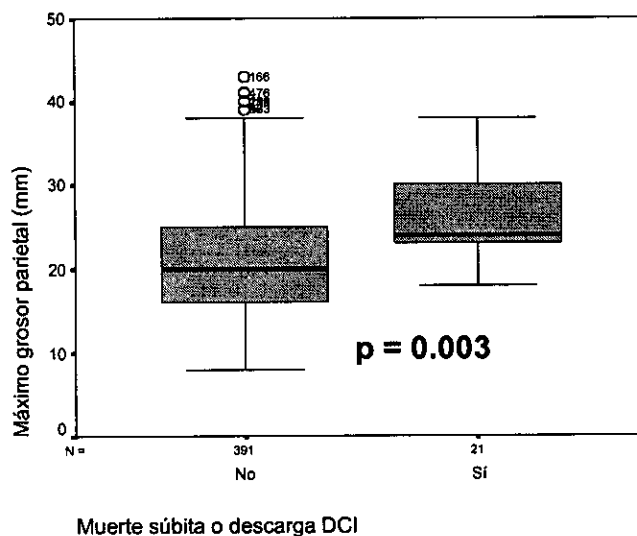


Figura 30: Diagrama de cajas donde se compara el máximo grosor parietal de los pacientes que presentaron muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI frente a los que no presentaron este evento. Cada caja incluye del percentil 25 al 75, la barra negra representa la mediana, las líneas horizontales superior e inferior representan los percentiles 10 y 90.

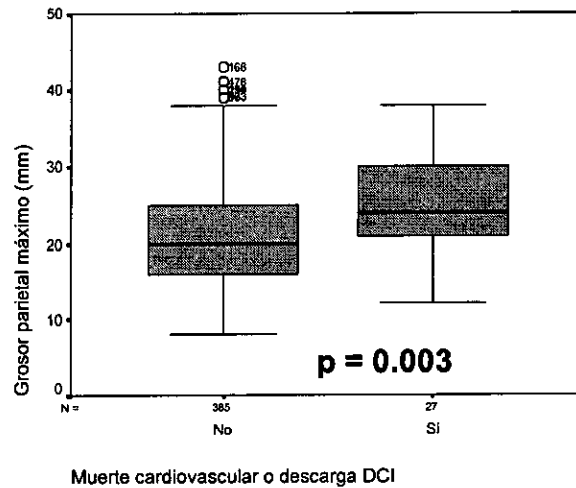
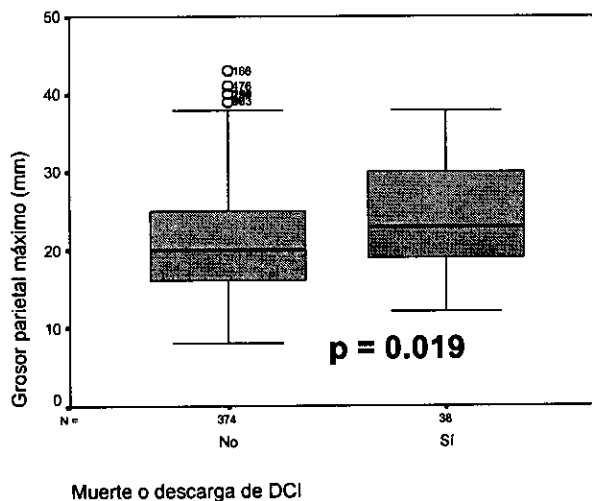


Figura 31: Máximo grosor parietal de los pacientes con muerte por cualquier causa o descarga apropiada de DCI frente a los que no presentaron este evento.



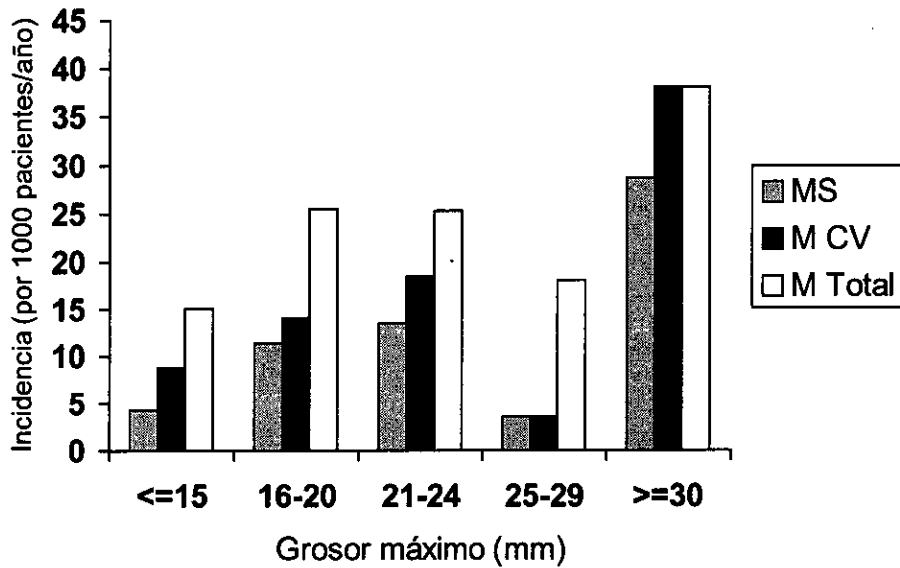
Creamos 5 subgrupos según el grosor parietal máximo: ≤ 15 mm, 16 a 19 mm, 20 a 24 mm, 25 a 29 mm y ≥ 30 mm. El número de pacientes en cada grupo y la mortalidad por distintas causas en los 5 subgrupos se resume en la tabla 8.

Tabla 8: Riesgo de eventos en función de la magnitud de la hipertrofia ventricular

Grosor parietal máximo	Muerte súbita o descarga de DCI		Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI		Muerte de cualquier causa o descarga de DCI	
	Número de pacientes (%)	Incidencia por 1000 personas-año	Número de pacientes (%)	Incidencia por 1000 personas-año	Número de pacientes (%)	Incidencia por 1000 personas-año
≤15 mm (n=132)	2 (8.3)	4.3	4 (12.1)	8.7	7 (14.6)	15.1
16-19 mm (n=104)	4 (16.7)	11.3	5 (15.1)	14.1	9 (18.8)	25.5
20-24 mm (n=148)	8 (33.3)	13.5	11 (33.3)	18.5	15 (31.3)	25.3
25-29 mm (n=69)	1 (4.2)	3.6	1 (3)	3.6	5 (10.4)	18.1
≥ 30 mm (n=64)	9 (37.5)	28.6	12 (36.4)	38.1	12 (25)	38.1
Estad.rangos lg. tendencia	6.1		5.55		2.3	
P	0.0135		0.0185		0.1296	

En la figura 32 mostramos la incidencia de muerte súbita o descarga de DCI (MS), mortalidad cardiovascular o descarga de DCI (M CV) y mortalidad total o descarga de DCI (M total) en cada grupo de grosor parietal máximo. Para los 3 eventos la mortalidad es superior en los pacientes con grosor superior a 30 mm, y es inferior en los pacientes con grosor entre 25 y 29 mm que en pacientes con grosor entre 16 y 24 mm.

Figura 32: Incidencia de muerte súbita o descarga de DCI (MS), muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI (M CV) y muerte de cualquier causa o descarga de DCI (M total) en cada grupo de grosor parietal máximo.



Las figuras 33 a 35 muestran las curvas de supervivencia para muerte súbita o descarga de DCI (figura 33), muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI (figura 34) y muerte de cualquier causa o descarga de DCI (figura 35) en cada grupo de grosor parietal máximo. La mortalidad por muerte súbita o descarga de DCI fue superior en los pacientes con grosor máximo superior a 30 mm que en el resto de pacientes ($p=0.0017$) (figura 33). Lo mismo sucede con la muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI ($p=0.0011$) (figura 34). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad de cualquier causa o descarga de DCI entre pacientes con grosor superior a 30 mm y el resto ($p=0.0958$) (figura 35).

Figura 33: Muerte súbita o descarga de DCI de cada grupo de grosor parietal máximo.

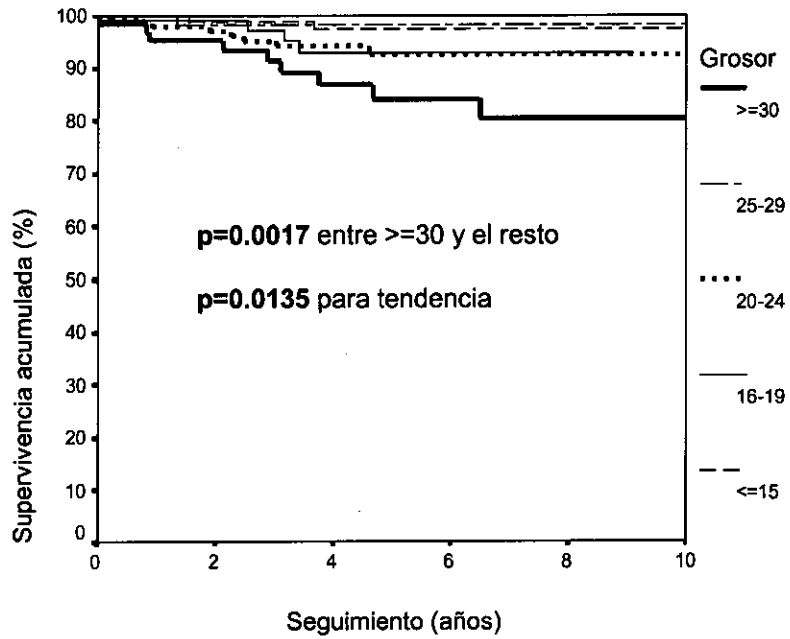


Figura 34: Curvas de supervivencia actuarial para muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI de cada grupo de grosor parietal máximo.

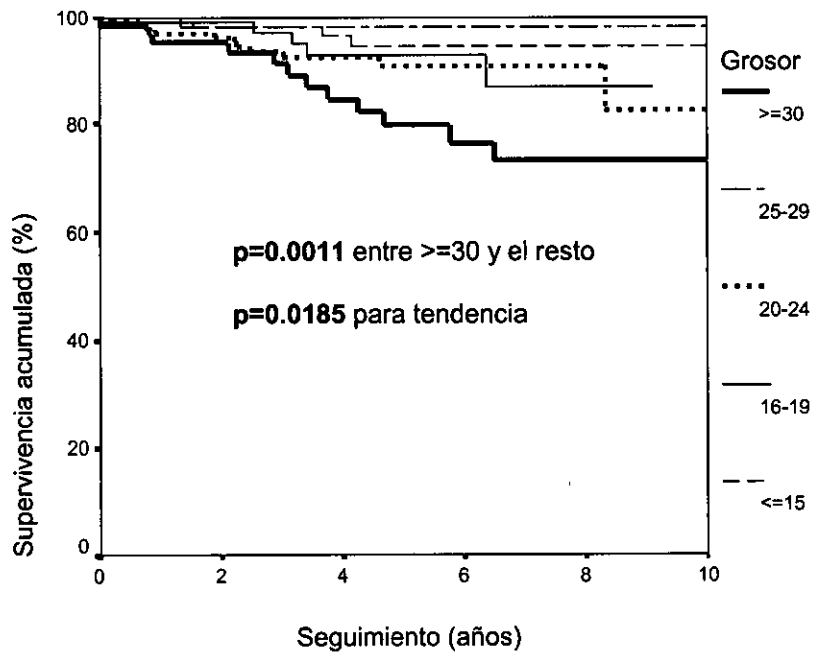
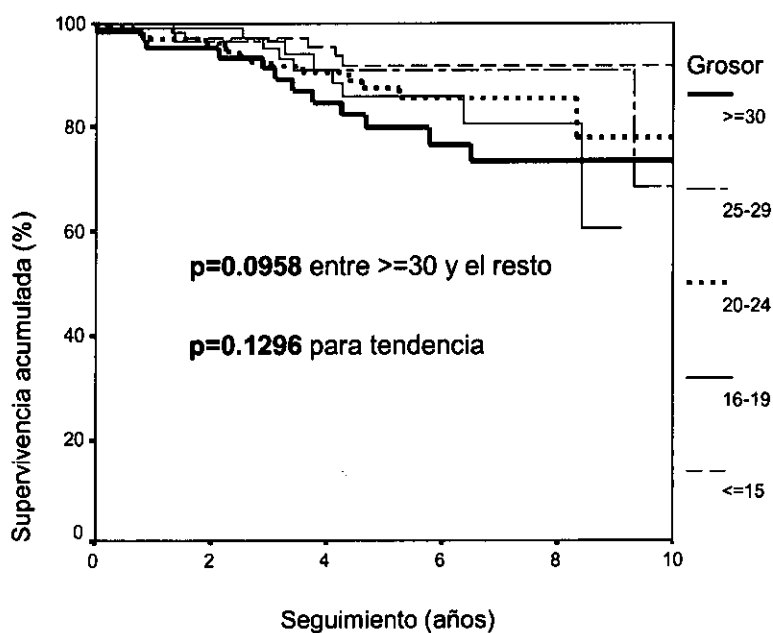


Figura 35: Curvas de supervivencia actuarial para muerte de cualquier causa o descarga de DCI de cada grupo de grosor parietal máximo.



El grosor parietal máximo en el ecocardiograma puede ser una variable de confusión en la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento (al menos para muerte súbita y mortalidad cardiovascular), ya que se asocia tanto con la presencia de TVNS como con el desarrollo de estos eventos en el seguimiento.

6.5.5. RELACIÓN ENTRE TAMAÑO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

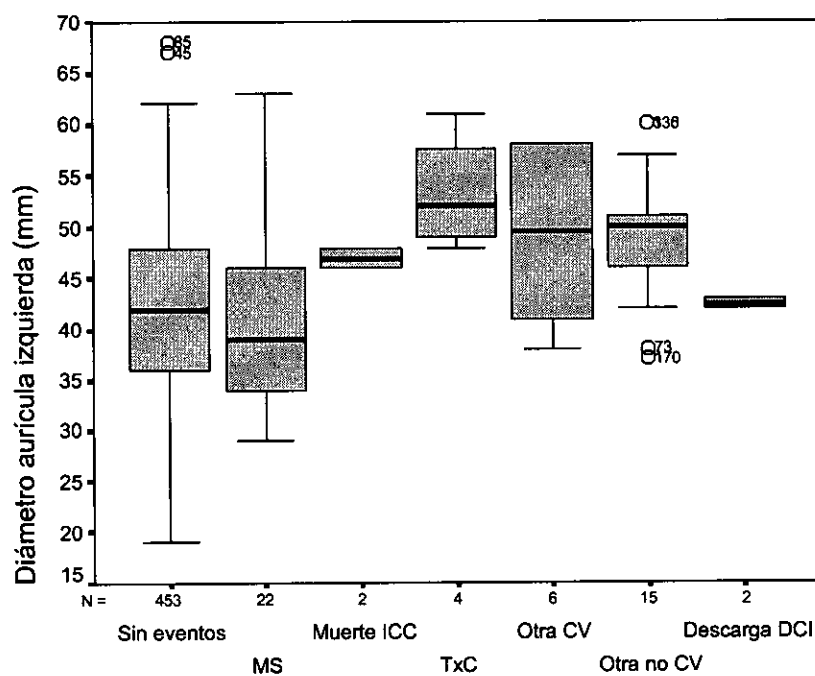
Como vemos en la tabla 9, no hubo diferencia significativa en el diámetro de la aurícula izquierda entre pacientes con muerte súbita o descarga de DCI o muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI y pacientes que no presentaron estos eventos. Cuando consideramos mortalidad de cualquier causa o descarga apropiada de DCI, el tamaño de la aurícula izquierda fue significativamente superior en los pacientes que presentaron este evento que en los que no lo presentaron (tabla 9).

Tabla 9: Relación entre diámetro de la aurícula izquierda y mortalidad

	Diámetro AI en pacientes con evento (número pacientes)	Diámetro AI en pacientes sin evento (número pacientes)	P (Student t-test)
Muerte súbita o descarga DCI	41.3±9.2 (24)	42.6±8.3 (480)	0.457
Muerte de causa cardiovascular o descarga DCI	43.1±9.2 (32)	42.5±8.3 (472)	0.696
Muerte o descarga de DCI	44.9±8.9 (47)	42.3±8.2 (457)	0.040

En la figura 36 vemos que el menor diámetro lo tenían los pacientes que sufrieron muerte súbita y descarga de DCI (similar al de los pacientes sin eventos), mientras que fue claramente superior en los pacientes que murieron por otra causa cardiovascular, causa no cardiovascular o desconocida o con insuficiencia cardíaca previa y en pacientes con trasplante cardíaco.

Figura 36: Diámetro de la aurícula izquierda en función de los eventos registrados.



Relación entre gradiente subaórtico y desarrollo de eventos en el seguimiento:

Previamente hemos visto que había una diferencia casi significativa en el porcentaje de pacientes con gradiente subaórtico superior a 30 mmHg en función de la presencia de TVNS (tabla 6), y que el gradiente era superior (de forma no estadísticamente significativa) en los pacientes con TVNS (tabla 7). Disponemos de datos del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo en 418 pacientes (78.6% del total).

El gradiente subaórtico pico fue de 25 ± 31.6 mmHg en pacientes que no presentaron muerte súbita o descarga apropiada de DCI ($n=397$) frente a 46.5 ± 43 mmHg en pacientes con este evento ($n=21$) ($p=0.035$). En pacientes con muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI ($n=27$) el gradiente pico fue de 40.4 ± 40 frente a 25.1 ± 31.8 en pacientes que no la presentaron ($n=391$) ($p=0.062$). No hubo diferencia significativa en el gradiente subaórtico entre los pacientes que murieron (por cualquier causa) o sufrieron descarga apropiada de DCI (34.5 ± 36 mmHg) y los que no murieron (25.3 ± 32 mmHg) ($p=0.095$).

Para analizar más detalladamente la relación entre gradiente subaórtico y desarrollo de eventos, creamos 4 grupos de pacientes en función del gradiente: <30 mmHg (sin obstrucción subaórtica significativa), 30 a 60 mmHg, 60 a 90 mmHg y ≥ 90 mmHg. Las figuras 37 a 39 muestran las curvas de supervivencia de estos grupos para muerte súbita o descarga de DCI (figura 37), muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI (figura 38) y mortalidad total o descarga de DCI (figura 39). Para los 3 eventos existe una tendencia significativa a mayor mortalidad con mayor gradiente. En el caso de la muerte súbita o descarga de DCI (figura 37), existe una diferencia significativa en la supervivencia entre pacientes con gradiente <60 y >60 mmHg ($p = 0.0174$) y especialmente entre pacientes con gradiente superior o inferior a 90 mmHg ($p=0.0001$). También hay diferencia significativa en la mortalidad por muerte cardiovascular o muerte de cualquier causa entre pacientes con gradiente mayor y menor de 90 mmHg.

Figura 37: Muerte súbita o descarga de DCI en función del gradiente subaórtico

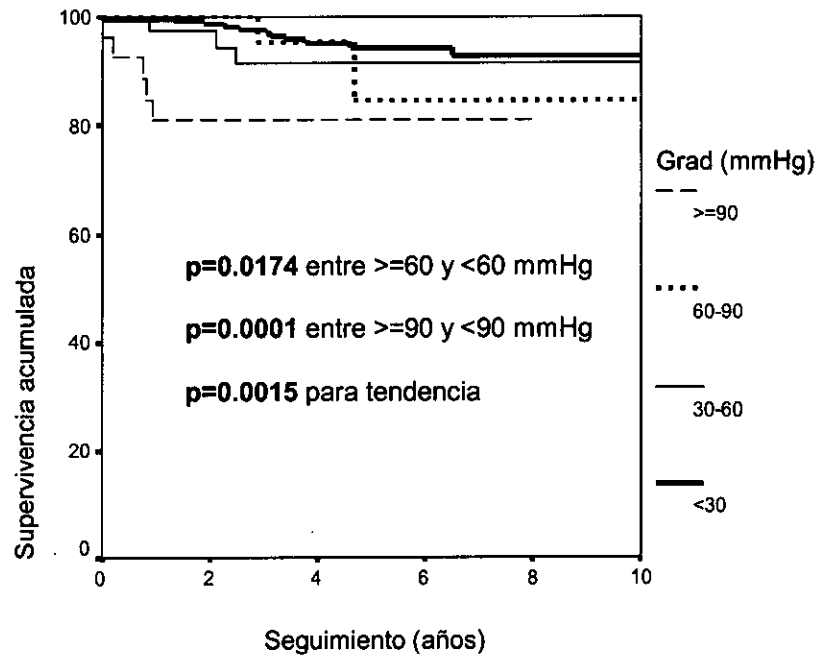


Figura 38: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en función del gradiente subaórtico.

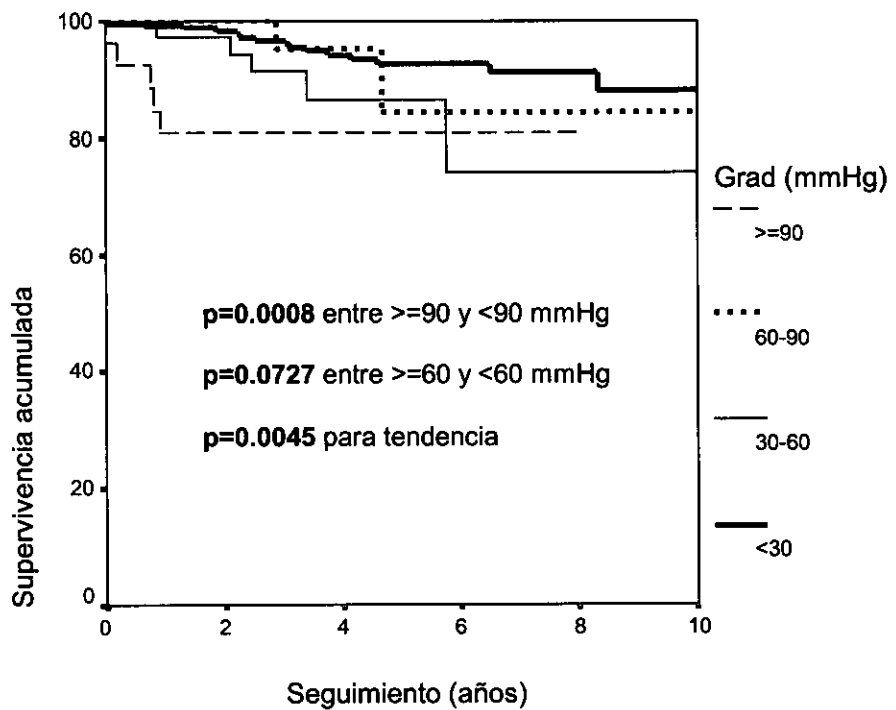
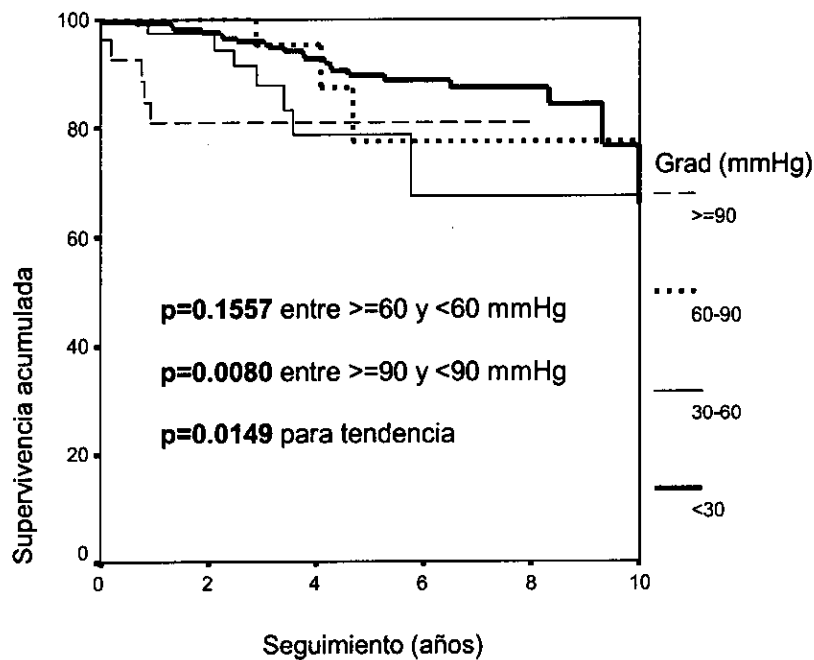


Figura 39: Muerte de cualquier causa o descarga de DCI en función del gradiente subaórtico.



En resumen, el gradiente subaórtico podría ser una variable de confusión en la relación entre TVNS y desarrollo de eventos, ya que hay una asociación casi estadísticamente significativa entre gradiente y presencia de TVNS y hay una asociación significativa entre gradiente y desarrollo de eventos.

6.6. ANÁLISIS ESTRATIFICADO POR CADA UNA DE LAS POSIBLES VARIABLES DE CONFUSIÓN O INTERACCIÓN, DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

Una vez identificadas las posibles variables de confusión o interacción relevantes en la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento, analizaremos el valor pronóstico de la TVNS controlando la influencia de estas posibles variables mediante análisis estratificado. Dado el número relativamente pequeño de eventos que se producen en el seguimiento (especialmente para muerte súbita o descarga de DCI) y que no se trata de realizar un modelo predictivo, sino de analizar la influencia particular de la variable TVNS, la estrategia que utilizaremos inicialmente será la de introducir estas variables de una en una junto con la variable TVNS en el modelo adecuado.

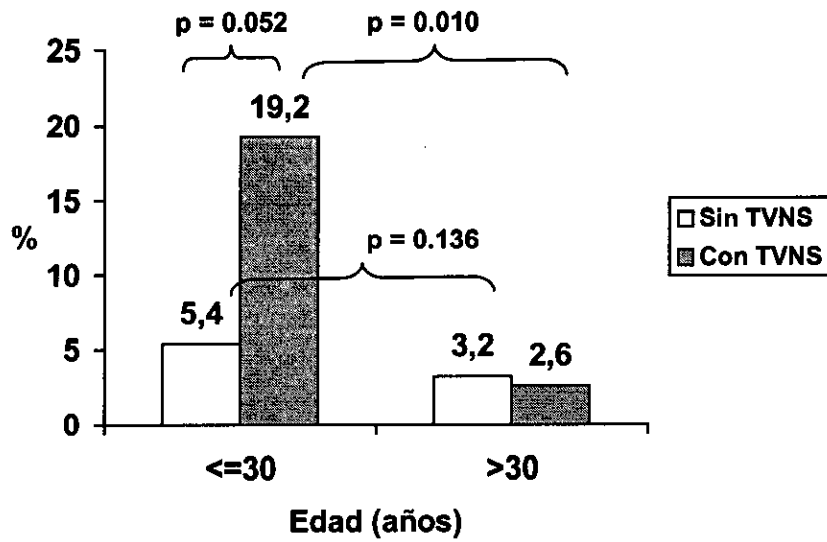
6.6.1. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS CONTROLADA POR LA VARIABLE EDAD:

Hemos visto que la incidencia de muerte súbita, muerte de causa cardiovascular y mortalidad global fue superior en los pacientes más jóvenes, con un punto de corte óptimo en 30 años (figuras 16 a 22). Analizaremos la supervivencia para los diferentes eventos en mayores y menores de 30 años en función de la presencia de TVNS.

Muerte súbita o descarga de DCI:

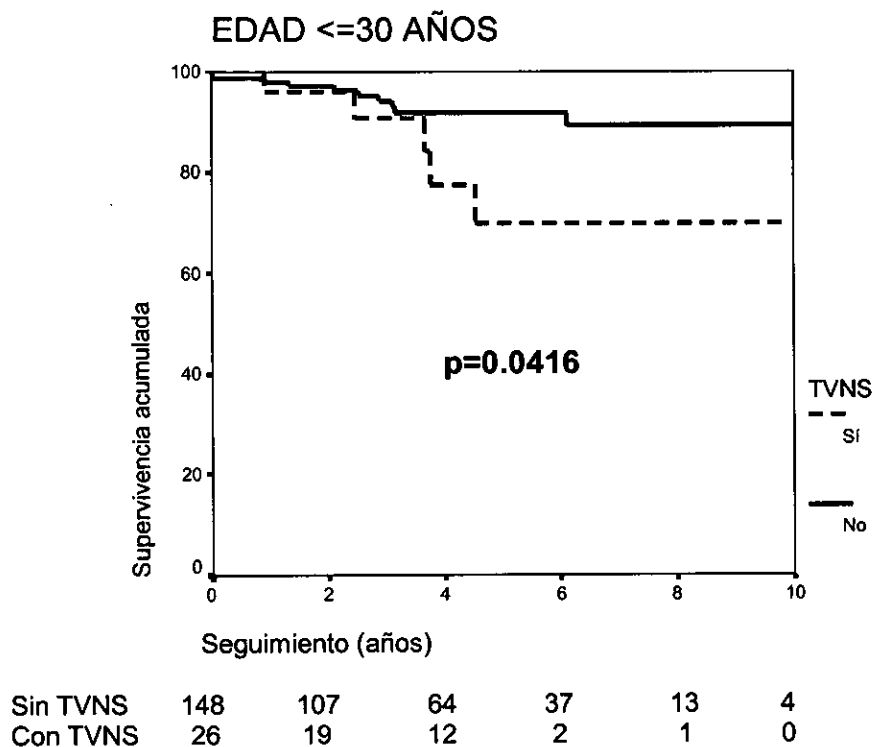
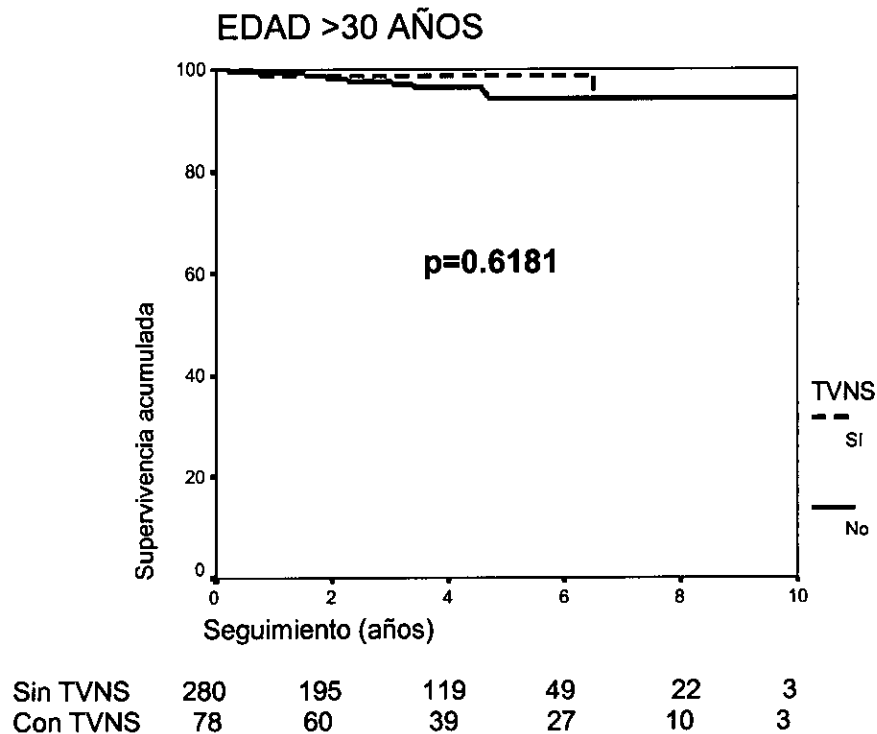
Trece de 174 pacientes de 30 años o menos murieron de forma súbita o recibieron una descarga apropiada de DCI. De estos 174 pacientes, 26 habían presentado TVNS en el Holter inicial, y 5 de estos 26 murieron súbitamente. En el grupo de 358 pacientes mayores de 30 años se produjeron 11 muertes súbitas. Sólo 2 de los 78 pacientes mayores de 30 años con TVNS murieron súbitamente (figura 40). El riesgo relativo de muerte súbita en pacientes menores de 30 años con TVNS respecto a menores de 30 años sin TVNS fue de 3.29 (IC 95%:1.02-10.56; $p=0.052$).

Figura 40: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes menores y mayores de 30 años con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de eventos. Las cifras sobre las columnas indican los % de muerte súbita o descarga de DCI en cada grupo.



La figura 41 muestra las curvas de supervivencia para muerte súbita o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS mayores y menores de 30 años.

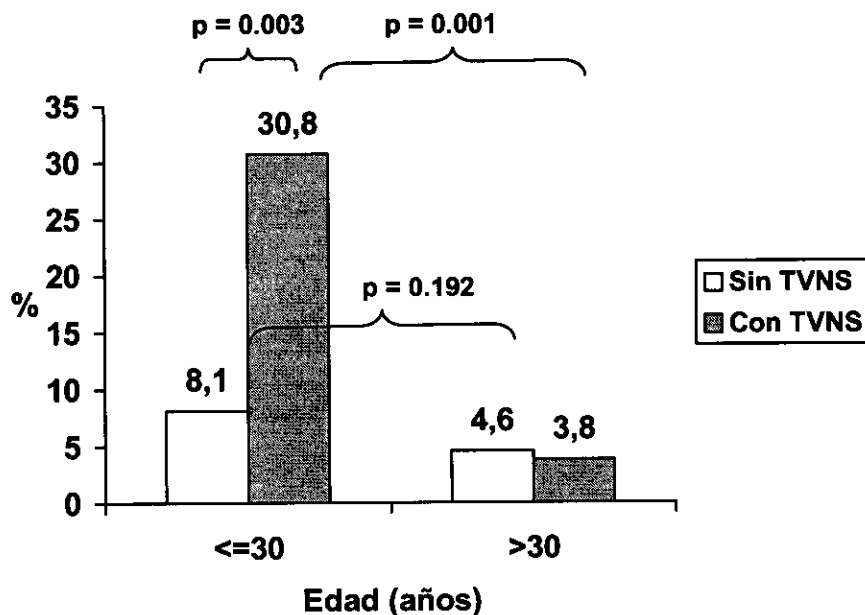
Figura 41: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes mayores de 30 años con y sin TVNS (superior) y menores de 30 años con y sin TVNS (inferior).



Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI:

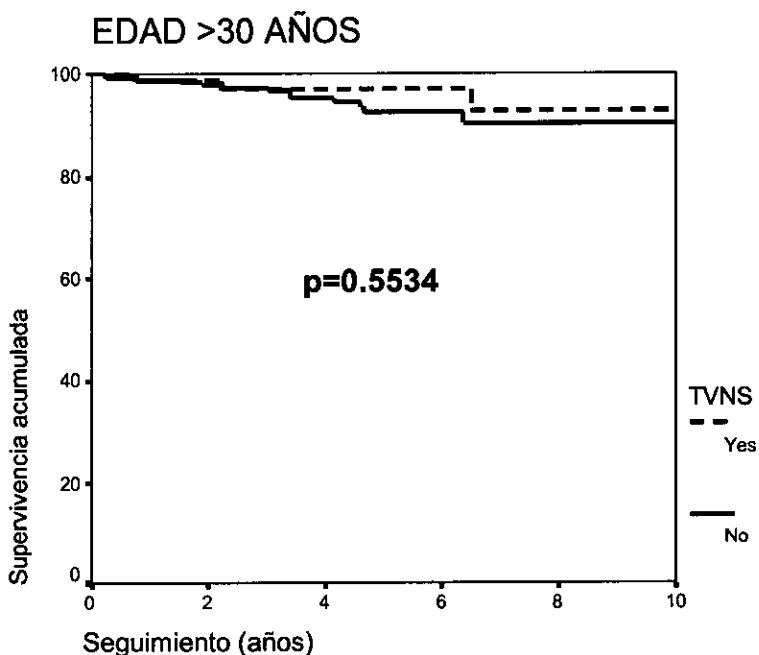
Veinte de 174 pacientes de 30 años o menos murieron por una causa cardiovascular o recibieron una descarga apropiada de DCI. De estos 174 pacientes, 26 habían presentado TVNS en el Holter inicial, y 8 de estos 26 murieron por esta causa. En el grupo de 358 pacientes mayores de 30 años se produjeron 16 muertes de causa cardiovascular. Sólo 3 de los 78 pacientes mayores de 30 años con TVNS murieron por causa cardiovascular (figura 42). El riesgo relativo de muerte súbita en pacientes menores de 30 años con TVNS respecto a menores de 30 años sin TVNS fue de 5.04 (IC 95%:1.82-13.98; $p=0.003$).

Figura 42: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en pacientes menores y mayores de 30 años con y sin TVNS. Hay diferencia significativa ($p=0.003$) en la proporción de eventos en pacientes ≤ 30 años con y sin TVNS. Hay diferencia significativa en la proporción de muerte súbita entre pacientes con TVNS mayores y menores de 30 años ($p=0.001$). No hubo diferencia significativa en función de la edad en pacientes sin TVNS ($p=0.192$) ni en función de la presencia de TVNS en pacientes mayores de 30 años ($p=1$).

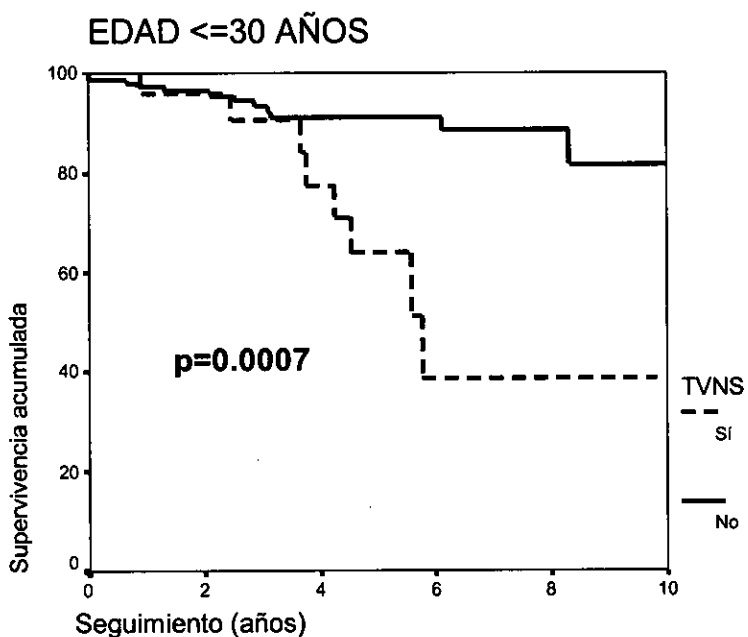


La figura 43 muestra la supervivencia para muerte cardiovascular o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS mayores y menores de 30 años.

Figura 43: Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en pacientes mayores de 30 años con y sin TVNS (superior) y menores de 30 años con y sin TVNS (inferior).



Sin TVNS	280	195	119	49	22	3
Con TVNS	78	60	39	27	10	4

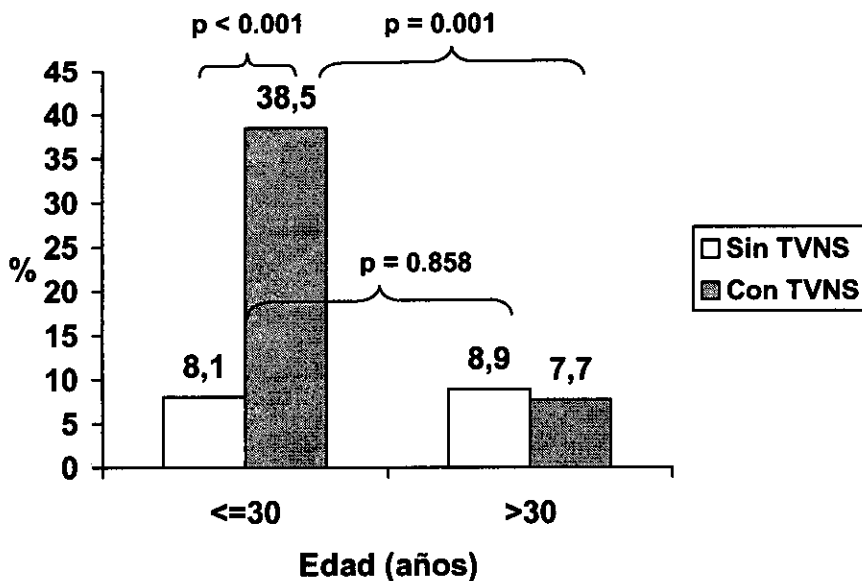


Sin TVNS	148	107	64	37	14	4
Con TVNS	26	19	12	2	1	0

Muerte de cualquier causa o descarga de DCI:

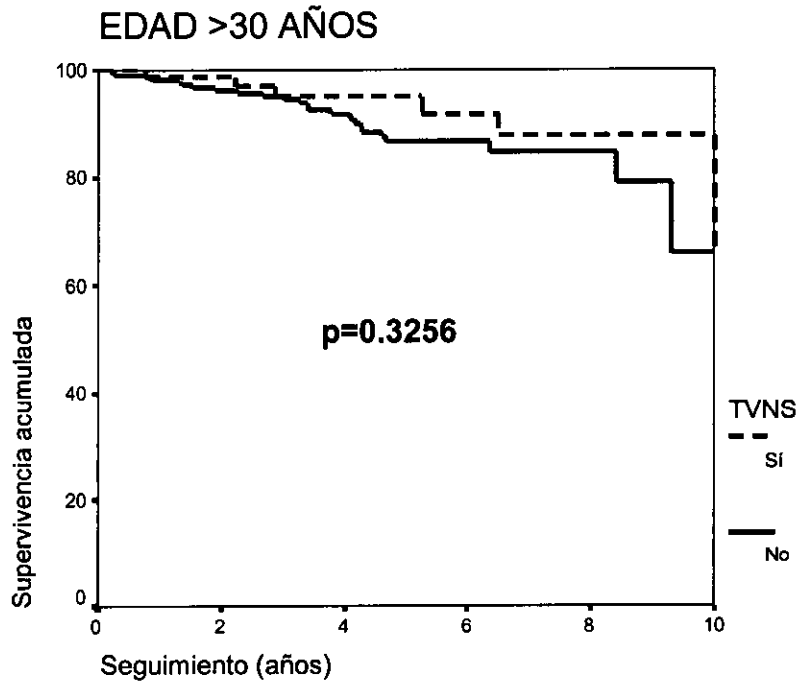
Veintidós de 174 pacientes de 30 años o menos murieron o recibieron una descarga apropiada de DCI. De estos 174 pacientes, 26 habían presentado TVNS en el Holter inicial, y 10 de estos 26 murieron. En el grupo de 358 pacientes mayores de 30 años se produjeron 31 muertes. Sólo 6 de los 78 pacientes mayores de 30 años con TVNS murieron durante el seguimiento (figura 44). El riesgo relativo de muerte de cualquier causa o descarga de desfibrilador en pacientes menores de 30 años con TVNS respecto a menores de 30 años sin TVNS fue de 7.08 (IC 95%:2.64-18.99; $p < 0.001$).

Figura 44: Muerte de cualquier causa o descarga de DCI en pacientes menores y mayores de 30 años con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes con eventos. Las cifras sobre las columnas indican estos porcentajes en cada grupo.

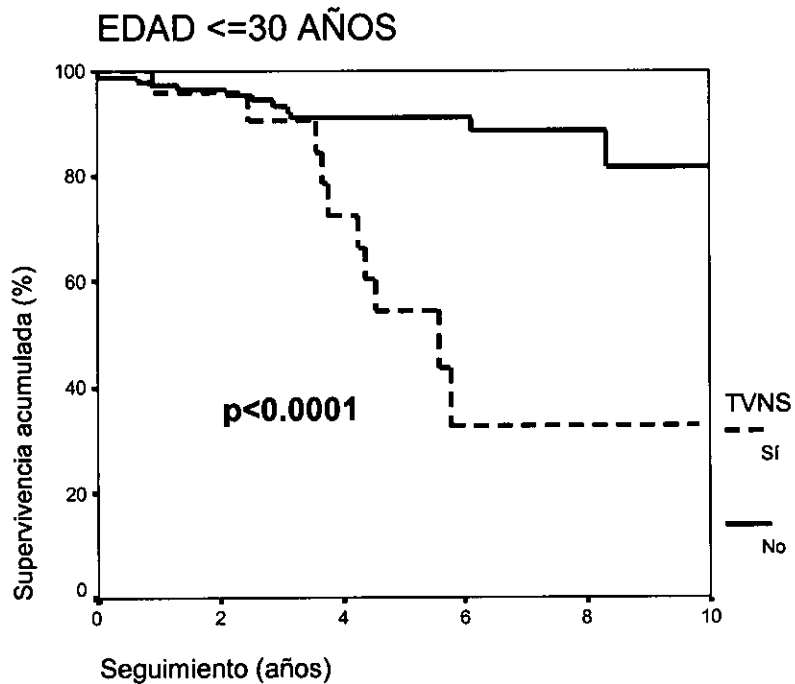


La figura 45 muestra las curvas de supervivencia para muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS mayores y menores de 30 años.

Figura 45: Curvas de supervivencia actuarial para muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes mayores de 30 años con y sin TVNS (superior) y menores de 30 años con y sin TVNS (inferior).



Sin TVNS	280	195	119	49	22	3
Con TVNS	78	60	39	27	10	4



Sin TVNS	148	107	64	37	14	4
Con TVNS	26	19	12	2	1	0

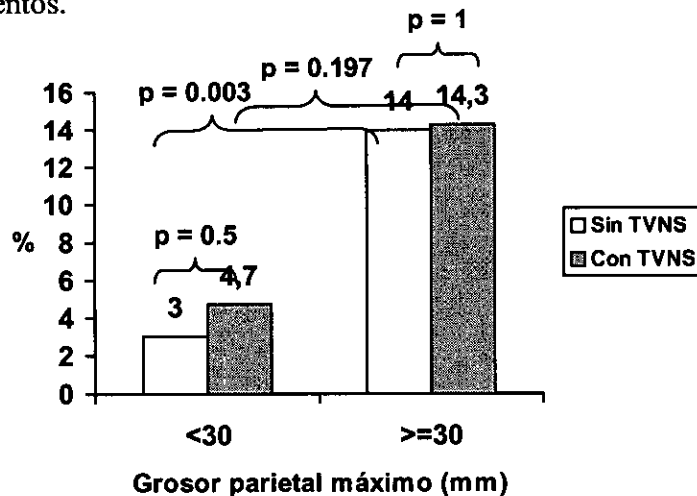
6.6.2. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS CONTROLADA POR LA VARIABLE “GROSOR PARIETAL MÁXIMO”:

La incidencia de muerte súbita, muerte de causa cardiovascular y mortalidad global fue superior en los pacientes con mayor grosor parietal máximo, especialmente cuando consideramos a los pacientes con un grosor igual o superior a 30 mm frente al resto de pacientes. Analizaremos el posible efecto de confusión de la variable “grosor parietal máximo” con dos categorías (menor / mayor o igual a 30 mm) en la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos en el seguimiento. Disponemos de datos sobre el grosor parietal máximo en 517 pacientes (97.2% del total).

Muerte súbita o descarga apropiada de DCI:

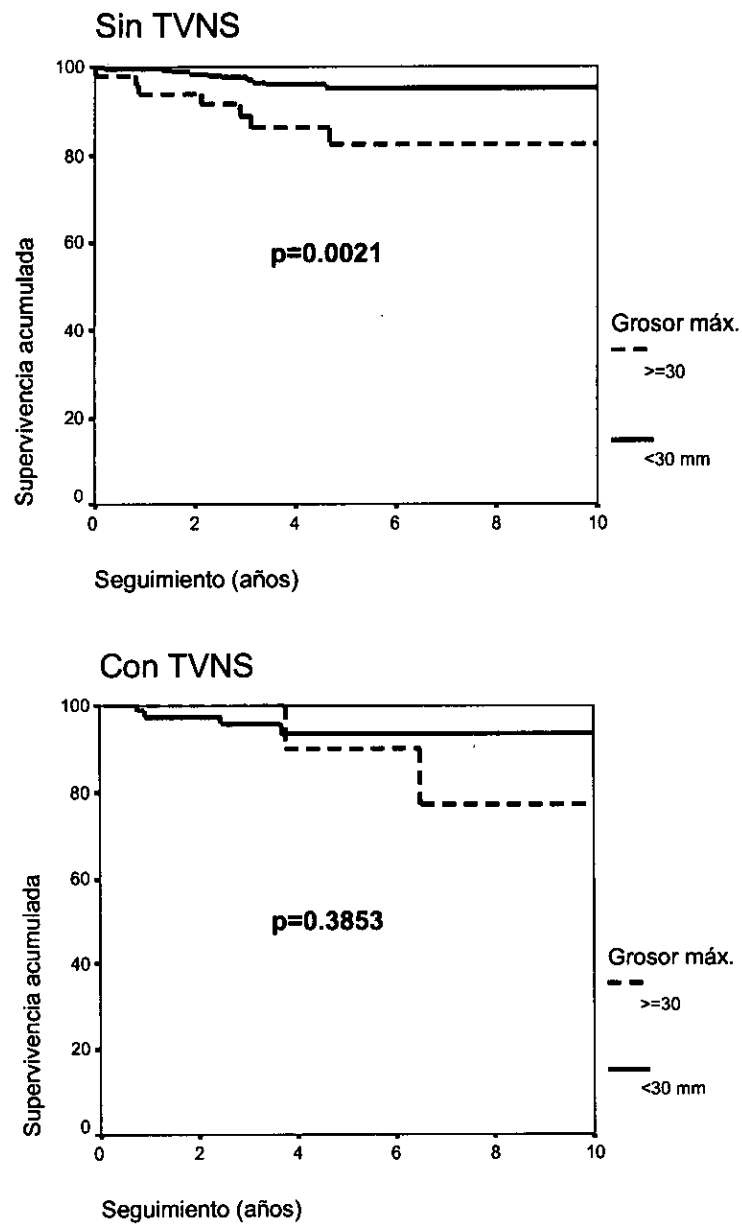
El grosor parietal máximo fue menor de 30 mm en 453 pacientes. De ellos, 86 presentaron TVNS (4 muertes súbitas en este grupo) y 367 no presentaron TVNS (9 pacientes con muerte súbita o con descarga apropiada de DCI). El grosor máximo fue mayor o igual a 30 mm en 64 pacientes. De ellos, 14 presentaron TVNS (2 muertes súbitas) y 50 no presentaron TVNS (7 pacientes con muerte súbita o descarga de DCI).

Figura 46: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes con grosor parietal máximo menor o mayor o igual a 30 mm, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de eventos.



La figura 47 muestra las curvas de supervivencia para muerte súbita o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS con grosor parietal máximo mayor o menor de 30 mm.

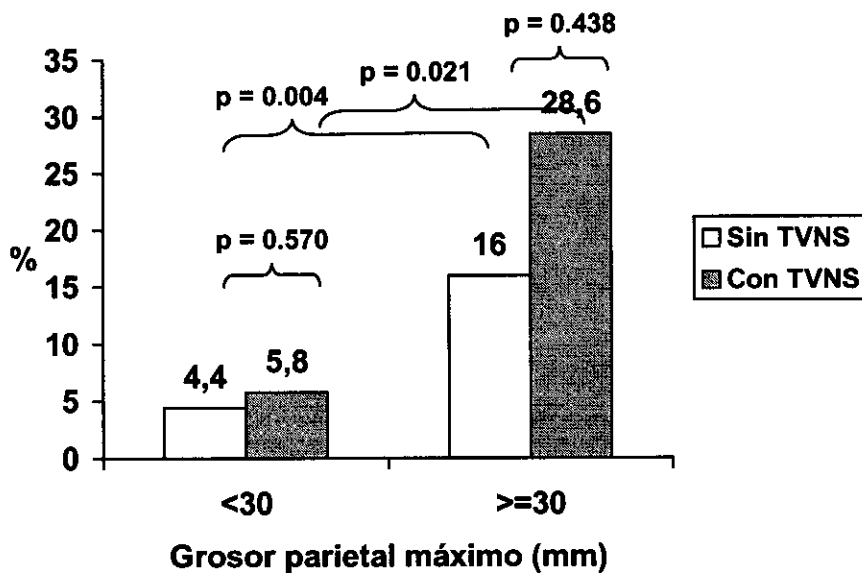
Figura 47: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con grosor parietal máximo mayor y menor de 30 mm (superior) y pacientes con TVNS con grosor parietal mayor y menor de 30 mm (inferior).



Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI:

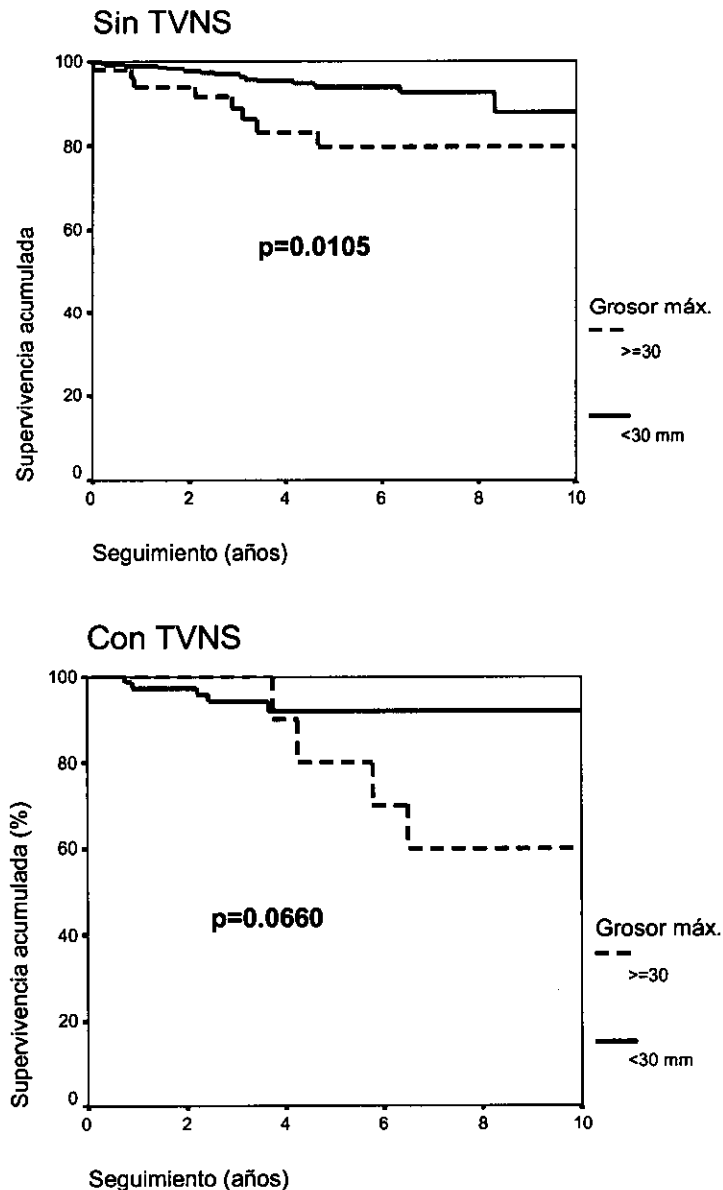
El grosor parietal máximo fue menor de 30 mm en 453 pacientes. De ellos, 86 presentaron TVNS (5 muertes de causa cardiovascular en este grupo) y 367 no presentaron TVNS (16 pacientes con muerte de causa cardiovascular o con descarga apropiada de DCI). El grosor parietal máximo fue mayor o igual a 30 mm en 64 pacientes. De ellos, 14 presentaron TVNS (4 muertes de causa cardiovascular) y 50 no presentaron TVNS (8 pacientes con muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI). En la figura 48 se resumen estos resultados y se presenta su significación estadística.

Figura 48: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en pacientes con grosor parietal máximo menor o mayor o igual a 30 mm, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes con el evento. Las cifras sobre las columnas indican los porcentajes de muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en cada grupo. Los valores de p se calcularon con la prueba de chi cuadrado exacta. Hay diferencia significativa en la proporción de pacientes con muerte cardiovascular entre pacientes sin TVNS con grosor menor y mayor de 30 ($p=0.004$) y en pacientes con TVNS con grosor menor y mayor de 30 mm ($p=0.021$).



La figura 49 muestra las curvas de supervivencia para muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS con grosor parietal máximo mayor o menor de 30 mm.

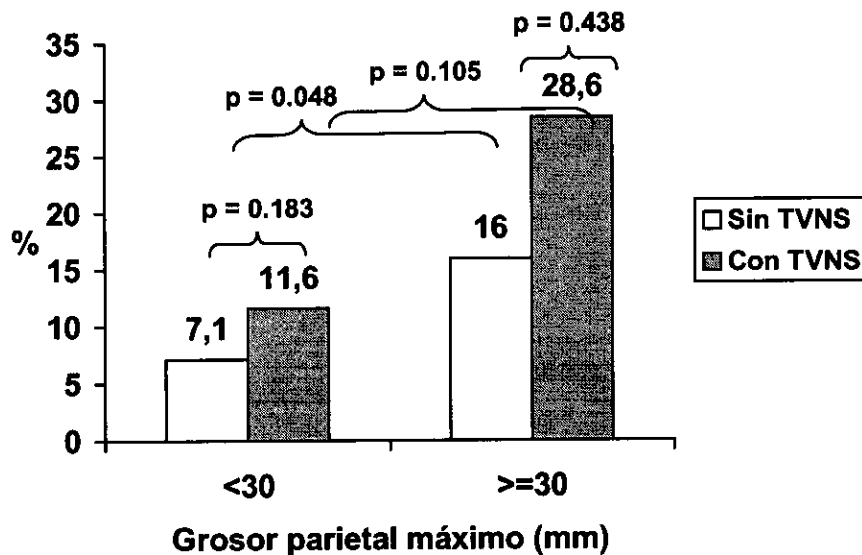
Figura 49: Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con grosor máximo mayor y menor de 30 mm (superior) y pacientes con TVNS con grosor mayor y menor de 30 mm (inferior). La mortalidad cardiovascular fue superior en los pacientes con grosor mayor de 30 mm tanto en el grupo con TVNS ($p=0.0660$) como en el grupo sin TVNS ($p=0.0105$).



Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI:

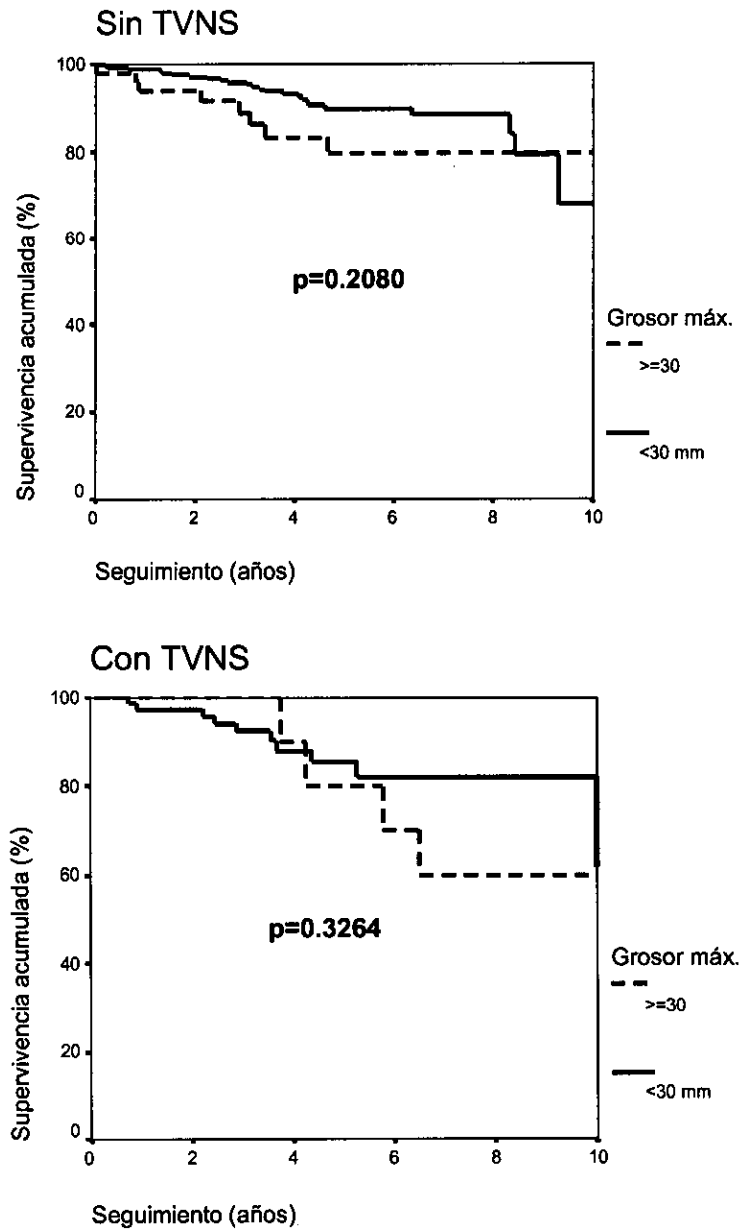
El grosor parietal máximo fue menor de 30 mm en 453 pacientes. De ellos, 86 presentaron TVNS (10 muertes en este grupo) y 367 no presentaron TVNS (26 pacientes con muerte o con descarga apropiada de DCI). El grosor parietal máximo fue mayor o igual a 30 mm en 64 pacientes. De ellos, 14 presentaron TVNS (4 muertes) y 50 no presentaron TVNS (8 muertes). En la figura 50 se resumen estos resultados y se presenta su significación estadística.

Figura 50: Muerte de cualquier causa o descarga de DCI en pacientes con grosor parietal máximo menor o mayor o igual a 30 mm, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes con eventos. Sólo hay diferencia significativa en la proporción de pacientes con muerte de cualquier causa entre pacientes sin TVNS con grosor menor y mayor de 30 ($p=0.048$). En pacientes con TVNS la diferencia de en función del grosor parietal no fue estadísticamente significativa ($p=0.105$) por el menor número de pacientes de este grupo.



La figura 51 muestra las curvas de supervivencia para muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin TVNS con grosor parietal máximo mayor o menor de 30 mm.

Figura 51: Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con grosor parietal máximo mayor y menor de 30 mm (superior) y pacientes con TVNS con grosor parietal mayor y menor de 30 mm (inferior). No hay diferencia significativa en la mortalidad global entre pacientes con grosor superior o inferior a 30 mm en pacientes sin TVNS ($p=0.208$) ni en pacientes con TVNS ($p=0.3264$).



6.6.3. RELACIÓN ENTRE TVNS Y EVENTOS CONTROLADA POR LA VARIABLE “GRADIENTE SUBAÓRTICO”:

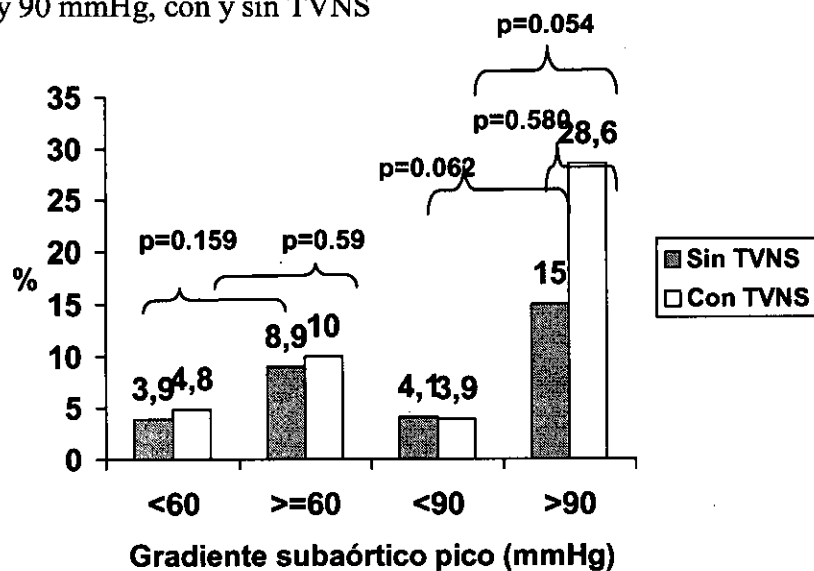
Disponemos de datos del gradiente en 418 pacientes (78.6% del total), lo que limita el análisis de la influencia de esta variable en la relación entre TVNS y eventos. De los 114 pacientes en los que no tenemos datos del gradiente (21.4% del total), 21 habían presentado TVNS (20.2% del grupo con TVNS) y 93 no tenían TVNS (21.7% del grupo sin TVNS).

Había una tendencia significativa a mayor mortalidad con mayor gradiente y que la diferencia era máxima con un punto de corte situado en 90 mmHg (figuras 37-39). Analizaremos la relación entre presencia de TVNS y eventos en función del gradiente subaórtico pico, mayor o menor de 90 mmHg y mayor o menor de 60 mmHg.

Muerte súbita o descarga apropiada de DCI:

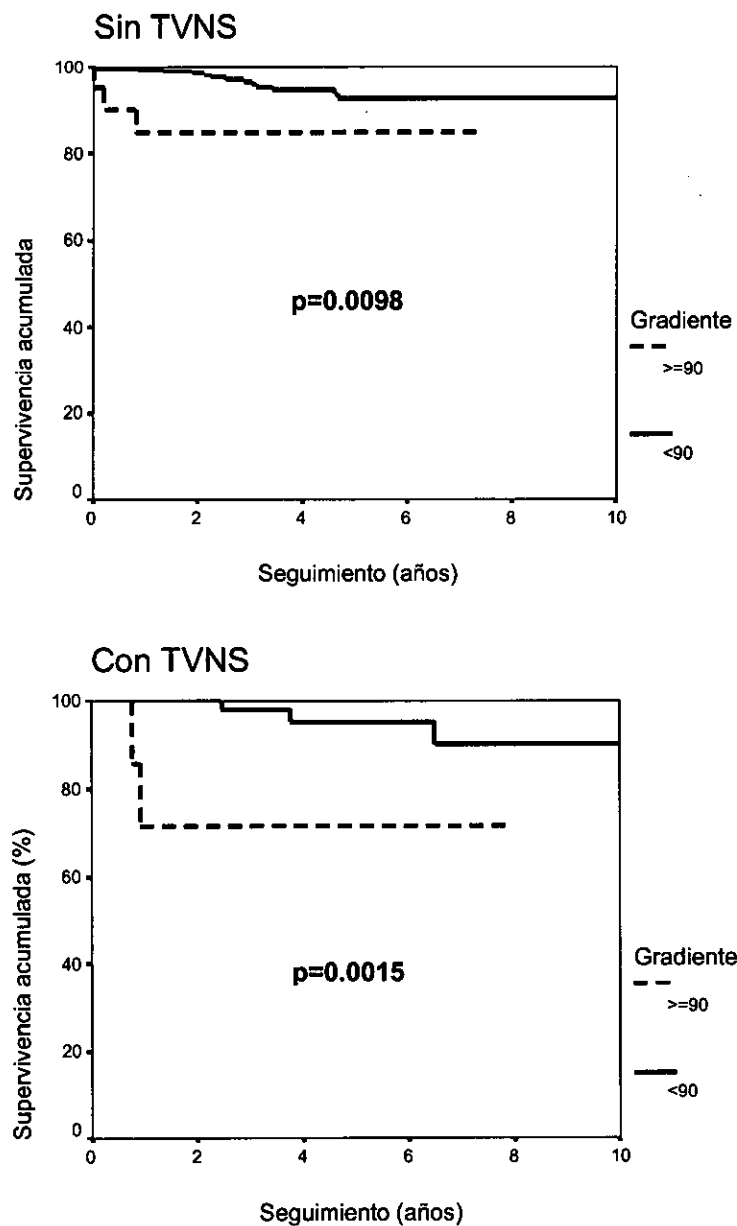
El gradiente fue igual o mayor a 60 mmHg en 56 pacientes (5 muertes súbitas) y mayor o igual a 90 mmHg en 20 pacientes (3 muertes súbitas). En la figura 52 se muestran las proporciones de muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes con gradiente superior o inferior a 60 y 90 mmHg con y sin TVNS.

Figura 52: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes con gradiente menor o mayor o igual a 60 y 90 mmHg, con y sin TVNS



Las diferencias son especialmente marcadas cuando se utiliza un punto de corte de 90 mmHg. En la figura 53 mostramos las curvas de supervivencia actuarial de pacientes con y sin TVNS con gradiente mayor y menor de 90 mmHg con y sin TVNS. La incidencia de muerte súbita o descarga de DCI fue superior en pacientes con gradiente mayor de 90 tanto en el grupo con TVNS como en pacientes sin TVNS.

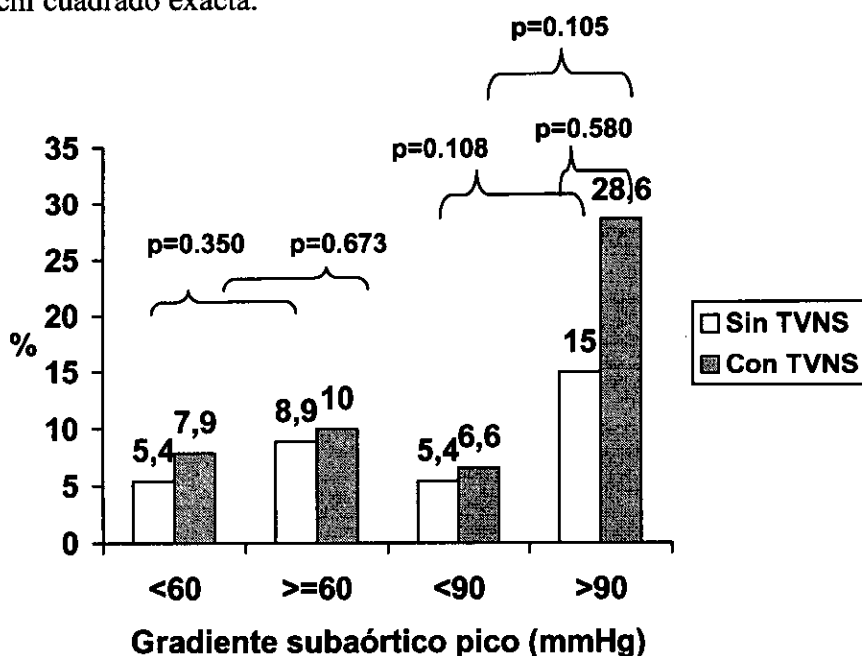
Figura 53: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con gradiente subaórtico mayor y menor de 90 mm (superior) y pacientes con TVNS con gradiente mayor y menor de 90 mm (inferior).



Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI:

El gradiente fue igual o mayor a 60 mmHg en 56 pacientes (5 muertes de causa cardiovascular) y mayor o igual a 90 mmHg en 20 pacientes (3 muertes de causa cardiovascular). En los 279 pacientes con gradiente inferior a 60 mmHg se produjeron 15 muertes de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI y en los 315 pacientes con gradiente inferior a 90 mmHg se produjeron 17. La figura 54 muestra estas proporciones.

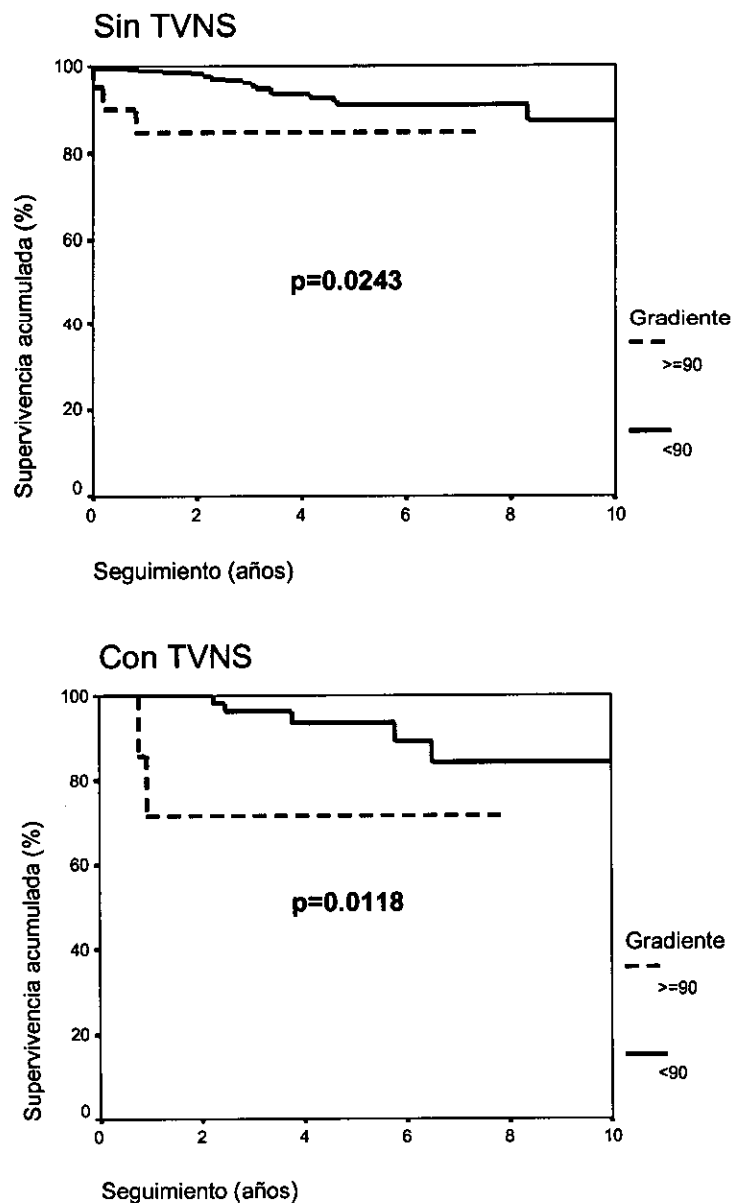
Figura 54: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en pacientes con gradiente menor o mayor o igual a 60 y 90 mmHg, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes con el evento. Los valores de p se calcularon con la prueba de chi cuadrado exacta.



La mortalidad por muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI fue superior en pacientes con gradiente mayor de 90 tanto en el grupo con TVNS como en pacientes sin TVNS, pero estas diferencias de proporciones no fueron estadísticamente significativas. De nuevo cuando consideramos un punto de corte de 60 mmHg las diferencias son mucho menores y no significativas. En la figura 55 mostramos las curvas de supervivencia actuarial de pacientes con y sin TVNS con

gradiente mayor y menor de 90 mmHg con y sin TVNS. La mortalidad por muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI fue superior en pacientes con gradiente mayor de 90 tanto en el grupo con TVNS como en pacientes sin TVNS. Las diferencias no fueron significativas considerando como punto de corte un gradiente de 60 mmHg ($p=0.1289$ en pacientes sin TVNS y $p=0.4684$ en pacientes con TVNS; no se muestran en las figuras).

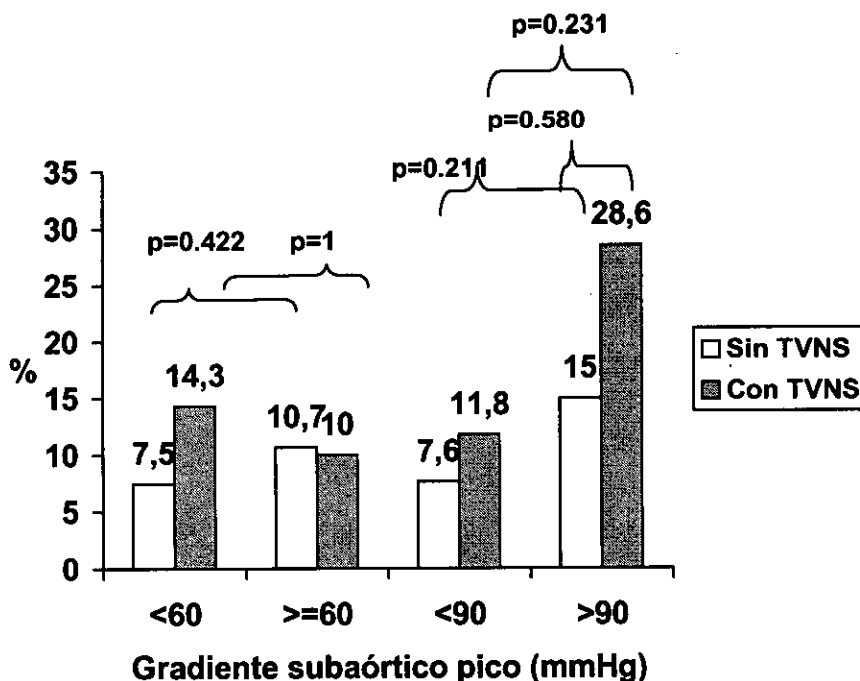
Figura 55: Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con gradiente subaórtico mayor y menor de 90 mm (superior) y pacientes con TVNS con gradiente mayor y menor de 90 mm (inferior).



Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI:

El gradiente fue igual o mayor a 60 mmHg en 56 pacientes (6 muertes) y mayor o igual a 90 mmHg en 20 pacientes (3 muertes). En los 279 pacientes con gradiente inferior a 60 mmHg se produjeron 15 muertes o descarga apropiada de DCI y en los 315 pacientes con gradiente inferior a 90 mmHg se produjeron 24. La figura 56 muestra las proporciones de muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes con gradiente mayor y menor de 60 y 90 mmHg, con y sin TVNS.

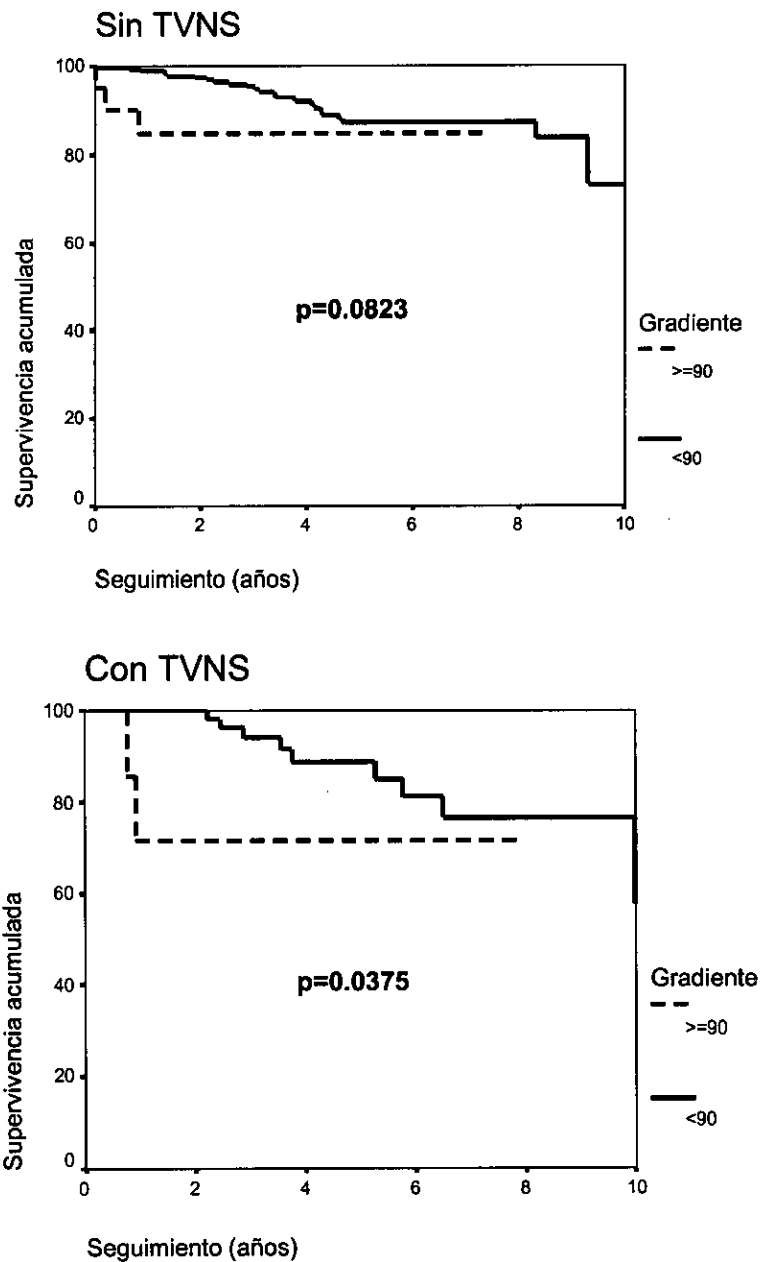
Figura 56: Muerte de cualquier causa o descarga de DCI en pacientes con gradiente menor o mayor o igual a 60 y 90 mmHg, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes con eventos. Las cifras sobre las columnas indican los porcentajes en cada grupo. Los valores de p se calcularon con la prueba de chi cuadrado exacta.



Vemos en la figura anterior que las diferencias en estas proporciones fueron menores que para mortalidad de causa cardiovascular y para muerte súbita. En la figura 57 presentamos las curvas de supervivencia para mortalidad total o descarga de DCI de pacientes con gradiente mayor y menor de 90 mmHg con y sin TVNS. Cuando el punto

de corte se situó en 60 mmHg no hubo diferencias significativas en pacientes sin TVNS ($p=0.1343$) ni en pacientes con TVNS ($p=0.9178$) (no mostrado en figura).

Figura 57: Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con gradiente subaórtico mayor y menor de 90 mm (superior) y pacientes con TVNS con gradiente mayor y menor de 90 mm (inferior).



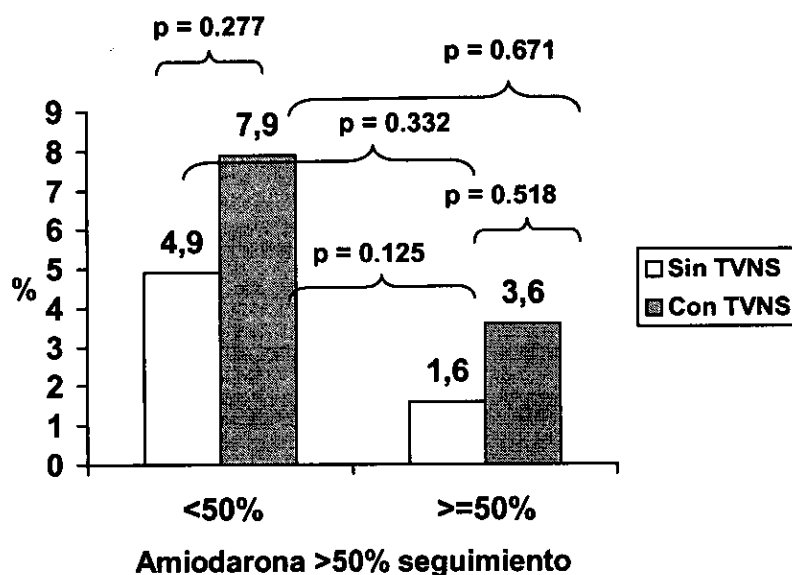
6.6.4. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS CONTROLADA POR LA VARIABLE “TRATAMIENTO CON AMIODARONA DURANTE MÁS DEL 50% DEL SEGUIMIENTO”:

El tratamiento con amiodarona en alguna ocasión o durante al menos un 50% del seguimiento fue más frecuente en los pacientes con TVNS (tabla 6). Al mismo tiempo, el tratamiento con amiodarona se asoció con una tendencia a mayor supervivencia. El tratamiento con amiodarona podría ser una variable de confusión o interacción en la relación entre TVNS y eventos, lo que analizaremos a continuación.

Muerte súbita o descarga apropiada de DCI:

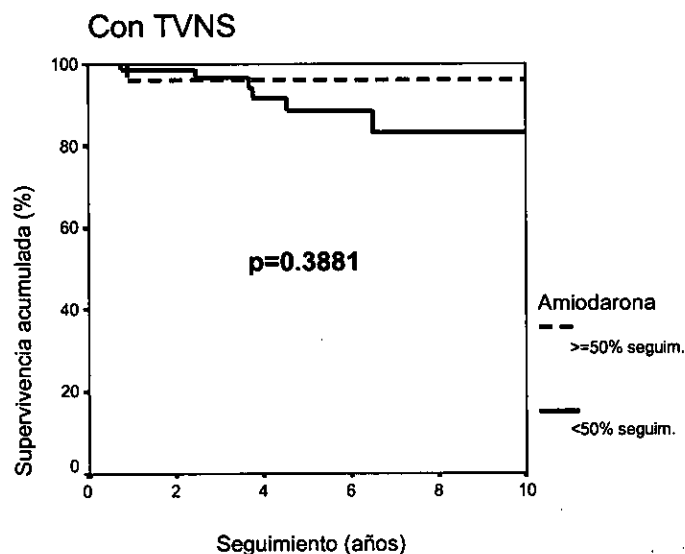
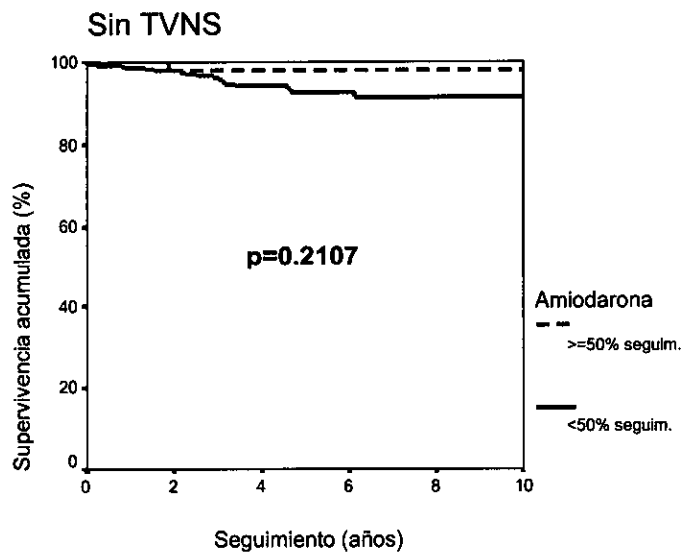
En los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 18 muertes súbitas o descarga apropiada de DCI en los 364 pacientes que no recibieron amiodarona o la recibieron menos de un 50% del seguimiento (4.9%), y 1 muerte súbita en los 64 pacientes que recibieron amiodarona al menos durante el 50% de su seguimiento (1.6%) (p=0.332). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 6 muertes súbitas en 76 pacientes “no protegidos” (7.9%) y 1 muerte en 28 “protegidos” (3.6%) (p=0.671)(figura 58).

Figura 58: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona durante al menos el 50% del seguimiento, con y sin TVNS.



En la figura 59 presentamos las curvas de supervivencia de pacientes con y sin amiodarona durante más del 50% del seguimiento, con y sin TVNS.

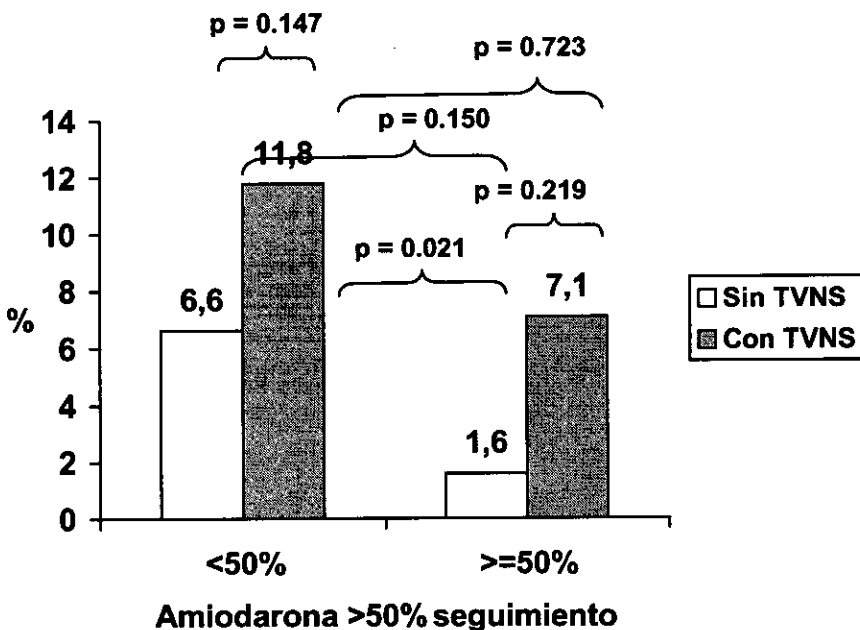
Figura 59: : Muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan las curvas de pacientes sin TVNS protegidos (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS no protegidos (línea continua figura inferior), la diferencia tampoco es significativa ($p=0.0972$).



Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI:

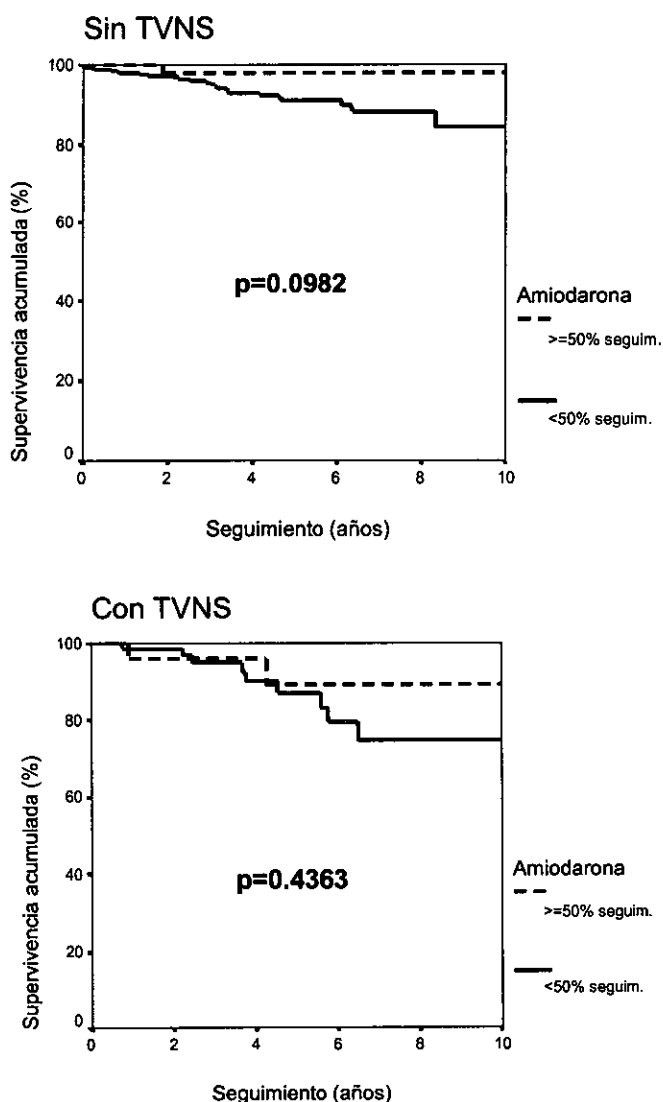
Entre los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 24 muertes de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en los 364 pacientes que no recibieron amiodarona o la recibieron menos de un 50% del seguimiento (6.6%), y 1 muerte de causa cardiovascular en los 64 pacientes que recibieron amiodarona al menos durante el 50% de su seguimiento (1.6%) (p=0.150). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 9 muertes de causa cardiovascular en 76 pacientes “no protegidos” (11.8%) y 2 muertes de causa cardiovascular en 28 pacientes “protegidos” (7.1%) (p=0.723). La figura 60 muestra gráficamente estas proporciones.

Figura 60: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona durante al menos el 50% del seguimiento, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes que presentaron muerte o descarga de DCI. Las cifras sobre las columnas indican los % en cada grupo. Los valores de p se calcularon con la prueba de chi cuadrado exacta. La mayor proporción de muerte corresponde a los pacientes con TVNS y sin amiodarona y la menor a pacientes sin TVNS y con amiodarona (p=0.021).



En la figura 61 presentamos las curvas de supervivencia para muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin amiodarona durante más del 50% del seguimiento, con y sin TVNS.

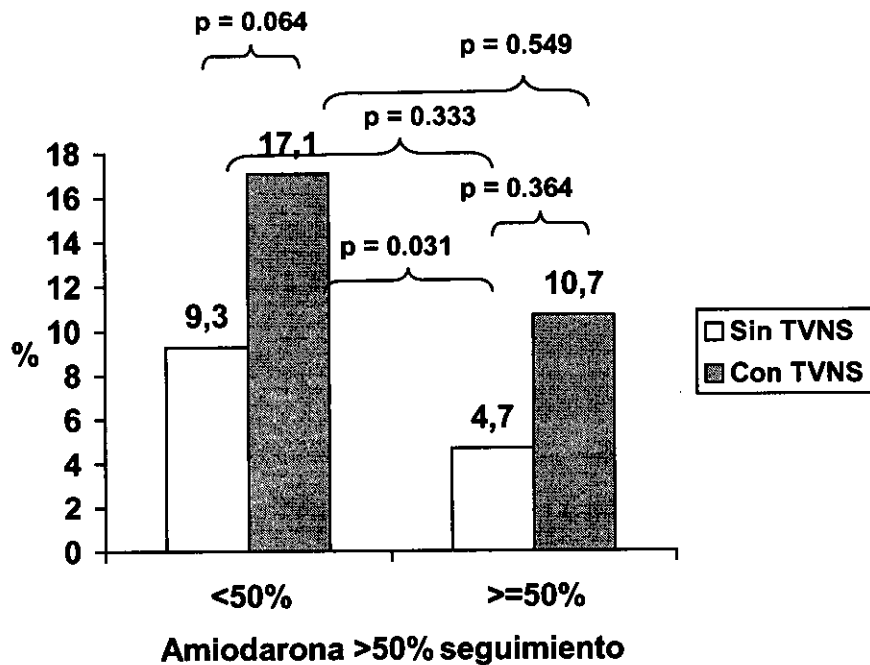
Figura 61: Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan las curvas de pacientes sin TVNS protegidos (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS no protegidos (línea continua figura inferior), la diferencia es significativa ($p=0.0272$).



Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI:

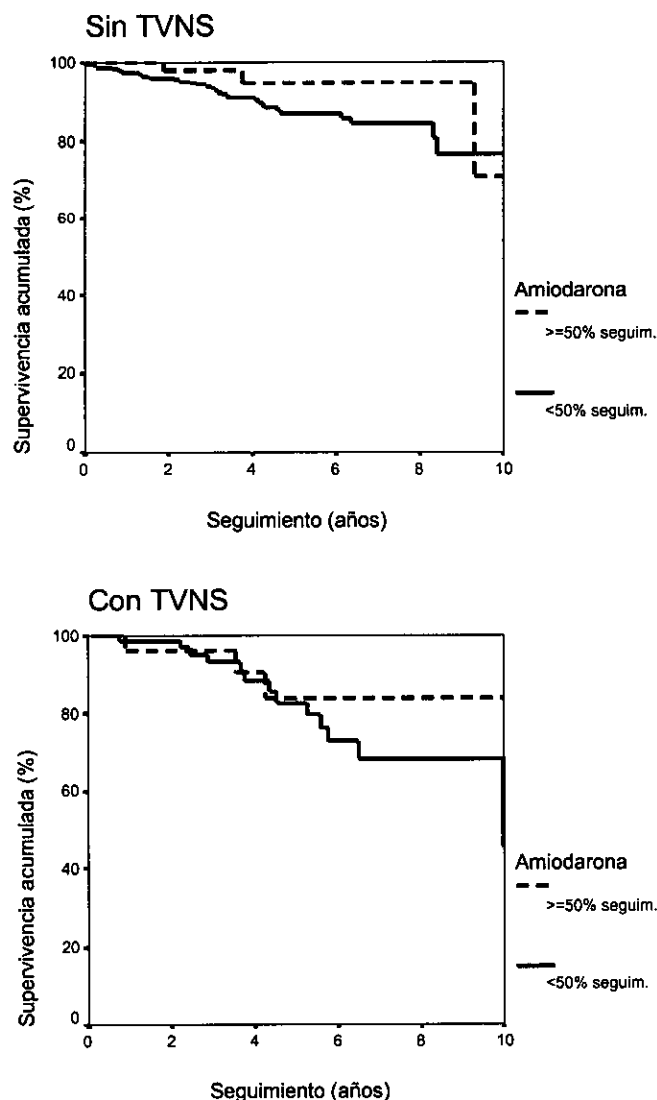
Entre los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 34 muertes o descarga apropiada de DCI en los 364 pacientes que no recibieron amiodarona o la recibieron menos de un 50% del seguimiento (9.3%), y 3 muertes en los 64 pacientes que recibieron amiodarona al menos durante el 50% de su seguimiento (4.7%) ($p=0.333$). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 13 muertes en 76 pacientes “no protegidos” (17.1%) y 3 muertes en 28 pacientes “protegidos” (10.7%) ($p=0.549$). La figura 62 muestra gráficamente estas proporciones.

Figura 62: Muerte o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona durante al menos el 50% del seguimiento, con y sin TVNS. El eje de ordenadas muestra el porcentaje de pacientes que presentaron muerte o descarga de DCI. Las cifras sobre las columnas indican los % en cada grupo. Los valores de p se calcularon con la prueba de chi cuadrado exacta. La mayor proporción de muerte corresponde a los pacientes con TVNS y sin amiodarona y la menor a pacientes sin TVNS y con amiodarona ($p=0.031$).



En la figura 63 presentamos las curvas de supervivencia para muerte o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin amiodarona durante más del 50% del seguimiento, con y sin TVNS.

Figura 63: Muerte o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin amiodarona durante más del 50% del seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan las curvas de pacientes sin TVNS protegidos (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS no protegidos (línea continua figura inferior), la diferencia es significativa ($p=0.0440$).



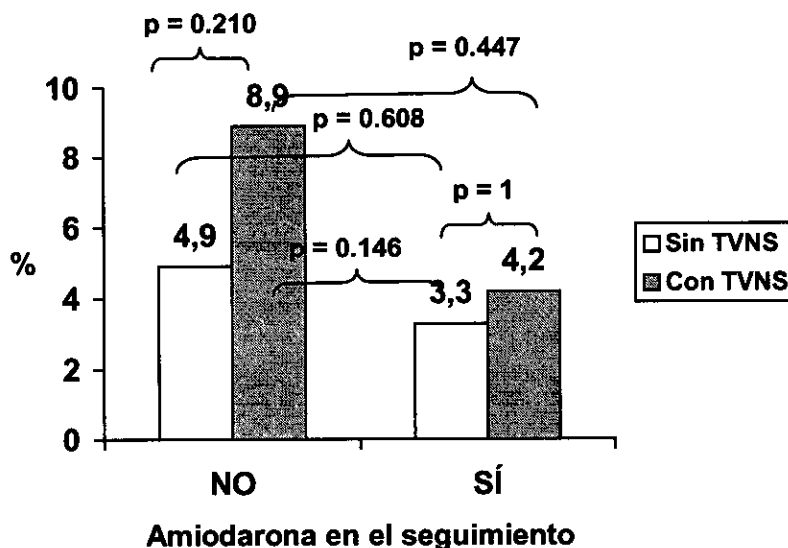
6.6.5. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS CONTROLADA POR LA VARIABLE “TRATAMIENTO CON AMIODARONA EN ALGUNA OCASIÓN DURANTE EL SEGUIMIENTO”:

El tratamiento con amiodarona en alguna ocasión durante el seguimiento fue más frecuente en los pacientes con TVNS (tabla 6). Al mismo tiempo, el tratamiento con amiodarona se asoció con una tendencia a mayor supervivencia.

Muerte súbita o descarga apropiada de DCI:

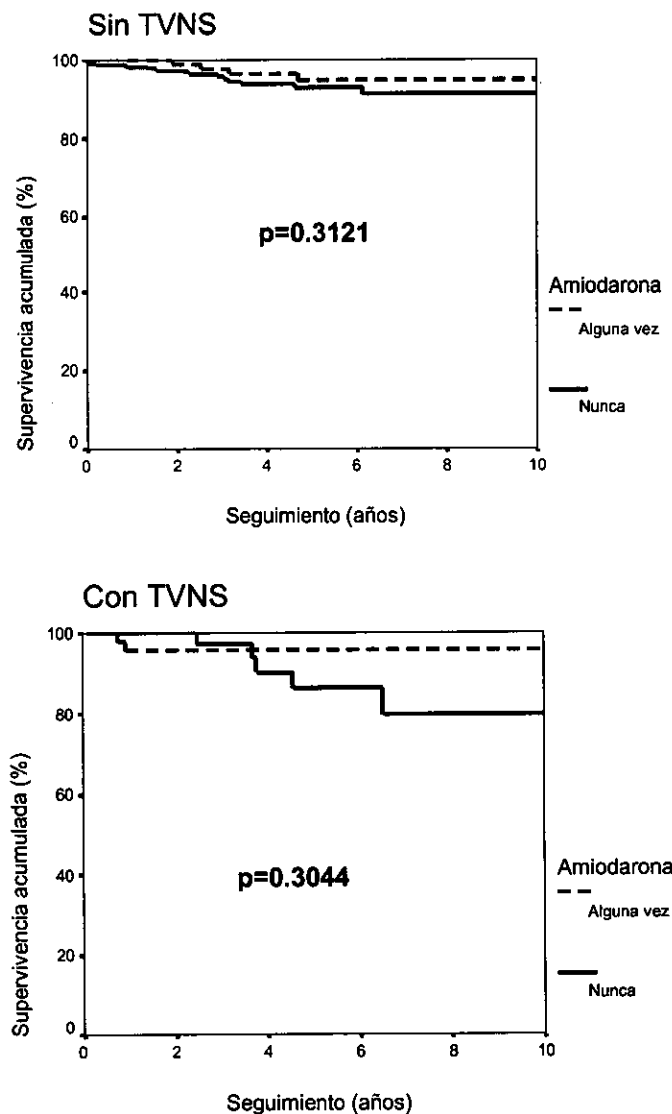
En los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 15 muertes súbitas o descarga apropiada de DCI en los 308 pacientes que nunca recibieron amiodarona (4.9%), y 4 muertes súbitas en 120 pacientes que recibieron amiodarona alguna vez (3.3%) (p=0.608). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 5 muertes súbitas en 56 pacientes sin amiodarona (8.9%) y 2 muertes súbitas en 48 pacientes que recibieron amiodarona (4.2%) (p=0.447). La figura 64 muestra gráficamente estas proporciones.

Figura 64: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona, con y sin TVNS. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, la mayor proporción de muerte súbita corresponde a los pacientes con TVNS y sin amiodarona y la menor a pacientes sin TVNS y con amiodarona.



En la figura 65 presentamos las curvas de supervivencia de pacientes con y sin amiodarona durante el seguimiento, con y sin TVNS.

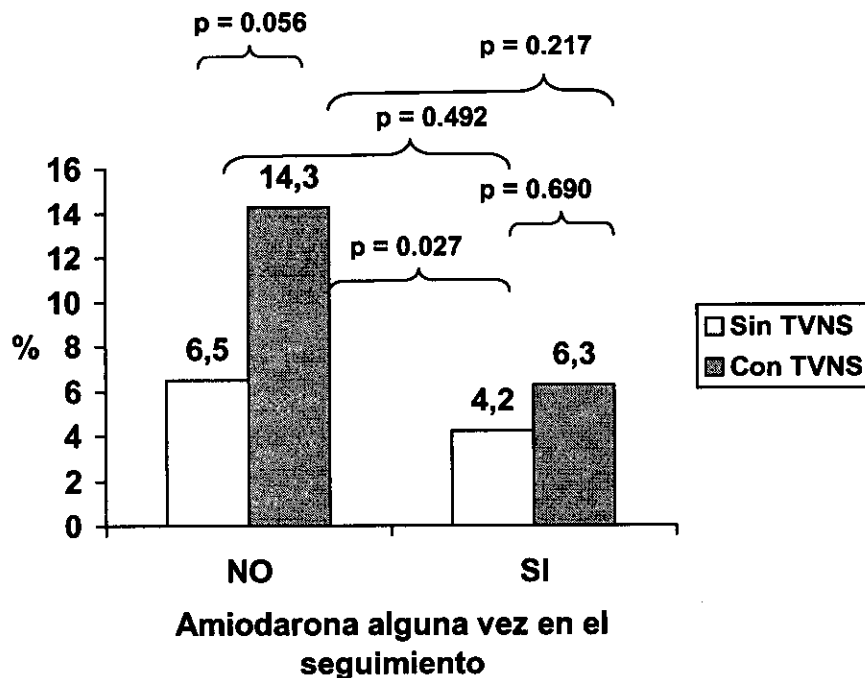
Figura 65: Muerte súbita o descarga de DCI en pacientes sin TVNS con y sin amiodarona en el seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin tratamiento con amiodarona en el seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan pacientes sin TVNS que recibieron amiodarona (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS sin amiodarona en el seguimiento (línea continua figura inferior), la diferencia tampoco es significativa ($p=0.0828$).



Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI:

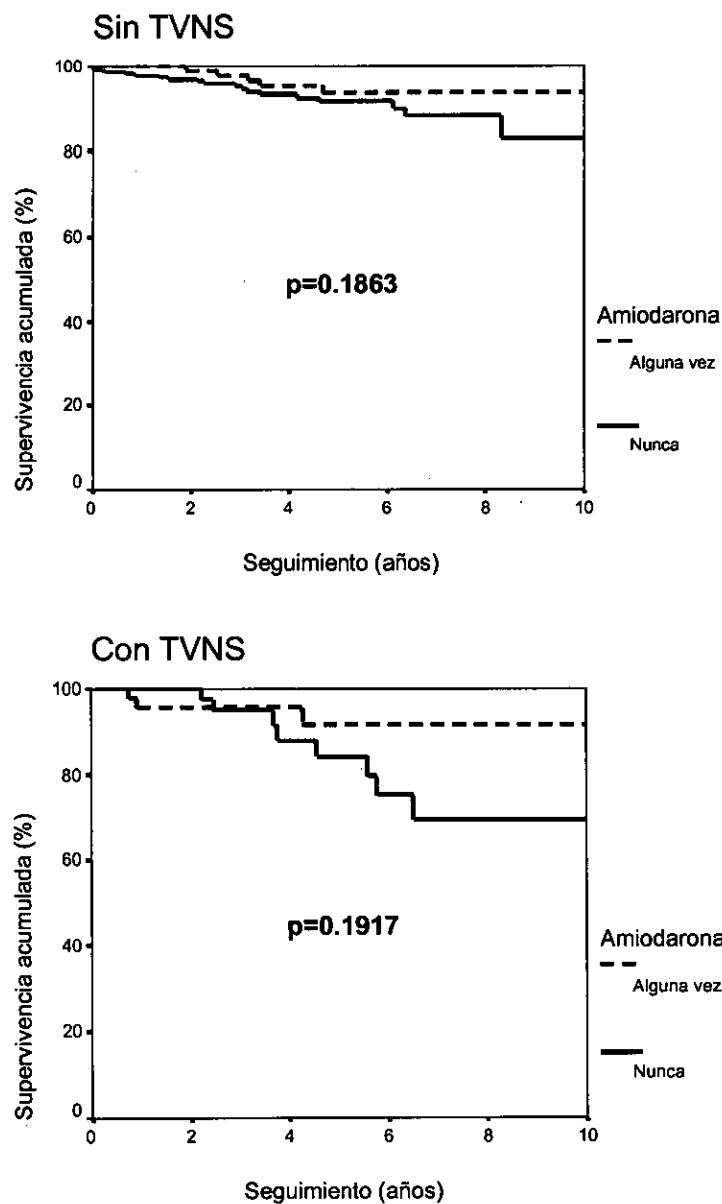
Entre los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 20 muertes de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en los 308 pacientes que no recibieron amiodarona (6.5%), y 5 muertes de causa cardiovascular en los 120 pacientes que recibieron amiodarona en alguna ocasión (4.2%) ($p=0.492$). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 8 muertes de causa cardiovascular en 56 pacientes sin amiodarona (14.3%) y 3 muertes de causa cardiovascular en 48 pacientes con amiodarona (6.3%) ($p=0.217$). La figura 66 muestra gráficamente estas proporciones.

Figura 66: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona durante el seguimiento, con y sin TVNS. La mayor proporción de muerte de causa cardiovascular corresponde a los pacientes con TVNS y sin amiodarona y la menor a pacientes sin TVNS y con amiodarona ($p=0.027$).



En la figura 67 presentamos las curvas de supervivencia para muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin amiodarona durante el seguimiento, con y sin TVNS.

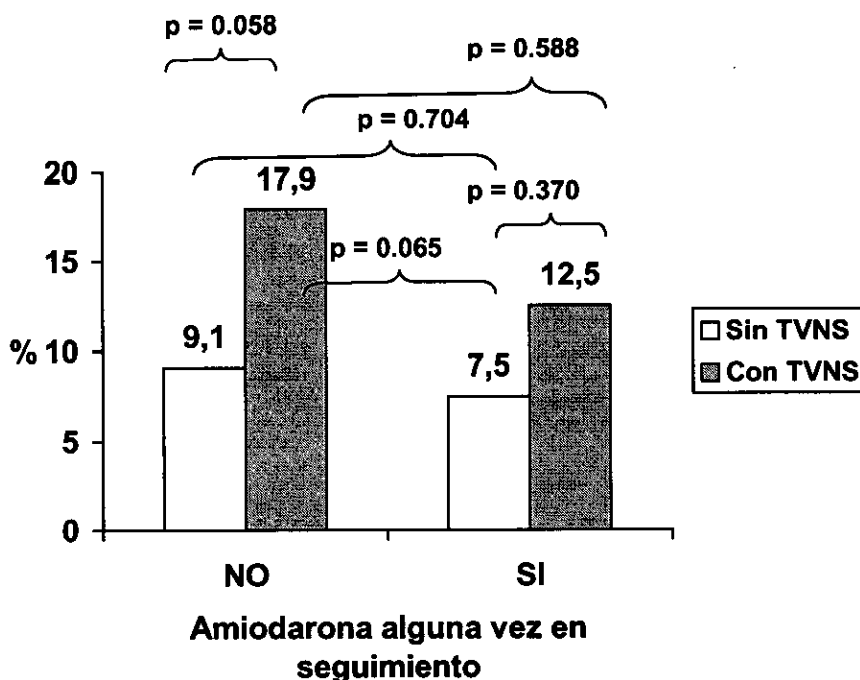
Figura 67: Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante el seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante el seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan las curvas de pacientes sin TVNS protegidos (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS no protegidos (línea continua figura inferior), la diferencia es significativa ($p=0.0142$).



Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI:

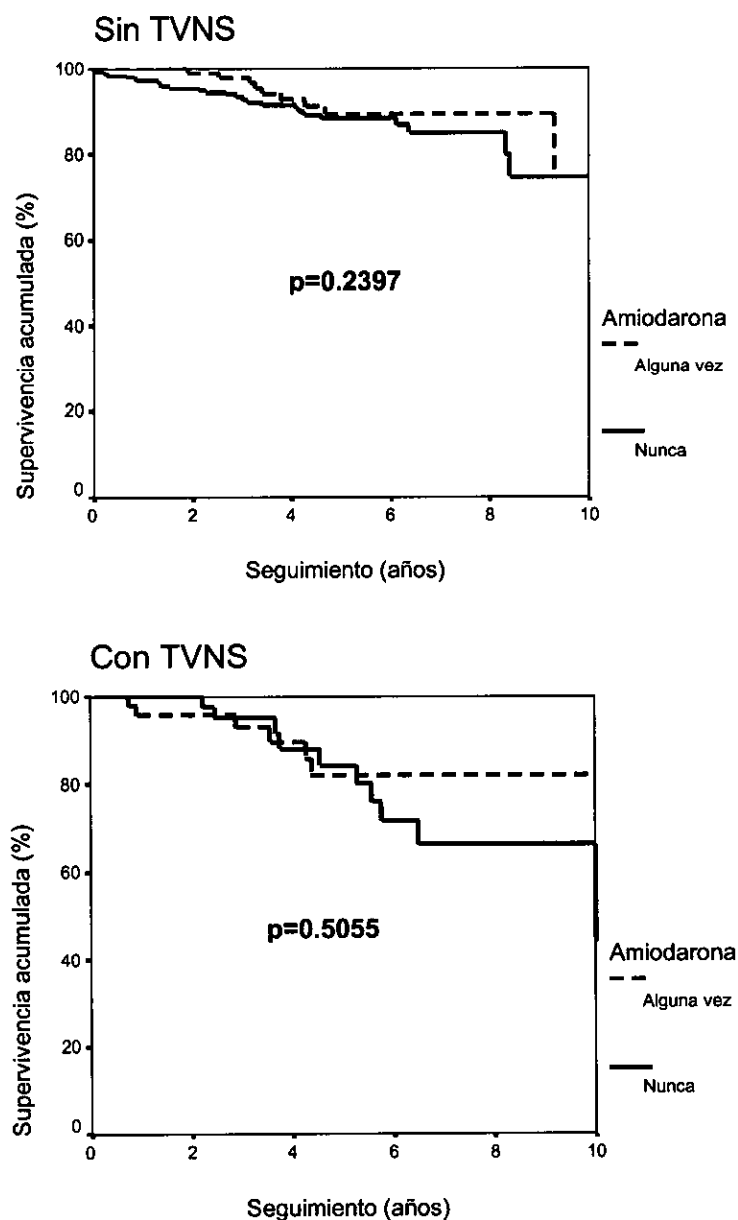
Entre los 428 pacientes sin TVNS, se produjeron 28 muertes o descarga apropiada de DCI en los 308 pacientes que no recibieron amiodarona en el seguimiento (9.1%), y 9 muertes en los 120 pacientes que recibieron amiodarona durante el seguimiento (7.5%) ($p=0.704$). En los 104 pacientes con TVNS, se produjeron 10 muertes en 56 pacientes sin amiodarona (17.9%) y 6 muertes en 48 pacientes que recibieron amiodarona (12.5%) ($p=0.588$). La figura 68 muestra gráficamente estas proporciones.

Figura 68: Muerte o descarga de DCI en pacientes con o sin amiodarona durante el seguimiento, con y sin TVNS. La mayor proporción de muerte corresponde a los pacientes con TVNS y sin amiodarona y la menor a pacientes sin TVNS y con amiodarona ($p=0.065$).



En la figura 69 presentamos las curvas de supervivencia para muerte o descarga apropiada de DCI de pacientes con y sin amiodarona durante el seguimiento, con y sin TVNS.

Figura 69: Muerte o descarga apropiada de DCI en pacientes sin TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante el seguimiento (superior) y pacientes con TVNS con y sin tratamiento con amiodarona durante el seguimiento (inferior). La mortalidad fue superior en pacientes sin amiodarona tanto en pacientes sin TVNS como en pacientes con TVNS, sin alcanzar significación estadística estas diferencias. Cuando se comparan las curvas de pacientes sin TVNS protegidos (línea de puntos figura superior) frente a pacientes con TVNS no protegidos (línea continua figura inferior), la diferencia es casi estadísticamente significativa ($p=0.0516$).



6.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

En el apartado anterior, hemos visto como después de realizar un ajuste por diferentes variables de confusión o interacción, la asociación entre presencia de TVNS y mayor riesgo de eventos se mantiene en casi todos los subgrupos (de forma estadísticamente significativa sólo en algunos de ellos), pero es especialmente marcada en ciertos subgrupos de pacientes, entre los que destaca claramente el de pacientes con edad menor de 30 años (figuras 41 a 45). Aparte de la edad, otras variables que se han mostrado como posibles factores de confusión o modificadores en la relación entre TVNS y eventos son el gradiente subaórtico (especialmente categorizado como mayor o menor de 90 mmHg), el grosor parietal máximo (categorizado como mayor o menor de 30 mm) y el tratamiento con amiodarona durante al menos un 50% del seguimiento. A continuación realizaremos un análisis multivariante de la relación entre TVNS y eventos introduciendo estas variables en los modelos. Realizaremos en primer lugar un modelo de regresión de Cox con introducción de todas las variables sin estratificación previa, y en el siguiente apartado, analizaremos la relación entre presencia de TVNS y eventos controlada por las diferentes variables de confusión/interacción en el estrato de edad donde la variable TVNS se ha mostrado relevante (menores de 30 años).

6.7.1. TVNS, OTRAS VARIABLES Y DESARROLLO DE EVENTOS. MODELOS DE REGRESIÓN DE COX SIN ESTRATIFICACIÓN PREVIA:

Muerte súbita o descarga apropiada de DCI:

Incluimos en un modelo de regresión de Cox las variables siguientes: Edad (como variable continua y alternativamente como variable categórica: mayor o menor de 30 años), presencia / ausencia de TVNS, gradiente subaórtico mayor o menor de 90 mmHg, grosor parietal mayor o menor de 30 mm y tratamiento con amiodarona durante > 50% del seguimiento (sí / no).

Al introducir estas variables conjuntamente en el análisis, el número de pacientes con datos validos (para todas ellas) se reduce de 532 a 418 (que es el número de pacientes con datos del gradiente subaórtico). De los 104 pacientes con TVNS se pierden para el análisis 21, y de las 7 muertes súbitas que se producen entre los pacientes con TVNS se pierden 2.

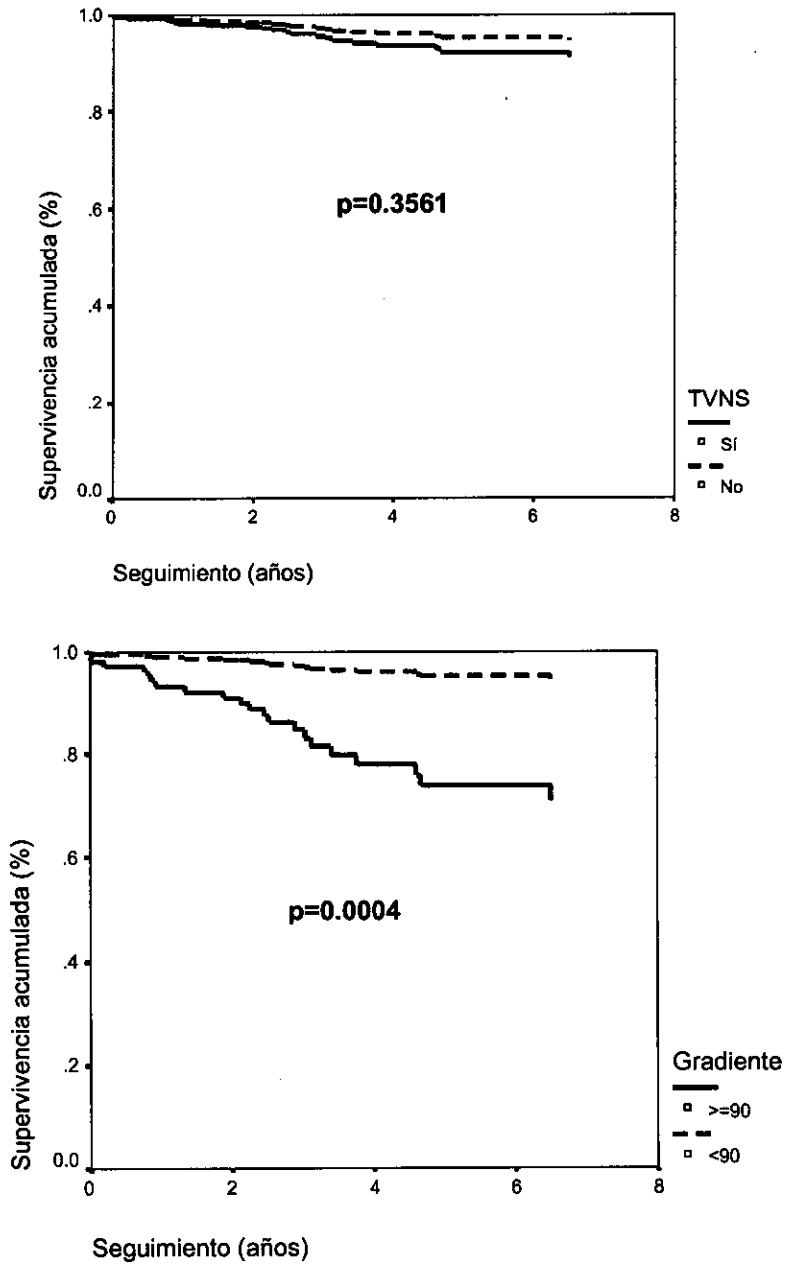
Realizamos el análisis introduciendo todas las variables en un mismo paso. Las únicas variables que alcanzan significación estadística en este modelo son el gradiente subaórtico (mayor o menor de 90 mmHg) y el grosor parietal máximo (mayor o menor de 30 mm) (tabla 10).

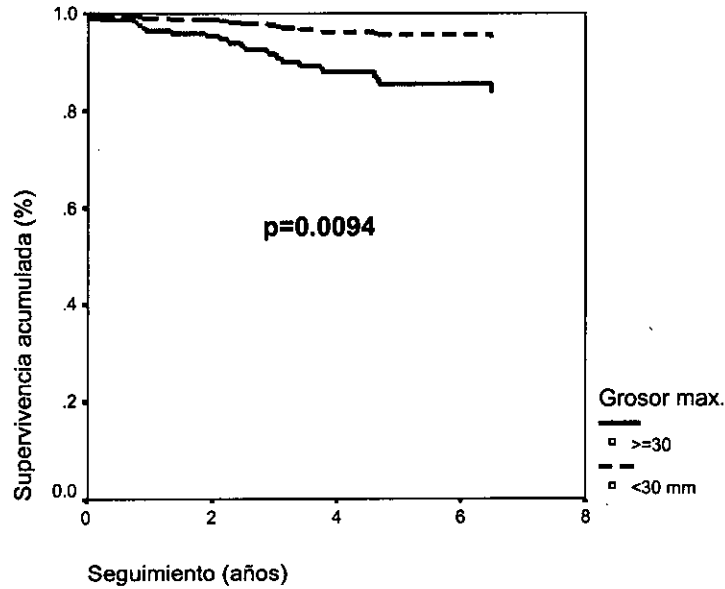
Tabla 10: Regresión de Cox: Muerte súbita o descarga de DCI

VARIABLE	ODDS RATIO	IC 95% DE OR	P
TVNS (sí/no)	1.63	0.58-4.61	0.3561
Gradiente>90 mmHg	6.34	2.30-17.48	0.0004
Grosor>30 mm	3.41	1.35-8.62	0.0094
Edad<30 años	1.98	0.79-5.00	0.1470
Amiodarona>50% seguimiento	0.51	0.11-2.25	0.3713

En la figura 70 se muestran las curvas de supervivencia calculadas mediante este modelo de regresión para pacientes con y sin TVNS, con gradiente mayor y menor de 90 mmHg y con grosor mayor y menor de 30 mm.

Figura 70: Curvas de supervivencia de Cox correspondientes al modelo de la tabla 10, mostrando la supervivencia de pacientes con y sin TVNS (superior), con gradiente mayor y menor de 90 mmHg (medio) y con grosor mayor y menor de 30 mm (inferior).





Cuando se realiza el análisis mediante introducción de las variables paso a paso de forma condicional, o eliminación paso a paso, los resultados son similares, siendo las variables gradiente y grosor parietal las únicas significativas en el modelo (datos no mostrados). La introducción de la edad como variable cuantitativa en lugar de categórica tampoco modifica substancialmente estos resultados.

Muerte de causa cardiovascular o descarga apropiada de DCI:

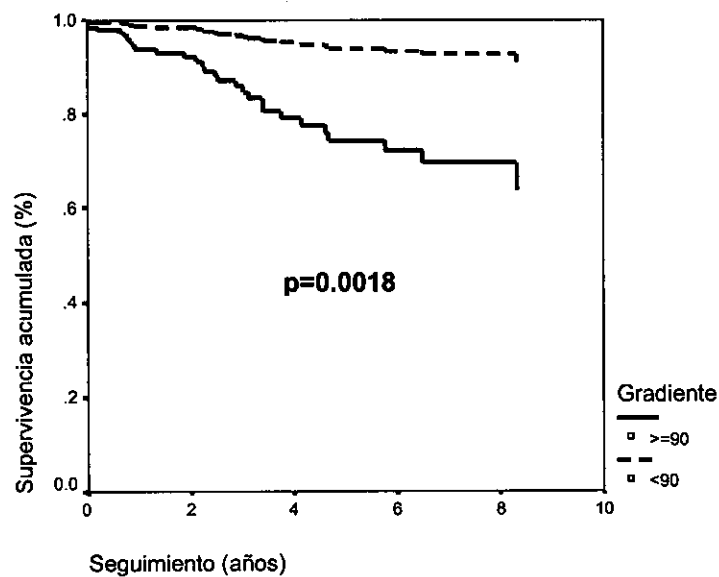
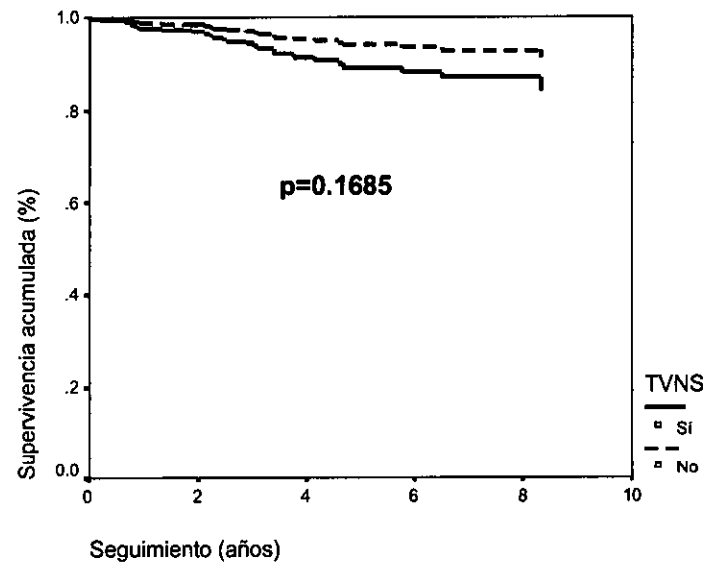
Realizamos el análisis introduciendo todas las variables en un mismo paso. Las únicas que alcanzan significación estadística también son el gradiente (mayor o menor de 90 mmHg) y el grosor parietal máximo (mayor o menor de 30 mm) (tabla 11).

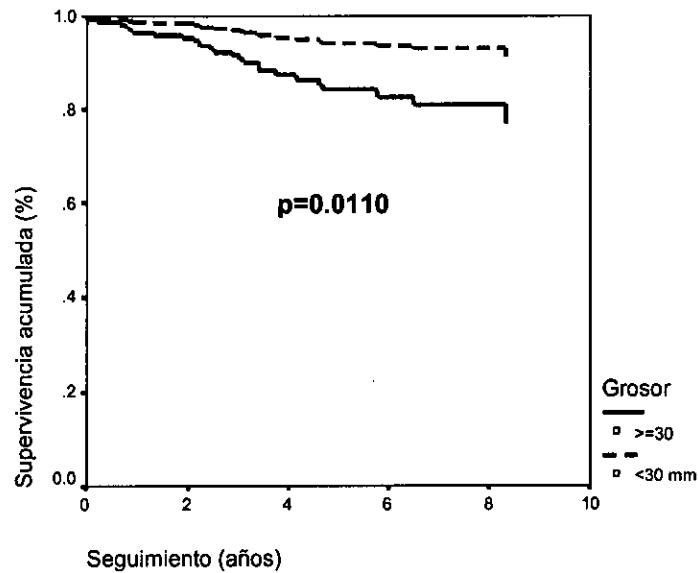
Tabla 11: Regresión de Cox: Muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI.

VARIABLE	ODDS RATIO	IC 95% DE OR	P
TVNS (sí/no)	1.87	0.77-4.57	0.1685
Gradiente >90 mmHg	4.79	1.79-12.79	0.0018
Grosor >30 mm	2.89	1.28-6.53	0.0110
Edad <30 años	2.01	0.89-4.53	0.0933
Amiodarona $>50\%$ seguimiento	0.35	0.08-1.51	0.1597

En la figura 71 se muestran las curvas de supervivencia para muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI calculadas mediante este modelo.

Figura 71: Curvas de supervivencia de Cox correspondientes al modelo de la tabla 11, mostrando la supervivencia para muerte de causa cardiovascular o descarga de DCI de pacientes con y sin TVNS (superior), con gradiente mayor y menor de 90 mmHg (medio) y con grosor mayor y menor de 30 mm (inferior).





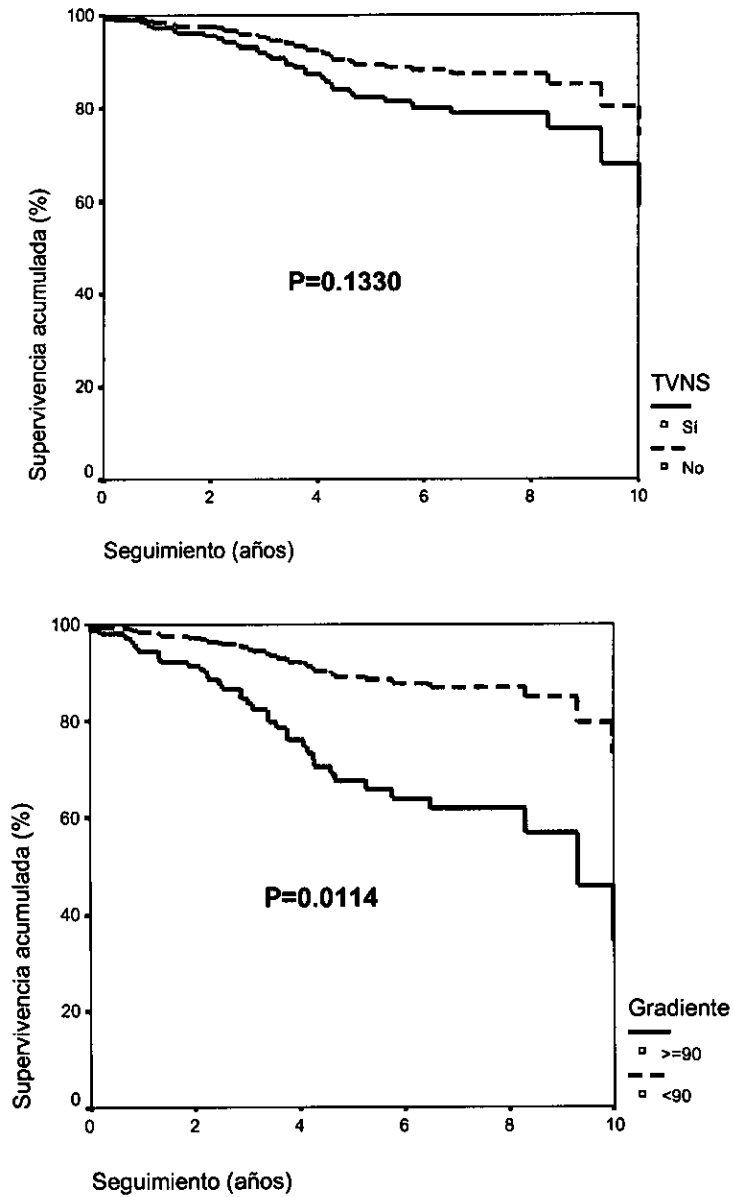
Muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI:

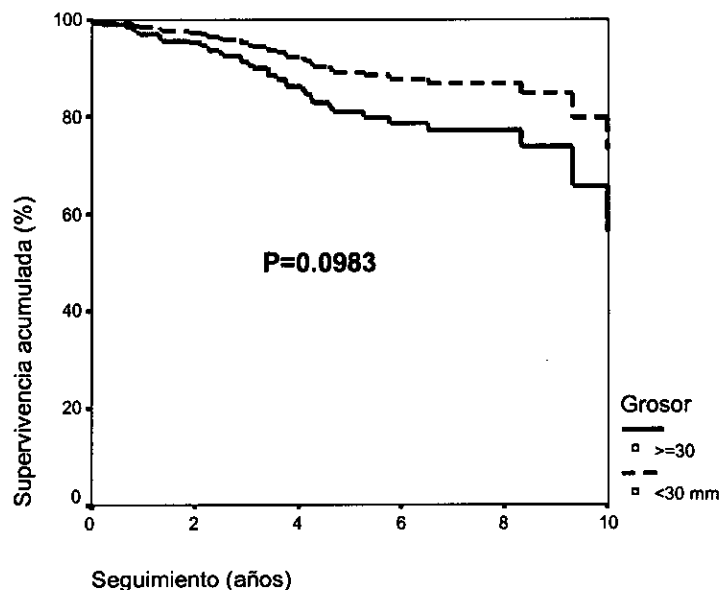
Realizamos de nuevo el análisis introduciendo todas las variables en un mismo paso. La única variable que alcanza significación estadística en este modelo es el gradiente subaórtico (mayor o menor de 90 mmHg) (tabla 12).

Tabla 12: Regresión de Cox: Muerte de cualquier causa o descarga de DCI.

VARIABLE	ODDS RATIO	IC 95% DE OR	P
TVNS (sí/no)	1.75	0.84-3.64	0.1330
Gradiente>90 mmHg	3.42	1.32-8.88	0.0114
Grosor>30 mm	1.86	0.89-3.86	0.0983
Edad<30 años	1.43	0.71-2.86	0.3169
Amiodarona>50% seguimiento	0.58	0.22-1.53	0.2750

Figura 72: Curvas de supervivencia de Cox correspondientes al modelo de la tabla 12, mostrando la supervivencia para muerte de cualquier causa o descarga de DCI de pacientes con y sin TVNS (superior), con gradiente mayor y menor de 90 mmHg (medio) y con grosor mayor y menor de 30 mm (inferior).





6.8. TVNS, OTRAS VARIABLES Y DESARROLLO DE EVENTOS EN PACIENTES CON EDAD MENOR O IGUAL A 30 AÑOS:

Previamente hemos visto que la presencia de TVNS no se asocia con un aumento significativo en el riesgo de eventos en los pacientes mayores de 30 años. Sin embargo, en menores de 30 años la presencia de TVNS se asociaba a un aumento de riesgo significativo de muerte súbita, muerte cardiovascular y mortalidad total. Analizaremos a continuación la asociación entre TVNS, otras variables relevantes y eventos en los 174 pacientes con edad menor o igual a 30 años, de los cuales 26 presentaban TVNS y 148 no la presentaban en el Holter inicial. Los eventos en los 26 pacientes menores de 30 años con TVNS fueron 5 muertes súbitas, 1 muerte con insuficiencia cardíaca previa, 2 muertes por otra causa cardiovascular y 2 muertes de causa no cardiovascular o desconocida (en total 8 muertes de causa cardiovascular y 10 muertes por cualquier causa, lo que representa un 38% de muertes en los menores de 30 años con TVNS). En los 148 pacientes menores de 30 años sin TVNS se produjeron 8 muertes súbitas, 1 trasplante cardíaco, 2 muertes por otra causa cardiovascular y 2 descargas apropiadas de desfibrilador (lo que representa un 8.8% de “muertes” en este grupo)(ver figuras 20-22 y 40-45).

Las variables asociadas con un mayor riesgo de eventos en pacientes menores de 30 años pueden ser diferentes de las que identificamos en la población total. Lo mismo puede ocurrir para los posibles factores de confusión en la relación entre TVNS y eventos. Por ello comenzaremos analizando de una forma resumida la relación entre las principales variables y la muerte súbita en este subgrupo especial.

6.8.1. FACTORES DE RIESGO Y MUERTE SÚBITA EN MENORES DE 30 AÑOS:

Analizaremos a continuación la relación entre las principales variables y el desarrollo de muerte súbita en menores de 30 años.

TVNS y muerte súbita en menores de 30 años:

Hemos presentado esta asociación previamente. En los 148 pacientes menores de 30 años sin TVNS se produjeron 8 muertes súbitas y dos descargas apropiadas de DCI (en dos pacientes diferentes), lo que representa la presencia de eventos en un 6.8% de estos pacientes. En los 26 pacientes con TVNS se produjeron 5 muertes súbitas (19.5%) (Log rank test: $p=0.0416$) (figuras 40 y 41).

Síncope previo y muerte súbita en menores de 30 años:

En 136 pacientes sin síncope previos se produjeron 10 muertes súbitas (7.4%). En 38 menores de 30 años con antecedentes de episodios sincopales se produjeron 3 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI (13.2%). (Log rank test: $p=0.3565$).

Respuesta anormal de TA al esfuerzo y muerte súbita en menores de 30 años:

En 82 pacientes menores de 30 años con respuesta normal de TA al esfuerzo se produjeron 4 muertes súbitas (4.9%). En 82 pacientes con respuesta anormal (plana o hipotensiva) se produjeron 8 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI (12.2%). (Log rank test: $p=0.1248$).

Historia familiar de muerte súbita y muerte súbita en menores de 30 años:

En 113 menores de 30 años sin historia familiar de muerte súbita se produjeron 9 muertes súbitas y 1 descarga apropiada de DCI (8.8%). En 61 pacientes menores de 30 años con historia familiar de muerte súbita se produjeron 3 muertes súbitas y 1 descarga de DCI (8.2%). (Log rank test: $p=0.8951$).

Máximo grosor parietal y muerte súbita en menores de 30 años:

En 136 pacientes menores de 30 años con grosor parietal máximo menor de 30 mm se produjeron 5 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI (5.1%). En 33 menores de 30 años con grosor parietal mayor de 30 mm se produjeron 6 muertes súbitas (18.2%). (Log rank test: $p=0.0242$).

Gradiente subaórtico y muerte súbita en menores de 30 años:

En 122 pacientes con gradiente menor de 90 mmHg se produjeron 7 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI (7.4%). En 7 pacientes menores de 30 años con gradiente mayor de 90 mmHg se produjeron 2 muertes súbitas (28.6%). (Regresión de Cox: $p=0.0238$). Con un punto de corte de 60 mmHg, se produjeron 6 muertes súbitas y 2 descargas de DCI en 108 pacientes con gradiente menor de 60 mmHg (7.4%) y 3 muertes súbitas en 21 pacientes con gradiente mayor de 60 mmHg (14.3%). (Log rank test: $p=0.1511$).

Presencia de síntomas y muerte súbita en menores de 30 años:

En 73 pacientes menores de 30 años asintomáticos se produjeron 4 muertes súbitas (5.5%), mientras que se produjeron 9 muertes súbitas y 2 descargas de DCI en los 98 pacientes con algún síntoma (11.2%) (Log rank test: $p=0.2126$).

Sólo 2 pacientes menores de 30 años estaban en clase funcional III o IV de la NYHA al inicio del seguimiento, y ninguno de los 2 murió.

Cincuenta y cuatro pacientes menores de 30 años referían episodios de dolor torácico en el estudio inicial. Seis de ellos (11.1%) presentaron muerte súbita durante el seguimiento, frente a 7 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI de los 120 sin dolor torácico (7.5%) (Log rank test: $p=0.4114$). El dolor aparecía en relación con esfuerzos físicos en 26 pacientes, entre los que se produjeron 5 muertes súbitas (12.5%). En 14 pacientes los dolores eran siempre de características atípicas, sin relación con el esfuerzo, y en este grupo se produjo una muerte súbita (7.1%).

La relación entre presencia de síncope y muerte súbita ha sido descrita previamente.

Sexo y muerte súbita en menores de 30 años:

Se produjeron 8 muertes súbitas y 1 descarga de DCI en 108 varones menores de 30 años (8.3%) y 5 muertes súbitas y 1 descarga de DCI en 66 mujeres menores de 30 años (9.1%) (Log rank test: $p=0.9301$).

Fibrilación auricular y muerte súbita en menores de 30 años:

Sólo 1 paciente menor de 30 años presentaba fibrilación auricular al inicio del seguimiento, y no presentó eventos durante el seguimiento.

Tratamiento con amiodarona y muerte súbita en menores de 30 años:

Se administró amiodarona en alguna ocasión durante el seguimiento a 50 pacientes menores de 30 años, entre los que se produjeron 1 muerte súbita y 2 descargas apropiadas de DCI (6%), frente a 12 muertes súbitas en los 124 menores de 30 años que nunca recibieron amiodarona (9.7%) (Log rank test: $p=0.2783$). Se realizó un tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento en 23 pacientes, en los que se produjo 1 muerte súbita (4.3%). No recibieron amiodarona o la recibieron durante menos del 50% del seguimiento 151 pacientes, entre los que se produjeron 12 muertes súbitas y 2 descargas apropiadas de DCI (9.3%) (Log rank test: $p=0.4774$).

6.8.2. NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO Y MUERTE SÚBITA EN MENORES DE 30 AÑOS:

Previamente hemos comprobado que los principales factores asociados con el desarrollo de muerte súbita o descarga apropiada de DCI en menores de 30 años en esta población son la presencia de TVNS, un gradiente subaórtico igual o superior a 90 mmHg y un grosor parietal máximo igual o superior a 30 mm. Aunque en esta cohorte no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de muerte súbita en función de la presencia de síncope previo, respuesta anormal de tensión arterial e historia familiar de muerte súbita prematura, esto puede estar en relación con el escaso número de pacientes menores de 30 años y un bajo número de eventos. La literatura indica que estos factores deben de ser también tenidos en cuenta. Analizamos a continuación cual es la relación entre el número de factores de riesgo de los previamente citados presentes en cada paciente y el desarrollo de muerte súbita. La tabla 13 resume los factores de riesgo considerados en esta análisis.

Tabla 13: Factores de riesgo de muerte súbita considerados en el subsiguiente análisis:

Presencia de algún episodio de TVNS en Holter
Gradiente subaórtico igual o superior a 90 mmHg en ecocardiograma
Grosor parietal máximo igual o superior a 30 mm en ecocardiograma
Respuesta anormal de tensión arterial en la prueba de esfuerzo
Antecedentes de episodios sincópal
Historia familiar de muerte súbita prematura

De los 174 pacientes menores de 30 años del estudio, 29 (16.7%) no presentaban ninguno de los factores de riesgo previamente citados. Ninguno de ellos sufrió muerte súbita (0%). En 70 pacientes (40.2%) en quienes sólo se registró un factor de riesgo se produjeron 3 muertes súbitas (4.3%). En 53 pacientes (30.5%) había 2 factores de riesgo y se produjeron 6 muertes súbitas y 1 descarga apropiada de DCI (13.2%). En 17 pacientes (9.8%) con 3 factores de riesgo se produjeron 3 muertes súbitas y 1 descarga de DCI (23.5%). En 5 pacientes (2.9%) con 4 factores de riesgo se produjo 1 muerte

súbita (20%). La figura 73 ilustra estos porcentajes y la figura 74 muestra las curvas de supervivencia de cada grupo.

Figura 73: Número de factores de riesgo de muerte súbita y desarrollo de muerte súbita. Las columnas rayadas indican el porcentaje de pacientes con muerte súbita o descarga apropiada de DCI en cada grupo de riesgo. Las columnas grises muestran el porcentaje del total de pacientes que representa cada grupo. Se aprecia el aumento progresivo del porcentaje de muerte súbita con el aumento en el número de factores de riesgo. Un 57% de los pacientes presentan ninguno o sólo 1 factor de riesgo y un bajo porcentaje de muerte súbita (menor del 4%). Los pacientes con 3 ó 4 factores representan un 12.7% de la cohorte y presentan un porcentaje de muerte súbita superior al 20%.

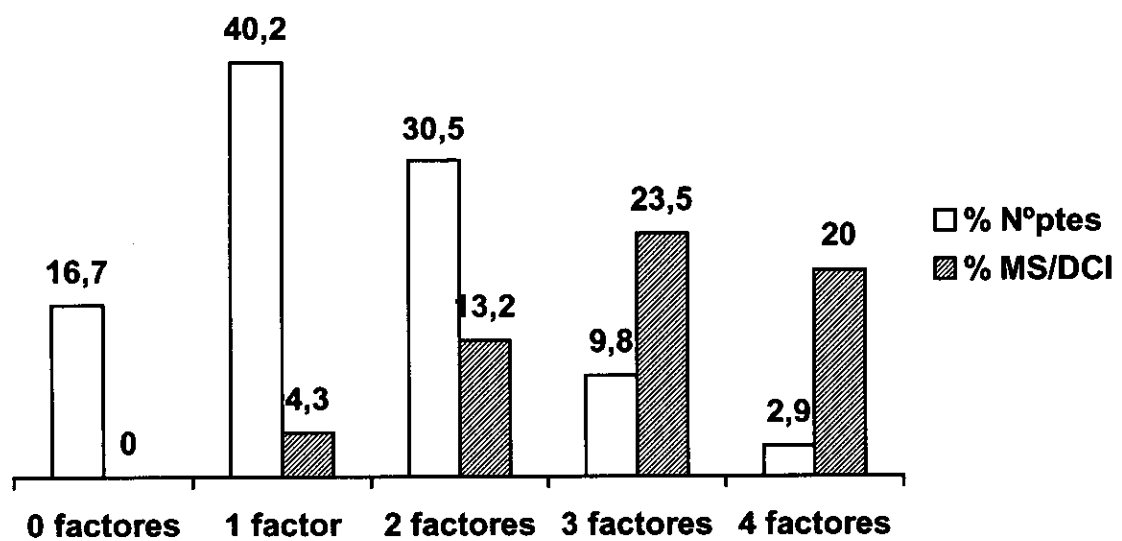
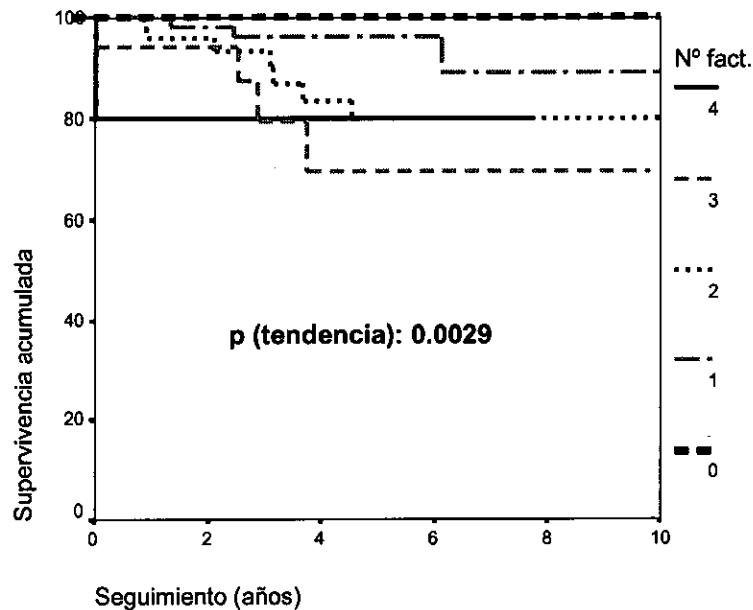


Figura 74: Curvas de supervivencia actuarial para muerte súbita o descarga apropiada de DCI en pacientes menores de 30 años, en función del número de factores de riesgo de muerte súbita:



6.8.3. NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD TOTAL EN MENORES DE 30 AÑOS:

Utilizando los mismos factores de riesgo definidos en el apartado anterior, analizamos a continuación la mortalidad total (muerte o descarga apropiada de DCI) en menores de 30 años en función del número de factores de riesgo.

En 29 pacientes sin factores de riesgo se produjo 1 muerte (3.4%), en 70 pacientes con 1 factor de riesgo 5 muertes (7.1%), en 53 pacientes con 2 factores se produjeron 7 muertes y 1 descarga de DCI (15.1%), en 17 pacientes con 3 factores hubo 5 muertes y 1 descarga de DCI (35.3%) y en 5 pacientes con 4 factores de riesgo se produjeron 2 muertes durante el seguimiento (40%) (figuras 75 y 76).

Figura 75: Número de factores de riesgo y desarrollo de muerte de cualquier causa. Las columnas rayadas indican el porcentaje de eventos en cada grupo de riesgo. Las columnas blancas muestran el porcentaje del total de pacientes que representa cada grupo. Se aprecia el aumento progresivo del porcentaje de muerte con el aumento en el número de factores de riesgo. Un 57% de los pacientes presentan ninguno o sólo 1 factor de riesgo y un bajo porcentaje de muerte (6-7 %). Los pacientes con 3 ó 4 factores representan un 12.7% de la cohorte y presentan un porcentaje de muerte de cualquier causa superior al 35%.

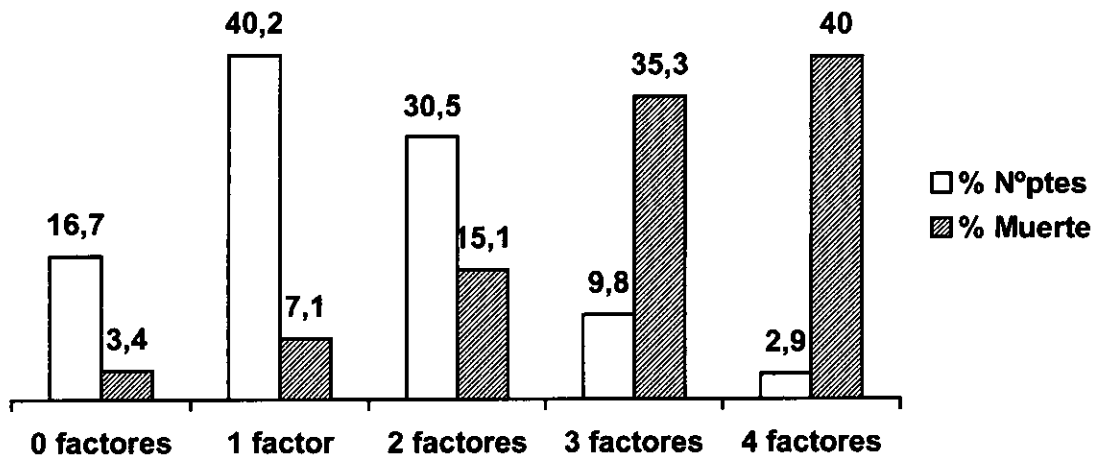
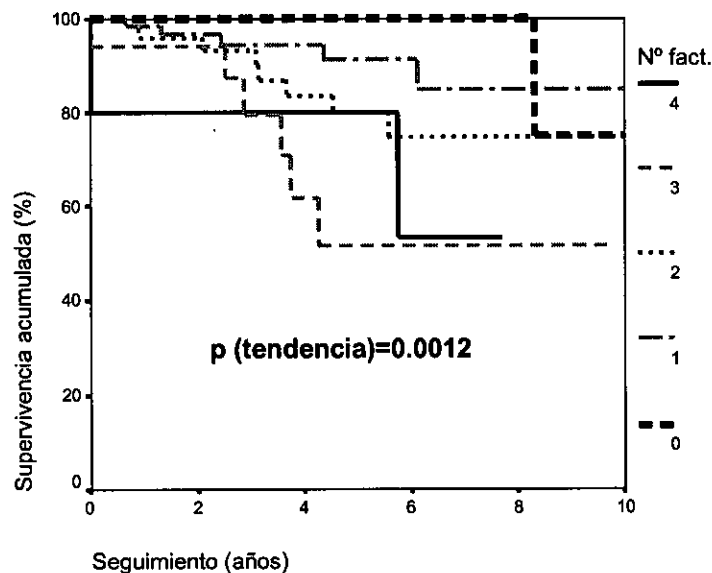


Figura 76: Curvas de supervivencia actuarial para muerte de cualquier causa o descarga apropiada de DCI en pacientes menores de 30 años, en función del número de factores de riesgo:



6.8.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO EN LOS PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS QUE PRESENTARON EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO (TABLA 14):

Causa muerte	Edad Holter	HFMS	Síncope	Resp. TA	Máx. grosor	TVNS (nºrachas)	Amiod. >50%
MS	22	NO	SI	Normal	13	1	NO
MS	23	NO	NO	Normal	34	1	NO
MS	29	NO	NO	-	21	2	SI
MS	27	NO	NO	Normal	23	9	NO
MS	29	NO	NO	Normal	-	1	NO
ICC	18	NO	NO	Normal	30	1	SI
ICC	21	NO	NO	Anormal	-	1	NO
PO	19	SI	NO	Anormal	22	1	SI
LD	25	NO	NO	Normal	23	2	NO
NC	22	NO	SI	Anormal	31	4	NO
MS	14	NO	NO	Anormal	33	0	NO
MS	15	NO	NO	Anormal	-	0	NO
MS	26	SI	NO	Anormal	18	0	NO
MS	17	SI	SI	Anormal	30	0	NO
MS	15	NO	NO	Anormal	31	0	NO
MS	21	SI	NO	Normal	27	0	NO
MS	24	NO	NO	Anormal	30	0	NO
MS	28	SI	SI	Normal	30	0	NO
CV	23	NO	NO	Normal	24	0	NO
PE	15	NO	NO	Anormal	20	0	NO
*DCI	14	SI	SI	Anormal	18	0	NO
*DCI	24	NO	SI	Anormal	18	0	NO

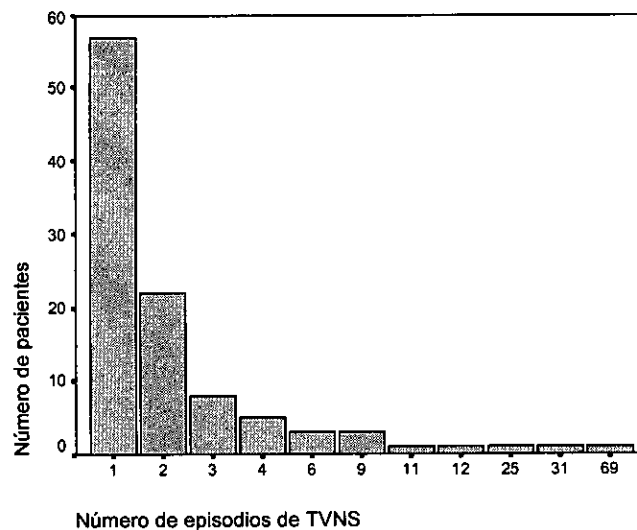
HFMS= Historia familiar de muerte súbita, Resp. TA= Respuesta de tensión arterial (anormal cuando fue plana o hipotensiva), Grosor máx= Maximo grosor parietal ventrículo izquierdo, TVNS= taquicardia ventricular no sostenida, Amiod. >50% = Adecuadamente tratados con amiodarona durante más del 50% del seguimiento, MS= Muerte súbita, ICC= Insuficiencia cardíaca progresiva, CV= Otra causa cardiovascular, PE= Embolismo pulmonar, PO= Postoperatorio, EL= Enfermedad del legionario, NC= Sin clasificar. *DCI= Descarga apropiada de desfibrilador, que fue considerada otra "causa de muerte".

6.9. CARACTERÍSTICAS DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR NO SOSTENIDA Y SU RELACION CON LA APARICION DE EVENTOS:

6.9.1. NÚMERO DE EPISODIOS DE TVNS:

En los 104 pacientes que presentaron algún episodio de TVNS, la mediana de episodios fue de 1, la moda 1 y la media 3.3 ± 8 , con un rango de 1 a 69. Un 55% de los pacientes tuvieron sólo un episodio, un 21% tuvieron 2 y un 12% tuvieron 3 ó 4 episodios. Tres pacientes tuvieron 6 episodios, 3 pacientes 9 episodios y hubo 1 sólo paciente con 11, 12, 25, 31 y 69 episodios respectivamente.

Figura 77: Distribución del número de episodios de TVNS. La mayoría de los pacientes presentaron menos de 6 episodios y en un 76% de los casos sólo hubo 1 ó 2 episodios.



No hubo correlación significativa entre el número de episodios de TVNS y la edad ($r=0.147$, $p=0.137$), el grosor parietal máximo ($r=0.067$, $p=0.511$), el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ($r=0.075$, $p=0.466$), el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo ($r=0.141$, $p=0.175$), la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo ($r=-0.158$, $p=0.128$), el diámetro de la aurícula izquierda ($r=-0.038$, $p=0.705$), ni con el gradiente subaórtico ($r=-0.065$, $p=0.557$); considerados como variables cuantitativas.

Tampoco hubo diferencias significativas en el número de episodios de TVNS en función del sexo, historia familiar de muerte súbita, antecedentes de síncope, respuesta de tensión arterial al esfuerzo, sintomatología, grosor máximo superior o inferior a 30 mm, edad mayor o menor de 30 años o presencia de fibrilación auricular.

Relación entre número de episodios de TVNS, riesgo de muerte súbita y mortalidad total:

La tabla 15 muestra el número de rachas de TVNS en pacientes con muerte súbita o descarga de DCI, en pacientes con muerte de cualquier causa y en pacientes sin estos eventos. No hubo diferencias en la frecuencia de eventos en función del número de episodios de TVNS, de hecho los pacientes con eventos tuvieron en promedio menor número de rachas de TVNS que los que presentaron eventos. En la tabla 16 presentamos entre otros datos el número de episodios de TVNS de todos los pacientes que presentaron muerte súbita o descarga de DCI en el seguimiento. La mayor parte de los pacientes con TVNS y eventos presentaron pocos episodios de TVNS, y en concreto sólo uno de los pacientes con muerte súbita presentó más de dos rachas de TVNS.

Tabla 15: Características de la TVNS en pacientes con y sin muerte súbita o descarga de DCI y en pacientes con y sin muerte de cualquier causa o descarga de DCI.

	No MS ni descarga DCI	MS ó Descarga DCI	P*	No muerte ni descarga DCI	Muerte o descarga DCI	P*
Núm. de rachas (48 horas)	3.3±8	2.4±2.9	0.839	3.4±8.4	2.6±2.7	0.570
Núm. latidos episodio más largo	6.5±4.4	4.3±0.8	0.186	6.1±3.3	7.7±8.3	0.776
Frec. cardíaca episodio más rápido	156±26	171±25	0.103	154±26	171±23	0.022

MS= Muerte súbita, DCI= Desfibrilador implantable, TVNS= Taquicardia ventricular no sostenida. * Test de la U de Mann-Whitney.

Tabla 16: Características clínicas, factores de riesgo y características de la TVNS en pacientes que presentaron muerte súbita o descarga apropiada de DCI.

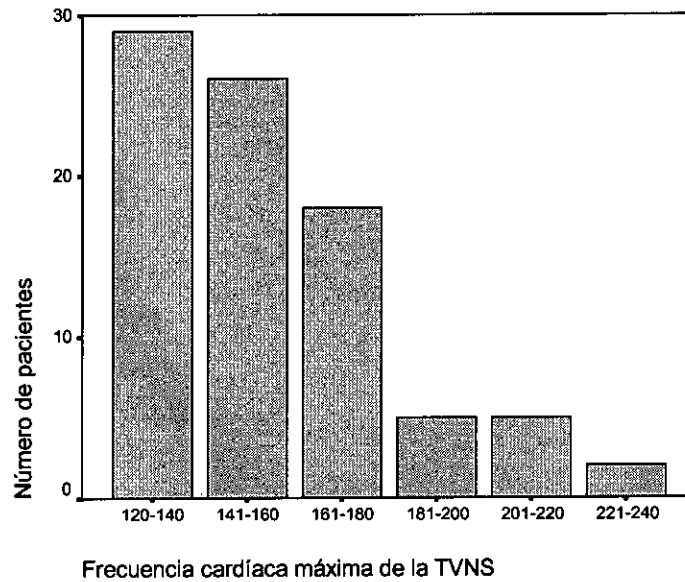
Causa muerte	Edad Holter	HFMS	Síncope	Respuesta TA	Máximo grosor	TV	Núm. latidos	FC máxima
MS	22	NO	SI	Normal	13	1	3	168
MS	23	NO	NO	Anormal	34	1	4	130
MS	27	NO	NO	Normal	23	9	4	204
MS	29	NO	NO	-	21	2	5	180
MS	29	NO	NO	Anormal	-	1	-	-
MS	43	NO	SI	Normal	30	1	5	160
MS	53	NO	NO	Normal	20	2	5	187
ICC	21	NO	NO	Anormal	-	1	-	-
Otra CV	59	NO	NO	Anormal	21	1	3	196
Otra CV	18	NO	NO	Anormal	30	1	6	147
Otra CV	22	NO	SI	Anormal	31	4	15	172
No CV	52	SI	SI	Normal	20	3	29	176
No CV	35	NO	NO	-	17	3	6	190
No CV	25	NO	NO	Normal	23	2	4	139
No CV	19	SI	NO	Anormal	22	1	-	-
No CV	56	NO	SI	Anormal	15	9	-	-

FC máxima= Frecuencia cardíaca máxima durante los episodios de TVNS. HFMS= Historia familiar de muerte súbita. MS= Muerte súbita. Núm. latidos= número de latidos del episodio más prolongado de TVNS. No CV= Muerte de causa no cardiovascular o no aclarada. Otra CV= Otra causa cardiovascular de muerte. TA= Tensión arterial. TV= Número de episodios de taquicardia ventricular no sostenida.

6.9.2. FRECUENCIA CARDÍACA DURANTE LOS EPISODIOS DE TVNS:

La media de la frecuencia cardíaca máxima de los episodios de TVNS de cada paciente fue de 157 ± 26 latidos/minuto con un rango de 120 a 240. La mayor parte de los pacientes presentaron frecuencias máximas por debajo de 180 latidos/min, con predominio de las frecuencias más lentas dentro del rango diagnóstico de taquicardia ventricular.

Figura 78: Frecuencia cardíaca máxima durante la TVNS.



No hubo correlación significativa entre la frecuencia cardíaca máxima durante la TVNS y la edad ($r=0.032$, $p=0.771$), el grosor parietal máximo ($r=-0.188$, $p=0.087$), el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ($r=0.135$, $p=0.231$), el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo ($r=0.193$, $p=0.088$), la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo ($r=-0.144$, $p=0.204$), el diámetro de la aurícula izquierda ($r=0.058$, $p=0.602$), ni con el gradiente subaórtico ($r=0.052$, $p=0.675$); considerados como variables cuantitativas.

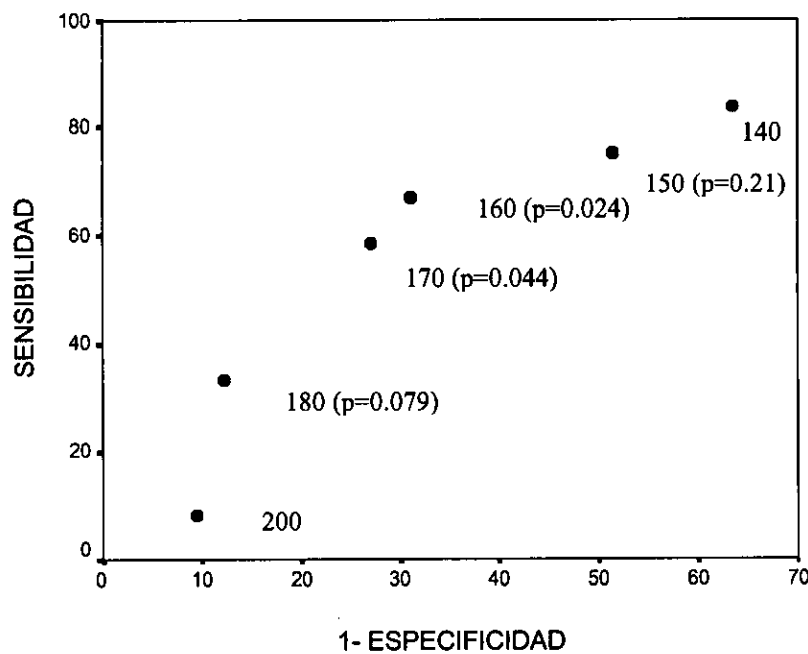
Tampoco hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca durante el episodio de TVNS más rápido en función del sexo, historia familiar de muerte súbita, antecedentes de síncope, respuesta de tensión arterial al esfuerzo, sintomatología (dolor torácico, clase funcional de la NYHA), grosor máximo superior o inferior a 30 mm, edad mayor o menor de 30 años o presencia de fibrilación auricular.

Relación entre frecuencia máxima durante la TVNS y riesgo de muerte súbita:

En la tabla 15 se presentan los promedios de la frecuencia cardíaca máxima durante la TVNS en pacientes con eventos (muerte súbita/descarga de DCI, muerte de cualquier causa/descarga de DCI) y sin ellos. La frecuencia cardíaca máxima fue superior en los pacientes con muerte súbita o descarga de DCI y en los pacientes con

muerte de cualquier causa, siendo la diferencia estadísticamente significativa sólo en este último caso (tabla 15). En la figura 79 presentamos la curva ROC de sensibilidad y especificidad de la frecuencia cardiaca durante la TVNS para la predicción de muerte de cualquier causa o descarga de DCI. El mejor punto de corte esta entre 160 y 170 latidos por minuto. En la tabla 16 vemos los datos de la frecuencia cardiaca máxima durante la taquicardia en los 16 pacientes con TVNS y eventos. Disponemos de datos de la frecuencia cardiaca máxima en 12 de los 16. Nueve de los 12 tuvieron frecuencias iguales o superiores a 160/min.

Figura 79: Curva ROC de sensibilidad y especificidad de la frecuencia cardiaca de la TVNS utilizando diferentes puntos de corte, para la predicción de muerte o descarga apropiada de desfibrilador. Entre paréntesis grado de significación de la comparación de proporciones de muerte súbita de pacientes con frecuencia de la taquicardia superior e inferior a cada punto de corte.



6.9.3. NÚMERO DE LATIDOS DE LOS EPISODIOS DE TVNS:

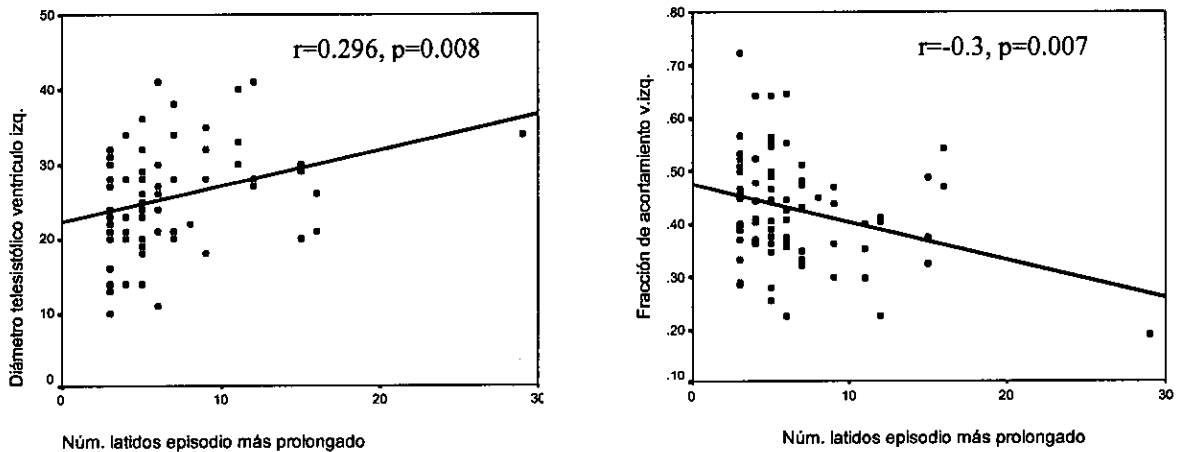
La mayor parte de los pacientes presentaron episodios de corta duración. El episodio más prolongado tuvo 5 ó menos latidos en el 60% de los pacientes y 6 ó menos en el 72% (tabla 7).

Tabla 17: Número de latidos del episodio más prolongado

Número de latidos	Número pacientes	% acumulado
3	23	22.3
4	14	35.9
5	25	60.2
6	12	71.8
7	10	81.6
8	2	83.5
9	4	87.4
11	3	90.3
12	4	94.2
15	3	97.1
16	2	99.0
29	1	100.0

El número de latidos fue mayor en pacientes con mayor diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (figura 80a) y con menor fracción de acortamiento (figura 80b).

Figura 80: Correlación entre número de latidos del episodio de TVNS más prolongado y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (izquierda, figura 80a) y fracción de acortamiento (derecha, figura 80b).



No hubo correlación significativa entre el número máximo de latidos y el grosor parietal máximo ($r=-0.04$, $p=0.712$), el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ($r=0.181$, $p=0.103$), el diámetro de la aurícula izquierda ($r=-0.044$, $p=0.686$), ni con el gradiente subaórtico ($r=-0.147$, $p=0.229$); considerados como variables cuantitativas. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de latidos del episodio más prolongado en función del sexo, historia familiar de muerte súbita, antecedentes de síncope, respuesta de tensión arterial al esfuerzo, sintomatología (dolor torácico, clase funcional de la NYHA), grosor máximo superior o inferior a 30 mm, edad mayor o menor de 30 años o presencia de fibrilación auricular.

Relación entre número máximo de latidos de los episodios de TVNS y muerte súbita:

En la tabla 15 se muestran los promedios del número máximo de latidos de la TVNS en pacientes con y sin eventos (muerte súbita y mortalidad total). No hubo diferencias significativas en el número máximo de latidos de la TVNS entre pacientes con y sin eventos. En la tabla 16 vemos que los pacientes con muerte súbita presentaron en general pocas rachas de TVNS y de corta duración. Hay dos pacientes excepcionales, 52 y 22 años, que presentaron respectivamente 29 y 15 latidos en el episodio más

prolongado y murieron. En el paciente de 22 años la causa de la muerte no pudo precisarse. La paciente de 52 años, que corresponde al caso extremo de la figura 80 (a y b), tenía fibrilación auricular crónica, una función sistólica severamente deprimida y falleció a consecuencia de un accidente cerebrovascular.

7. DISCUSIÓN:

Este estudio muestra la existencia de una fuerte interacción entre la presencia de TVNS en el Holter de 48 horas y la edad en su relación con el pronóstico. Aunque la presencia de TVNS en el Holter es más frecuente en los pacientes con MCH de más edad, es un marcador de riesgo de muerte súbita, muerte de causa cardiovascular y mortalidad total importante sólo en los pacientes más jóvenes.

Este trabajo recoge la serie más numerosa de pacientes con MCH en los que se ha estudiado la relación entre presencia de TVNS y desarrollo de eventos. Esto nos ha permitido estudiar la relevancia pronóstica de la TVNS en diferentes grupos de pacientes. Éste es el primer trabajo en el que se analiza la influencia de la edad en la relación entre presencia de TVNS y riesgo de muerte súbita. Es asimismo el primer estudio del significado pronóstico de las características de los episodios de la TVNS. Por último, es uno de los pocos trabajos sobre la MCH en los que se estudia la relación de los diferentes factores de riesgo descrito no sólo con el riesgo de muerte súbita, sino también con el riesgo de muerte de causa cardiovascular y la mortalidad total. Esto es especialmente importante en el grupo de pacientes menores de 30 años, donde la mayor parte de las muertes no calificadas como súbitas están relacionadas con la enfermedad.

7.1. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS, EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO Y EDAD:

Dos estudios publicados en 1981 habían demostrado una asociación entre presencia de TVNS en pacientes con MCH y riesgo de muerte súbita (40,41). En un estudio de 86 pacientes, McKenna y cols. hallaron un aumento en el riesgo de muerte súbita en los pacientes con TVNS durante un seguimiento medio de 2.6 años (40). En el estudio de McKenna, un 28% de los pacientes presentó algún episodio de TVNS en el Holter de 72 horas. Cinco de los 24 pacientes con TVNS (20.8%) presentaron muerte súbita, frente a 2 de los 64 pacientes sin TVNS (3%). En un estudio similar, publicado

casi simultáneamente, Maron y col. incluyeron a 84 adultos con MCH de los que 17 (20%) presentaron TVNS en un Holter de 24 horas; 4 de los 6 pacientes (67%) que murieron súbitamente en el seguimiento pertenecían al grupo con TVNS frente a un 17% de los supervivientes (41). En conjunto estos dos trabajos, que incluyeron a un total de 170 pacientes, mostraban que la presencia de TVNS en el Holter de pacientes con MCH multiplicaba casi por siete el riesgo de muerte súbita con respecto a los pacientes sin TVNS.

En 1994, Spirito y col. analizaron el valor pronóstico de la TVNS en 155 pacientes con MCH asintomáticos o con síntomas leves, de los cuales 42 (27%) presentaron TVNS (45). Sólo 6 pacientes murieron de forma súbita en un seguimiento medio de 4.8 años, 3 de ellos con TVNS en el Holter. Aunque la incidencia de muerte súbita era mayor en los pacientes con TVNS (OR 2.7), la diferencia no era significativa. Spirito y col. concluyen que el riesgo es bajo en pacientes asintomáticos con TVNS y sugieren que no es preciso administrar tratamiento para prevenir la muerte súbita en los pacientes que presentan TVNS como único factor de riesgo, exceptuando quizás a aquellos que presenten episodios repetitivos, prolongados y/o sintomáticos (1,45).

En 1998, Cecchi y cols. estudiaron mediante Holter repetidos (la media de duración de los registros acumulados era superior a 100 horas) a 167 pacientes con MCH (145). Más del 40% de los pacientes presentaron TVNS en algún Holter. Los autores trataron con amiodarona a los pacientes que tenían episodios múltiples en varios registros o episodios prolongados (39 pacientes), y no se la dieron a los pacientes con episodios aislados (38 pacientes) ni a los que no tenían TVNS (90 pacientes). Sólo registraron 1 muerte súbita en un paciente con TVNS aisladas, 4 muertes con insuficiencia cardíaca en los pacientes con amiodarona y 3 muertes por insuficiencia cardíaca en pacientes sin TVNS, con un seguimiento medio de 10 años. Esto representa una mortalidad total de 0.5 % al año. Llegan a la conclusión de que los episodios aislados de TVNS no confieren un mal pronóstico y no precisan tratamiento antiarrítmico, mientras que el tratamiento con amiodarona podría haber contribuido a disminuir la mortalidad en pacientes con episodios múltiples (145).

En nuestro trabajo, cuando analizamos la relación entre presencia de TVNS y riesgo de muerte súbita en el conjunto de los pacientes, llegamos a conclusiones similares a las de Spirito y cols. y Cecchi y cols. El riesgo relativo de muerte súbita en

pacientes con TVNS en nuestra serie es de 1.7, con un seguimiento medio de casi 4 años (figura 7 y tabla 5); frente a un riesgo relativo de 2.5 en el estudio de Spirito y cols. En ambos casos, la diferencia en el análisis de supervivencia no es significativa (figura 13) y se podría concluir que la TVNS no es un factor de riesgo de muerte súbita importante en los pacientes con MCH. Pero hay que considerar otras alternativas, como la posible existencia de factores de confusión o interacción en la relación entre presencia de TVNS y pronóstico, o que la ausencia de relación estadísticamente significativa sea debida a un pequeño tamaño muestral. El trabajo de Spirito y cols. incluía a 151 pacientes, y la serie de Cecchi y cols. a 167 (45,145). Nuestro estudio analiza 532 pacientes, de los cuales 174 son menores de 30 años. La mortalidad total en nuestra serie fue de un 2.5% anual (53 eventos en 532 pacientes con seguimiento medio de 3.9 años), ligeramente superior al 0.5% de Cecchi y cols. y al 1.1% de Spirito y cols. En los estudios previos el número de eventos es demasiado escaso para detectar factores de riesgo, fenómenos de confusión o interacción. Mientras que el total de eventos en nuestra serie fue de 53 (22 en menores de 30 años), en la de Spirito fueron 8 (6 muertes súbitas y 2 por insuficiencia cardíaca) y en la de Cecchi 9 (1 muerte súbita y 8 por insuficiencia cardíaca) (45,145).

Spirito y cols. y Cecchi y cols. habían sugerido que probablemente las diferencias en el significado pronóstico de la TVNS entre sus series y los trabajos anteriores se debían al hecho de que estos últimos se habían realizado en centros de referencia de la enfermedad, con poblaciones de pacientes seleccionados por su alto riesgo, mientras que sus estudios se habían realizado en poblaciones no seleccionadas, más representativas del espectro global de la enfermedad (1,45,145). En la serie que presentamos en este trabajo, aunque la mortalidad es ligeramente superior a la que ellos describen, la mayor parte de los pacientes se encontraban en clase funcional I-II de la NYHA al inicio del seguimiento (tabla I) y las características clínicas, ecocardiográficas y el porcentaje de pacientes con TVNS en el Holter son comparables a los de las series más recientemente descritas.

La presencia de episodios de TVNS en la MCH aumenta con la edad:

Cuando analizamos los diferentes factores que podrían interferir en la relación entre presencia de TVNS y riesgo de muerte súbita, la edad siempre aparece como un factor importante. Sabemos que la penetrancia de la MCH depende de la edad (1,2,97,98). En trabajos previos se había sugerido que la presencia de TVNS es infrecuente en pacientes jóvenes (34) y que la media de edad es superior en los pacientes con TVNS (45). Sin embargo, entre algún subgrupo de pacientes jóvenes de alto riesgo la proporción de pacientes con TVNS ha sido elevada (107). En la figura 3 podemos ver como en nuestro estudio la presencia de TVNS es más frecuente en los pacientes de mayor edad. El porcentaje de pacientes con TVNS en el grupo de 46 a 60 años es casi el doble que en el grupo de 14 a 30 años. El paciente más joven con TVNS tenía 17 años, por lo que podemos considerar que la presencia de TVNS es excepcional por debajo de esta edad. Esto puede deberse a que frecuentemente, la MCH no se manifiesta clínicamente hasta la adolescencia y en algunas variantes alélicas (mutaciones del gen de la proteína C de unión a la miosina p.ej.) la expresión de la enfermedad puede retrasarse hasta edades relativamente avanzadas (9,11,69,80). Por otra parte, en algunos casos se produce una evolución de la MCH hacia una dilatación progresiva y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con lo cual ciertos pacientes de mayor edad presentan una forma totalmente distinta de la enfermedad, que a menudo se asocia con un aumento de las arritmias (50,51).

Entre los factores que se consideran responsables de la aparición de arritmias en la MCH destaca la presencia casi invariable de fibrosis en estos pacientes. Estudios recientes han demostrado que la fibrosis comienza en fases tempranas de la enfermedad, incluso antes de que se desarrolle hipertrofia macroscópica y aumenta progresivamente con la edad. Esta es otra posible explicación de la mayor frecuencia de arritmias ventriculares en los pacientes de más edad (148).

Cuando analizamos la relación entre presencia de TVNS y eventos en pacientes mayores de 30 años no encontramos ninguna diferencia entre pacientes con y sin TVNS. En este grupo de edad, la TVNS no constituye un marcador de riesgo útil. Esto probablemente refleja el hecho de que los fenómenos responsables de la aparición de las arritmias (fibrosis, isquemia, disarray) están presentes en un gran número de pacientes a

estas edades; y que los pacientes que llegan a estas edades han sufrido probablemente un proceso de “selección natural”. Sin embargo, en los pacientes más jóvenes, la presencia de TVNS, que es infrecuente, probablemente identifica a un subgrupo de mayor riesgo, con más desorganización miofibrilar, isquemia, fibrosis, anomalías de la función autonómica y/o mayor severidad de la hipertrofia. En un estudio reciente en una población pediátrica (107), se comprueba que la presencia de TVNS se asocia con un elevado riesgo de muerte súbita en estos pacientes; que parece relacionarse con la existencia de isquemia por trayectos intramiocárdicos de las arterias coronarias. En este sentido, en un estudio posterior no se halló relación entre la presencia de estos puentes intramiocárdicos y el desarrollo de muerte súbita, ni con la presencia de TVNS en el Holter (160). En este último trabajo, se registró TVNS en un 17% del total de pacientes (número elevado si tenemos en cuenta que eran niños y jóvenes de menos de 18 años): en un 13% de los que no tenían puentes intramiocárdicos y en un 21% de los que sí los tenían ($p=0.68$) (160).

7.2. RELACIÓN ENTRE GROSOR PARIETAL MÁXIMO, PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS:

Un estudio reciente de Maron y cols. (44) señala que la incidencia de muerte súbita es mayor en pacientes con un mayor grosor parietal, con un aumento progresivo de riesgo casi lineal en función del grado de hipertrofia. En nuestros pacientes, comprobamos que existe una mayor incidencia de eventos en los pacientes con hipertrofia severa (grosor superior a 30 mm). Sin embargo, la relación entre severidad de la hipertrofia y el riesgo no es lineal, ya que el porcentaje de eventos es similar o incluso menor en pacientes con grosor entre 25 y 29 mm que en pacientes con grosores inferiores (tabla 8 y figuras 32 a 35).

A la hora de analizar la relación entre grosor parietal y porcentaje de eventos, hemos de recordar que la MCH es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista genético. Sabemos que existen mutaciones, como las de la troponina T, que producen poca hipertrofia y sin embargo se asocian a un riesgo elevado de muerte súbita (15,82,83). Por otra parte, en el gen de la cadena pesada de la beta miosina las mutaciones con alto riesgo suelen producir hipertrofia severa (81). Esto podría explicar

nuestros resultados. Los pacientes con grosor mayor de 30 mm constituirían un grupo de alto riesgo que incluiría mutaciones severas de la cadena pesada de la beta miosina o de otras proteínas, pacientes con varias mutaciones o pacientes homocigóticos para una mutación (90-92). Dentro de los pacientes con hipertrofia ligera, se mezclarían pacientes con mutaciones benignas, pacientes con mutaciones que se asocian con poca hipertrofia pero alto riesgo (troponina T por ejemplo) y pacientes en fase de adelgazamiento y dilatación, que pueden tener también un riesgo más elevado de muerte súbita.

¿Es la presencia de TVNS independiente de la severidad de la hipertrofia ventricular?

En varios estudios se ha descrito una relación entre la severidad de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la presencia de TVNS (34,144,161). En nuestro estudio, el grosor parietal máximo es superior en los pacientes con TVNS (tabla 4). Es posible por tanto que la presencia de TVNS y el grosor parietal máximo no sean predictores de riesgo totalmente independientes (el uno del otro). Pero hemos comentado ya como la presencia de los principales determinantes de la aparición de arritmias ventriculares: isquemia, disarray y fibrosis; que son frecuentes en pacientes con hipertrofia severa, puede ser también importante en pacientes con poca hipertrofia (15,21,22,29,82,83). En las figuras 46 a 51 podemos ver que hay una tendencia a mayor número de eventos en los pacientes con TVNS tanto en pacientes con grosor menor de 30 mm como en los de mayor grosor. Para todos los eventos (muerte súbita, cardiovascular y total), la máxima incidencia se da en pacientes con grosor mayor de 30 mm y TVNS, y la menor en los pacientes con grosor menor de 30 y sin TVNS. Es posible que la presencia de TVNS identifique a un subgrupo de pacientes de alto riesgo dentro de los pacientes con hipertrofia ligera, y su presencia en los que tienen hipertrofia severa se asocia con un aumento de riesgo. Es interesante resaltar que entre 22 pacientes menores de 30 años que sufrieron eventos en el seguimiento (tabla 14) sólo 7 tenían un grosor parietal mayor o igual a 30 mm. Sólo 3 de los 7 presentaron TVNS en el Holter de 48 horas. Por otra parte, de los 10 pacientes menores de 30 años con TVNS y eventos sólo 3 tenían un grosor igual o superior a 30 mm. Los otros 7 tenían un grosor máximo inferior a 23 mm, similar al grosor medio de la población total.

7.3. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE GRADIENTE DINÁMICO (OBSTRUCCIÓN SUBAÓRTICA), TVNS Y EVENTOS:

Aunque se asume que la presencia de obstrucción subaórtica es un factor importante en la fisiopatología, en la evolución y en la aparición de complicaciones en el subgrupo de pacientes que presentan una obstrucción significativa, la literatura sugiere que el pronóstico en la MCH no depende de la severidad de la obstrucción (1,44,55,155-157); aunque algunos estudios han sugerido una relación entre la presencia de obstrucción severa y un peor pronóstico (44,146,156). Sin embargo, en esta cohorte, la presencia de obstrucción subaórtica severa aparece como el factor de riesgo de muerte súbita más potente de los analizados (figura 53). De hecho, en los modelos de regresión de Cox aplicados a la población total, es el único factor junto con la presencia de hipertrofia severa que se asocia de forma independiente con un mayor riesgo, con una elevada significación estadística (tablas 10 a 12 y figuras 70 a 72). Es importante resaltar que cuando utilizamos puntos de corte para el gradiente progresivamente menores, las diferencias van desapareciendo. Cuando se consideran pacientes con gradiente superior o inferior a 60 mmHg, la diferencia de eventos no es significativa. Si comparamos de forma global a los pacientes con obstrucción (gradiente mayor de 30 mmHg) con los que no la tienen, no hay diferencia significativa en la incidencia de eventos. Esto explica que la mayor parte de los trabajos anteriores con menor número de pacientes, o que consideran el gradiente como una variable dicotómica, concluyan que la presencia de gradiente subaórtico no tiene significado pronóstico. Pero hay muy pocos pacientes con gradiente mayor de 90 mmHg. El gradiente subaórtico, como la severidad de la hipertrofia, tiene significado pronóstico en un pequeño subgrupo de pacientes en los que es muy elevado. En estos casos, probablemente la obstrucción severa determina una elevación importante de presiones intracardíacas, un mayor estímulo para el desarrollo de más hipertrofia, mayor isquemia subendocárdica, mayor severidad de la insuficiencia mitral, un aumento de los fenómenos de vasodilatación periférica paradójica por un mayor estímulo de los reflejos autonómicos, y una limitación de la capacidad de aumentar el gasto cardíaco durante el esfuerzo. Todo ello puede condicionar la aparición de muerte súbita y una peor evolución. La severidad de la obstrucción subaórtica guarda (en líneas generales) una

relación directa con la severidad de la hipertrofia (en los casos en que esta tiene una distribución más o menos típica, no así en pacientes con MCH apical, por ejemplo). Sin embargo, en el análisis multivariante, tanto la presencia de hipertrofia severa, como de obstrucción severa aparecen como factores independientemente asociados con un mal pronóstico. Es importante recordar que de los 532 pacientes incluidos en el estudio, sólo 20 tenían un gradiente igual o superior a 90 mmHg. Hay muchos pacientes con eventos que no tenían gradientes significativos.

Al igual que en el caso de la hipertrofia severa, los pacientes con gradiente severo tienen un mayor porcentaje de eventos si además tienen episodios de TVNS. De nuevo, el gradiente severo puede identificar a un pequeño subgrupo de alto riesgo, pero no a la mayoría de los pacientes que van a sufrir eventos.

El análisis de la relación entre gradiente subaórtico, TVNS y eventos se ve limitado por la falta de datos sobre el gradiente en 114 pacientes. Probablemente en la mayor parte de estos casos el dato de gradiente fue omitido por no haber obstrucción significativa, pero un análisis correcto del problema exigiría la revisión de los estudios ecocardiográficos, lo que supera el objetivo del presente estudio.

A lo largo del seguimiento, los pacientes han ido recibiendo los tratamientos que se consideraron más adecuados para la enfermedad. En general, los pacientes con obstrucción subaórtica severa sintomáticos fueron tratados con betabloqueantes asociados o no a disopiramida. En los casos en los que los síntomas no respondieron adecuadamente a este tratamiento, se plantearon otras alternativas como la implantación de marcapasos DDD o la cirugía (miotomía-miectomía) que se realizó en un pequeño número de casos. No es posible evaluar el impacto de estas intervenciones en la evolución de nuestros pacientes. De todos modos, la elevada incidencia de eventos en los pacientes que presentaban obstrucción severa al inicio del seguimiento contrasta con la evolución relativamente favorable de algunas series quirúrgicas publicadas (162-166) y de las todavía cortas experiencias con la nueva técnica de tratamiento mediante ablación septal con alcohol (167-169). Por ello, parece razonable pensar que en los pacientes con obstrucción subaórtica severa el empleo de estos tratamientos puede mejorar sensiblemente el pronóstico.

7.4. RELACIÓN ENTRE TRATAMIENTO CON AMIODARONA, PRESENCIA DE TVNS Y EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO:

El papel de la amiodarona como factor de confusión en la relación entre factores de riesgo y eventos es probablemente muy importante, y difícil de valorar por ser éste un estudio de seguimiento cuyo objetivo primario no es evaluar la eficacia de este fármaco. La amiodarona es un potente antiarrítmico útil en la prevención y tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. En los pacientes con MCH la amiodarona disminuye el número de extrasístoles ventriculares y reduce la frecuencia de episodios de TVNS (147,151,170). La utilidad de la amiodarona en la prevención de la muerte súbita en pacientes con MCH y TVNS en el Holter fue puesta de manifiesto en un estudio de McKenna y cols. publicado en 1985 (147). Desde entonces, no existen más estudios que confirmen la utilidad de este fármaco en la prevención de la muerte súbita en la MCH con o sin TVNS. Cecchi y cols. sugieren que el tratamiento con amiodarona no tiene efectos negativos sobre la supervivencia y podría haber sido eficaz para prevenir la muerte súbita en pacientes con episodios frecuentes y repetidos de TVNS (145). Varios autores han señalado, por otra parte, que la protección obtenida con la amiodarona no es completa (152). Spirito y cols. y Cecchi y cols. postulan que en presencia de episodios aislados de TVNS en pacientes asintomáticos el riesgo de muerte súbita es muy bajo y probablemente no esté indicado el tratamiento profiláctico con amiodarona (1,45,145).

En el grupo del St. George's Hospital, la práctica habitual ha sido la de utilizar amiodarona en los pacientes con dos o más factores de riesgo de muerte súbita (29). En los primeros años de seguimiento de esta cohorte, los factores considerados eran la presencia de TVNS, de síncope recurrente o de antecedentes familiares de muerte súbita. Más recientemente, se incluyó como factor adicional la presencia de una respuesta anormal de tensión arterial en la prueba de esfuerzo. Como norma general, los pacientes sin contraindicaciones que tenían dos o más de estos factores recibieron amiodarona en dosis bajas. También se utilizó amiodarona para prevenir recaídas en fibrilación auricular y en pacientes con episodios frecuentes o repetidos de arritmias supraventriculares o ventriculares.

Los factores de riesgo considerados en esta cohorte coinciden con los identificados por otros grupos, por tanto, se puede afirmar que la cohorte de pacientes que recibió amiodarona era de alto riesgo con respecto a los pacientes que no la recibieron. Sin embargo, en todos los análisis realizados la supervivencia tiende a ser superior en el grupo de pacientes que recibió amiodarona. Esto constituye un dato muy sugestivo de un efecto beneficioso de la amiodarona. Si la amiodarona no fuese eficaz, o fuese perjudicial, la mortalidad debería ser superior en el grupo que inicialmente era de mayor riesgo. Cuando analizamos los eventos en el grupo de pacientes menores de 30 años, sólo 3 de los 22 pacientes con eventos (14%) habían recibido amiodarona durante más de un 50% del seguimiento (tabla 14), mientras que la proporción de pacientes tratados durante más de un 50% del seguimiento fue del 15% entre los pacientes sin TVNS y de un 27% entre los pacientes con TVNS (17% en el total de la población). Si efectivamente la amiodarona tiene un efecto protector frente a la muerte súbita, como los datos parecen indicar, el tratamiento con amiodarona probablemente confunde la relación entre TVNS y muerte súbita. Los pacientes con TVNS tuvieron más posibilidades de ser tratados y es posible que esto nos lleve a infravalorar la relevancia pronóstica de la presencia de TVNS en esta cohorte.

La amiodarona también puede ser un factor de confusión en la relación entre edad, TVNS y eventos. Los pacientes que recibieron amiodarona eran mayores que los que no la recibieron. Esto se podría explicar por la mayor prevalencia de TVNS y de episodios de fibrilación auricular en los pacientes de mayor edad. Pero también podría ser que hubiera una tendencia a tratar menos, con un fármaco con frecuentes efectos secundarios, a los pacientes más jóvenes.

El papel de la amiodarona en la prevención de la muerte súbita arrítmica en pacientes con MCH podría ser aclarado mediante la realización de estudios aleatorizados en pacientes de alto riesgo portadores de DCI.

7.5. RELACIÓN ENTRE EXISTENCIA DE OTROS FACTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA Y PRESENCIA DE TVNS:

No hemos encontrado asociación entre la presencia de TVNS y la presencia de antecedentes familiares de muerte súbita, antecedentes de síncope recurrente o respuesta

anormal de tensión arterial en la prueba de esfuerzo. Por ello no se han considerado potenciales factores de confusión o interacción en la relación entre presencia de TVNS y riesgo de eventos en esta cohorte.

Teóricamente podría haber una asociación entre la presencia de TVNS y la aparición de síncope. Las arritmias ventriculares son una de las posibles causas de síncope en estos pacientes. Pero el síncope puede tener múltiples orígenes y desencadenantes entre los que se incluyen las anomalías de la respuesta vascular periférica, las arritmias supraventriculares o los trastornos de la conducción, entre otras (1,39,113,158,171,172). Es posible que en algunos pacientes exista una relación estrecha entre presencia de TVNS en el Holter, arritmias ventriculares sostenidas y episodios sincopales, como se ha sugerido en algún estudio; pero esta relación quedaría diluida por la existencia de otras múltiples causas posibles de síncope en estos pacientes.

7.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE TVNS Y DESARROLLO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO EN LA POBLACIÓN GLOBAL:

Al introducir en un modelo de regresión de Cox las variables: presencia de TVNS, edad menor de 30 años, gradiente mayor de 90 mmHg, grosor mayor de 30 mm y tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento, la variable TVNS no aparece como un predictor independiente de la aparición de eventos (tablas 10 a 12, figuras 70 a 72). Esto no es extraño si se tiene en cuenta que la presencia de TVNS tampoco es un predictor significativo de muerte súbita o muerte cardiovascular en el análisis univariado en esta población. Es destacable que en este modelo, la Odds Ratio de muerte súbita o descarga de DCI para los pacientes con gradiente superior a 90 mmHg es de 6.3 (intervalo de confianza del 95%: 2.3 a 17.5) y la de un grosor superior a 30 mm es de 3.41 (1.4 a 8.6) (tablas 10 a 12, figuras 70 a 72). La importancia de un gradiente severo como factor independiente de riesgo de muerte súbita no ha sido claramente establecida hasta la fecha.

7.7. TVNS COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON MCH MENORES DE 30 AÑOS:

No existen datos previos sobre la relación entre presencia de TVNS y el desarrollo de muerte súbita en adultos con MCH menores de 30 años. Este estudio, que incluye una muestra de 174 pacientes con MCH mayores de 14 y menores de 30 años, demuestra por primera vez que la presencia de TVNS es un factor de riesgo de muerte súbita, muerte cardiovascular y mortalidad total importante en esta población.

Cuando analizamos la relación entre otros factores de riesgo y el desarrollo de eventos en esta cohorte de menores de 30 años, llama la atención la ausencia de relación entre presencia de síncope previo, antecedentes familiares de muerte súbita o respuesta anormal de tensión arterial y el desarrollo de muerte súbita. Esta ausencia de asociación de factores que han sido señalados como importantes en múltiples estudios se podría explicar por el hecho de que los pacientes que presentaban estos factores recibieron tratamiento profiláctico con amiodarona. Aunque la asociación entre cada uno de estos factores y el riesgo de muerte súbita probablemente existe, su valor predictivo positivo es bajo (29,30). Si además se previenen de forma eficaz los eventos, la asociación desaparece. En un estudio previo realizado en pacientes de esta misma cohorte que no recibieron tratamiento con amiodarona durante más del 50% del seguimiento, la presencia de una respuesta anormal de la tensión arterial en menores de 40 años se asociaba con un mayor riesgo de muerte súbita, al igual que la presencia de la combinación de síncope e historia familiar de muerte súbita (29).

A pesar de la utilización de la amiodarona en los pacientes que se consideraron de alto riesgo, la asociación de la presencia de TVNS con el desarrollo de eventos en menores de 30 años es muy intensa, especialmente para mortalidad cardiovascular y mortalidad total. El escaso número de eventos limita las posibilidades de realizar un análisis multivariado en este subgrupo de pacientes. El análisis de la tabla 14, que presenta las características clínicas y factores de riesgo de los menores de 30 años que presentaron eventos, proporciona información interesante en este sentido. Siete de los 22 pacientes con eventos tenían un solo factor de riesgo, que en 4 era la presencia de algún episodio de TVNS, en 2 era una respuesta anormal de la TA en la prueba de

esfuerzo y en 1 era una historia familiar de muerte súbita. Nueve pacientes tenían dos factores de riesgo: 4 TVNS, 2 síncope, 5 grosor mayor de 30 mm, 6 una respuesta anormal de tensión arterial, 1 historia familiar de muerte súbita. En los pacientes con un solo factor de riesgo la tendencia habitual es no dar tratamiento para prevenir la muerte súbita, pero parece que la presencia de TVNS, que es rara en pacientes jóvenes, es un marcador de riesgo importante a esta edad. En pacientes con 2 factores de riesgo la tendencia era la administración de amiodarona, pero la mayor parte de los que fallecieron no la recibían. Casi todos estos pacientes habían presentado pocos episodios de TVNS en los registros Holter de 48 horas (1 ó 2 la mayoría), con pocos latidos. Es posible que estos episodios aislados y breves no se hayan considerado muy significativos. En especial en los pacientes jóvenes, donde la perspectiva de tener que administrar un fármaco potencialmente tóxico durante periodos prolongados no es muy atractiva, esto puede haber influido negativamente en la prescripción de amiodarona.

Número de factores de riesgo y eventos en pacientes con MCH menores de 30 años:

En un estudio reciente realizado en una cohorte de pacientes adultos de todas las edades no tratados con amiodarona durante la mayor parte de su seguimiento, se demostró la utilidad de tomar en consideración el número de factores de riesgo de muerte súbita de los pacientes (29). Los factores de riesgo considerados eran la presencia de respuesta anormal de tensión arterial (sólo en menores de 40 años), la combinación de antecedentes familiares de muerte súbita y síncope, la presencia de episodios de TVNS en el Holter y la existencia de un grosor parietal superior a 30 mm. La supervivencia estimada a los 6 años en pacientes con un factor era de un 93% (IC 95%: 87 a 99), con dos de un 82% (67 a 96), con tres de un 36% (0 a 75). Los autores concluyen que los pacientes con 2 ó más de estos factores de riesgo deberían recibir tratamiento para prevenir la muerte súbita (29).

Ningún trabajo ha analizado la relación entre número de factores de riesgo y pronóstico en una población de adultos jóvenes. La mayor parte de los estudios sobre pronóstico de la MCH realizados hasta la fecha incluyen a pacientes de todas las edades y utilizan como inicio del seguimiento el momento del diagnóstico de la enfermedad o

el de la realización de las pruebas de estratificación de riesgo. Cuando se analizan poblaciones que incluyen pacientes de muy diversas edades, con seguimientos realizados en momentos diferentes de su vida, los resultados pueden ser difíciles de interpretar e incluso contradictorios. Nuestro trabajo se ve afectado en parte por estas mismas limitaciones. Pero cuando se analizan sólo los pacientes de entre 14 y 30 años, se limitan en gran parte los potenciales sesgos de selección y seguimiento. A estas edades, la muerte no relacionada con la enfermedad es muy infrecuente y la relevancia de los eventos es evidente.

En nuestro estudio, el riesgo de muerte súbita y mortalidad total en los pacientes de 14 a 30 años presenta una estrecha relación con el número de factores de riesgo identificados (figuras 73 a 76). Incluimos como factores de riesgo los enumerados en la tabla 13. Los porcentajes de muerte súbita y mortalidad total en menores de 30 años con dos o más factores de riesgo fueron superiores al 13 y al 15% respectivamente con un seguimiento medio de 4 años. Los porcentajes en pacientes con 3 ó más factores de riesgo fueron superiores al 20% para muerte súbita y al 35% para mortalidad total. Parece claro que los pacientes jóvenes con 2 ó más factores de riesgo deberían recibir algún tratamiento para prevenir los eventos. ¿Qué ocurre con los pacientes que tienen un solo factor de riesgo? Los resultados de este estudio sugieren que cuando ese factor es la presencia de TVNS, un grosor parietal mayor de 30 mm, o la presencia de gradiente subaórtico mayor de 90 mmHg, el riesgo también es lo suficientemente elevado como para considerar la necesidad de alguna forma de prevención primaria.

7.8. RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE TVNS Y EL DESARROLLO DE EVENTOS:

7.8.1. NÚMERO DE EPISODIOS DE TVNS:

Este es el primer trabajo que estudia la relación entre las características de los episodios de TVNS y el pronóstico. Como ya hemos comentado previamente, se ha sugerido que la TVNS sólo tendría valor pronóstico en el caso de existir episodios frecuentes o prolongados (45,145). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido contrastada hasta la fecha. En nuestro conocimiento no existe ningún trabajo en el que se haya

estudiado la relación entre número de episodios, número de látidos de los episodios o frecuencia cardíaca durante la TVNS y el pronóstico.

El primer dato relevante que comprobamos, es que los pacientes con MCH y TVNS presentan casi siempre pocos episodios. La figura 77 nos muestra que en un 76% de los pacientes con TVNS sólo se registraron una o dos rachas en 48 horas. La baja frecuencia de episodios de TVNS ya había sido comentada por Spirito y cols., en un grupo de 32 pacientes con MCH y TVNS (45). La presencia de episodios múltiples de TVNS es por tanto excepcional en los pacientes con MCH. La posibilidad de detectar alguna racha de TVNS en el Holter depende de la duración del registro (149). A la hora de aplicar las conclusiones de este estudio y realizar comparaciones, es importante tener en cuenta este dato. En este trabajo la media de la duración del registro Holter ha sido de 41 ± 11 horas. Un 50% de los pacientes que presentaron una sola racha de TVNS en 48 horas no habrían tenido ningún episodio si el registro hubiera sido de 24 horas. Se considera que una duración de 48 horas representa un compromiso aceptable entre la sensibilidad de la prueba y su factibilidad (149).

Nuestros datos sugieren que en contra de la opinión general, el número de episodios de TVNS no es un factor clave en su significado pronóstico. En los pacientes jóvenes, en los que la TVNS constituye un factor de riesgo importante, la mayor parte de los pacientes con eventos tuvieron sólo uno o dos episodios de TVNS en 48 horas. Ante este dato, se plantea la posibilidad de que en los pacientes jóvenes, la duración del registro quizás debería ser más prolongada para obtener mayor sensibilidad en el diagnóstico de la presencia de TVNS. También sería posible que en esta cohorte, hubiera habido una mayor tendencia a tratar con amiodarona a los pacientes con mayor número de episodios. Si la amiodarona es eficaz en la prevención de la muerte súbita esto habría diluido el valor pronóstico del número de episodios. En todo caso, el número de pacientes con episodios múltiples en el registro Holter realizado sin medicación es muy pequeño.

7.8.2. NÚMERO MÁXIMO DE LATIDOS DE LA TVNS:

Se ha sugerido que la TVNS sólo tendría relevancia pronóstica en pacientes con episodios frecuentes o prolongados (45,145). Spirito y cols. registraban rachas de menos

de 5 latidos en la mayor parte de sus pacientes y suponían que estas rachas son de bajo riesgo al haber una baja incidencia de muerte súbita en su población (45). Datos de otros estudios sugieren que episodios prolongados de TV sintomática pueden ser relevantes desde un punto de vista pronóstico(1,2,5,65,120). Cuando se producen episodios multiples o prolongados de TV es importante descartar la presencia de enfermedad coronaria asociada o de aneurismas apicales en el ventrículo izquierdo (65,120). La inexistencia de episodios de TV sostenidas o sintomáticas en este estudio (durante los registros Holter) hacen que no podamos valorar su significado pronóstico. En nuestro trabajo comprobamos que la mayor parte de los pacientes con TVNS presentan episodios de corta duración y no hallamos ninguna asociación entre el número máximo de latidos de la TVNS y el pronóstico. Hallamos una correlación significativa entre una mayor duración de los episodios y la presencia de disfunción sistólica. Los pacientes con evolución hacia disfunción sistólica y dilatación ventricular pueden presentar episodios prolongados de TV.

7.8.3. FRECUENCIA CARDÍACA MÁXIMA DURANTE LA TVNS:

Hasta la fecha, no se había estudiado la relación entre la frecuencia cardíaca durante los episodios de TVNS y el riesgo de muerte súbita o mortalidad total. Nuestros datos sugieren que la presencia de rachas con frecuencia cardíaca más elevada, superior a 160 ó 180 latidos por minuto, se asocia con un mayor riesgo de muerte. La mayor parte de los pacientes presentan episodios de TVNS con frecuencias cardíacas máximas inferiores a 180 latidos por minuto, y lo más frecuente son las rachas con frecuencias entre 120 y 160 por minuto.

Los episodios de TVNS con frecuencias cardíacas muy elevadas podrían facilitar el desarrollo de TV polimórficas y la caída en fibrilación ventricular. Las TVNS con frecuencias rápidas pueden identificar también a pacientes con un mayor tono simpático o con respuestas adrenérgicas más marcadas que las de otros pacientes.

8. CONCLUSIONES

- 1- La presencia de episodios de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter de 48 horas se asocia con un aumento significativo, independiente de otras variables y clínicamente relevante, del riesgo de muerte súbita, de muerte de causa cardiovascular y en la mortalidad por cualquier causa en pacientes jóvenes (edad menor o igual a 30 años) con miocardiopatía hipertrófica.
- 2- La presencia de taquicardia ventricular no sostenida no se relaciona con un aumento significativo de riesgo en pacientes mayores de 40 años con miocardiopatía hipertrófica.
- 3- La incidencia de taquicardia ventricular no sostenida aumenta con la edad de los pacientes. La TVNS es más frecuente en pacientes con mayor grosor parietal máximo, en pacientes con aurículas más grandes y en pacientes con fibrilación auricular.
- 4- La presencia de un grosor parietal máximo superior a 30 mm y de un gradiente dinámico superior a 90 mmHg son predictores independientes de riesgo de muerte súbita y de mortalidad total en pacientes con miocardiopatía hipertrófica
- 5- Los episodios de taquicardia ventricular no sostenida en los pacientes con MCH son en general poco frecuentes (0 a 5 episodios en 48 horas) y de corta duración (3 a 6 latidos).
- 6- El aumento de riesgo relacionado con la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en pacientes jóvenes es independiente de la frecuencia y duración de los episodios de taquicardia ventricular no sostenida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
2. McKenna WJ, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy. En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 745-768.
3. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1336-1347.
4. Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* 2001; 104:2113-2116.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-1320.
6. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995;91:532-540.
7. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-1114.
8. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel beta-cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280-285.
9. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:315-321.
10. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. The role of cardiac troponin T and α -tropomyosin mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1064.
11. Niimura 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.
12. 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.
13. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, Gregersen N, Hansen PS, Baandrup U, Borglum AD. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39-R43.

14. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-1220.
15. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink AP, Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-555.
16. Chien KR. Genomic circuits and the integrative biology of cardiomyopathies. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl L): L3-L9.
17. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-18.
18. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789, 844-852.
19. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
20. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, et al. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:433-443.
21. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, et al. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:275-279.
22. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 85 (5): 476-482.
23. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:882-894
24. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-557.
25. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
26. Cannon RO III, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985;71:234-243.
27. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, et al. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985;72:310-316.
28. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-813.
29. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-2218.

30. McKenna WJ, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:123-130.
31. McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Management strategies in hypertrophic cardiomyopathy: influence of age and morphology. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl L): L10-L14.
32. Monserrat L, Penas-Lado M. Estratificación de riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. *Monocardio* 2000; 2: 153-161.
33. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A, England E, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
34. 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.
35. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Childh* 1984; 59: 971-975.
36. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-1394.
37. McKenna WJ, Camm J. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-1492.
38. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio A, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Elliott PM, Gimeno JR, Mahon NG et al. Relation between the severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 420-424.
44. Spirito P, Bellone P, Harris KM et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-1785.

45. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Saluzzi P, Bellone P, Ortolani P et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 90: 2743-2747.
46. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni-Berisso M, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-755.
47. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987; 59: 183-184.
48. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation* 1995; 92: 785-789.
49. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 577-580.
50. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-1129.
51. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-1344.
52. Robinson KC, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-1285.
53. Spirito P, Lakatos E, Maron BJ. Degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1217-1222.
54. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-2524.
55. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-1536.
56. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301-307.
57. Penas-Lado M. Tesis doctoral. 2001.
58. Shapiro LM, Zezulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis: five years experience of a district general hospital. *Br Heart J* 1983;50:530-533.
59. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:2488-2495.

60. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:939-943.
61. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:880-885.
62. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
63. Suarez-Mier MP, Aguilera B. Causas de muerte súbita asociada al deporte en España. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:347-358.
64. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1283-1288.
65. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-1601.
66. Report of the World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
67. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-290.
68. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997; 96: 214-219.
69. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. *Circulation* 1998;98:1460-1471.
70. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991;325:1753-1760.
71. 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.
72. Pelliccia A, Maron BJ, Sparato A, et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Eng J Med* 1991;324:295-301.
73. 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.

74. Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-1831.
75. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357-362.
76. Karibe A, Tobacman LS, Strand J, Butters C, Back N, Bachinski L et al. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel α -tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 65-71.
77. Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: from molecular and genetic mechanisms to clinical management. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl L): L43-L50.
78. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:58-60.
79. Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 368-376.
80. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bonne G et al. Genotype-phenotype correlations in familial hypertrophic cardiomyopathy: A comparison between mutations in the cardiac protein-C and the beta-myosin heavy chain genes. *Eur Heart J* 1998; 19: 139-145.
81. Abchee A, Marian AJ. Prognostic significance of beta-myosin heavy chain mutations is reflective of their hypertrophic expressivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med*. 1997; 45: 191-196.
82. 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.
83. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation* 2001;104:1380-1384.
84. McKenna WJ, Coccolo F, Elliott PM. Genes and disease expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 352: 1162-1163.
85. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 635-640.
86. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27:2053-2058.
87. Kokado H, Shimizu M, Yoshio H, et al. *Circulation* 2000;102:663-669.
88. Yamauchi-Takahara K, Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, et al. *Heart* 1996 76:63-65.

89. Ciro E, Nichols PF III, Maron BJ. Heterogeneous morphologic expresión of genetically transmitted hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:1227-1233.
90. Blair EM, Ostaman-Smith I, Watkins HC. Double mutations in CIS can confound genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102: II-178.
91. Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O et al. Homocytotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(8): 1575-83.
92. Ho CY, Lever HM, DeSanctis R, Farver CF, Seidman JC, Seidman CE. Homozygous mutation in cardiac troponin T. Implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102:1950-1955.
93. 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.
94. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;48:418-428.
95. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-1708.
96. Maron BJ, Gross BW, Stark SI. Images in cardiovascular medicine: extreme left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;92:2748.
97. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progresión of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-614.
98. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1013-1017.
99. Niimura H, Patton KK, Maron BJ, et al. Sarcomere protein mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002;105:446-451.
100. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and age in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:820-823.
101. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, et al. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-440.
102. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, et al. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-1660.
103. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:1188-1197.
104. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, et al. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:41-52.
105. Factor SM, Butany J, Sole MJ, et al. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1343-1351.

106. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative análisis of narrowing of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-1139.
107. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy- A risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998; 339: 1201-1209.
108. Slade AKB, Saumarez RC, McKenna WJ. The arrhythmogenic substrate-diagnostic and therapeutic implications: hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl E): 84-90.
109. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischaemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.
110. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-251.
111. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 686-696.
112. Saumarez RC, Camm AJ, Panagos A, Gill JS, Stewart JT, de Belder MA et al. Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased electrogram fractionation. *Circulation* 1992; 86: 6467-6474.
113. 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.
114. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphologic determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1570-1579.
115. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, et al. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: a previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-293.
116. Schwammenthal E, Block M, Schartzkopff B, et al. Prediction of the site and severity of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by color flow mapping and continuous wave Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:964-972.
117. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;48:258-262.
118. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, et al. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-825.
119. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and pressure gradient. *Circulation* 1993;22:816-825.

120. Alfonso F, Frenneaux M, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178-181.
121. Hanrath P, Mathey DG, Siebert T, Biefield W. Left ventricular relaxation and filling patterns in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1980;45:15-23.
122. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-742.
123. Nyhoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, et al. Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:536-540.
124. Briguori C, Betocchi S, Romano M, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-315.
125. Frenneaux MP, Porter A, Caforio ALP, et al. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1521-1526.
126. Chikamori T, Counihan PJ, Doi YL, et al. Mechanisms of exercise limitations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:507-512.
127. Lele SS, Thomson HL, Seo H, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:2886-2894.
128. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio A, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995-2002.
129. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective diagnostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-2991.
130. Olivotto I, Maron BJ, Monterege A, et al. Prognostic evaluation of systemic blood pressure response during exercise in a community-based population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-2051.
131. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;17:1056-1064.
132. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, et al. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation* 1982;65:778-789.
133. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979;43:1086-1102.
134. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and non-hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am coll Cardiol* 1991;17:879-886.
135. Hanrath P, Mathey D, Montz R, et al. Myocardial thallium-201 imaging in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1981;2:177-185.

136. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *J Hum Pathol* 2000;31:988-998.
137. Takata J, Counihan PJ, Gane JN, et al. Regional thallium-201 washout and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993;72:211-217.
138. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al. Dypiramidole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:4268-4272.
139. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
140. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, et al. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:317-324.
141. Stafford W, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:701-704.
142. Lopez-Gil M, Arribas F, Cosio FG. Ventricular fibrillation induced by rapid atrial rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2000;2:327-332.
143. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255-1256.
144. Savage DD, Seiden SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hours electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:866-876.
145. Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, et al. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998;79:331-336.
146. Maki S, Ikeda H, Muro A, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:774-778.
147. 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.
148. McKenna WJ, Sadoul N, Slade AK, Saumarez R. The prognostic significance of non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;99:3115-3117.
149. Mulrow JP, Healy M, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986;58:615-618.

150. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: Exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. *Am J Cardiol* 1980;45:1-5.
151. McKenna WJ, Harris L, Perez G, Krikler DM, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy II: Comparison of amiodarone and verapamil treatment. *Br Heart J* 1981;46:173-178.
152. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-373.
153. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Kick M II. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter defibrillators in pediatric patients. *Circulation* 1993;87:800-807.
154. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80:1259-1268.
155. Romeo F, Pellicia F, Cristofani R, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? *Eur Heart J* 1990;11:233-240.
156. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-655.
157. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-864.
158. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-740.
159. Janse MJ, De Bakker JMT. Arrhythmia substrate and management in hypertrophic cardiomyopathy: from molecules to implantable cardioverter-defibrillators. *Eur Heart J Supplements* 2001;3 (Suppl L):L15-L20.
160. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;2270-2248.
161. Spirito P, Watson RM, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:1137-1142.
162. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-594.
163. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, et al. Longterm clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92(9 suppl):II-122-II-127.

164. Cohn LH, Trehan H, Collin JJ Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy-myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:657-660.
165. ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-1785.
166. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1589-1599.
167. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:425-426.
168. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggeweiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326-331.
169. Lakkis N, Nagueh S, Dunn K, Killip D, Spencer WH III. Non-surgical septal reduction for symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: one year follow up. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:852-855.
170. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:802-810.
171. McKenna WJ, Harris L, Deanfield J. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;47:177-179.
172. Nienaber CA, Miller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990;13:948-955.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700757496