



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

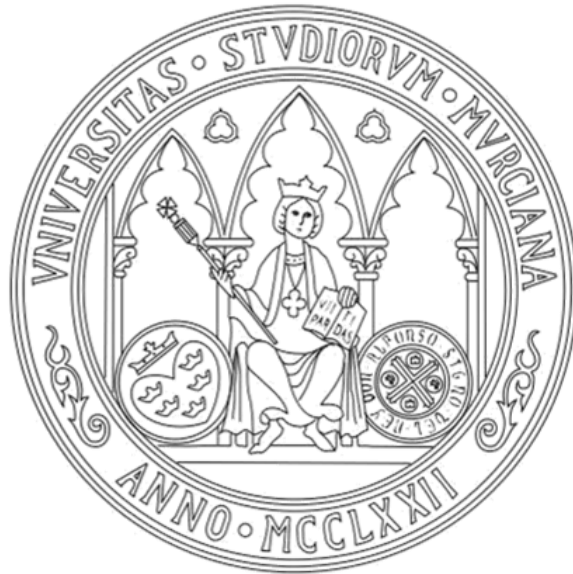
## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Características Electrocardiográficas de los Pacientes  
Diagnosticados de Miocardiopatía Hipertrófica en la  
Unidad de Cardiopatías Familiares**

**D<sup>a</sup>. María Eladia Salar Alcaraz**

**2017**





**CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LOS  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIOCARDIOPATÍA  
HIPERTRÓFICA EN LA UNIDAD DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES**

**Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por

**D<sup>a</sup>. María Eladia Salar Alcaraz**

Dirigida por

**Prof. Arcadio García Alberola  
Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA  
Escuela Internacional de Doctorado**

Murcia, 2017



*A mi familia*



## AGRADECIMIENTOS

---





*A mi director de Tesis, el Prof. Arcadio García Alberola, por su valiosa ayuda, por sus siempre acertados consejos y por todo el tiempo que me ha dedicado. Por la oportunidad que me brindó al permitirme formar parte de su unidad durante dos años y medio.*

*A mi co-director de Tesis, el Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes, por su dedicación y su enorme capacidad de trabajo, por sus mails recibidos de madrugada y por todo el apoyo que me ha ofrecido a lo largo de estos meses.*

*A Juan Martínez, amigo y excompañero, por tu impagable ayuda en la lectura de los electrocardiogramas y por todo lo que me enseñaste y me sigues enseñando. Gracias, y maldito seas.*

*A todo el equipo de la Unidad de Cardiopatías Familiares, por su trabajo ejemplar y su dedicación plena, en especial a David López por ayudarme en la ardua tarea de “rescatar” los ECGs y a Inma Pérez por echarme una mano con la parte genética.*

*A todos los que me habéis ayudado/apoyado a lo largo de la recogida de datos y la elaboración del manuscrito. En especial a Pablo por ser mi “salvación” en incontables ocasiones.*

*A mis amigos que me habéis sufrido y animado durante estos últimos meses. Gracias por organizar los eventos con el calendario en la mano.*

*A mis padres, por vuestra dedicación y sacrificio, por vuestro apoyo y ayuda. Porque sin vosotros no habría llegado a ser quien soy.*

*A mi hermano, por sacarme siempre una sonrisa, por tu apoyo y tu cariño incondicional.*

*A ti, Samuel, por ser uno de los pilares más importantes de mi vida. Por tu infinita paciencia conmigo, por tu apoyo incondicional y por creer siempre en mi, incluso cuando ni yo no lo hacía. Sin tu ayuda esta Tesis no habría visto la luz. Gracias por compartir tu vida conmigo.*



## ABREVIATURAS

---



ACV: Accidente Cerebrovascular.

AI: Aurícula Izquierda.

ATP: Adenosín Trifosfato.

AV: Aurículo-Ventricular.

BRD: Bloqueo de Rama Derecha.

BRI: Bloqueo de Rama Izquierda.

Ca: Calcio.

DAI: Desfibrilador Automático Implantable.

EAT: Estimulación Antitaquicardia.

ECG: Electrocardiograma.

ESV: Extrasístoles Supraventricular.

EV: Extrasístole Ventricular.

FA: Fibrilación Auricular.

FE: Fracción de Eyección.

fQRS: Fragmentación del QRS.

FV: Fibrilación Ventricular.

HBA: Hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His.

HBP: Hemibloqueo del fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His

HTA: Hipertensión Arterial.

HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda.

IC: Intervalo de Confianza.

ICC: Insuficiencia Cardíaca.

IM: Insuficiencia Mitral.

K: Potasio.

lpm: Latidos por Minuto.

MAS: Movimiento Anterior Sistólico.

MCD: Miocardiopatía Dilatada.

MCH: Miocardiopatía Hipertrófica.

mmHg: Milímetros de Mercurio.

MP: Marcapasos.

ms: Milisegundos.

## Abreviaturas

---

MS: Muerte Súbita.

mV: Milivoltios.

Na: Sodio.

NYHA: New York Heart Association.

PA: Presión Arterial.

QTc: QT corregido.

RAPA: Respuesta Anormal de la Presión Arterial.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RTG: Realce Tardío de Gadolinio.

SIV: Septum Interventricular.

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

TC: Tomografía Computerizada.

TICV: Trastorno Inespecífico de la Conducción Intraventricular.

TPSV: Taquicardia Paroxística Supraventricular.

TRC: Terapia de Resincronización Cardíaca.

TSVI: Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo.

TV: Taquicardia Ventricular.

TVMS: Taquicardia Ventricular Monomorfa Sostenida.

TVNS: Taquicardia Ventricular No Sostenida.

VD: Ventrículo Derecho.

VI: Ventrículo Izquierdo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

ÍNDICE

---





---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. Introducción histórica	3
2. Epidemiología	5
3. Genética	7
3.1. Tipo de mutaciones	10
3.2. Relación genotipo-fenotipo	11
3.3. Recomendaciones para el estudio genético y cribado familiar	13
4. Anatomía patológica	14
4.1. Anatomía macroscópica	14
4.2. Histología	14
5. Fisiopatología	16
5.1. Obstrucción ventricular	16
5.2. Disfunción diastólica	17
5.3. Isquemia miocárdica	18
5.4. Arritmias	19
6. Manifestaciones clínicas	20
6.1. Síntomas	20
6.2. Exploración física	22
7. Diagnóstico	23
8. Historia natural	24
9. Muerte súbita	26
9.1. Factores de riesgo	27
9.2. Estratificación del riesgo	31
10. Tratamiento	33
10.1. Tratamiento farmacológico	33
10.2. Tratamiento invasivo de la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo	35
10.3. Desfibrilador automático implantable	38
10.4. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada en ausencia de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo	40
11. El electrocardiograma en la miocardiopatía hipertrófica	41
11.1. Herramienta diagnóstica	41
11.2. Herramienta pronóstica	48
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>53</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>57</b>

---

<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
1. Diseño	63
2. Población de estudio	63
2.1. Criterios de inclusión	63
2.2. Criterios de exclusión	63
2.3. Tamaño muestral	64
3. Fuentes de información y técnica de recogida de datos	64
3.1. Fuentes de datos	64
3.2. Instrumentos para la recogida de datos	64
4. Análisis del electrocardiograma	65
5. Estudio genético	65
6. Variables del estudio	66
6.1. Variables clínicas y sociodemográficas	66
6.2. Variables ecocardiográficas	67
6.3. Variables electrocardiográficas	68
6.4. Patrones electrocardiográficos	72
6.5. Variables genéticas	73
6.6. Variables en el seguimiento	73
7. Análisis de los datos	75
8. Aspectos éticos	76
<b>RESULTADOS</b>	<b>77</b>
1. Análisis descriptivo de la población	79
1.1. Genotipo de la población	79
1.2. Variables electrocardiográficas	82
1.3. Variables clínicas	86
1.4. Variables ecocardiográficas	90
2. Análisis de la comparación de las variables electrocardiográficas entre:	91
2.1. Sexos	91
2.2. Probando vs familiar	91
2.3. Edad menor o igual a 30 años	92
2.4. Clase funcional III-IV de la NYHA	92
2.5. Hipertrofia ventricular izquierda severa	92
2.6. Obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo	93
2.7. Septo con morfología reversa	93
2.8. Fracción de eyección menor del 50%	94

2.9. Análisis de la asociación entre las variables clínicas y los patrones electrocardiográficos	94
3. Análisis de las características electrocardiográficas en función del tipo de mutación	95
3.1. Mutaciones en el gen MYBPC3	95
3.1.1. Población general	95
3.1.2. Portadores de mutaciones nonsense y splicing	96
3.1.3. Portadores de mutaciones missense	100
3.2. Mutaciones en el gen MYH7	103
3.3. Mutaciones en otros genes	104
3.4. Comparación de las características electrocardiográficas entre las mutaciones en MYH7 y MYBPC3	105
3.5. Comparación de las características electrocardiográficas entre mutaciones splicing/nonsense en MYBPC3 y missense en MYBPC3 y MYH7	109
3.6. Comparación de las características electrocardiográficas de la mutación c.2308+1G>A frente a p.Arg891Alafs*160 y p.Pro108Alafs*9	113
4. Variables electrocardiográficas como factores predictores del genotipo	115
4.1. Mutaciones en MYBPC3 frente al resto de mutaciones en otros genes	115
4.2. Mutaciones splicing/nonsense en MYBPC3 frente a mutaciones missense en MYBPC3 y MYH7	115
4.3. Mutación c.2308+1G>A frente a p.Arg891Alafs*160 y p.Pro108Alafs*9	116
5. Valor diagnóstico de las variables electrocardiográficas para detectar el tipo de mutación	117
6. Caracterización del patrón de fragmentación del QRS	118
6.1. Comparación de las características clínicas de la población con fQRS frente a la población sin fQRS	118
6.2. Análisis descriptivo de la localización, tipos de fragmentación y número de territorios electrocardiográficos afectados	120
7. Caracterización del patrón de pseudo-infarto	122
7.1. Comparación de las características clínicas de la población con patrón de pseudo-infarto frente a la población sin patrón de pseudo-infarto	122
7.2. Análisis descriptivo de la localización, número de territorios electrocardiográficos afectados y asociación con otros patrones electrocardiográficos	124
8. Eventos clínicos en el seguimiento	128
8.1. Análisis de los eventos clínicos en función del genotipo	130
8.2. Análisis de los eventos clínicos en función de las variables electrocardiográficas	131
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>137</b>
1. Descripción del genotipo de la población	139
2. Descripción del electrocardiograma de la población	141

3. Descripción del electrocardiograma en función del genotipo	145
4. Utilidad del electrocardiograma para predecir el genotipo	150
5. Descripción del patrón de fragmentación del QRS	150
6. Descripción del patrón de pseudo-infarto	152
7. Análisis de los eventos clínicos en el seguimiento	153
7.1. Eventos en el seguimiento dependiendo del genotipo	154
7.2. Eventos en el seguimiento dependiendo de las variables electrocardiográficas	155
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>157</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>161</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

---



Tabla 1. Prevalencia de la MCH detectada mediante ecocardiografía en 6 poblaciones diferente	5
Tabla 2. Genes implicados en la miocardiopatía hipertrófica	7
Tabla 3. Mutaciones en genes asociados a fenocopias de miocardiopatía hipertrófica	10
Tabla 4. Posibles mecanismos de isquemia en la miocardiopatía hipertrófica	19
Tabla 5. Frecuencia de presentación de las alteraciones del electrocardiograma en una población de pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica	43
Tabla 6. Diferentes criterios que valoran la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma	44
Tabla 7. Mutaciones en el gen MYBPC3	80
Tabla 8. Mutaciones en el gen MYH7	81
Tabla 9. Mutaciones en otros genes	82
Tabla 10. Variables electrocardiográficas	83
Tabla 11. Patrones electrocardiográficos	86
Tabla 12. Características clínicas de la población	87
Tabla 13. Características clínicas en función del genotipo	89
Tabla 14. Características ecocardiográficas de la población	90
Tabla 15. Modelo de regresión logística para las diferentes variables electrocardiográficas	94
Tabla 16. Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing	97
Tabla 17. Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing	100
Tabla 18. Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7	105
Tabla 19. Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7	108
Tabla 20. Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing y de los pacientes con mutaciones tipo missense en los genes MYBP3 y MYH7	109
Tabla 21. Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing y de los pacientes con mutaciones tipo missense en los genes MYBP3 y MYH7	112
Tabla 22. Modelo de regresión logística para mutaciones en MYBPC3	115
Tabla 23. Modelo de regresión logística para mutaciones tipo splicing/nonsense y tipo missense	116
Tabla 24. Modelo de regresión logística para mutación c.2308+1G>A y mutaciones p.Arg891Alafs*160 Y p.Pro108Alafs*9	116
Tabla 25. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las variables electrocardiográficas y clínicas para predecir el genotipo	117

Tabla 26. Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin fragmentación en el QRS	118
Tabla 27. Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin patrón de pseudo-infarto en el ECG	123
Tabla 28. Patrones electrocardiográficos de los pacientes con patrón de pseudo-infarto	127
Tabla 29. Eventos clínicos durante el seguimiento en la población global	129
Tabla 30. Eventos en el seguimiento en función del genotipo	135
Tabla 31. Estudios que han analizado las alteraciones electrocardiográficas clásicas asociadas a la miocardiopatía hipertrófica	142



## ÍNDICE DE FIGURAS

---



Figura 1. Prevalencia estimada de la miocardiopatía hipertrófica.	6
Figura 2. Proteínas del sarcómero y localización de las diferentes mutaciones descritas en la miocardiopatía hipertrófica.	9
Figura 3. Factores modificadores en la enfermedad monogénica.	11
Figura 4. Diagrama de flujo para el cribado genético y clínico de los casos índice y sus familiares.	13
Figura 5. Características morfológicas de la miocardiopatía hipertrófica.	15
Figura 6. Fisiopatología de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.	16
Figura 7. Esquema que muestra los mecanismos que provocan el aumento de la rigidez y la disminución de la relajación ventricular.	18
Figura 8. Signos característicos de la exploración física y auscultación de pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.	23
Figura 9. Evolución de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.	24
Figura 10. Reducción de la mortalidad de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica en los últimos 50 años.	26
Figura 11. Diagrama de flujo para el tratamiento de los diferentes síntomas asociados a la miocardiopatía hipertrófica.	33
Figura 12. Resultado de la terapia de reducción septal.	35
Figura 13. Ilustración de la miectomía septal ventricular o procedimiento de Morrow.	36
Figura 14. Prevención de muerte súbita en una población de 506 pacientes con miocardiopatía hipertrófica portadores de desfibrilador automático implantable.	38
Figura 15. Diagrama de flujo para la indicación de implante de desfibrilador automático en prevención primaria según el modelo americano (izquierda) y europeo (derecha).	40
Figura 16. Electrocardiogramas con las alteraciones más frecuentes observadas en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.	45
Figura 17. Tipos de fragmentación del complejo QRS.	46
Figura 18. Evolución del electrocardiograma en un paciente con miocardiopatía hipertrófica que desarrolla aneurisma apical.	47
Figura 19. Curvas de supervivencia comparando pacientes con intervalo QRS $\geq$ 120 ms frente a intervalo QRS $<$ 120ms.	49
Figura 20. Curvas de supervivencia libre de eventos arrítmicos en pacientes con fQRS comparados con pacientes sin fQRS.	51
Figura 21. Morfologías septales en la miocardiopatía hipertrófica.	68
Figura 22. Diferentes morfologías de fragmentación del QRS.	71
Figura 23. Distribución y tipo de mutaciones causales halladas en nuestra población.	79
Figura 24. Prevalencia de los diferentes patrones electrocardiográficos en la población de pacientes con mutación en el gen MYBPC3.	102

Figura 25. Prevalencia de los diferentes patrones electrocardiográficos en la población de pacientes con mutación en el gen MYH7.	103
Figura 26. Prevalencia de electrocardiograma normal, alteraciones electrocardiográficas mayores y menores en las diferentes mutaciones.	114
Figura 27. Localización en los diferentes territorios electrocardiográficos de la fragmentación del QRS.	120
Figura 28. Tipo de fragmentación del QRS y su localización en los diferentes territorios electrocardiográficos.	121
Figura 29. Número de territorios electrocardiográficos con presencia de fragmentación del QRS.	122
Figura 30. Localización en los diferentes territorios electrocardiográficos de ondas T positivas y ascenso del ST.	125
Figura 31. Número de territorios electrocardiográficos con presencia de ondas T positivas y ascenso del ST.	125
Figura 32. Electrocardiogramas de los pacientes que tenían pseudoaneurisma apical y patrón de pseudo-infarto en las mismas derivaciones.	126
Figura 33. Supervivencia libre de eventos arrítmicos mayores en función del tipo de mutación.	130
Figura 34. Supervivencia libre de eventos combinados en función del tipo de mutación.	131
Figura 35. Supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores dependiendo de la duración del intervalo QRS.	133
Figura 36. Supervivencia libre de eventos combinados dependiendo de la duración del intervalo QRS.	133
Figura 37. Supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función de la duración del intervalo QTc.	134
Figura 38. Supervivencia libre de eventos combinados en función de la duración del intervalo QTc.	134
Figura 39. Electrocardiogramas de los pacientes portadores de la mutación p.Cys255Ser en el gen FHL1 que fueron excluidos del análisis del intervalo QT.	148
Figura 40. Electrocardiogramas de los pacientes portadores de la mutación p.Cys255Ser en el gen FHL1 que fueron incluidos del análisis del intervalo QT.	149
Figura 41. Tasa de eventos en la población con miocardiopatía hipertrófica.	154

## INTRODUCCIÓN

---



## 1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Los primeros autores que describieron la miocardiopatía hipertrófica (MCH) fueron *Liouville* (1) y *Hallopeau* (2) en 1869. *Liouville* (1) publicó el caso clínico de un paciente de 75 años que ingresó en junio de 1868 falleciendo en noviembre del mismo año, en la autopsia del paciente se detectó una estrechez subaórtica. En la primera década del siglo pasado el autor alemán *Schmincke* (3) reportó las autopsias de 4 pacientes que presentaban un engrosamiento llamativo del septum interventricular (SIV) responsable de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI).

En 1957 *Sir Russell Brock* describe por primera vez la oclusión funcional del ventrículo izquierdo (VI) (4). Un año más tarde el anatomopatólogo del Hospital St. George de Londres *Donald Teare* (5) definió por primera vez la MCH asimétrica como una entidad clínica y patológica diferente a otras enfermedades cardíacas. *Teare* (5) describió en 8 pacientes con edades comprendidas entre los 14 y los 44 años de edad un característico patrón asimétrico en el engrosamiento de la pared ventricular izquierda sin presentar dilatación de las cavidades ventriculares. En este artículo clásico se recogen, en sólo 8 pacientes, la mayoría de las características clínicas típicas, así como las complicaciones asociadas. Los síntomas que presentaron los pacientes previos al éxitus fueron disnea de esfuerzo, dolor torácico, palpitaciones y síncope. También se analizaron las características del electrocardiograma (ECG) detectando alteraciones en la repolarización con inversión de la onda T y presencia de ondas Q patológicas. Tres pacientes presentaron fibrilación auricular (FA) y uno de ellos sufrió una embolia cerebral. Siete pacientes fallecieron súbitamente. La mayor contribución a la posteridad fue la descripción unificada del perfil anatomopatológico de la MCH: hipertrofia inexplicada del ventrículo izquierdo (VI), con afectación del ventrículo derecho (VD) en dos de los casos, y haces musculares en orientaciones diferentes, “*disarray*”, separados por tejido conjuntivo en el examen histológico. La desorganización miocitaria, continúa siendo la característica con mayor valor patognomónico de la MCH. En un anexo a su artículo, *Teare* describió la muerte súbita (MS) del hermano de uno de los casos de la serie. En el examen *post-mortem*, el corazón de éste tenía un aspecto casi idéntico al de su hermana, y ello estableció la base genética de la enfermedad. La familia fue descrita de forma detallada en un artículo posterior en el que se designó la entidad como miocardiopatía obstructiva (6).

En la década de los 60s y 70s, las claves para el diagnóstico de esta enfermedad se basaron en la historia clínica, el estetoscopio y el estudio hemodinámico mediante cateterismo cardíaco (7–10). En 1961, *Andrew Morrow* y *Edwin Brockenbrough* (11) publicaron la técnica quirúrgica para realizar la reducción del SIV (ventrículomiotomía) y los resultados hemodinámicos tras la misma. Este es el primer hito en el tratamiento de esta enfermedad.

En las décadas siguientes, el conocimiento y los nuevos conceptos relacionados con la MCH fueron evolucionando a la par que se iban desarrollando las nuevas tecnologías. A partir del año 1970 la ecocardiografía en modo M permitió realizar determinaciones *in vivo* del grosor de la pared del VI y aportó nuevos conocimientos sobre el mecanismo que produce la obstrucción en el TSVI, al demostrar un movimiento sistólico en dirección anterior (MAS) del velo de la válvula mitral asociado a un cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica (12–15). En la década de los 80s con la aparición del ecocardiograma bidimensional se identificó la distribución de la hipertrofia ventricular permitiendo clasificar los diferentes patrones de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) como concéntrica, septal, asimétrica, apical, medio-ventricular y las formas laterales aisladas. Con las técnicas Doppler se pudo determinar de manera no invasiva los gradientes de presión en el VI, la insuficiencia mitral (IM) asociada y la función diastólica del VI (16–19).

En 1990 se produce otro hallazgo de relevancia para esta enfermedad, en el laboratorio de *Seidmans* (20) se identificó por primera vez una mutación causante de MCH en el gen que codifica la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina (MYH7), convirtiendo a la MCH en el primer trastorno cardiovascular hereditario en el que se había conseguido determinar el genotipo responsable. En las décadas siguientes se involucraron otras proteínas sarcoméricas como causantes de MCH lo que llevó a considerar a la MCH como una enfermedad del sarcómero. El análisis de la correlación entre genotipo y fenotipo puso de manifiesto que la hipertrofia ventricular es muy variable y que existen determinadas mutaciones que se pueden asociar a un elevado riesgo de MS a pesar de presentar el paciente una HVI leve (21,22). Gracias a todos los hallazgos anteriores se presenta la MCH como un trastorno hereditario del músculo cardíaco causado por mutaciones de las proteínas del sarcómero que provocan una desorganización miocitaria asociada o no a fibrosis, hipertrofia miocárdica y enfermedad arterial coronaria.

En 1995, *Ulrich Sigwart* (23) describe por primera vez una técnica alternativa a la cirugía para la reducción del grosor del SIV y del gradiente en el TSVI, la ablación septal alcohólica (ASA). Un punto de inflexión en el tratamiento de estos pacientes ocurre en el año 2000, cuando se publica el primer estudio que explora la utilidad del desfibrilador automático implantable (DAI) en una cohorte de pacientes con MCH, observándose una elevada eficacia en el tratamiento de arritmias ventriculares malignas (24). Esta nueva opción terapéutica representó un cambio en el esquema de tratamiento de estos pacientes ya que se podía alterar el curso natural de la enfermedad.



## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Históricamente la MCH se había considerado como una enfermedad cardíaca poco frecuente, lejos de la realidad actual donde se sabe que es la enfermedad cardiovascular con base genética más común.

La prevalencia estimada de MCH en la población general es de 1 cada 500 sujetos analizados. Este dato se obtuvo de la población del registro CARDIA hace 20 años (25) en el que se realizó un estudio ecocardiográfico básico a 4.111 individuos no emparentados, de raza blanca y afroamericana, con edad comprendida entre los 25 años y los 35 años. Esta prevalencia se repite en una serie de estudios que incluyeron poblaciones de diferentes países y etnias (26–31) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Prevalencia de la MCH detectada mediante ecocardiografía en 6 poblaciones diferentes.

Primer autor	Año	N	Edad (años)	Varones (%)	Grosor máximo pared VI (mm)	Prevalencia (%)	Características sujetos
Maron (25)	1995	4.111	25-35	71	17 ± 2	0,17	Estudio CARDIA (población urbana)
Hada(26)	1987	1.584	47	76	17 ± 3	0,17	Exámenes de salud anuales
Maron (29)	1999	15.137	57	48	21 ± 4	0,19	Ecocardiograma poblaciones rurales
Maron (30)	2004	3.501	60	50	21 ± 3	0,23	Comunidades americanas indias
Zou (27)	2004	8.080	52	69	17 ± 6	0,16	9 comunidades chinas
Maro (31)	2006	6.680	55	68	21 ± 0.4	0,19	Este África (Tanzania)

CARDIA = *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*; MCH = *miocardiopatía hipertrófica*; VI = *ventrículo izquierdo*.

Tras la publicación de estos estudios se han producido avances muy importantes en el conocimiento de la MCH tanto a nivel de diagnóstico genético y estudio familiar, como en el diagnóstico por la imagen.

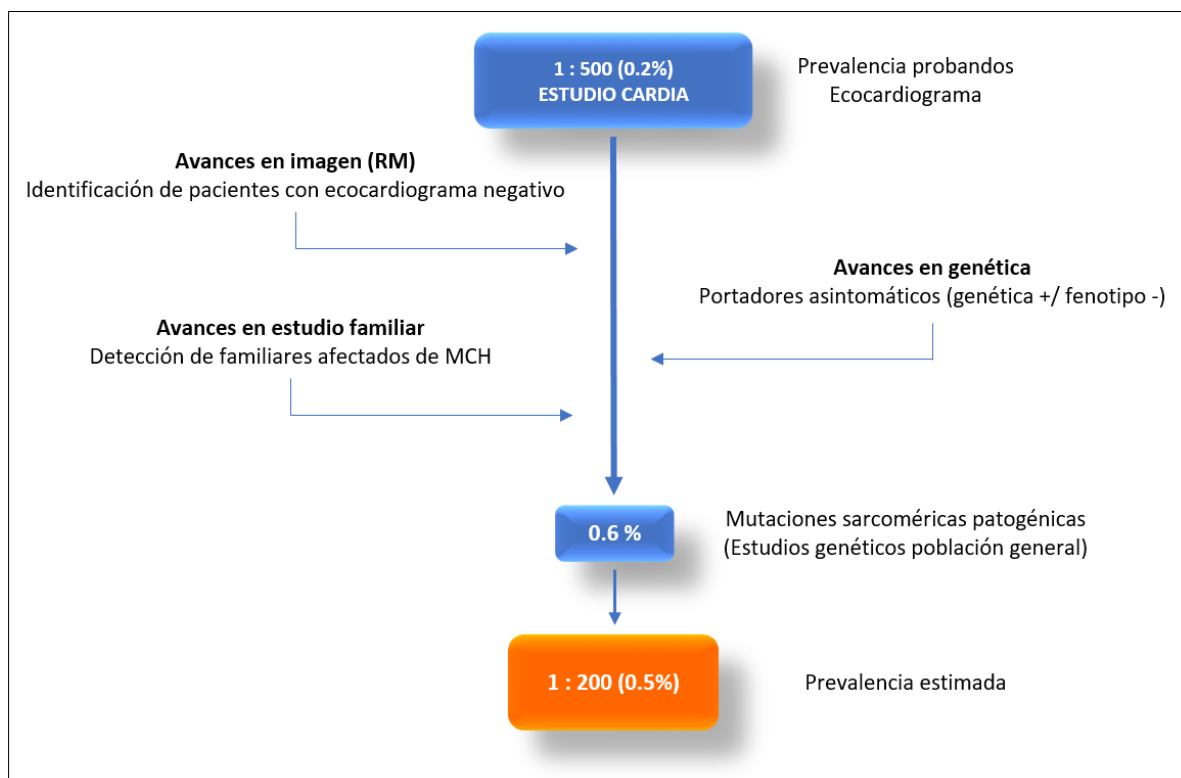
En el área del diagnóstico genético *Seidman y col.* (32) publicaron en 2012 un estudio único por sus objetivos, en el que incluyeron 3.600 participantes de ambos sexos con edades comprendidas entre 30 años y 84 años (1.637 sujetos no emparentados de la cohorte del estudio Framingham y 1.963 sujetos no emparentados de la cohorte del estudio Jackson). Se analizaron los 8 genes que codifican proteínas del sarcómero relacionadas con la MCH, identificándose 1 o más variantes raras (*rare nonsynonymous sarcomere variants*) en el 11,2% de la población general, un 0,6% de estas variantes

fueron consideradas como patogénicas usando los criterios de patogenicidad de Harvard. Los test genéticos cada vez son más asequibles y están al alcance de la mayoría de los clínicos, lo cual permite realizar un estudio familiar completo incluyendo determinación genética, esta accesibilidad al estudio genético abre otro nuevo escenario, donde nos encontramos individuos con genética positiva para una mutación causal de MCH pero que clínicamente no manifiestan la enfermedad, es decir, portadores asintomáticos (genotipo +/- fenotipo -).

La resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca es una técnica de imagen que emergió posteriormente a los estudios en los que se basa la estimación de la prevalencia de la MCH en la población general. Aunque el ecocardiograma sigue siendo la técnica de imagen de elección para el diagnóstico, se ha demostrado que la RMN cardíaca puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de MCH en pacientes con HVI de predominio apical, anteroseptal o posterior basal dado que estas localizaciones son difíciles de explorar con la ecocardiografía (33–36).

Estos datos contemporáneos plantean la posibilidad de que la MCH presente una prevalencia algo mayor de lo que se estimó en la última década del siglo XX, tendiendo a pensar que la prevalencia estimada de la MCH se encontraría próxima a 1 de cada 200 individuos estudiados (37) (Figura 1).

**Figura 1.** Prevalencia estimada de la miocardiopatía hipertrófica.



MCH = miocardiopatía hipertrófica; RM = resonancia magnética. Adaptado de Semsarian y col., 2015 (37).

### 3. GENÉTICA

Tras varios años de investigación se han identificado mutaciones en más de 11 genes que codifican proteínas del sarcómero, hecho que ha llevado a definir la MCH como una enfermedad del sarcómero (38,39). Su forma de transmisión sigue, en la inmensa mayoría de los casos, un patrón de transmisión mendeliano autosómico dominante de alta penetrancia y con una expresión fenotípica muy variable.

Cuatro de los genes relacionados con la MCH codifican proteínas del filamento grueso: cadena pesada de la  $\beta$ -miosina (MYH7), cadena pesada de la  $\alpha$ -miosina (MYH6), cadena ligera reguladora de la miosina (MYL2) y la cadena ligera esencial de la miosina (MYL3). Cinco genes están involucrados en la codificación de proteínas estructurales del filamento fino: actina cardíaca (ACTC),  $\alpha$ -tropomiosina (TPM1), troponina T cardíaca (TNNT2), troponina I cardíaca (TNNI3), troponina C cardíaca (TNNTC1). Dos genes codifican proteínas involucradas en el ensamblaje: proteína C de la unión a la miosina (MYBPC3) y la titina (TTN). Recientemente el espectro de mutaciones causales se ha expandido, incluyendo el estudio de genes que codifican para el disco Z y la línea M, tales como MYOZ2 que codifica para la myozenina 2, TCAP que codifica para la telotonina y MuRF1 (*Muscle ring finger protein-1*) (40,41). Mutaciones en CSRP3, que codifica para la proteína LIM (42), mutaciones en ACTN2 que codifica para *alpha-actinin 2* (43), ambas proteínas del disco Z muestran evidencia de cosegregación. Otras variantes raras han sido descritas en genes candidatos para el estudio de MCH como ANKRD1 (*Ankirin repeat domain 1*) gen que codifica para la proteína CARP (*Cardiac Ankyrin repeat protein*) y JPH2 gen que codifica para la *junctionophilina* (44) (Tabla 2; Figura 2).

**Tabla 2.** Genes implicados en la miocardiopatía hipertrófica.

Gen	Proteína codificada	Función en el sarcómero	% MCH
<b>MYH7</b>	Cadena pesada de la $\beta$ miosina	Motora (filamento grueso)	30-35%
<b>MYBPC3</b>	Proteína C de unión a la miosina	Estructural	20-30%
<b>TNNT2</b>	Troponina T	Reguladora (filamento fino)	10-15%
<b>TPM1</b>	$\alpha$ -tropomiosina	Reguladora (filamento fino)	< 5%
<b>TNNI3</b>	Troponina I	Reguladora (filamento fino)	< 5%
<b>MYL3</b>	Cadena ligera de la miosina esencial	Estructural	< 1%
<b>MYL2</b>	Cadena ligera de la miosina reguladora	Estructural	< 1%
<b>ACTN2</b>	$\alpha$ -actinin 2	Estructural (disco Z)	Rara
<b>TTN</b>	Titina	Estructural	Rara

**Tabla 2 (continuación).** Genes implicados en la miocardiopatía hipertrófica.

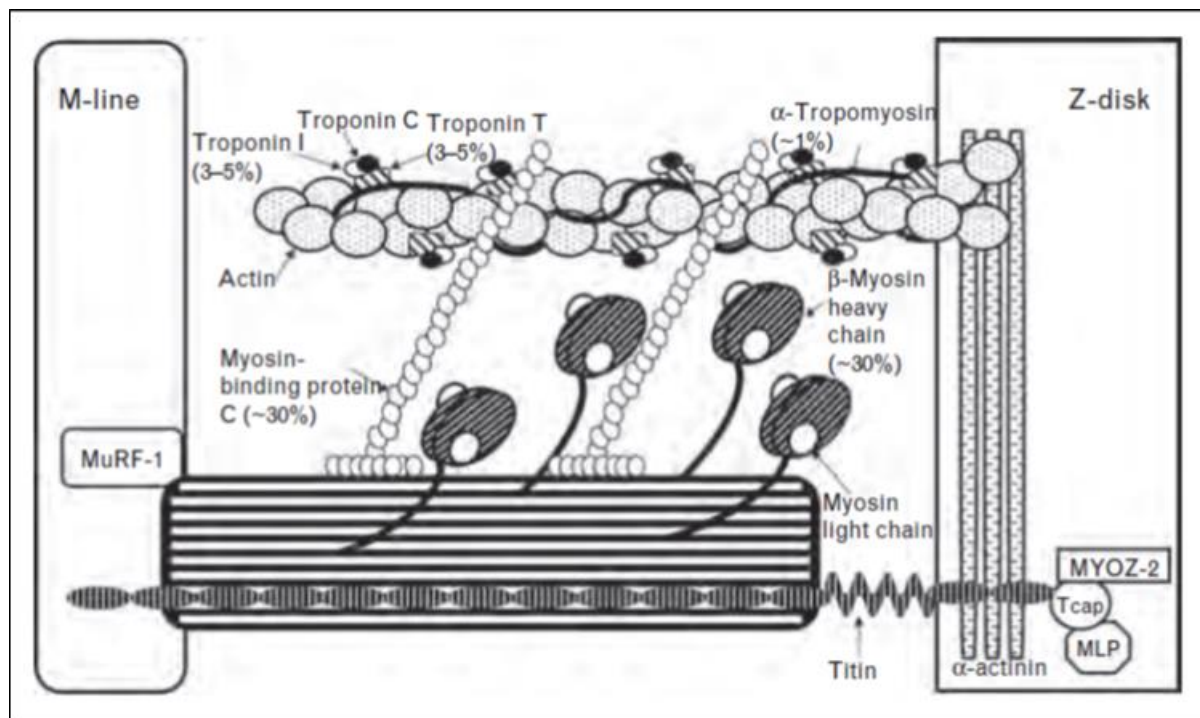
Gen	Proteína codificada	Función en el sarcómero	% MCH
<b>MYOZ2</b>	Myozenina 2	Estructural (disco Z)	Rara
<b>TCAP</b>	Teletonina	Estructural (disco Z)	Rara
<b>MuRF1</b>	Muscle ring finger protein-1	Estructural	Rara
<b>CSRP3</b>	Proteína LIM	Estructural (disco Z)	Rara
<b>ANKRD1</b>	CARP	Regulador de la expresión	Rara
<b>JPH2</b>	Junctophilina 2	Conducción del calcio	Rara
<b>TNNC1</b>	Troponina C tipo 1	Reguladora (filamento fino)	Rara

Hasta la fecha se han descrito más de 800 mutaciones que están asociadas a la enfermedad (<http://www.cardiogenomics.org>). No todas las variantes genéticas que se identifican son patogénicas. Una vez identificada una variante genética sospechosa en uno o varios sujetos afectados es necesario que se den una serie de requisitos para considerar esa variable genética como una mutación causal (45,46), a saber: 1) debe cosegregar con la enfermedad en la familia del sujeto o sujetos afectados, es decir, tiene que estar presente en los familiares afectados y ausente en los sanos; 2) debe estar descrita previamente en la literatura como una mutación causal de la enfermedad; 3) debe afectar preferentemente a aminoácidos conservados a lo largo de la evolución, es decir, a aminoácidos presentes en diferentes especies y a lo largo de la escala filogenética; 4) no es un requisito indispensable, pero se recomienda realizar estudios funcionales y/o modelos animales para valorar el efecto de la proteína mutada. Existen muchos casos de mutaciones que inicialmente se describieron como causales de MCH y que posteriormente pasan a considerarse polimorfismos (variante genética presente en la población general con una frecuencia superior al 1%), estas situaciones suelen ocurrir cuando el número de controles sanos estudiado inicialmente es pequeño.

En el 60% de los pacientes diagnosticados de MCH se halla una mutación patogénica en al menos uno de los genes sercoméricos descritos anteriormente (48,49). El 80% de las mutaciones causales afectan a los genes MYH7 y MYBPC3, un 10% de las mutaciones se producen en el gen de TNNT2, las mutaciones en los genes TNNI3, TPM1 ocurren en menos del 5% de los casos, y las mutaciones en el resto de los genes mencionados son excepcionales < 1% (21,50–56) (Tabla 2). Este rendimiento diagnóstico relativamente bajo del estudio genético podría constituir una limitación para la realización de los test genéticos en la práctica clínica (57). Una de las causas por las que no se alcanza un diagnóstico genético definitivo en hasta un 40% de los pacientes diagnosticados de MCH podría estar relacionada con la dificultad para establecer la causalidad de una mutación nueva, especialmente

si esa mutación ocurre en regiones no analizadas de los genes sarcoméricos que clásicamente se han relacionado con la MCH, o bien porque afecte a genes del sarcómero no incluidos en los estudios o a otros genes todavía no identificados como causales de MCH.

**Figura 2.** Proteínas del sarcómero y localización de las diferentes mutaciones descritas en la miocardiopatía hipertrófica.



Adaptado de Lombardi y col., 2013 (47).

Otra posible causa que explicaría la presencia de un fenotipo característico de MCH sin hallar una mutación causal en los genes del sarcómero serían las fenocopias de la enfermedad (Tabla 3). Bajo este término se engloban un variado conjunto de enfermedades entre las que destacan las enfermedades metabólicas por depósito de glucógeno (48), la enfermedad de Anderson-Fabry (49), enfermedades mitocondriales (50), síndromes complejos como el síndrome de Noonan o el síndrome de LEOPARD (51,52) y la ataxia de Friedreich (53). Se han descrito dos fenocopias causadas por enfermedades metabólicas de depósito que se asocian a la presencia de vías accesorias aurículo-ventriculares (AV) abiertas y síndrome de Wolff-Parkinson-White (54,55). Es muy importante diferenciar los pacientes con MCH causada por mutaciones en los genes sarcoméricos de los pacientes afectados por fenocopias dado que existen grandes diferencias en el curso clínico, pronóstico y tratamiento entre estos dos grupos.

**Tabla 3.** Mutaciones en genes asociados a fenocopias de miocardiopatía hipertrófica.

Gen	Proteína	Frecuencia en pacientes con fenocopias de MCH	Fenotipo asociado
<b>PRKAG2</b>	Subunidad $\gamma$ de la proteína cinasa dependiente de AMPc	< 1%	Síndrome de Wolff-Parkinson-White y alteraciones de la conducción
<b>GLA</b>	$\alpha$ -galactosidasa A	< 5%	Enfermedad Anderson-Fabry
<b>GAA</b>	$\alpha$ -1,4-glucosidasa	Rara	Enfermedad de Pompe
<b>AGL</b>	Amilo-1,6-glucosidasa	Rara	Enfermedad de Forbes
<b>LAMP2</b>	Proteína de membrana asociada al lisosoma	Rara	Enfermedad de Danon
<b>Genes mitocondriales (MTTG, MTTI)</b>	Proteínas ribosomales mitocondriales	Rara	Citopatías mitocondriales (MELAS, MERRF, LHON)
<b>PTPN11</b>	Tirosin fosfatasa SPH-2	Rara	Síndrome LEOPARD Síndrome de Noonan
<b>FRDA</b>	Frataxina	Rara	Ataxia de Friedreich

*LEOPARD = lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial; LHON = neuropatía óptica hereditaria de Leber; MCH = miocardiopatía hipertrófica; MELAS = encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos cerebrovasculares; MERRF = epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas.*

### 3.1. Tipos de mutaciones

El tipo de mutación abarca todas las posibilidades. Hay mutaciones puntuales que sustituyen un único aminoácido (mutaciones *missense*) y, aunque depende del lugar donde se produzca este cambio, generalmente la proteína podría seguir realizando su función. Otras introducen codones de parada (mutaciones *nonsense*) que provocan un truncamiento de la proteína, generalmente dando lugar a una proteína más corta, y haciendo que, en la mayoría de los casos, la proteína sintetizada no sea funcional. En otras ocasiones lo que ocurre son pequeñas deleciones o inserciones y cambios de una sola base en los intrones que pueden afectar al procesamiento del ARN, estas mutaciones pueden dar lugar a un cambio en la pauta de lectura de la proteína (mutaciones *frameshift*) o no producir cambio en la pauta de lectura (mutaciones *in frame*); también existen mutaciones que afectan al

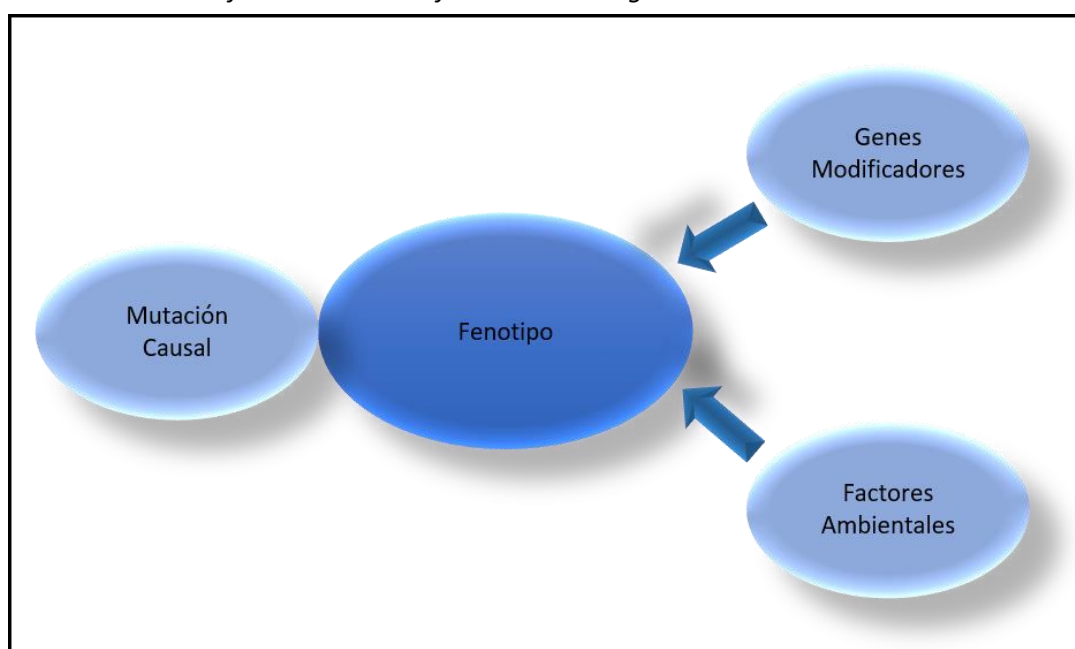
procesamiento y maduración del ARN (*splicing*). En aproximadamente el 90% de los pacientes con mutaciones en el gen MYH7 la mutación es del tipo *missense*, no ocurre así en los pacientes con mutaciones en el gen MYBPC3 en el que las mutaciones más frecuentes son las del tipo *frameshift* y *nonsense* (56).

### 3.2. Relación genotipo-fenotipo

La heterogeneidad clínica y genética característica de la MCH dificulta la selección de pacientes que requieren un tratamiento agresivo (57,58). La determinación del genotipo abre la posibilidad de estudiar las mutaciones causales y su traducción clínica, con el objetivo de que el conocimiento preciso de la mutación causal facilite la predicción de la gravedad en cuanto a la afectación cardíaca y el pronóstico. Son múltiples los estudios realizados para valorar la correlación genotipo-fenotipo e intentar buscar características clínicas típicas causadas por mutaciones en un determinado gen sarcomérico, hasta la fecha no se han obtenido datos sólidos en este campo (59–66).

Existe una gran variabilidad en la expresión de la enfermedad entre individuos de una familia que son portadores de la misma mutación. Es por tanto evidente, que otros factores tanto genéticos como ambientales son capaces de modificar la expresión clínica de la mutación, y a los que cada vez se les da mayor importancia. Los más conocidos entre ellos son: la presencia de múltiples mutaciones tanto en el mismo gen (3-6% de los casos) como en otros genes (*second hit* mitocondrial), la presencia de polimorfismos modificadores como son el sexo, el ejercicio físico y la presencia de hipertensión arterial (HTA) (Figura 3).

**Figura 3.** Factores modificadores en la enfermedad monogénica.



El grado de hipertrofia, la edad de inicio y la severidad se relaciona, en parte con la mutación causal. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *TNNT2* se asocian generalmente a un fenotipo severo con alta incidencia de MS en pacientes jóvenes a pesar de presentar un grado leve de hipertrofia (22). El fenotipo de los pacientes con mutación en el gen *MYH7* es variable dependiendo del tipo de mutación, así la V606M se asocia a un fenotipo benigno mientras que otras mutaciones como la R403Q causan un fenotipo mucho más severo con una reducida supervivencia, alta penetrancia y grados de hipertrofia severos (67,68). La razón de esta gran variabilidad no se consigue explicar totalmente en la actualidad. Las mutaciones en el gen *MYBPC3* se asociaron inicialmente con una edad de diagnóstico más tardía, penetrancia baja, un bajo grado de hipertrofia y un mejor pronóstico al compararlas con las mutaciones en el gen *MYH7* (69,70). Posteriormente otros estudios no han encontrado diferencias significativas en el fenotipo entre estos 2 genes (71). La mayoría de los pacientes son heterocigotos para una única mutación, pero en algunos casos (3-6%) se presentan 2 o más mutaciones causales distintas, la mayoría ocurre en los genes *MYH7* y *MYBPC3*, y estos pacientes presentan un fenotipo más agresivo (72,73).

Factores como el ejercicio o la presencia de HTA podrían ser capaces de modular el fenotipo. Por ejemplo, en estudios con gemelos se ha observado que podrían manifestar distintos grados de hipertrofia por lo que se especula que el ejercicio físico o la HTA podrían jugar un papel en la respuesta a la hipertrofia en un portador de una mutación causal (74,75).

Otros factores implicados son los genes modificadores o moduladores del fenotipo. Aunque la MCH es una enfermedad monogénica en cada paciente el fenotipo final no sólo depende de la mutación causal primaria, sino también de la información de otros genes implicados en la fisiopatología cardiovascular. Estos genes moduladores no causarían *per se* la enfermedad, pero tendrían un importante efecto modulador sobre la severidad y pronóstico. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es uno de los principales candidatos por su papel regulador de la función cardíaca, la presión sanguínea y la homeostasis (76) y han sido estudiados varios polimorfismos por su posible efecto modificador de la MCH (77). Polimorfismos en los genes de los receptores de las hormonas sexuales también han demostrado ser modificadores del fenotipo en la MCH, dato que contribuye a explicar las diferencias clínicas observadas entre ambos sexos (78,79).



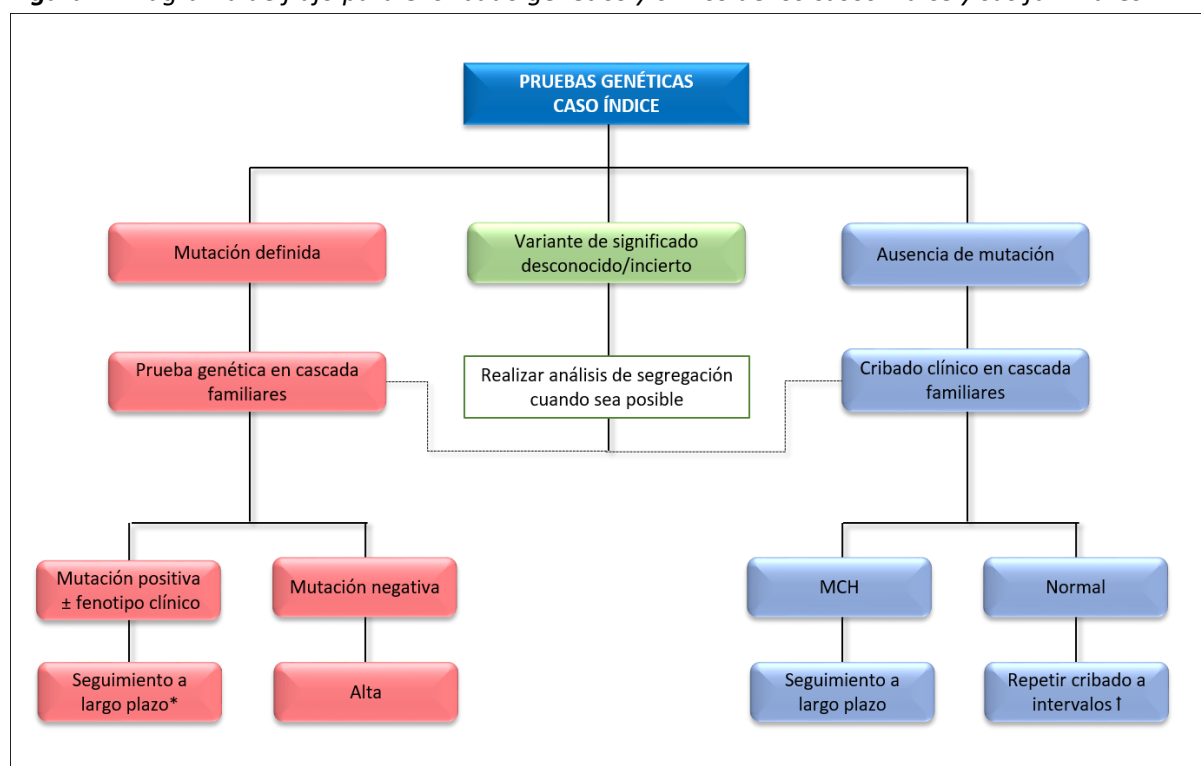
### 3.3. Recomendaciones para el estudio genético y cribado familiar

La integración de los test genéticos en la práctica clínica es un avance relativamente reciente. De acuerdo con las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la MCH publicadas en 2014 por la Sociedad Europea de Cardiología (80), estaría indicado realizar las pruebas genéticas en:

- Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de MCH para permitir el cribado genético de sus familiares en cascada (clase de recomendación I, nivel de evidencia B). Si no existen familiares de primer grado o no desean realizar un cribado de la enfermedad, las pruebas genéticas pueden tener poco valor.
- Familiares adultos de primer grado de pacientes con una mutación definida causante de MCH (clase de recomendación I, nivel de evidencia B).

La identificación de mutaciones causales de MCH facilita el diagnóstico presintomático de los miembros de una familia y permite planificar la estrategia de seguimiento de los familiares (Figura 4).

**Figura 4.** Diagrama de flujo para el cribado genético y clínico de los casos índice y sus familiares.



MCH = miocardiopatía hipertrófica.

\* Se recomienda evaluación clínica, usando ECG y ecocardiografía y seguimiento a largo plazo, de los familiares de primer grado que tengan la misma mutación causante de enfermedad que el caso índice.

† La frecuencia del cribado clínico en ausencia de un diagnóstico genético debe guiarse por la edad de inicio y la gravedad de la miocardiopatía dentro de la familia (por ejemplo, la ocurrencia de muertes súbitas múltiples y precoces) y por la participación activa en deportes competitivos. Se debe considerar la evaluación clínica con electrocardiograma y ecocardiografía de los familiares adultos de primer grado y repetir cada 2-5 años (o cada 6-12 meses si hay anomalías no diagnósticas).

## 4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

### 4.1. Anatomía macroscópica

En la autopsia, los corazones con MCH se ven globulosos, firmes y muy pesados. En ellos se observan característicamente un aumento de la masa miocárdica y una disminución del tamaño de las cavidades ventriculares (Figura 5A) (81). El proceso hipertrófico suele afectar con mayor intensidad al VI, aunque se pueden detectar grados variables de afectación del VD (82). Las aurículas están dilatadas y a menudo son hipertróficas. El patrón y la intensidad de la hipertrofia muestran grandes variaciones en los distintos pacientes con MCH y una característica habitual es la heterogeneidad de la hipertrofia en las diferentes regiones del VI. Un rasgo que se detecta en la mayor parte de los pacientes con MCH es la afectación desproporcionada del SIV y de la pared anterolateral, en comparación con el segmento posterior de la pared libre del VI (83). Cuando la hipertrofia se localiza principalmente en la parte anterior del SIV, el proceso se denomina hipertrofia septal asimétrica y es la forma de presentación más frecuente. Se pueden observar otros muchos patrones de hipertrofia y, aproximadamente, en el 30% de los pacientes muestran únicamente una hipertrofia localizada que afecta a una sola región del ventrículo, incluyendo en este grupo la forma apical de la enfermedad (81,83). Aproximadamente, el 5%-10% de los pacientes desarrolla finalmente una fase “terminal” de la MCH cuyas características son similares a las de la miocardiopatía dilatada y que se caracteriza por el adelgazamiento de la pared miocárdica, dilatación ventricular y la hipertrofia puede convertirse en una hipertrofia excéntrica (81).

Las arterias coronarias epicárdicas son normales en el origen, en su distribución y rara vez presentan enfermedad aterosclerótica. En el 80% de los pacientes las arterias coronarias están afectadas a nivel del trayecto intramural (84).

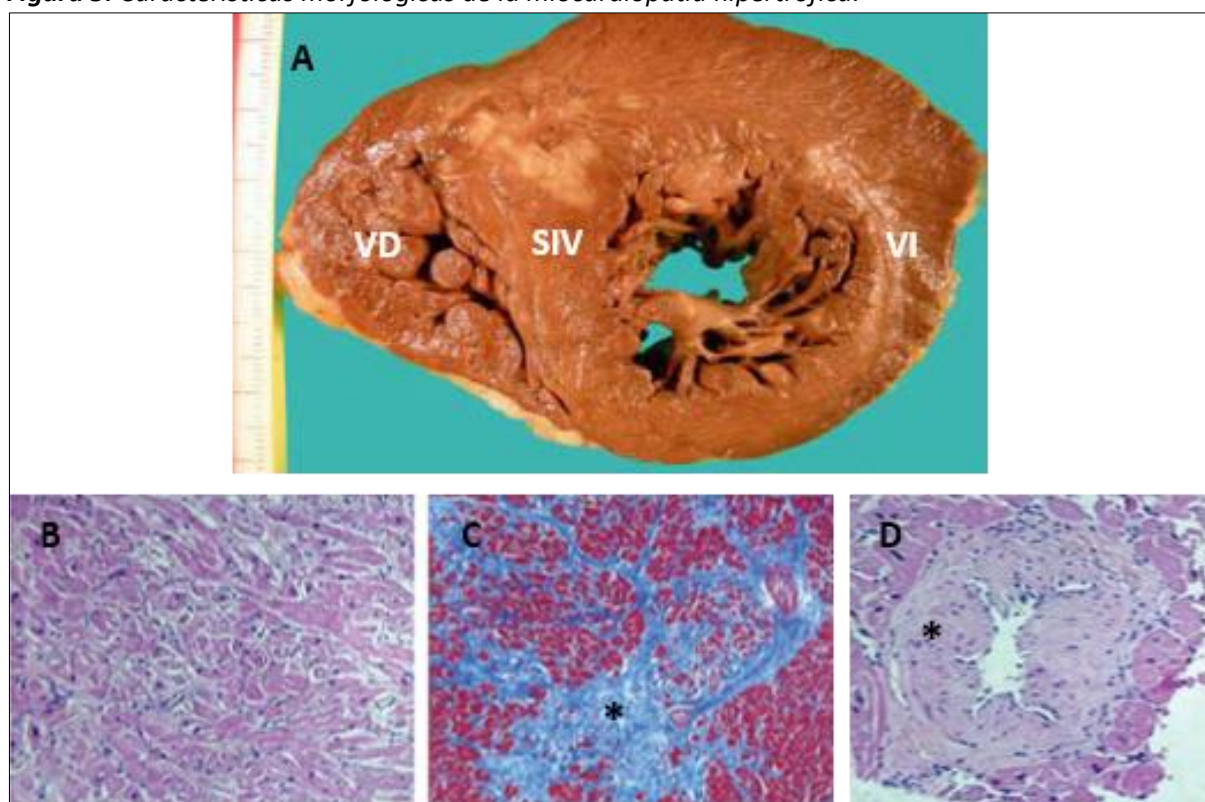
### 4.2. Histología

Los hallazgos microscópicos en la MCH son distintivos, con hipertrofia miocárdica y una intensa desorganización de los haces musculares que da lugar a un patrón arremolinado característico (*disarray*) (Figura 5B); las alteraciones afectan a la disposición arquitectónica de las células, con desorganización de la arquitectura miofibrilar en los miocitos (84). La fibrosis suele ser prominente e intensa dando lugar a la aparición de cicatrices macroscópicamente visibles (Figura 5C). También existe un aumento en los elementos del tejido conjuntivo intersticial (matriz). Inicialmente se consideró que la disposición anómala de los miocitos cardíacos era específica de la MCH, en la actualidad se acepta que esta disposición se puede observar en diferentes cardiopatías tanto adquiridas como congénitas (85). Lo que sí es característico de la MCH es la ubicuidad y la frecuencia de la desestructuración. Casi todos los pacientes con MCH muestran un cierto grado de desestructuración arquitectónica y en la mayor parte aparece afectado al menos el 5% del miocardio; en general, la desestructuración afecta a

la tercera parte o más del miocardio (81,83,84). Por el contrario, en los pacientes que no sufren MCH la desestructuración arquitectónica, cuando está presente, afecta generalmente a menos del 5% del miocardio (86).

Son frecuentes las alteraciones en las arterias coronarias intramurales (Figura 5D), las cuales presentan reducción del diámetro luminal y engrosamiento de la pared vascular (84). Se ha observado una importante presencia de arterias coronarias intramurales anómalas en las áreas de fibrosis miocárdica intensa, hallazgo que es congruente con la hipótesis de que estas alteraciones pueden ser las responsables de la aparición de la isquemia miocárdica que parece tener un papel relevante en muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como son la angina de pecho, las arritmias y la MS (81,83).

**Figura 5.** Características morfológicas de la miocardiopatía hipertrófica.



**Panel A:** imagen macroscópica del corazón de un paciente con MCH, con un engrosamiento desproporcionado del SIV en comparación con la pared libre del VI. **Panel B:** imagen histológica en la que se observa una desestructuración celular intensa con células hipertróficas dispuestas con un patrón caótico. **Panel C:** imagen histológica que muestra la presencia de intensa fibrosis entre los miocitos (asterisco). **Panel D:** muestra histológica en la que se observa una arteria coronaria intramural alterada (asterisco), con pared engrosada y luz estenosada. MCH= indica miocardiopatía hipertrófica; SIV= septum interventricular; VD= ventrículo derecho; VI= ventrículo izquierdo. Tinción hematoxilina-eosina, magnificación original 10x en panel B y D. Tinción tricrómica, magnificación original 10x en panel C.

## 5. FISIOPATOLOGÍA

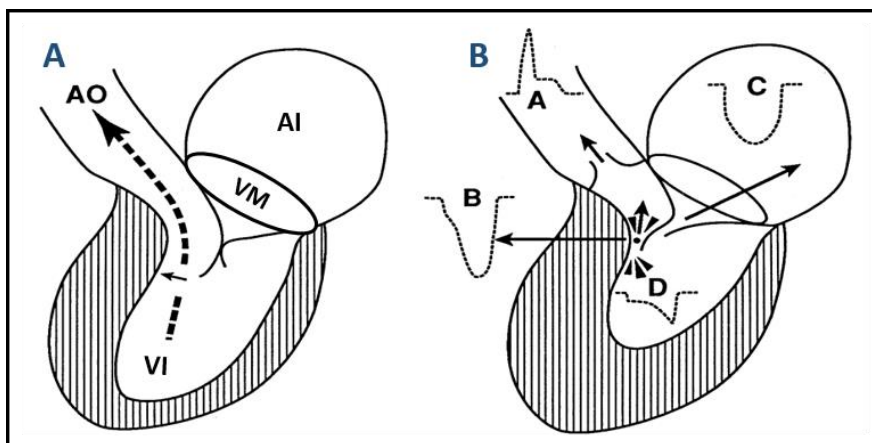
Se han descrito numerosos mecanismos fisiopatológicos responsables de los diferentes síntomas de esta enfermedad (26,88-97), pero los más importantes son: la obstrucción ventricular, la disfunción diastólica, la isquemia miocárdica y las arritmias.

### 5.1. Obstrucción ventricular

La característica que ha despertado una mayor atención desde las primeras descripciones de la MCH es la presencia de un gradiente de presión dinámico a través del TSVI (4,87,88) (Figura 6). Este gradiente presenta una gran variabilidad. Se reduce en situaciones en las que la contractilidad miocárdica disminuye (administración de betabloqueantes) o incrementa el volumen ventricular o la presión arterial, por el contrario, el gradiente aumenta si se produce un aumento de contractilidad del miocardio (ejercicio, drogas inotrópicas) o una disminución de la presión arterial o del volumen ventricular (maniobra de Valsalva, administración de nitritos u otros vasodilatadores). En pacientes sin obstrucción en el TSVI en reposo no es infrecuente que aparezca un gradiente significativo tras la realización de maniobras fisiológicas o farmacológicas (15,19,89). El mecanismo por el cual se produce el gradiente de presión intraventricular es multifactorial y se atribuye a la interacción de múltiples factores morfológicos y hemodinámicos (18,19,90–92), siendo el MAS de la válvula mitral el factor más importante y al que se la atribuye la obstrucción dinámica hasta en un 95% de los casos (Figura 6).

Ocasionalmente, algunos pacientes con MCH presentan un gradiente sistólico causado por una obstrucción localizada a nivel medioventricular que es provocada por anomalías en la inserción de la valva anterior mitral (93) o por la presencia de hipertrofia severa a nivel medioventricular. En estos pacientes, a diferencia de los pacientes que presentan obstrucción a nivel del TSVI, no es típica la presencia de insuficiencia mitral (IM).

**Figura 6.** Fisiopatología de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.



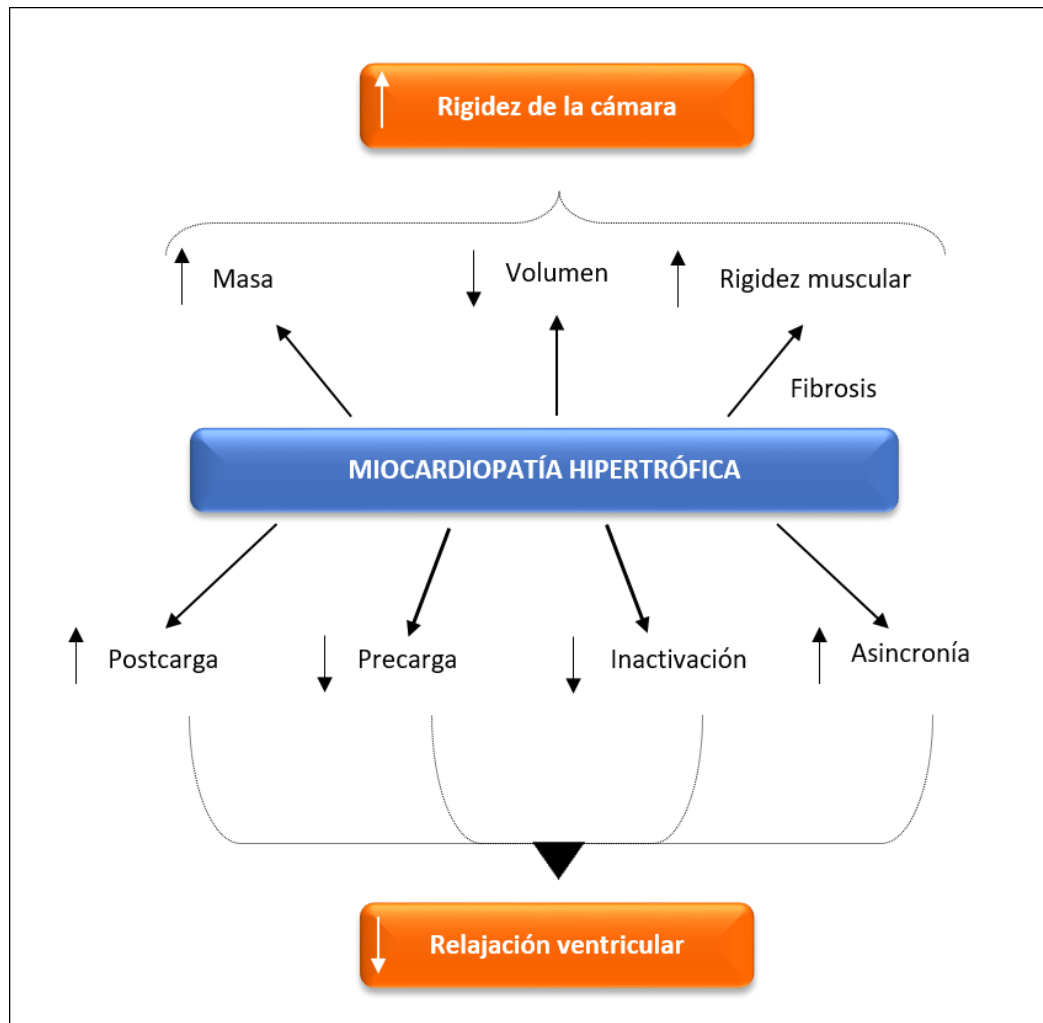
**Panel A:** en protosístole, la hipertrofia del septum interventricular y la localización anómala de los músculos papilares y las valvas de la válvula mitral provocan un estrechamiento del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El punto de coaptación de las valvas elongadas de la mitral se encuentra en el cuerpo y no en el extremo libre de las valvas como ocurre habitualmente. La porción de la valva anterior que queda distal al punto de coaptación es desplazada anterior y superior (movimiento anterior sistólico, flecha) por las fuerzas de Venturi llegando a contactar con la pared ventricular del tracto de salida y provocando, como se puede observar en el panel B, una obstrucción subaórtica y concomitantemente, regurgitación mitral. **Panel B:** en mesosístole, el movimiento anterior sistólico está claramente establecido causando un marcado estrechamiento del tracto de salida del ventrículo izquierdo y una falta de coaptación de las valvas mitrales, lo que provoca la aparición de insuficiencia mitral. El grado de insuficiencia mitral también va a depender de la movilidad y longitud de la valva mitral posterior. A, B, C y D indican los registros de velocidad del flujo Doppler durante la sístole. A, señal integrada del flujo Doppler en la aorta ascendente; B, registro del aumento de la velocidad en el tracto de salida a nivel del contacto entre la valva mitral y el septo interventricular; C, registro de la regurgitación mitral con Doppler continuo; D, pico de velocidad telesistólico que puede registrarse en la región apical del ventrículo izquierdo. AI= indica aurícula izquierda; AO= arteria aorta; VI= ventrículo izquierdo; VM= válvula mitral. Adaptado de Wigle y col., 1995 (90).

## 5.2. Disfunción diastólica

La mayor parte de los pacientes con MCH presentan alteraciones en la función diastólica tanto en reposo como durante el esfuerzo, con independencia del grado de HVI y de si coexiste o no un gradiente de presión significativo (94). Se presume que esta alteración junto con la isquemia miocárdica son los mecanismos más importantes en la génesis de la disnea y la angina de esfuerzo que presentan los pacientes.

Se ha aceptado que la causa más importante que provoca la disfunción diastólica en estos pacientes es la alteración de la relajación ventricular (18,95). El tiempo y la velocidad de la relajación dependen de tres factores: hemodinámicos (precarga y postcarga), la inactivación miocárdica relacionada con la recaptación de calcio (Ca) por el retículo sarcoplásmico, y la sincronía cardíaca. En la MCH estos tres factores se encuentran, en mayor o menor grado, alterados provocando una disminución de la relajación ventricular (96–100) (Figura 7). La alteración de la relajación ventricular en los pacientes con MCH provoca una disminución del volumen de llenado durante la fase de llenado diastólico rápido, situación que causa un incremento en la presión de llenado auricular y que provocará un aumento progresivo del tamaño de la aurícula izquierda (AI).

**Figura 7.** Esquema que muestra los mecanismos que provocan el aumento de la rigidez y la disminución de la relajación ventricular.



Adaptado de Wigle y col., 1995 (90).

### 5.3. Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica es frecuente en la MCH y tiene un origen multifactorial, estando raramente relacionada con la enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas (101) (Tabla 4).

Las causas principales de la isquemia miocárdica son:

**El aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.** El aumento de masa ventricular demanda una cantidad de oxígeno superior a la capacidad de aporte de la red coronaria. Esta situación de desbalance entre aporte y demanda se acentúa en situaciones en las que es necesario un aumento del aporte de oxígeno como, por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso o en presencia de arritmias rápidas que sumadas a la disfunción diastólica de estos pacientes pueden provocar hipotensión arterial, hipoperfusión e isquemia miocárdica.

**La alteración de la reserva vasodilatadora.** Las alteraciones estructurales de las pequeñas arterias coronarias intramurales, y en particular de las perforantes septales, se caracterizan por el engrosamiento fibroso de la íntima e hipertrofia de la media, y son causadas posiblemente por el efecto mecánico de contracción isométrica excesiva. La enfermedad de los pequeños vasos es capaz de reducir la reserva coronaria y provocar episodios de isquemia y necrosis focal con posterior aparición de fibrosis de sustitución (102).

**El aumento de las presiones de llenado ventriculares.** La compresión sistólica de las arterias coronarias septales o intramurales no tiene por qué afectar la perfusión coronaria, que tiene lugar esencialmente durante la diástole. Pero en presencia de una relajación diastólica muy lenta, como es el caso de los corazones hipertróficos, la compresión de las arterias puede prolongarse hasta bien avanzada la diástole y comprometer el flujo coronario provocando isquemia subendocárdica (101,103,104).

**Tabla 4.** Posibles mecanismos de isquemia en la miocardiopatía hipertrófica.

Aumento de la demanda miocárdica de oxígeno	Disminución de la perfusión miocárdica
1. Hipertrofia miocárdica	1. Afectación de vasos de pequeño calibre
2. Disfunción diastólica	2. Respuestas vasculares alteradas
3. Desestructuración de miocitos	3. Puentes miocárdicos
4. Obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo	4. Aumento de la resistencia vascular coronaria
5. Arritmias	

*Adaptado de McKenna y col., 2002 (105).*

#### 5.4. Arritmias

Las arritmias rápidas (auriculares o ventriculares) pueden ocasionar episodios de isquemia miocárdica. Durante el episodio arrítmico, sumado a la disfunción diastólica, se produce hipotensión arterial, hipoperfusión e isquemia miocárdica pudiendo desencadenar un síncope o la MS.

En estos pacientes que tienen una alteración de la relajación ventricular la AI sufre un aumento de presión. Además de este aumento de presión, la AI puede sufrir una sobrecarga de volumen secundaria a la insuficiencia mitral que presentan un 35% de los pacientes con MCH. Todos estos factores producen un aumento del tamaño de la AI y la aparición de áreas de fibrosis, más o menos extensas, situación que favorece la aparición de FA en aproximadamente la cuarta parte de los

pacientes con MCH. Esta arritmia puede provocar inestabilidad hemodinámica dado que el llenado del VI depende directamente de la sístole auricular (106).

La principal causa relacionada con la aparición de arritmias ventriculares es la presencia de áreas de fibrosis en el miocardio, un sustrato anatómico bien conocido de arritmias por reentrada, que puede conducir a la aparición de taquicardias ventriculares (TV) que en ocasiones degeneran en fibrilación ventricular (FV) y MS (84). La relación de la fibrosis ventricular con la MS es compleja, debido a que el aumento de la rigidez del miocardio que se asocia a la fibrosis constituye también un importante factor de disfunción mecánica diastólica, que se suma a la alteración de la relajación ventricular. Y se ha señalado que la disfunción diastólica severa en presencia de una cavidad prácticamente obliterada puede ser una causa mecánica de MS si se produce una taquiarritmia.

Otras causas relacionadas con la génesis de arritmias ventriculares son la isquemia miocárdica, pues como se sabe, la vasculatura del miocardio no se desarrolla en el mismo grado que la hipertrofia en la MCH, lo que condiciona un desequilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno que favorece la aparición de isquemia miocárdica. Por otra parte, los pacientes con MCH que presentan obstrucción dinámica a nivel apical o medioventricular se pueden desarrollar aneurismas apicales que se asocian con la aparición de TV monomorfa sostenida (TVMS).

Hoy día se concede gran importancia al aumento compensador del Ca intracelular que presenta un papel determinante no sólo en la contractilidad y en la síntesis de proteínas, sino también en las propiedades eléctricas del miocito. El aumento del Ca citosólico es el resultado de un cambio en la expresión de los canales iónicos que regulan la repolarización de la membrana celular (el “remodelado eléctrico” del miocito) y provocan un desequilibrio entre las corrientes iónicas de entrada (canal de Ca tipo L y, sobre todo, intercambiador sodio (Na)/Ca) y de salida (canales de potasio (K)), a favor de las primeras. Ello tiene como principal consecuencia la prolongación del potencial de acción ventricular que predispone a la dispersión de los periodos refractarios y a la aparición de taquicardias ventriculares por mecanismos de reentrada funcionales. En el ECG se traducirá en una prolongación del intervalo QT que es un signo electrocardiográfico que se suele presentar con frecuencia en la MCH (107–110).

## **6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **6.1. Síntomas**

La mayor parte de los pacientes con MCH están asintomáticos o presentan sólo una sintomatología leve (89,111,112), por lo que, a menudo, estos pacientes son diagnosticados durante



la realización de pruebas de detección a familiares de pacientes diagnosticados de MCH o bien en los exámenes de rutina realizados en la población general. La enfermedad se identifica con mayor frecuencia en adultos con edad comprendida entre los 30 años y los 50 años. No obstante, se han diagnosticado casos de MCH en la necropsia de recién nacidos muertos y anatomopatológicamente en octogenarios; entre las cardiopatías, la MCH se caracteriza por la posibilidad de aparición en cualquier fase de la vida (81,89,112).

El cuadro clínico varía considerablemente, desde el familiar asintomático de un paciente con MCH que muestra alteraciones ligeras en el ecocardiograma pero que no presenta síntomas, hasta el paciente con sintomatología de carácter incapacitante (89). Existe una relación de tipo general entre la intensidad de la hipertrofia y la gravedad de los síntomas, aunque esta relación no es absoluta ya que hay pacientes que presentan sintomatología severa con una hipertrofia ventricular leve, y viceversa. La compleja interacción existente entre la HVI, el gradiente subaórtico, la disfunción diastólica y la isquemia miocárdica explica la gran variabilidad de los síntomas. Los síntomas que se asocian a la MCH incluyen la disnea de esfuerzo, la angina, el presíncope y el síncope. Menos frecuente son las palpitaciones y los episodios de disnea paroxística nocturna.

El síntoma más frecuente es la disnea, que se observa hasta en el 90% de los pacientes sintomáticos. La disnea es fundamentalmente una consecuencia del aumento de las presiones en la AI y en el lecho vascular pulmonar causadas por la alteración del llenado ventricular secundaria a la importante disfunción diastólica presente en la MCH. (19,28,88). La disfunción diastólica, principalmente a través de una disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, es el principal determinante de la intolerancia al esfuerzo de estos pacientes. En una pequeña minoría de pacientes, la insuficiencia cardíaca es el resultado final de la progresión de la MCH hacia una miocardiopatía dilatada (MCD) (113–115).

La angina se presenta entre el 70% y el 80% de los pacientes sintomáticos. Generalmente, se desencadena con el esfuerzo, aunque en ocasiones puede aparecer durante el reposo. (83,90,116). Tanto la angina como la disnea presentan de forma característica una variabilidad diaria en el grado de actividad necesaria para desencadenarlos.

El síncope es menos frecuente y se observa en el 20% de los pacientes. Si se incluye a los pacientes que presentan cuadros presincoales su incidencia asciende hasta un 50%. El síncope puede aparecer tanto en reposo como durante el ejercicio físico. El síncope de reposo puede ser secundario a la presencia de arritmias ventriculares o supraventriculares con respuesta ventricular elevada que interfieran sobre el mecanismo de llenado ventricular causando una disminución del gasto cardíaco anterógrado. Los síncope de esfuerzo suelen ocurrir generalmente en el postesfuerzo y hay varios

mecanismos que podrían estar implicados en su génesis, como un gasto cardíaco inadecuado con el ejercicio (secundario a la obstrucción subaórtica o a la disfunción diastólica), una respuesta vasodilatadora exagerada o la presencia de arritmias cardíacas.

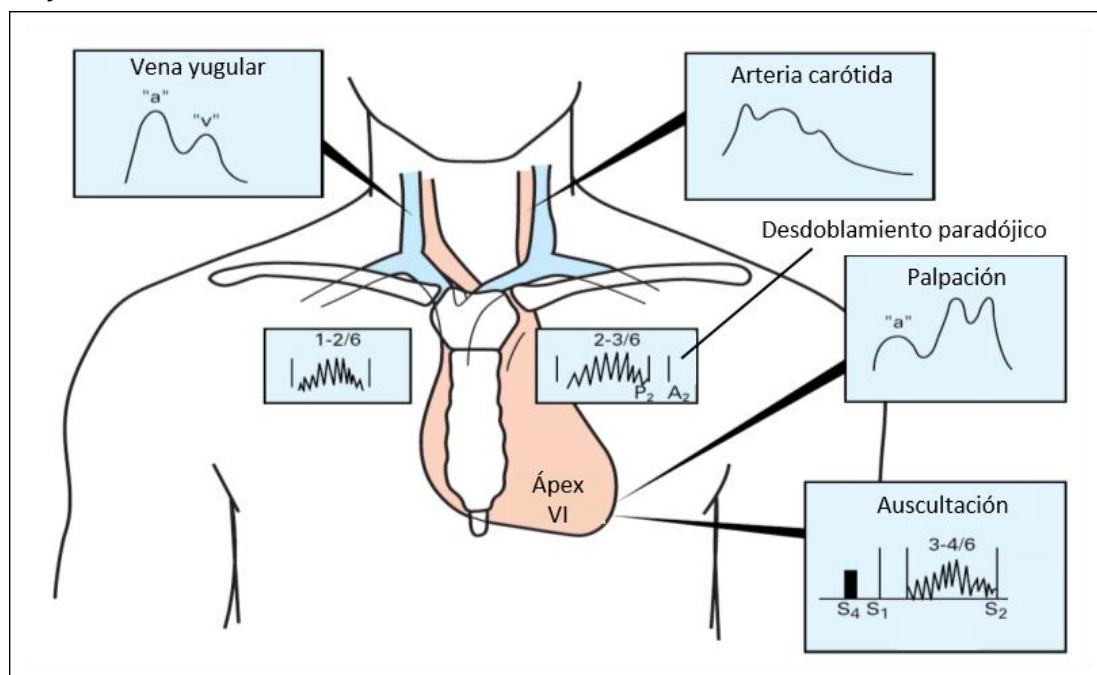
### 6.2. Exploración física

La exploración física puede ser normal en aquellos pacientes que no presentan gradiente de presión, en los que presentan una HVI leve y en los que muestran la variedad apical. Es posible que en dichos casos los únicos elementos presentes sean un ascenso rápido de la onda de pulso carotídeo y la auscultación de un cuarto ruido. No obstante, en los pacientes con gradiente de presión en el TSVI la exploración física suele poner en evidencia hallazgos prominentes (81,87) (Figura 8).

El pulso carotídeo asciende típicamente de forma vigorosa, luego disminuye en mesosístole con el desarrollo del gradiente y finalmente se produce un segundo ascenso una vez que la valva anterior de la mitral vuelve a su posición de semicierre y disminuye la severidad de la obstrucción (pulso *bisferiens*) (89,90). El latido apical se encuentra generalmente desplazado lateralmente, siendo habitualmente difuso y de mayor intensidad. En el 40% de los casos se palpa un frémito sistólico entre el tercio inferior del esternón y el ápex, que corresponde al soplo de obstrucción subaórtica (81,90,116).

En la auscultación cardíaca el primer ruido es normal y habitualmente va precedido por un cuarto ruido que corresponde al latido apical presistólico. El segundo ruido suele presentar un desdoblamiento paradójico en los pacientes con gradientes severos en el TSVI, debido a un retraso en el cierre de la válvula aórtica como consecuencia de una sístole mecánica prolongada. La clave de la auscultación de la MCH asociada a un gradiente de flujo en el TSVI es un soplo sistólico eyectivo originado por el gradiente subaórtico en la mesosístole, con una configuración crescendo-decrescendo. El lugar de máxima auscultación se encuentra entre el ápex y el borde esternal izquierdo, y a menudo se irradia a la parte inferior del borde esternal y a la base del corazón, pero no a los vasos del cuello o a la axila. Este soplo es lábil en intensidad y duración y en forma característica aumenta en situaciones en donde disminuye la pre- y/o postcarga (maniobra de Valsalva, ponerse de pie o frente a la inhalación de nitrato de amilo) o aumenta la contractilidad (pausa postextrasistólica) y viceversa. En pacientes con gradientes importantes se ausculta también un soplo de regurgitación mitral, con características holosistólicas y con mayor intensidad en ápex y axila. En los casos en los que la regurgitación mitral es marcada, es posible apreciar un soplo diastólico secundario a un flujo transmitral aumentado (81,89,90,116).

**Figura 8.** Signos característicos de la exploración física y auscultación de pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.



VI = ventrículo izquierdo. Adaptado de Wigle, 2001 (117).

## 7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MCH se basa en la detección mediante cualquier técnica de imagen de un aumento del grosor de la pared ventricular en ausencia de patologías que puedan provocar una sobrecarga de presión (80).

### Criterios diagnósticos

En un adulto, la MCH se define por la presencia de un grosor parietal  $\geq 15$  mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI (determinado por cualquier técnica de imagen: ecocardiografía, RMN cardíaca o tomografía computerizada(TC)) que no se puede explicar únicamente por condiciones de sobrecarga (80).

En los niños igual que en los adultos, el diagnóstico de MCH requiere un engrosamiento de la pared del VI que sea mayor de 2 desviaciones estándar que la media esperable (z-score  $> 2$ , siendo el z-score el número de desviaciones estándar a partir de la media poblacional) (118).

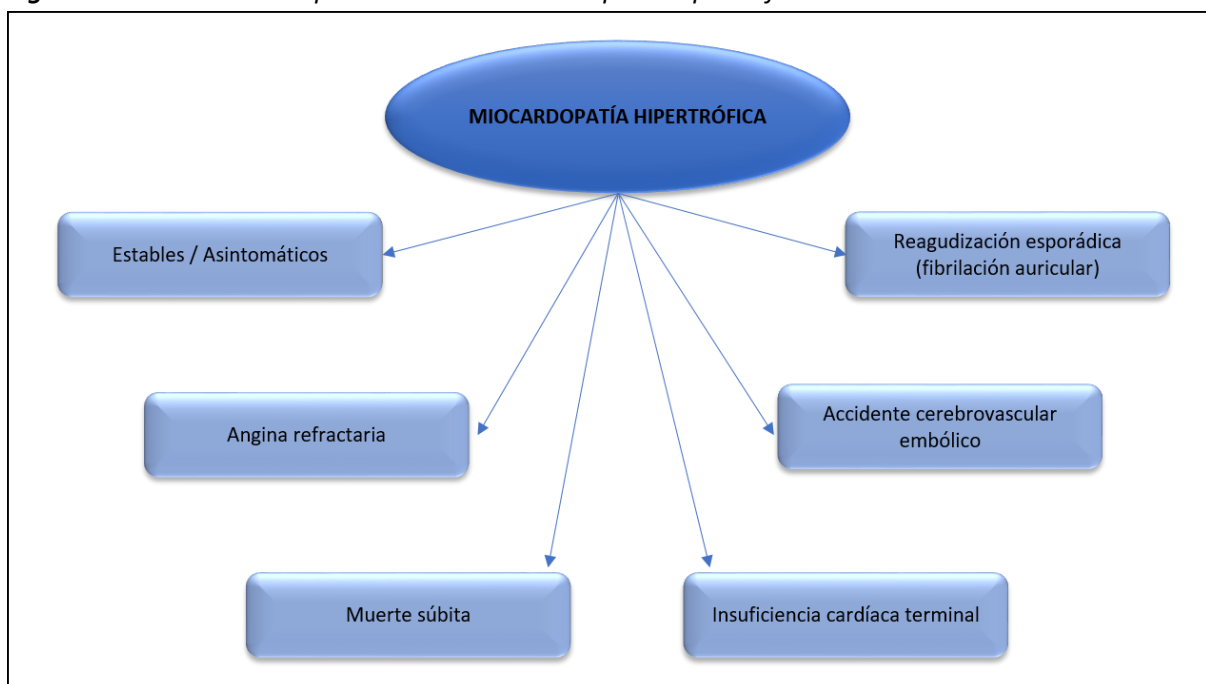
En los familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico inequívoco de MCH (HVI  $\geq 15$ mm), el diagnóstico se basa en la presencia inexplicable de un aumento del grosor de la pared ventricular  $\geq 13$  mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI, medido por cualquier técnica de imagen (ecocardiografía, RMN cardíaca, TC) (80).

En familias con formas genéticas de MCH, los portadores de una mutación pueden presentar anomalías morfológicas no diagnósticas que algunas veces están asociadas con hallazgos de ECG anómalos. Aunque la especificidad de este tipo de anomalías es baja, en el contexto de una enfermedad familiar pueden representar una expresión temprana o leve de la enfermedad, y la presencia de múltiples características aumenta la precisión en la predicción de la enfermedad en poblaciones genotipadas (119–121). En general, la presencia de cualquier anomalía estructural (imagen miocárdica Doppler alterada, MAS incompleto, elongación de las valvas mitrales o músculos papilares anormales, criptas miocárdicas), especialmente en presencia de alteraciones del ECG, aumenta la posibilidad de enfermedad en los familiares (94,119,122).

### 8. HISTORIA NATURAL

La HVI se desarrolla habitualmente durante la adolescencia y hasta los 25-30 años, razón por la cual un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de MCH en un niño o en un adolescente, de hecho, la desorganización de la arquitectura miofibrilar en los miocitos y el potencial riesgo de MS pueden estar presentes incluso sin la presencia de HVI (22). Además, hay formas de MCH que tienen un desarrollo tardío con aparición de la HVI a partir de la quinta o sexta década de la vida. En la evaluación inicial, las mujeres suelen presentar mayor edad y sintomatología que los hombres. El sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de empeoramiento de la clase funcional y de muerte por ICC o por ACV, especialmente en pacientes mayores de 50 años y con obstrucción en el TSVI (123).

**Figura 9.** Evolución de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

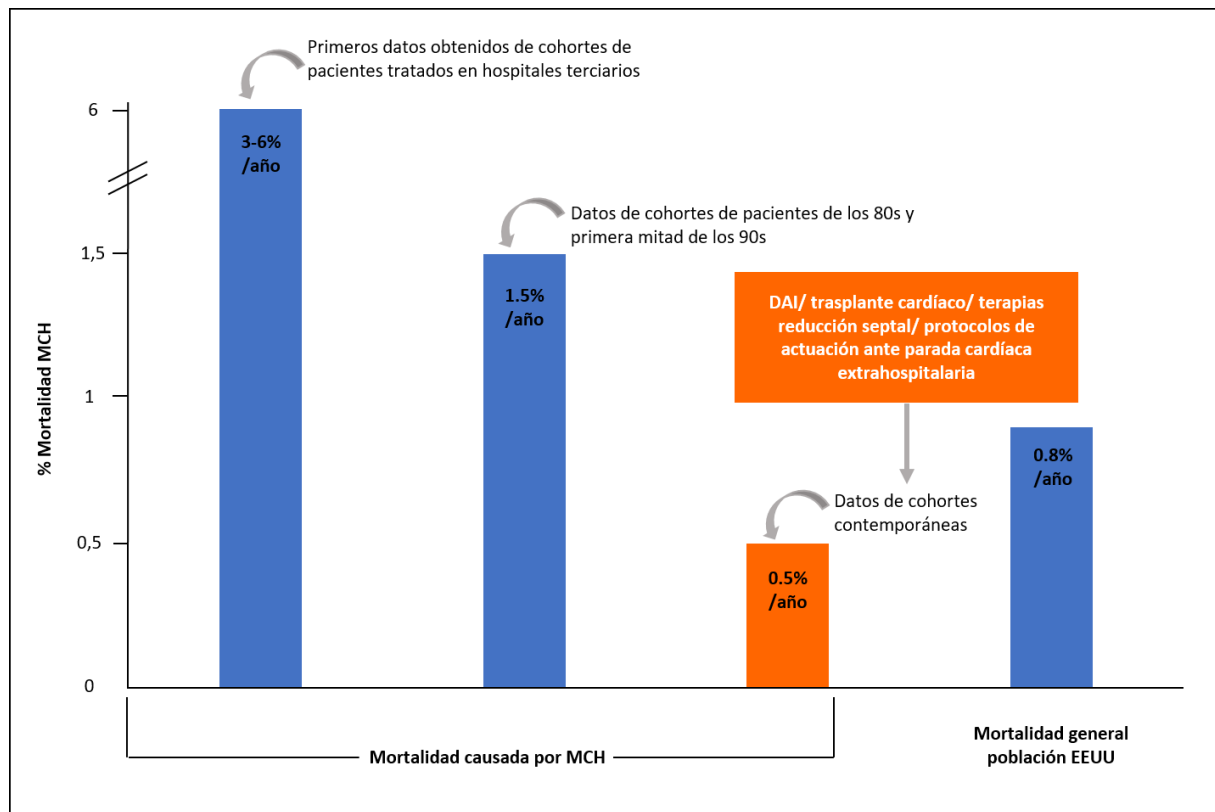


El curso clínico de la MCH es variable, en muchos de los pacientes la sintomatología se mantiene estable mientras que en otros se produce una rápida progresión con aparición de síntomas incapacitantes. Aunque se cree que la tasa de progresión es más rápida en niños, adolescentes y adultos jóvenes, una progresión acelerada de la enfermedad también se puede encontrar en la población adulta. Si bien un cuarto de los pacientes con MCH se mantienen estables, consiguiendo una supervivencia igual a la de la población general, en el resto aparecen eventos clínicos adversos, como la MS, el ACV embólico y la ICC (124,125) (Figura 9).

En los primeros registros que valoraban el pronóstico de los pacientes con MCH, se describía una mortalidad que oscilaba entre el 3% y el 6% (126,127); la mortalidad descendió a un 1,5% en los estudios publicados en la última década del siglo XX (128–132), y ha seguido descendiendo hasta situarse en torno al 0,5% anual en la serie publicada por *Maron y col.* en 2015 (133). Existen ciertas diferencias actuales en el tratamiento, como la prevención de tromboembolismos en pacientes con FA, la no utilización de antiarrítmicos de clase I a excepción de la disopiramida, el tratamiento quirúrgico o percutáneo de la obstrucción en el TSVI, la disponibilidad del desfibrilador automático implantable (DAI), el desarrollo de los programas de trasplante cardíaco y de los protocolos de actuación ante una parada cardíaca extrahospitalaria; y en los algoritmos diagnósticos (hasta un 25% de los pacientes con MCH son diagnosticados a partir de un control familiar, siendo éstos asintomáticos o levemente sintomáticos y con un espesor parietal inferior a 15 mm) que podrían también explicar la menor tasa de mortalidad en las publicaciones más recientes (Figura 10).

Las causas de muerte en los pacientes con MCH son principalmente tres, la mitad de los casos fallecen de forma súbita, un 35% por ICC terminal y un 15% secundario a un ACV.

**Figura 10.** Reducción de la mortalidad de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica en los últimos 50 años.



DAI = desfibrilador automático implantable; MCH = miocardiopatía hipertrófica. Adaptado de Maron y col., 2015 (133).

## 9. MUERTE SÚBITA

La MS es la complicación más devastadora de la MCH y, por tanto, la principal preocupación de los médicos que atienden a estos pacientes. Aunque es la complicación más grave de esta enfermedad (24,81,134–136), la MS afecta a un pequeño porcentaje ( $\leq 1\%$ ) de pacientes (81,112,128) y es mucho menos frecuente que otras complicaciones asociadas a la MCH como son la FA y la ICC progresiva (125,137). En la MCH la MS puede producirse a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes menores de 25 años (5,81,89,111,125,136,138,139), lo cual no significa que los pacientes de más edad no presenten, también, riesgo de MS (125). En muchas ocasiones afecta a pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, siendo una de las principales causas de MS en los deportistas (140). Suele ocurrir durante la realización de actividades cotidianas o en reposo, aunque tampoco es infrecuente que ocurra durante la práctica de ejercicio físico de alta intensidad (125,141). Por todo ello, es importante tratar de identificar a los pacientes con un mayor riesgo de MS con el fin de plantear la mejor estrategia para la prevención de la MS.

### 9.1. Factores de riesgo

Varias características clínicas de los pacientes con MCH se han relacionado con la MS y se utilizan para identificar a los pacientes de alto riesgo. Los factores de riesgo se clasifican habitualmente como factores de riesgo mayores o clásicos y factores de riesgo modificadores. Entre los factores de riesgo clásicos encontramos el antecedente de MS recuperada, la presencia de TVMNS, el antecedente de síncope, la HVI severa, la respuesta anormal del a presión arterial (RAPA) durante el ejercicio físico y los antecedentes familiares de MS.

**Antecedentes de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida.** El máximo riesgo de sufrir MS en la MCH lo presentan aquellos pacientes que han tenido una parada cardíaca previa resucitada, secundaria a FV o una TVMS. Estos pacientes a lo largo del seguimiento presentan un mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio de MS (142), la mortalidad global a los 7 años es, aproximadamente, del 33% (143) y la tasa de descargas de DAI o MS a los 5 años es del 41% (144).

**Taquicardia ventricular no sostenida.** La detección de TVNS en la monitorización ECG ambulatoria es frecuente (145), son salvas breves (< 10 latidos), poco frecuentes (< 5 salvas en 24 horas) y, generalmente, asintomáticas (145–147). La presencia de TVNS en el Holter es más frecuente según aumenta el grado de HVI, este hecho probablemente refleja el mayor grado de fibrosis y desorganización miofibrilar (131,138,146).

Dos estudios con un pequeño número de pacientes seguidos en centros de referencia terciarios demostraron que la presencia de TVNS era más frecuente en los pacientes con MCH que sufrían un episodio de MS (148,149). Posteriormente se han publicado múltiples estudios en los que se examina la relación entre la presencia de TVNS y la MS (131,136,146,147,150–152). La prevalencia de TVNS en estos estudios oscila entre el 17% y el 32%. Todos los estudios han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de TVNS en Holter (definida como 3 o más latidos ventriculares consecutivos, con una frecuencia cardíaca  $\geq 120$  lpm y una duración menor de 30 segundos) y la MS. En el metanálisis publicado por *Christiaans y col.* (153) se estima que la presencia de TVNS (independientemente de su definición) se asocia un riesgo relativo de sufrir MS de 2,89 (95%, IC [2,2-3,6]).

Aunque la prevalencia de TVNS en el Holter aumenta con la edad, el riesgo de MS en pacientes con TVNS en Holter y edad avanzada es menor, como quedó demostrado en el estudio publicado por *Montserrat y col.* (147). En este trabajo se analizó la relación entre la MS, las características de la TVNS y las características clínicas en una cohorte de 532 pacientes con MCH. La MS no mostró relación con el número o duración de episodios de TVNS, sin embargo, demostró que el factor más importante a tener en cuenta ante un paciente con MCH que presenta TVNS es la edad. En este estudio los pacientes

con edad  $\leq 30$  años con TVNS presentaban un riesgo de MS 4 veces mayor (HR, 4,35; 95% IC [1,54-12,48],  $p=0,006$ ).

**Síncope.** El síncope puede tener múltiples causas en la MCH, incluyendo FA, arritmias supraventriculares rápidas, TV sostenida, hipotensión relacionada con respuestas vasculares anormales o con ortostatismo, obstrucción dinámica severa, isquemia y síncope neuromediados. En la práctica diaria, demostrar la causa del síncope y determinar el riesgo asociado en pacientes con MCH es difícil.

La asociación entre la presencia de síncope y MS se describió por primera vez en el estudio de *McKenna y col.* (154). Posteriormente 11 estudios han tratado de relacionar este síntoma con el aumento de riesgo de sufrir MS, de ellos, sólo 5 han demostrado una asociación estadísticamente significativa. Por ello, se debe tener en cuenta que la presencia de síncope previo se debe considerar como un marcador de riesgo, fundamentalmente cuando es recurrente, en pacientes jóvenes, está relacionado con los esfuerzos, no presenta pródromos y ha sucedido recientemente. Con excepción a esta regla podemos señalar como poco relevantes los síncope aislados muy antiguos y los síncope relacionados con trastornos de la conducción cardíaca tratables.

**Hipertrofia ventricular izquierda severa.** Alrededor de un 10% de los pacientes con MCH presentan una HVI severa, con grosor máximo igual o superior a 30 mm. Los estudios que investigaron el valor pronóstico de la HVI utilizaron las medidas del grosor parietal obtenidas mediante ecocardiografía. Seis de estos estudios mostraron una asociación significativa entre la HVI severa y la MS. En el metanálisis publicado por *Christiaans y col.* (153) se estima que la HVI severa se asocia a un riesgo relativo de sufrir MS de 3,1 (95%, IC [1,8 – 4,4]).

La utilización del grosor máximo de la pared ventricular como único marcador de la severidad de la HVI presenta una serie de limitaciones. El punto de corte a partir del cual se define la HVI como severa se ha establecido de manera arbitraria basándose en la información obtenida de un número limitado de estudios de seguimiento sin que esta cifra represente un cambio en las propiedades biológicas de la pared ventricular. Cualquier paciente con grosor  $\geq 30$  mm tiene una HVI severa, pero también tienen HVI severa un adolescente o una mujer con una superficie corporal pequeña con grosor parietal de 28mm. Además, la severidad de la hipertrofia no depende sólo del grosor máximo, sino también de la extensión mayor o menor de la hipertrofia.

**Respuesta anormal de la presión arterial durante el esfuerzo físico.** La MS en la MCH se ha relacionado con el esfuerzo físico (141), por este motivo se ha estudiado ampliamente las respuestas hemodinámicas durante el ejercicio físico para tratar de establecer parámetros útiles en la estratificación del riesgo de MS.



El valor pronóstico de la RAPA durante el ejercicio fue estudiado por *Sadoul y col.* (155) en 161 pacientes con MCH y edad  $\leq 40$  años. En este estudio se definió respuesta anormal de la PA si no aumentaba la PAS 20 mmHg o más durante el ejercicio o si se producía un descenso de la PAS de más de 20mmHg respecto a la PAS máxima. En el análisis de los datos se observó que los episodios de MS eran más frecuentes en los pacientes que presentaron una respuesta anormal de la PA con el esfuerzo físico (15% vs 3%;  $P < 0,009$ ). En estudios posteriores no se ha podido confirmar esta asociación, así como tampoco en el metanálisis de *Christiaans y col.* (HR 1,3; 95% IC [0,64 – 1,96]) (153).

**Historia familiar de muerte súbita.** La presencia de MS en varios miembros de una misma familia con MCH ya fue descrita por *Donald Teare* en 1958 (5). Posteriormente, *Maron y col.* (156) describieron una elevada incidencia (36%) de MS en los miembros afectados de 8 familias con MCH. Desde entonces se han publicado múltiples estudios retrospectivos de seguimiento que tratan de determinar si la historia familiar de MS es un factor de riesgo de peso en estos pacientes (157–160). En estos estudios el antecedente de MS en familiares se asoció a un aumento significativo (20%) del riesgo relativo de sufrir un episodio de MS en el seguimiento comparados con los pacientes sin antecedentes familiares de MS, siendo el riesgo de sufrir un episodio de MS del 1% anual comparado con el 0,5% de riesgo de los pacientes con MCH sin ningún factor de riesgo. Los estudios contemporáneos de implante de DAI en prevención primaria en los pacientes con MCH también han aportado datos de la importancia que tienen los antecedentes familiares de MS (24,134). En el registro de *Maron y col.* (134) la tasa de descargas apropiadas de DAI en los pacientes que únicamente tenían como factor de riesgo el antecedente de MS en familiares fue de 2,7 por cada 100 pacientes y año.

La principal limitación a la hora de valorar el antecedente de MS en la familia es la definición. Esta definición no ha sido uniforme en los diferentes estudios. Unos han utilizado como criterio el antecedente de MS en un familiar, mientras que otros han utilizado el antecedente de MS en más de un familiar. La edad a la que se produjo la MS también es un dato variable a lo largo de los estudios, en general se considera MS en familiar joven ( $< 40$  años).

**Presencia de más de un factor de riesgo clásico en el mismo paciente.** Se ha demostrado que la presencia de más de un factor de riesgo en un paciente se asocia a un mayor riesgo de MS. *Elliot y col.* (136) observaron en una cohorte de 368 pacientes con MCH que la combinación de síncope reciente e historia familiar de MS, dos factores de riesgo “débiles” por separado, se asociaba a un incremento del riesgo de sufrir MS en el seguimiento (HR 5,3; 95% IC [1,9 – 14,9],  $p = 0,002$ ). Así como también, la presencia de dos o más factores de riesgo se asoció a un aumento en el riesgo de MS en el seguimiento. Los pacientes que presentaban dos o más factores de riesgo (12%) tenían un riesgo de MS anual estimado del 4-5%. La adición de factores de riesgo en un paciente también representó un

aumento del riesgo de sufrir MS en el estudio publicado en 2001 por el mismo grupo de trabajo (138), riesgo relativo de 2 (95% IC [1,43– 2,79],  $p = 0,0001$ ) por cada factor de riesgo adicional.

**Otras variables clínicas potencialmente importantes.** A demás de las variables clínicas que clásicamente se han asociado a un aumento de riesgo de MS, en los últimos años han surgido otras características clínicas que podrían ayudar en la compleja tarea que es la estratificación de la MS en los pacientes con MCH:

- *Obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.* Dos grandes estudios poblacionales (138,161) han demostrado que la presencia de obstrucción en el TSVI se asocia de manera estadísticamente significativa con un aumento del riesgo de MS. Existen varios puntos de controversia sobre el papel y las implicaciones de la obstrucción en la estratificación de riesgo. No está claro si la severidad de la magnitud de la obstrucción juega un papel importante, así como tampoco se conoce si los pacientes que presentan obstrucción moderada-severa en el TSVI durante el esfuerzo físico tienen el mismo riesgo de MS que los pacientes que tienen ese grado de obstrucción en reposo. Un aspecto muy importante que no está resuelto surge del hecho de que la obstrucción es un factor de riesgo potencialmente modificable bien con tratamiento farmacológico o con tratamientos invasivos para reducir la obstrucción. En un trabajo reciente, *McLeod y col.* (162) describen una incidencia muy baja de descargas de desfibrilador en pacientes previamente operados (0,24% al año), tanto en casos que recibieron el desfibrilador como prevención primaria como en prevención secundaria. En esta serie, la incidencia de descargas en portadores de desfibrilador que no habían sido operados fue del 4,3% anual. El perfil de riesgo de ambos grupos era comparable, salvo por una mayor frecuencia de taquicardia ventricular no sostenida en pacientes no operados. Estos datos sugieren que efectivamente la cirugía podría ser eficaz para disminuir el riesgo de muerte súbita en aquellos casos de MCH obstructiva en los que clínicamente está indicada.
- *Genética.* El diagnóstico genético de la enfermedad y su utilidad para estratificar el riesgo de MS en estos pacientes creó gran entusiasmo. La información sobre las consecuencias clínicas de cada una de las mutaciones causales descritas es ya abundante, pero muy dispersa y difícil de analizar e interpretar. En general, actualmente no se utiliza el diagnóstico genético como herramienta para la estratificación del riesgo de MS. Si bien es importante conocer que los pacientes portadores de dos o más mutaciones patogénicas en los genes sarcoméricos tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos en el seguimiento (73,163,164), así como también tienen un mayor riesgo de MS los pacientes con mutaciones en el gen LAMP2 (fenocopia de la MCH) (165).

- *Presencia de realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca.* En varios estudios contemporáneos se ha detectado que los pacientes con MCH que tienen RTG en la RMN cardíaca presentaban un aumento del riesgo de MS a lo largo del seguimiento (166,167).
- *Fibrilación auricular y tamaño de la aurícula izquierda.* Se ha sugerido en estudios de supervivencia que la presencia de FA (168) y el tamaño de la AI (160,169) pueden ser marcadores de riesgo de MS.
- *Aneurismas apicales.* Los pacientes que tienen aneurismas apicales presentan un 10% más de eventos adversos, ello es debido al sustrato arritmico que representan estos aneurismas (170).

## 9.2. Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo es el procedimiento por el cual se evalúa la probabilidad que tiene un paciente concreto de sufrir un episodio de MS. Es la piedra angular del manejo de los pacientes con MCH y se basa en la valoración de los marcadores de riesgo expuestos en el apartado previo y que han sido ampliamente aceptados por las sociedades científicas. Numerosas evidencias indican que la evaluación del riesgo en adolescentes y adultos debe comprender la historia clínica completa y los antecedentes familiares, un ECG, un registro electrocardiográfico de al menos 24h, un ecocardiograma y una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas. El siguiente paso tras recoger todos los datos clínicos de un paciente concreto es tratar de definir cuál es su pronóstico y el riesgo de sufrir MS a corto plazo. Esta valoración del riesgo de MS se debe realizar en el momento del diagnóstico y, posteriormente, de manera anual o bianual puesto que las características clínicas son variables a lo largo del seguimiento (80). La mayoría de las características clínicas que se han asociado a un aumento del riesgo de sufrir MS en la población de pacientes con MCH están limitadas por el bajo valor predictivo positivo. Sin embargo, la ausencia de estas características clínicas presenta un elevado valor predictivo negativo (aproximadamente 90%-95%), dato que sugiere que los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (clase funcional I-II NYHA) en los que no existe ningún factor de riesgo se puede considerar que su riesgo de sufrir MS es bajo (130,136). En el otro extremo del espectro de las manifestaciones clínicas de la MCH encontramos a los pacientes que han sufrido una parada cardíaca recuperada o una TVMS, que constituyen el grupo de mayor riesgo. Por último, existe un grupo relativamente numeroso de pacientes con un riesgo intermedio en el que las opciones terapéuticas son más discutibles y que plantean los mayores problemas de manejo.

Hasta el año 2014 existía un consenso para la estratificación del riesgo de MS e indicación de implante de un DAI entre la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Americana de Cardiología (171,172). Las variables clínicas que se utilizan para estratificar el riesgo de los pacientes son: TVNS, el grosor máximo de la pared del VI  $\geq 30$  mm, la historia familiar de MS cardíaca, el síncope de causa

desconocida y la respuesta alterada de la PA durante el ejercicio, cuando existía al menos un factor de riesgo se indicaba el implante de un DAI. Otras características clínicas como la fibrosis miocárdica determinada mediante la presencia de RTG en la RMN cardíaca, los aneurismas apicales del VI y la herencia de múltiples mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas, se propusieron como árbitros para guiar el tratamiento en pacientes con riesgo intermedio. Este modelo presenta algunas limitaciones, una de ellas es que calcula el riesgo relativo y no el absoluto; no tiene en cuenta el diferente efecto de los factores de riesgo individuales (173), y todas las variables son tratadas como variables binarias. En consecuencia, los algoritmos de riesgo actuales discriminan poco entre los pacientes de alto y bajo riesgo (173).

En 2013 se publicó un estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo y multicéntrico de 3.675 pacientes, el HCM Risk-SCD (160), en el que se desarrolló y validó un nuevo modelo de predicción de riesgo de la MSC. El HCM Risk-SCD utiliza variables predictoras que se han asociado a un aumento del riesgo de MS en al menos un análisis multivariable publicado. Lo cual excluye la respuesta alterada de la PA como marcador de riesgo. El modelo proporciona cálculos individualizados del riesgo a 5 años. La fórmula del HCM Risk-SCD es la siguiente:

$$\text{Probabilidad}_{\text{MSC a 5 años}} = 1 - 0,998^{\text{exp}(\text{índice pronóstico})}$$

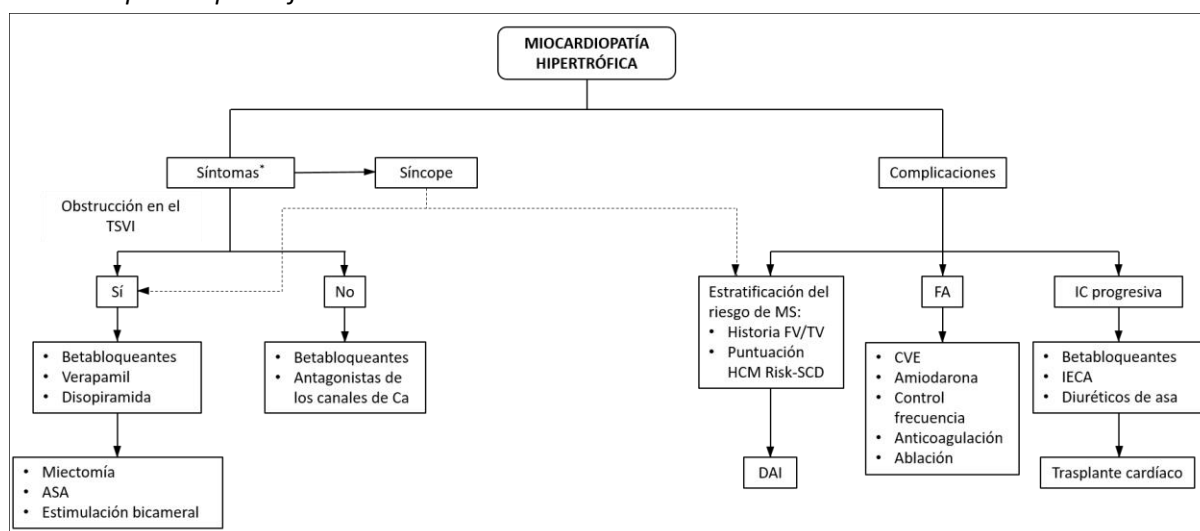
donde índice pronóstico =  $[0,15939858 \times \text{grosor máximo de pared (mm)}] - [0,00294271 \times \text{grosor máximo de pared}^2 \text{ (mm}^2)] + [0,0259082 \times \text{diámetro de AI (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo de flujo (reposo/Valsalva) del tracto de salida del VI (mmHg)}] + [0,4583082 \times \text{historia familiar de MSC}] + [0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope de causa desconocida}] - [0,01799934 \times \text{edad en el momento de la evaluación clínica (años)}]$ .

Los pacientes con alto riesgo de sufrir MS son los que presentan un HCM Risk-SCD  $\geq 6\%$  en 5 años. Los de riesgo intermedio son aquellos con un HCM Risk-SCD entre 4% y 6%. Si el HCM Risk-SCD es  $< 4\%$  los pacientes son clasificados como de bajo riesgo. El HCM Risk-SCD es el modelo propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para la estratificación del riesgo de MS en pacientes con MCH en la guías de práctica clínica publicadas en 2014 (80). Este modelo ha demostrado tener una especificidad adecuada y se asocia a una baja tasa de implante de DAI (20-26%), pero se ha detectado en un estudio que ciertos pacientes clasificados de bajo riesgo por este modelo presentaban un riesgo elevado de MS (174). Se recomienda no calcular el riesgo de MS con este modelo en pacientes menores de 16 años, atletas y en los pacientes con fenocopias de la MCH.

## 10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la MCH persigue cuatro objetivos: mejorar los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad, evitar complicaciones y reducir el riesgo de MS. Para ello actualmente se dispone de diferentes tipos de tratamiento (Figura 11). En pacientes con obstrucción en el TSVI el objetivo es mejorar los síntomas mediante fármacos, cirugía, ASA o marcapasos. El tratamiento de los pacientes sintomáticos sin obstrucción en el TSVI se centra en el manejo de la arritmia, reducción de las presiones de llenado del VI y tratamiento de la angina. Los pacientes que presentan disfunción sistólica del VI progresiva refractaria al tratamiento médico pueden ser candidatos a implante de terapia de resincronización cardíaca (TRC) y trasplante cardíaco (80).

**Figura 11.** Diagrama de flujo para el tratamiento de los diferentes síntomas asociados a la miocardiopatía hipertrófica.



ASA = ablación septal alcohólica; Ca = calcio; CVE = cardioversión eléctrica; DAI = desfibrilador automático implantable; FA = fibrilación auricular; FV = fibrilación ventricular; IC = insuficiencia cardíaca; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; MS = muerte súbita; NYHA = New York heart association; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; TV = taquicardia ventricular.

\* Síntomas: disnea moderada-severa (clase funcional II-III NYHA) y/o angina.

### 10.1. Tratamiento farmacológico

**Betabloqueantes.** Los betabloqueantes constituyen el tratamiento farmacológico más utilizado en la MCH, tanto en su variedad obstructiva como en la no obstructiva (88,105). Los betabloqueantes disminuyen el consumo de oxígeno por su efecto inotrópico y cronotrópico negativos. Estos fármacos alivian los síntomas principales como son la angina, la disnea, el síncope y mejoran la tolerancia a la actividad física en el 30-50% de los pacientes (19). En los pacientes con obstrucción en el TSVI, tanto en reposo como inducida, se consigue una reducción del gradiente con

la administración de estos fármacos, en concreto el propranolol oral es el que ha demostrado en estudios pequeños y mayoritariamente retrospectivos tener una mayor eficacia (175–177).

**Antagonistas de los canales de calcio.** Este grupo farmacológico es una alternativa a los betabloqueantes; la mayor parte de la experiencia de su uso en pacientes con MCH se refiere a verapamilo, con un uso más limitado de nifedipino, diltiazem y amlodipino (81). El verapamilo mejora la sintomatología y la capacidad de ejercicio en dos terceras partes de los pacientes (178–180). Este fármaco actúa sobre la relajación y el llenado ventricular, mejorando la distensibilidad y, en definitiva, la relación presión/volumen diastólico (181,182). Además, reduce significativamente el gradiente obstructivo basal y provocado, y controla eficazmente los determinantes miocárdicos del consumo de oxígeno miocárdico (19) de la misma forma que el propranolol. Cuando se inicie este tratamiento es necesario realizar una monitorización estrecha de los pacientes que presenten obstrucción severa ( $\geq 100$  mmHg) en el TSVI o presiones sistólicas pulmonares elevadas, ya que puede causar edema pulmonar (183). Al igual que los betabloqueantes, también se utilizan para conseguir el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FA.

**Disopiramida.** Cuando el tratamiento con betabloqueantes no sea eficaz para reducir el gradiente en el TSVI se puede asociar disopiramida, titulada a la máxima dosis tolerada. Este fármaco antiarrítmico de clase IA puede eliminar los gradientes basales de presión de salida del VI y mejorar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional sin efectos proarrítmicos ni aumento de la MS (184,185). Los efectos anticolinérgicos que limitan la dosis incluyen sequedad de ojos y boca, micción discontinua o retención urinaria y estreñimiento. Se debe monitorizar el intervalo QTc durante la titulación al alza y reducir la dosis si excede los 480 ms. La disopiramida debe usarse con precaución en pacientes con FA o propensos a ella, en los que el aumento de la conducción AV inducido por el fármaco puede incrementar la frecuencia ventricular.

**Amiodarona.** Este fármaco juega un papel importante en el tratamiento de las arritmias ventriculares y supraventriculares de los pacientes con MCH, fundamentalmente en el tratamiento de la FA. Un estudio observacional ha demostrado que el tratamiento con amiodarona se asociaba al mantenimiento del ritmo sinusal y menores alteraciones en el tratamiento farmacológico, episodios embólicos e intentos de cardioversión eléctrica (CVE) externa (186). Sin embargo, otros estudios han demostrado que, en pacientes tratados de forma variable con amiodarona, betabloqueantes o antagonistas de los canales de calcio (128,137), no habían diferencias significativas en el tiempo que se mantenían los pacientes en ritmo sinusal y la supervivencia después del primer episodio de FA.

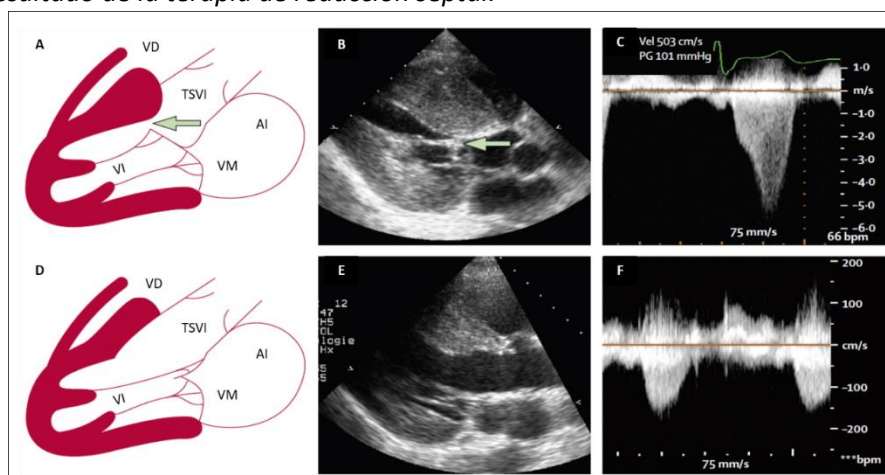
**Anticoagulantes.** Los pacientes con MCH y FA presentan un riesgo mayor de sufrir un evento tromboembólico. En una revisión sistemática reciente, la prevalencia y la incidencia anuales de

tromboembolia (ACV y embolia periférica) en pacientes con FA fueron de 27,1% y 3,8%, respectivamente (187). Dada la elevada incidencia de ACV en los pacientes con MCH y FA paroxística, persistente o permanente, se recomienda que todos los pacientes con FA reciban tratamiento, de por vida, con un antagonista de la vitamina K, manteniendo una razón internacional normalizada (INR) comprendida entre 2 y 3. No se recomienda el uso del score  $CHA_2-DS_2-VAS_c$  (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  (doble), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino) para calcular el riesgo de ACV dado que este grupo de pacientes no han sido incluidos en los estudios clínicos de trombotoprofilaxis (80,188).

## 10.2. Tratamiento invasivo de la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

El tratamiento invasivo para reducir la obstrucción en el TSVI se debe considerar para pacientes con un gradiente de obstrucción  $\geq 50$  mmHg, síntomas de moderados a graves (clase funcional de la New York Heart Association [NYHA] III-IV) o síncope de esfuerzo recurrente a pesar de recibir tratamiento farmacológico a las dosis máximas toleradas. En algunos centros se considera, también, el tratamiento invasivo de pacientes con síntomas leves (clase funcional NYHA II), gradiente en reposo o provocado máximo  $\geq 50$  mmHg e IM de moderada a grave relacionada con el MAS de la válvula mitral (80). La reducción del gradiente en el TSVI se consigue mediante técnicas de reducción del grosor septal (Figura 12) o bien mediante la estimulación aurículo-ventricular secuencial mediante un marcapasos.

**Figura 12.** Resultado de la terapia de reducción septal.

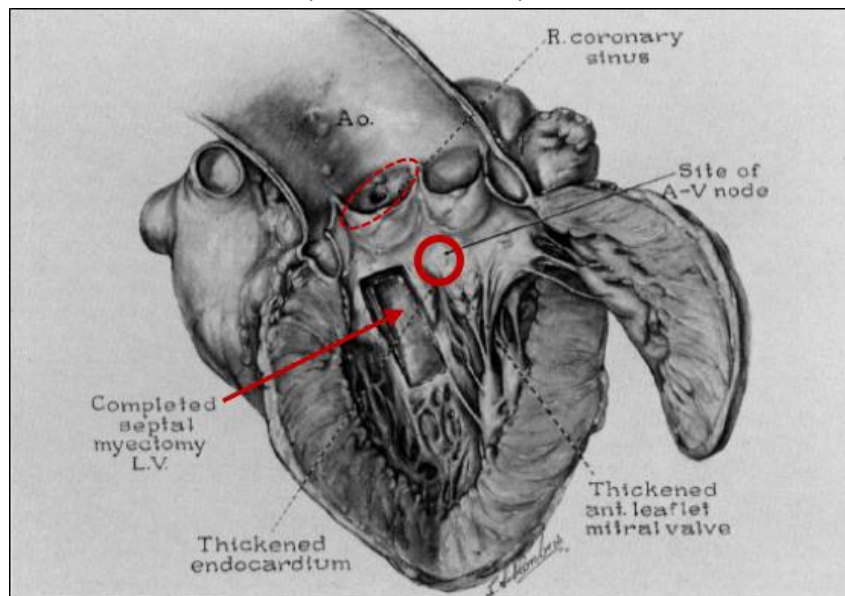


**Panel A:** representación esquemática de la presencia de obstrucción en el TSVI (flecha) que aparece debido a la hipertrofia del SIV y al MAS de la valva anterior de la válvula mitral. **Panel B:** plano paraesternal eje largo del ecocardiograma bidimensional que muestra un MAS (flecha). **Panel C:** registro Doppler de onda continua que muestra la presencia de un gradiente dinámico en el TSVI. **Panel D:** representación esquemática de los hallazgos tras la terapia de reducción septal. **Panel E:** plano paraesternal eje largo del ecocardiograma tras la terapia de reducción septal. **Panel F:** ausencia de gradiente dinámico en el TSVI medido mediante Doppler de onda continua. AI = aurícula izquierda; MAS = movimiento septal anterior; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; VM = válvula mitral.

**Cirugía.** El procedimiento quirúrgico utilizado habitualmente para tratar la obstrucción en el TSVI es la miectomía septal ventricular (procedimiento de Morrow), en el que se crea en el septo basal por debajo de la válvula aórtica un valle rectangular que se extiende distalmente más allá del punto de contacto entre la válvula mitral y el septo (189) (Figura 13). Esta intervención elimina o reduce significativamente el gradiente de salida del VI en más del 90% de los casos, reduce la IM relacionada con el MAS de la valva mitral y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. En el 70-80% de los pacientes se obtiene un beneficio sintomático a largo plazo, con unas tasas de supervivencia a largo plazo comparables a las de la población general (190–196). Los factores preoperatorios relacionados con un resultado favorable a largo plazo son la edad menor de 50 años, el tamaño de la AI < 46 mm, ausencia de FA y sexo masculino (196).

Las principales complicaciones quirúrgicas son el bloqueo del nodo AV, el defecto septal ventricular y la regurgitación aórtica, estas complicaciones son poco frecuentes en los centros con amplia experiencia en esta técnica donde se guían mediante la realización de ecocardiografía transesofágica intraoperatoria (195,197). La mortalidad quirúrgica en centros de referencia es del 1% (197,198) .

**Figura 13.** Ilustración de la miectomía septal ventricular o procedimiento de Morrow.



*Se observa un corazón al que se le ha realizado una incisión y retracción de su pared lateral. Se aprecia la miectomía septal completa (flecha) y su proximidad tanto al septo interventricular membranoso donde se localiza el nodo aurículo-ventricular y el haz de His (círculo), como a la cúspide coronariana derecha de la válvula aórtica (elipse discontinua). Ao = aorta; A-V = aurículo-ventricular; LV = ventrículo izquierdo. Adaptado de Morrow y col., 1975 (189).*

**Ablación septal con alcohol.** Esta técnica se realiza de manera percutánea y se basa en la inyección selectiva de alcohol en una arteria perforante septal o, en algunos casos, otras ramas de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, para crear una cicatriz septal localizada que produce



un resultado similar a la cirugía en términos de reducción de gradiente, mejoría sintomática y capacidad de ejercicio (23,199–201). Debido a la variabilidad de las ramas arteriales septales, es esencial realizar un ecocardiograma miocárdico de contraste antes de la inyección de alcohol. Si el agente de contraste no se puede localizar exclusivamente en el septo basal y adyacente al punto de contacto entre el septo y la valva mitral, se debe abandonar el procedimiento, situación que ocurre en el 25% de los pacientes (202–204). La principal complicación no fatal es la aparición de bloqueo AV durante o a las pocas horas de la intervención, aunque sólo el 5% de los pacientes precisarán la implantación de un marcapasos (MP) definitivo. La alteración de la conducción más frecuente (> 60%) es la aparición de bloqueo de la rama derecha (BRD) del haz de His, que suele ser persistente (205). La mortalidad debida al procedimiento es similar a la de la miectomía quirúrgica.

La elección de un tratamiento invasivo u otro debe basarse en una evaluación sistemática de la válvula mitral y la anatomía septal que incluya la exclusión de otras anomalías del TSVI y de la válvula mitral que requieran cirugía. La ASA puede ser menos eficaz en pacientes con cicatrices septales extensas valoradas mediante RM cardíaca y en pacientes con HVI muy extrema ( $\geq 30$  mm), pero no existen datos sistemáticos sobre esto. No hay estudios clínicos aleatorizados que comparen la cirugía con la ASA, pero varios metanálisis han demostrado que ambos procedimientos mejoran el estado funcional con una mortalidad relacionada con el procedimiento similar (206–208). La ASA es controvertida en niños, adolescentes y adultos jóvenes porque no hay datos sobre los resultados a largo plazo de los efectos tardíos de una cicatriz miocárdica en estos grupos, y porque las dificultades técnicas y los riesgos potenciales del procedimiento son mayores en niños pequeños y neonatos.

**Estimulación con marcapasos bicameral secuencial.** Los trabajos publicados de *McDonald y col.* (209) y *Fananapazir y col.* (210) a principios de 1990 demostraron que la estimulación con marcapasos secuencial AV en la MCH con obstrucción en el TSVI disminuye el gradiente, la presión telediastólica del VI, mejora la clase funcional e incrementa la capacidad de esfuerzo. Estos resultados, confirmados por trabajos posteriores (211–213), generalizaron el uso de la estimulación A-V en la miocardiopatía hipertrófica en ritmo sinusal y la estimulación VVI en casos de FA. Ninguno de estos estudios era aleatorizado y existían entre ellos diferencias significativas en los criterios de inclusión, selección de pacientes y método de estimulación. Estas diferencias, en ocasiones sustanciales, originaron que los resultados de la estimulación secuencial no fueran equiparables en los diferentes estudios. A finales de los noventa, y con el objetivo de valorar la efectividad real de la estimulación secuencial AV en la MCH con obstrucción en el TSVI, se realizaron estudios multicéntricos, aleatorizados y con medición objetiva de la clase funcional por medio de las pruebas de esfuerzo con consumo de oxígeno (214–216), siendo sus resultados comparables. No se consiguió demostrar que la estimulación secuencial fuese eficaz en la mayoría de los pacientes, salvo en un importante subgrupo

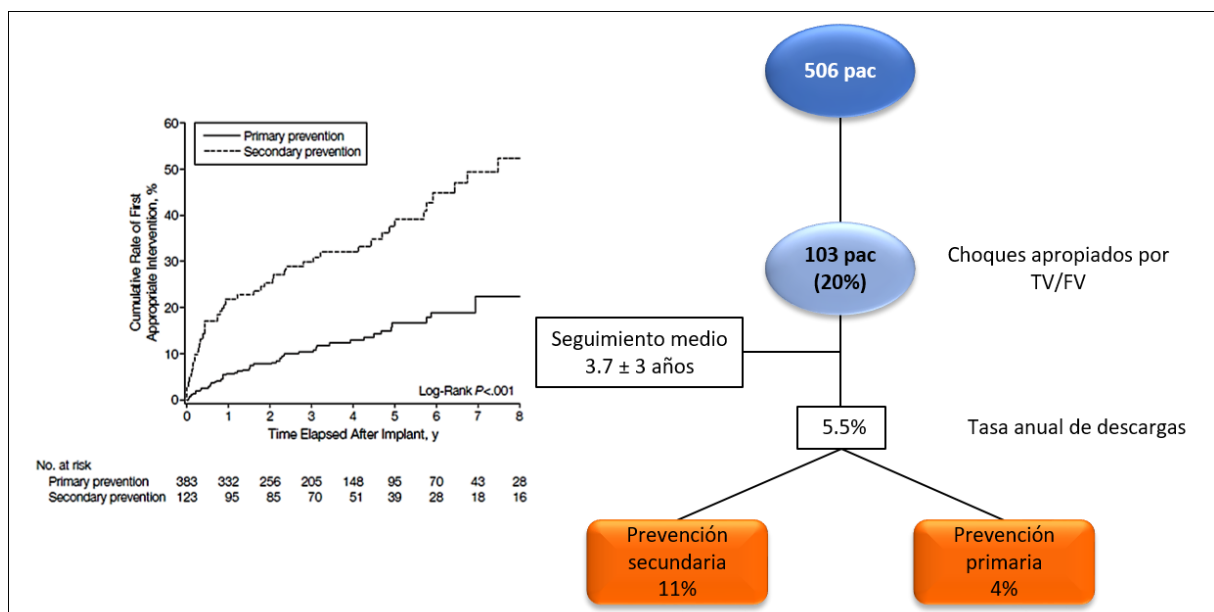
con unas características determinadas. En aquellos pacientes con peor clase funcional, con afectación más severa y con edad más avanzada, la estimulación secuencial se mostraba eficaz, mejorando la clase funcional, disminuyendo de forma significativa el gradiente e incrementando su capacidad de esfuerzo.

La estimulación secuencial AV permanente con intervalo AV corto se puede considerar en el caso de pacientes adultos sintomáticos no aptos o que no deseen considerar otros tratamientos invasivos de reducción septal, y en pacientes que tienen otras indicaciones para estimulación.

### 10.3. Desfibrilador automático implantable

La evidencia recogida a lo largo de los últimos 15 años indica que las intervenciones apropiadas del DAI en pacientes con MCH no son infrecuentes y son eficaces para finalizar taquiarritmias ventriculares que pueden ser mortales (24,134,135,144,217,218). Tras estos datos, el DAI se ha convertido en una herramienta más del tratamiento existente para la MCH, y constituye el tratamiento más eficaz para la prevención de la MS. Los datos más sólidos respecto a la prevención de MS en pacientes con MCH portadores de DAI procede, en gran parte, de un registro multicéntrico internacional, en el que participaron 42 centros (134) y se incluyeron 506 pacientes con MCH a los que se implantó un DAI siguiendo el criterio clínico del cardiólogo encargado de su tratamiento (Figura 14).

**Figura 14.** Prevención de muerte súbita en una población de 506 pacientes con miocardiopatía hipertrófica portadores de desfibrilador automático implantable.



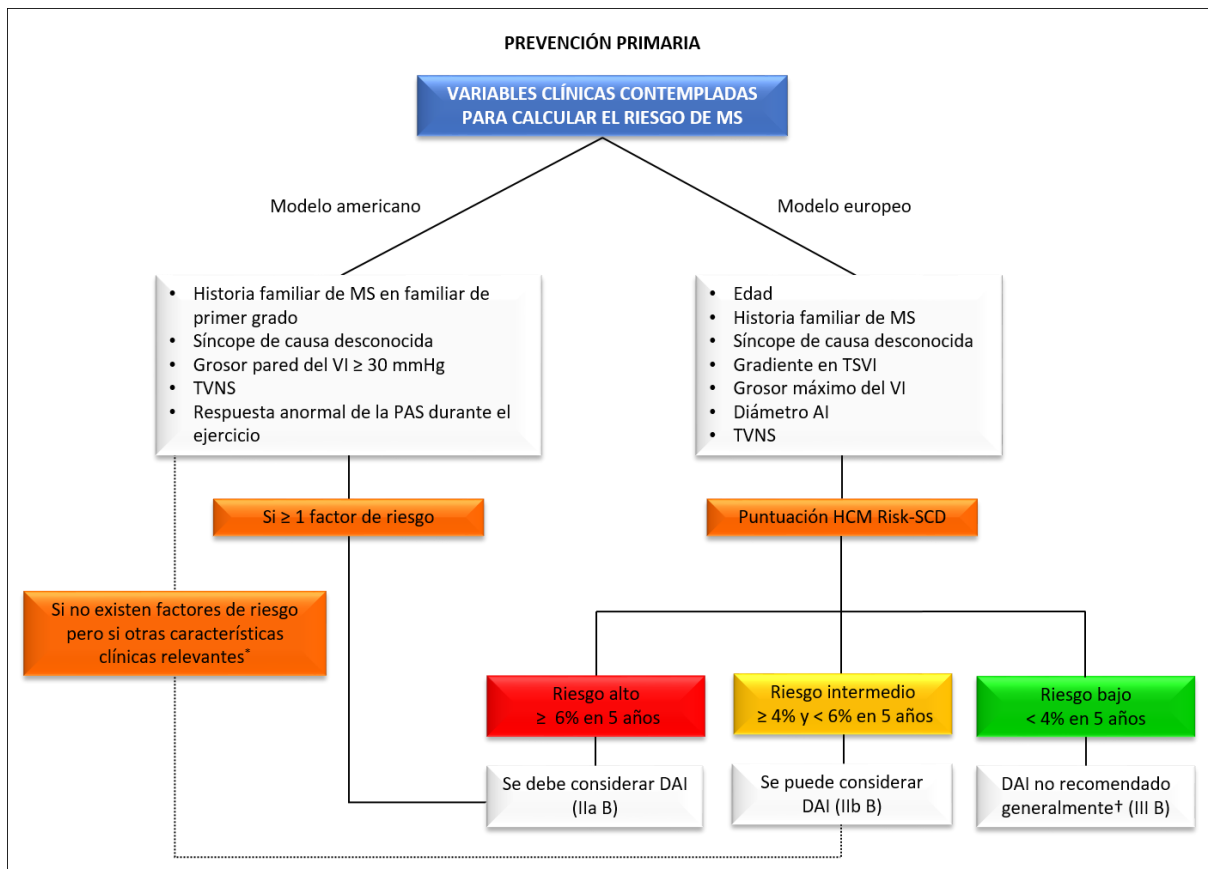
Izquierda: probabilidad acumulada de descarga apropiada del DAI en los pacientes a los que se le implantó en prevención secundaria (línea discontinua) y en los que se le implantó en prevención primaria (línea continua). Derecha: diagrama que muestra el porcentaje de choques apropiadas en el seguimiento. Adaptado de Maron y col., 2007 (134).

**Prevención secundaria de MS.** Los pacientes con MCH que sobreviven a una FV o una TV sostenida se encuentran en una situación de muy alto riesgo de volver a sufrir arritmias cardíacas letales y se les debe implantar un DAI (134,143,144,219). En la práctica clínica, esta población es muy pequeña y el implante de DAI raramente supone un dilema clínico (219).

**Prevención primaria de MS.** La identificación de los sujetos sin historia de FV que tengan un riesgo alto de MS sigue siendo un reto y solamente un pequeño subgrupo de pacientes tratados con DAI recibe descargas que podrían salvarles la vida (220). Al mismo tiempo, un número no despreciable de pacientes portadores de DAI presentan complicaciones relacionadas con el dispositivo (8,6% anual), que incluyen descargas inapropiadas (4,6% anual) y complicaciones derivadas del implante del dispositivo (5,1% anual) (219). Actualmente, no existe un consenso universal para implantar un DAI como prevención primaria (*ver sección 9.2*). Aquí entran en juego los factores de riesgo de MS globalmente aceptados y el peso que se le da a cada uno de ellos, de este modo existen dos modelos, el europeo y el norteamericano, para la indicación de implante de DAI como prevención primaria en los pacientes con MCH (80,172) (Figura 15).

Se recomienda programar el DAI con una zona de FV a partir de 220 latidos por minuto para minimizar las descargas inapropiadas. También se puede considerar una zona de TV sostenida, adaptada a las características individuales del paciente. Los datos observacionales indican que la estimulación antitaquicardia (EAT) es eficaz para finalizar las arritmias ventriculares, pero no reduce la incidencia de descargas apropiadas (221,222). Se ha demostrado que la sonda auricular no reduce la incidencia de descargas inapropiadas (219,223,224), por lo que a la mayoría de los pacientes con MCH se les implantará un DAI monocameral (sonda única en VD). Las excepciones incluyen a los pacientes con obstrucción en el TSVI, en los que el DAI bicameral puede ser útil para la optimización del intervalo AV; y los pacientes con disfunción sistólica del VI y ritmo sinusal en los que el implante de un DAI tricameral.

**Figura 15.** Diagrama de flujo para la indicación de implante de desfibrilador automático en prevención primaria según el modelo americano (izquierda) y europeo (derecha).



AI = aurícula izquierda; DAI = desfibrilador automático implantable; MS = muerte súbita; PAS = presión arterial sistólica; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS = taquicardia ventricular no sostenida; VI = ventrículo izquierdo.

\* La edad, la presencia de obstrucción en el TSVI sobre la que no se vaya a actuar, el realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca, los antecedentes de MS en familiares lejanos o el grosor de la pared del VI pueden tener una potencial importancia pronóstica.

† No se recomienda DAI a menos que haya otras características clínicas que tengan potencial importancia pronóstica y cuando el beneficio esperable sea mayor que el riesgo potencial de complicaciones a lo largo de la vida y el impacto del DAI en el estilo de vida.

#### 10.4. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada en ausencia de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo

Los pacientes con MCH sin obstrucción significativa en el TSVI y FEVI reducida que presenten síntomas y signos de ICC a pesar del tratamiento farmacológico óptimo pueden beneficiarse de tratamientos invasivos como son la TRC y el trasplante cardíaco.

**Terapia de resincronización cardíaca.** La heterogeneidad regional de la contracción y la relajación del VI es frecuente en pacientes con MCH, y la asincronía del VI puede ser un marcador de peor pronóstico. Algunos estudios de casos y un estudio de cohorte han demostrado que la TRC puede

mejorar los síntomas de ICC en pacientes con bloqueo de la rama izquierda (BRI) del haz de His, con una duración del QRS > 130ms y asociarse a la reversión del remodelado de la AI y del VI en pacientes con FEVI alterada (225). Las guías de práctica clínica actuales para el tratamiento de la IC consideran la TRC como una opción de tratamiento en pacientes con síntomas de ICC refractarios al tratamiento farmacológico optimizado, FEVI  $\leq$  35%, BRI y duración del QRS > 130ms (clase de recomendación I, nivel de evidencia B) (226).

**Trasplante cardíaco.** La MCH motiva entre el 1% y el 5% de todos los trasplantes cardíacos realizados en Estados Unidos y hasta un 7% de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco en los centros europeos (227–229). Entre los pacientes que presentan MCH en fase terminal con dilatación de VI y disfunción sistólica, los pacientes más jóvenes suelen tener una progresión más rápida de la ICC (228). Alrededor del 5% de los pacientes con MCH que son derivados para la realización de trasplante cardíaco tienen arritmias ventriculares refractarias al tratamiento, con o sin síntomas de ICC asociados (227). La supervivencia tras el trasplante cardíaco es similar a la de otras indicaciones no relacionadas con la MCH y superior a la de los pacientes con cardiopatía isquémica, con una tasa de rechazo agudo algo menor (227–229). Se debe considerar el trasplante cardíaco ortotópico en pacientes con síntomas moderados-graves y refractarios al tratamiento convencional (NYHA III-IV) y sin obstrucción en el TSV, que cumplan los criterios de elegibilidad estándar que marcan las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre insuficiencia cardíaca aguda y crónica (226).

## 11. EL ELECTROCARDIOGRAMA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

### 11.1. Herramienta diagnóstica

Se ha confirmado en múltiples estudios que más de un 90% de los pacientes afectados de MCH van a presentar alteraciones electrocardiográficas (230–232). Por tanto, un ECG anormal suele ser el primer dato que orienta al clínico a sospechar la presencia de una MCH. Es por este motivo que realizar un ECG está recomendado en la primera visita clínica de todos los individuos con sospecha de MCH o MCH conocida y debe repetirse siempre que haya un cambio en los síntomas de los pacientes con diagnóstico establecido (80). El ECG también es un marcador precoz sensible, aunque no específico, de enfermedad en los familiares (121).

*Savage y col* (230) publicaron el primer estudio que analizaba en detalle las características electrocardiográficas en un grupo de 134 pacientes diagnosticados de MCH. Observaron que el 92% de los pacientes tenían un ECG alterado y que las anomalías más frecuentes eran: los criterios

electrocardiográficos de hipertrofia ventricular, la presencia de ondas Q patológicas, las alteraciones de la repolarización y de la onda P (Tabla 5). Estos hallazgos electrocardiográficos se han ido repitiendo en cohortes contemporáneas de pacientes diagnosticados de MCH(230,231,233–235).

La presencia de HVI en el ECG fue uno de los hallazgos iniciales en los pacientes con MCH, pero un aumento de voltaje aislado suele ser poco específico y se encuentra a menudo en adultos jóvenes sanos. Además, entre un 30% y un 40% de los pacientes con MCH (tanto sintomáticos como asintomático) y hasta un 18% de los pacientes con HVI severa ( $\geq 30$  mm) no presentan criterios electrocardiográficos de HVI, por lo que su sensibilidad también es limitada (230,236,237). Esto se debe a que los criterios electrocardiográficos de HVI dependen de un aumento importante de masa ventricular izquierda y en algunos pacientes la hipertrofia se encuentra localizada en un solo segmento. A lo largo de los años se han propuesto varios criterios electrocardiográficos para detectar HVI en el ECG (Tabla 6); entre ellos, el criterio de Romhilt-Estes es el más sensible y su puntuación se correlaciona de forma significativa con el grosor parietal máximo del VI (238). Un porcentaje importante de los pacientes con MCH presentan hipertrofia concomitante del VD (30%), sin embargo sólo un 7% manifiestan criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha, dado que es necesario que las fuerzas eléctricas del VD sean lo suficientemente severas para superar a las de un VI hipertrofiado (233).

La onda Q patológica suele ser la alteración electrocardiográfica inicial de los pacientes con MCH y está presente en un 25-50% de estos pacientes (230,237). La onda Q patológica se define como aquella onda Q con una duración mayor o igual de 40 milisegundos (ms) y/o con una profundidad mayor del 25% de la onda R correspondiente o mayor de 3 mm, en al menos dos derivaciones contiguas, exceptuando aVR (120,239,240). Las ondas Q patológicas podrían evolucionar a lo largo del seguimiento llegando a desaparecer en algunos pacientes al alcanzar la edad adulta. Esta teoría se basa en una diferencia en la frecuencia y localización de las ondas Q, la frecuencia es menor en adultos que en jóvenes y la localización más frecuente en jóvenes es la inferolateral mientras que en adultos es en I y aVL (241). La onda Q en la MCH se genera cuando la fuerza eléctrica del septo anterior basal es de tal magnitud que cancela las fuerzas eléctricas de otras regiones del VI y VD, es decir, cuando existe una hipertrofia moderada del septo anterior basal sin hipertrofia o con hipertrofia leve de otros segmentos o una hipertrofia severa del septo con hipertrofia moderada del resto (242,243). En los casos que presentan ondas Q con una duración  $\geq 40$  ms, la fibrosis septal es uno de los mecanismos implicados en su génesis (244,245).

**Tabla 5.** Frecuencia de presentación de las alteraciones del electrocardiograma en una población de pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica.

Hallazgo ECG	Obstructiva		No obstructiva	
	Sintomático n=55	Asintomático n=13	Sintomático n= 40	Asintomático N=26
ECG alterado	98%	100%	93%	73%
Alteraciones repolarización	87%	85%	85%	58%
Hipertrofia ventricular izquierda	82%	80%	58%	33%
Alteraciones aurícula izquierda	74%	42%	37%	19%
Desviación izquierda del eje del QRS	47%	62%	30%	19%
Ondas Q patológicas	42%	38%	20%	31%
Fibrilación auricular	9%	0%	5%	0%
Hemibloqueo anterior izquierdo	11%	8%	10%	4%
Hemibloqueo posterior izquierdo	2%	8%	3%	0%
Bloqueo rama derecha	2%	0%	5%	4%
Bloqueo rama izquierda	5%	0%	3%	0%

ECG = electrocardiograma. Adaptado de Savage y col., 1978 (230).

Las alteraciones más frecuentes en el ECG de los pacientes con MCH se observan en el segmento ST y en la onda T (230,231). En muchos pacientes el segmento ST está descendido respecto a la línea de base del ECG y suele acompañarse de una inversión asimétrica de la onda T. Estos cambios de la repolarización suelen aparecer en pacientes con cambios en el voltaje del QRS, aunque también pueden aparecer de manera aislada. Un tipo característico de alteración en la onda T es la aparición de ondas T negativas gigantes ( $\geq 10$  mm de profundidad en derivaciones precordiales laterales), y se asocian típicamente a la variante apical de la MCH (246,247).

Estas tres alteraciones electrocardiográficas (criterio de HVI, alteraciones de la repolarización y ondas Q patológicas) se han considerado como alteraciones electrocardiográficas mayores en los pacientes con MCH con una sensibilidad y especificidad calculada de 61% y 97%, respectivamente (240) (Figura 16).

Las anomalías de la onda P están presentes en al menos un 40% de los pacientes con MCH. Las principales alteraciones se relacionan con el aumento de tamaño de la AI y son: el aumento de la duración de la onda P ( $\geq 110$  ms en adultos,  $\geq 120$  ms en ancianos); la presencia de una onda P bimodal en la derivación dII con una distancia entre los dos picos de la onda P  $\geq 40$  ms, siendo de mayor tamaño el segundo pico; y la morfología típica de la onda P en las derivaciones V1 y V2 que consiste en una P con una polaridad positiva-negativa con aumento de la duración y la profundidad de la porción negativa ( $> 40$  ms de duración y  $> 1$  mm de profundidad) (248).

**Tabla 6.** Diferentes criterios que valoran la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

Criterio electrocardiográfico de HVI	Definición del criterio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Sokolow-Lyon (249)	R en aVL $> 1,1$ mV	22	100
Sokolow-Lyon modificado (249)	S en V1 + R en V5 o V6 $> 3,5$ mV	32	100
Cornell (250)	Varones: S en V3 + R en aVL $> 2,8$ mV Mujeres: S en V3 + R en aVL $> 2,0$ mV	41	90
Gubner-Ungerleider (251)	R en dI + S en dIII $> 2,5$ mV	14	100
Rodríguez Padial (252)	QRS $> 120$ ms	62	7
Sistema de puntuación de Romhilt-Estes* (253)	<p><b>3 puntos</b> si R o S <math>\geq 2</math> mV en derivaciones de los miembros y/o S <math>\geq 3</math> mV en V1-V2 y/o R <math>\geq</math> en V5-V6.</p> <p><b>3 puntos</b> si cambios típicos en el segmento ST. Si toma digoxina, 1 punto.</p> <p><b>3 puntos</b> si crecimiento de la AI (negatividad terminal de la onda P en V1 de 0,1 mV o más de profundidad, con una duración de 40 ms o más.</p> <p><b>2 puntos</b> si eje del QRS desviado a la izquierda (<math>-30</math> grados o más).</p> <p><b>1 punto</b> si duración del QRS <math>&gt; 90</math> ms.</p> <p><b>1 punto</b> si deflexión intrínseca en V5-V6 <math>&gt; 50</math> ms.</p>	58	97

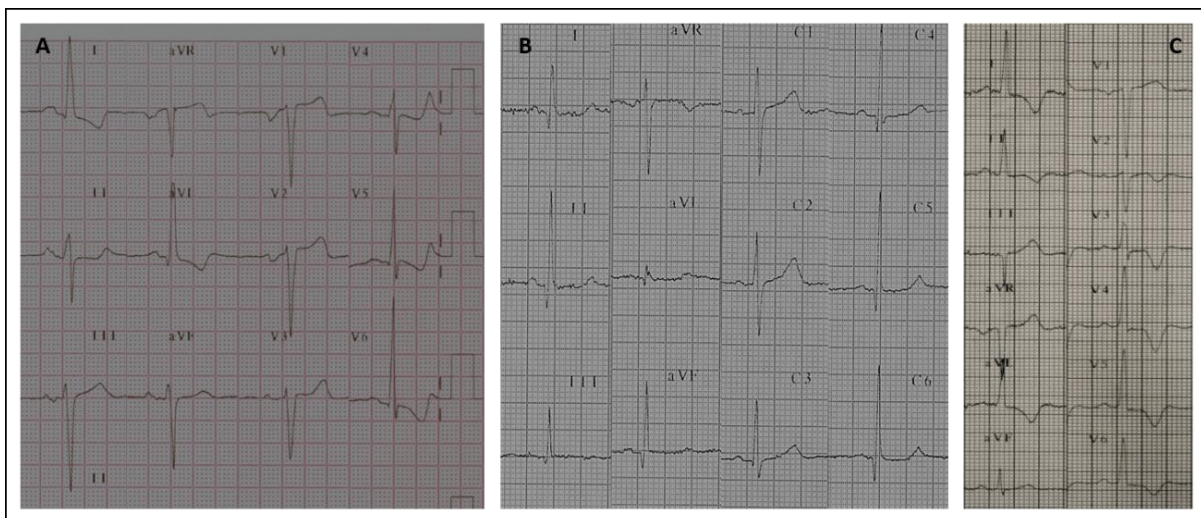
AI = aurícula izquierda; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; MCH = miocardiopatía hipertrófica; mV = milivoltios.

\* El diagnóstico de MCH es probable cuando se obtiene 4 puntos y seguro si se obtiene 5 o más puntos.



También pueden aparecer trastornos de la conducción AV. Los bloqueos de rama derecha o izquierda se presentan en un 6% de los pacientes con MCH y se encuentran fuertemente asociados a la presencia de fibrosis. Los pacientes con estos trastornos de conducción suelen mostrar una mayor expresión de esta enfermedad, evidenciada por una mayor masa ventricular, un mayor grosor máximo de la pared del VI, una mayor extensión de la fibrosis y una menor fracción de eyección del VI (233). Algunos pacientes presentan un intervalo PR corto sin clara onda delta en la porción inicial del QRS (preexcitación). El hallazgo de preexcitación en el ECG junto con HVI en el ecocardiograma, nos debe hacer sospechar la presencia de una fenocopia de la MCH, en concreto una enfermedad de depósito de glucógeno originada por mutaciones en el gen PRKAG2 (55).

**Figura 16.** Electrocardiogramas con las alteraciones más frecuentes observadas en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.



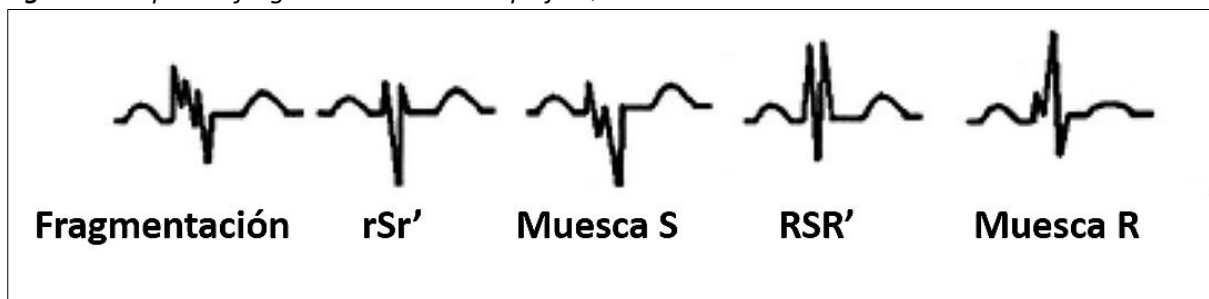
**Panel A:** datos de crecimiento auricular izquierdo, desviación moderada del eje del QRS hacia la izquierda, alteraciones de la repolarización con presencia de ondas T negativas y descenso del segmento ST en las derivaciones laterales (dI, aVL y V6), criterios electrocardiográficos de HVI. **Panel B:** ondas Q patológicas en las derivaciones inferiores y laterales. **Panel C:** alteraciones de la repolarización con presencia de ondas T negativas profundas en dI, aVL, V3-V6; y descenso del ST de V3-V6.

El intervalo QT corregido (QTc) puede estar prolongado ( $\geq 480$  ms) hasta en un 13% de los pacientes con MCH (254). Esta prolongación del intervalo QT se ha relacionado con la presencia de HVI severa, la obstrucción en el TSVI, el remodelado eléctrico del miocito con aumento de las corrientes de entrada de Ca intracelular e, incluso, con el tono simpático. Además, la presencia de fibrosis, desorganización miofibrilar e isquemia microvascular podrían favorecer la dispersión de la repolarización y, por consiguiente, la prolongación del intervalo QT (254,255,234,256–258).

En los últimos años se han estudiado otras alteraciones en el ECG de estos pacientes que hasta el momento no se habían tenido en cuenta como son la fragmentación del complejo QRS (fQRS) y las alteraciones de la repolarización que implican ascenso del segmento ST y/o ondas T positivas gigantes.

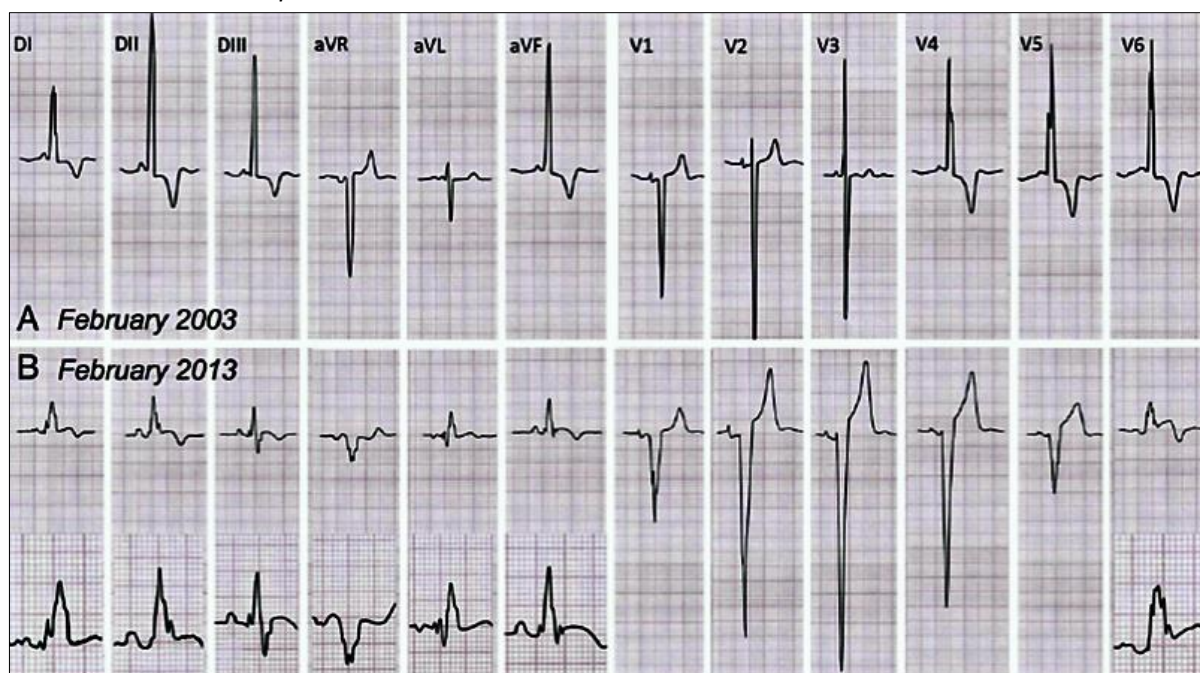
Se sabe por estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica que la fQRS es la traducción electrocardiográfica de la presencia de cicatrices y necrosis en el miocardio ventricular (259,260). El mecanismo que provoca la fragmentación del complejo QRS en el ECG de superficie se ha relacionado con la activación heterogénea del miocardio debida al enlentecimiento de la velocidad de conducción y a la presencia de zonas de bloqueo en las regiones que presentan cicatrices e isquemia (261–263). *Das y col* (259) definieron los criterios electrocardiográficos y consideraron fQRS si aparecía una onda R' o r' adicional en el complejo QRS; melladura en la onda R o S; más de una melladura en la onda R o S (Figura 17). Posteriormente se ha analizado esta característica electrocardiográfica en otras cardiopatías, incluida la MCH y se ha observado que tiene una prevalencia que oscila entre el 25% y el 93% según la serie (264,265,255).

**Figura 17.** Tipos de fragmentación del complejo QRS.



Menos frecuente, pero muy llamativo es el ascenso del segmento ST que se ha descrito en hasta un 15% de los pacientes con MCH (231). Se ha sugerido que, al igual que ocurre en los pacientes con cardiopatía isquémica y aneurismas ventriculares, algunos pacientes con MCH y obstrucción a nivel medioventricular pueden desarrollar aneurismas apicales y presentar una elevación del segmento ST característica en el ECG (Figura 18), pero a diferencia de los primeros, raramente tienen ondas Q patológicas asociadas (170,266,267). Clásicamente el ascenso del segmento ST se ha asociado a la presencia de ondas T negativas en las derivaciones que presentan el ascenso del ST, pero también se ha descrito la presencia de ondas T positivas gigantes en las derivaciones que muestran ascenso del ST (Figura 18). La asociación de ascenso del segmento ST y presencia de ondas T positivas gigantes se ha clasificado por *Biagini y col* (231) como patrón electrocardiográfico de pseudo-infarto.

**Figura 18.** Evolución del electrocardiograma en un paciente con miocardiopatía hipertrófica que desarrolla aneurisma apical.



**Panel A:** ECG del paciente diagnosticado de MCH apical que muestra un intervalo PR corto, un intervalo QT prolongado y un HBA. **Panel B:** ECG del mismo paciente tras desarrollar aneurisma apical, apréciase el aumento de la duración del intervalo QRS, el ascenso del segmento ST y como las ondas T se transforman en positivas o bifásicas en las derivaciones precordiales. En la porción inferior del panel B se ha magnificado el ECG para valorar la fQRS. ECG= electrocardiograma; fQRS=fragmentación del intervalo QRS; HBA=hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His; MCH= miocardiopatía hipertrófica. Adaptado de Pennacchini y col., 2015 (266).

La gran mayoría de los estudios que han realizado un análisis descriptivo de las características electrocardiográficas de la MCH se han basado en cohortes de pacientes con fenotipo típico para MCH (230,233–235,268). Sin embargo, las características del ECG no han sido tan ampliamente estudiadas en grupos de pacientes con genotipo positivo. Se han publicado estudios con un número reducido de pacientes procedentes de un único centro en los que se han analizado diferentes variables electrocardiográficas, obteniendo resultados dispares. *Charron y col.* (70) analizaron el fenotipo de 33 pacientes portadores de una misma mutación en el gen MYBPC3 y lo compararon con el fenotipo de 35 pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7. Al comparar las características electrocardiográficas seleccionadas en este estudio entre los dos grupos (ondas Q patológicas con duración > 40ms o profundidad >1/3 onda R; alteraciones mayores del segmento ST, Romhilt-Estes  $\geq 4$ ) no encontraron diferencias estadísticamente significativas. *Havndrup y col.* (269) estudiaron las características clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de 68 probandos portadores de mutaciones en MYH7 (n=9) y en otros genes (n=59). Las variables electrocardiográficas analizadas fueron: criterios de HVI (Romhilt-Estes y Sokolow),  $S_{v2} > 2,5$  mV, ondas Q patológicas, ondas Q > 0,1

mV en dos derivaciones contiguas, bloqueo de rama (completo e incompleto). Al analizar la prevalencia de estas alteraciones en los dos grupos no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Posteriormente, el grupo japonés de *Konno y col.* (270) publicó un estudio con un número mayor de pacientes genotipados (n=107) con mutaciones en el gen MYBPC (n=33); MYH7 (n=6); TNNT2 (n=21) y TNNI3 (n=47). Las variables electrocardiográficas analizadas fueron: ondas Q patológicas (profundidad > 3mm y/o duración mayor de 0,04 s), criterio de HVI de Sokolow-Lyon > 38mm, descenso del segmento ST e inversión de la onda T. Excluyeron del análisis a los pacientes portadores de mutaciones en MYH7 debido al pequeño número de pacientes. Al comparar las alteraciones del ECG observaron que: las ondas Q patológicas eran más frecuentes en los pacientes portadores de mutaciones en el gen TNNI3 (51% vs 14% TNNT2 vs 12% MYBPC3); las alteraciones de la repolarización fueron más frecuentes en los pacientes portadores de mutaciones en el gen TNNT2 (81% vs 66% MYBPC3 vs 55% TNNI3) y el criterio de HVI elegido en el estudio era menos frecuente en los pacientes portadores de mutaciones en MYBPC3 (6% vs 24% TNNI3 vs 29% TNNT2).

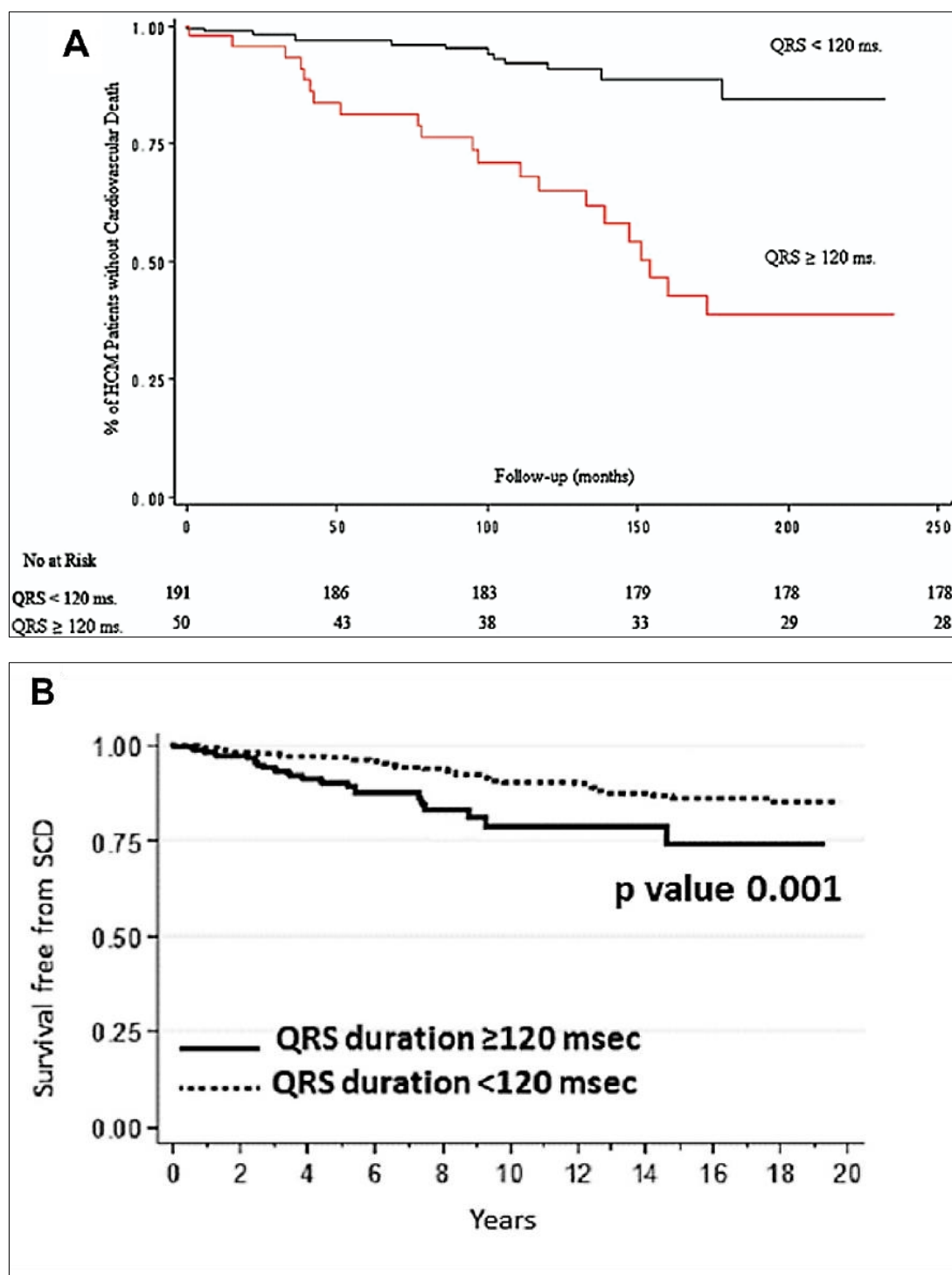
### 11.2. Herramienta pronóstica

Debido al riesgo que tienen los pacientes con MCH de sufrir un episodio de MS se ha explorado la utilidad que tienen diferentes variables electrocardiográficas, tanto cuantitativas como cualitativas, en la estratificación de riesgo de estos pacientes.

**Intervalo QT.** La prolongación del intervalo QT en el ECG es un factor proarrítmico bien conocido en los pacientes con síndrome de QT largo congénito y en los pacientes con un intervalo QT largo adquirido (271–273). La presencia de un intervalo QTc prolongado en la población de pacientes con MCH no es infrecuente, por lo que se han realizado estudios con el objetivo de determinar si estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos a lo largo del seguimiento. Se ha observado que los pacientes con intervalos QTc prolongados tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos a lo largo del seguimiento (231,255).

**Duración del complejo QRS.** La presencia de un complejo QRS con una duración  $\geq 120$  ms se ha asociado en la miocardiopatía dilatada idiopática y la miocardiopatía dilatada de etiología isquémica a un aumento de riesgo de sufrir muerte cardiovascular (274–276). Ante este dato se ha explorado si esta variable electrocardiográfica es capaz de predecir mortalidad cardiovascular en la población de pacientes con MCH y se ha comprobado que los pacientes con un intervalo QRS prolongado tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos a lo largo del seguimiento (Figura 19).

**Figura 19.** Curvas de supervivencia comparando pacientes con intervalo QRS  $\geq 120$  ms frente a intervalo QRS  $< 120$  ms.



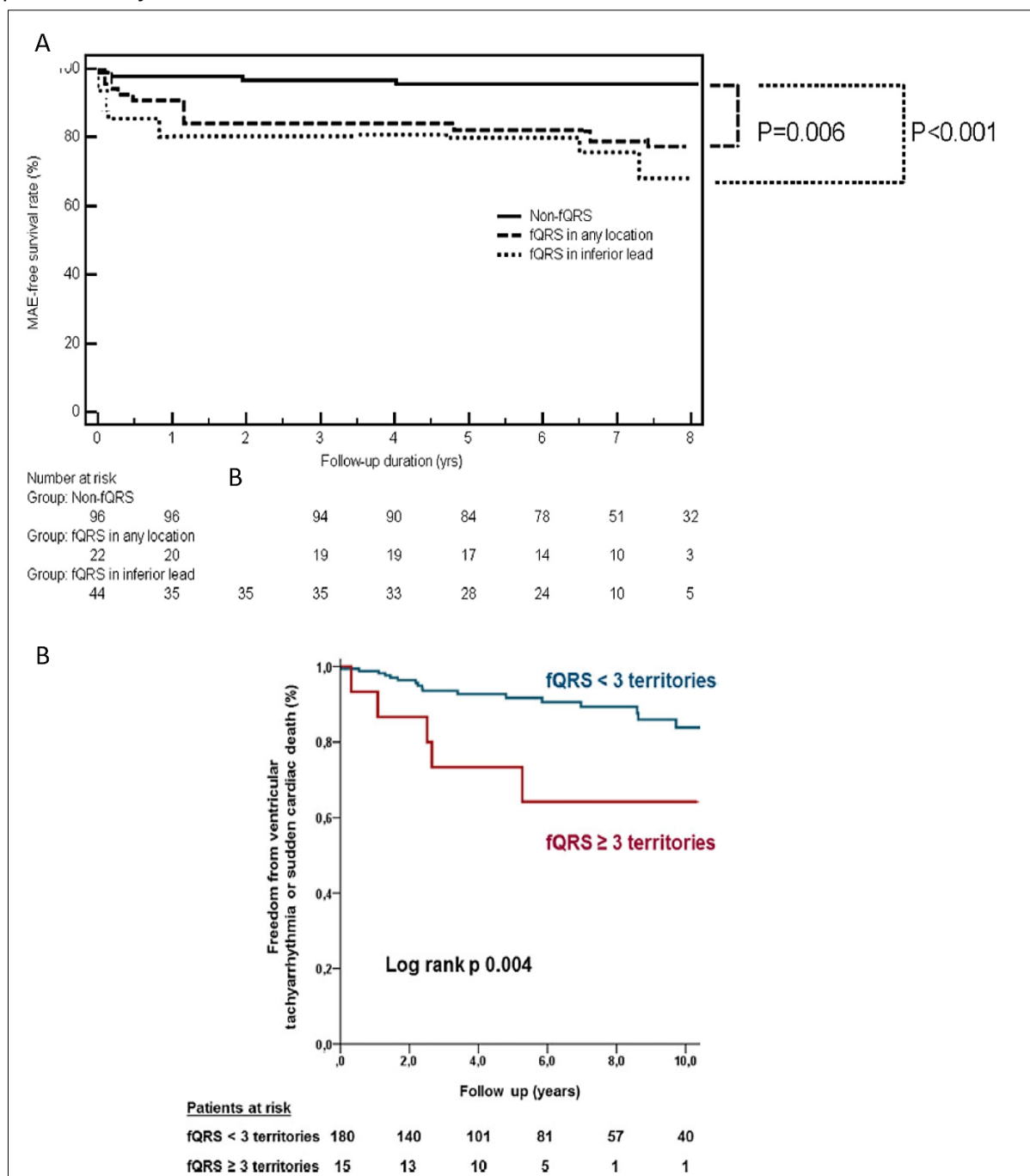
**Panel A:** resultados del estudio de Bongioanni y col. (277). **Panel B:** resultados del estudio de Biagini y col. (231)

**Fragmentación del complejo QRS.** La fQRS se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de arritmias ventriculares malignas en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocardiopatía dilatada, síndrome de Brugada y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (278–281). El valor pronóstico de esta característica electrocardiográfica también se ha explorado en la población de pacientes afectos de MCH (255,264,282). En estos estudios se ha observado que los pacientes con MCH que presentan fQRS tienen un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos a lo largo del seguimiento (Figura 20).

**Patrón de pseudo-infarto.** Este nuevo patrón electrocardiográfico se analizó en el estudio que *Biagini y col.* (231) realizaron en una cohorte de 1.004 pacientes diagnosticados de MCH con un seguimiento medio de 7,4 años. La presencia del patrón de pseudo-infarto fue un factor de riesgo independiente tanto de eventos arrítmicos como de eventos cardiovasculares mayores que incluía MS, MS recuperada, terapia apropiada del DAI, muerte por ICC o ACV y trasplante cardíaco.

**Electrocardiograma normal.** La prevalencia de un ECG normal en pacientes con un fenotipo ecocardiográfico característico para MCH es del 5%-10%. En el estudio realizado por *McLeod y col.* (232) se observó que los pacientes con MCH que tenían un ECG normal en el momento del diagnóstico presentaban un fenotipo menos agresivo puesto que tenían un menor grosor de la pared ventricular, menor incidencia de obstrucción en el TSVI, menor progresión de los síntomas y de complicaciones, así como una menor mortalidad en el seguimiento.

**Figura 20.** Curvas de supervivencia libre de eventos arrítmicos en pacientes con fQRS comparados con pacientes sin fQRS.



**Panel A:** Curva de supervivencia libre de eventos arrítmicos mayores en pacientes sin fQRS, con fQRS localizada en cualquier territorio electrocardiográfico y con fQRS localizada en territorio inferior (264).

**Panel B:** Curva de supervivencia libre de eventos arrítmicos en pacientes con fQRS en al menos tres territorios electrocardiográficos y con fQRS en menos de 3 territorios (255).





## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

---



Como se ha expuesto a lo largo de la introducción, la MCH es una enfermedad que se conoce desde hace más de 100 años. Es una patología con una gran heterogeneidad clínica y es compleja en todos sus aspectos, etiología, fisiopatología y tratamiento. Además, es una causa importante de muerte en pacientes jóvenes y, es la primera causa de MS en los atletas jóvenes. Uno de los grandes retos es realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad y una estratificación del riesgo individualizada. En el campo del diagnóstico, una herramienta muy útil es el ECG, puesto que más del 80% de los pacientes afectados de MCH van a presentar alteraciones electrocardiográficas. Sin embargo, no hay estudios de las características del ECG en grandes series de pacientes diagnosticados de MCH y genotipados, ni se conoce si existe asociación de determinadas características electrocardiográficas con genotipos específicos.

Recientemente se han comenzado a estudiar características del ECG de pacientes con MCH que hasta el momento no se habían analizado, como son la fragmentación en el complejo QRS, el ascenso del segmento ST y la presencia de ondas T positivas gigantes. En varios estudios la presencia de estas alteraciones electrocardiográficas se ha asociado a un peor pronóstico y a un mayor riesgo de eventos arrítmicos (231,255,264). Estos datos no han sido analizados en pacientes con MCH y genotipo positivo, así como tampoco, si se asocian a un peor pronóstico en este grupo de pacientes.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El electrocardiograma de los pacientes afectados de miocardiopatía hipertrófica podría presentar características típicas dependiendo del tipo de mutación, estas características electrocardiográficas podrían tener un valor pronóstico independiente. En concreto, la fragmentación y el QT prolongado podrían ser un marcador de arritmias ventriculares y tener valor predictivo para mortalidad total y muerte súbita.

## **OBJETIVOS**

1. Realizar una descripción detallada del genotipo y de las características electrocardiográficas de la población de pacientes afectados de MCH valorados en una consulta específica de cardiopatías familiares en la Región de Murcia.
2. Analizar las características del electrocardiograma dependiendo del genotipo con el fin de hallar variables electrocardiográficas características para cada genotipo.
3. Realizar una descripción detallada del patrón de fragmentación del complejo QRS y del patrón de pseudo-infarto.
4. Evaluar el pronóstico de los pacientes en función del genotipo y de las características electrocardiográficas.





## MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional en el que se empleó un diseño transversal descriptivo para conocer el fenotipo, prestando especial interés en las características electrocardiográficas, y genotipo de los pacientes con MCH de la Región de Murcia; y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende valorar la incidencia muerte súbita y complicaciones relacionadas con la MCH, así como la evaluación de la capacidad de diferentes variables electrocardiográficas y genéticas para predecir estos eventos en la población de estudio.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La selección de los pacientes de nuestro trabajo se realizó mediante la base de datos de Microsoft® Access® 2016 para Windows (®Microsoft Corporation) de la consulta de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que contiene la información clínica de la evaluación inicial y los resultados de los test genéticos realizados a los pacientes remitidos a esta unidad. Durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 1 de enero de 2015, se incluyeron consecutivamente todos los pacientes diagnosticados de MCH portadores de mutaciones causales en genes sarcoméricos. Los pacientes fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

### 2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de MCH siguiendo los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología (80).
- Pacientes portadores de mutaciones genéticas causales de MCH.
- Edad  $\geq$  16 años
- Disponer del ECG que se realizó en el momento del diagnóstico.
- Seguimiento clínico igual o superior a dos años.
- Disponer del consentimiento informado firmado para la realización del estudio.

### 2.2. Criterios de exclusión

- Edad  $<$  16 años.
- ECG no legible.
- Pacientes sin seguimiento.
- Pacientes portadores de marcapasos con necesidad de estimulación ventricular en el momento de la inclusión en el estudio.

- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca previa, incluyendo la miectomía/miotomía.
- Pacientes con procedimiento de ASA previo a la inclusión en el estudio.

### **2.3. Tamaño Muestral**

En el proceso de selección inicial se obtuvieron 260 pacientes con diagnóstico clínico de MCH que eran portadores de mutaciones causales de MCH. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión tras la revisión de la historia clínica de cada paciente, la muestra final quedó en un total de 225 pacientes.

De la muestra inicial de pacientes fueron excluidos 31 debido a:

- 13 pacientes no eran portadores de mutaciones causales de la enfermedad.
- 5 pacientes no tenían seguimiento posterior en los hospitales del Servicio Murciano de Salud.
- 6 pacientes no tenían ECG en papel o digitalizado disponible.
- 3 pacientes tenían un ECG ilegible.
- 3 pacientes eran portadores de marcapasos con necesidad de estimulación ventricular.
- 2 pacientes eran menores de 16 años en el momento del diagnóstico.
- 2 pacientes tenían antecedente de cirugía cardíaca.
- 1 paciente tenía antecedente de ASA.

## **3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS**

### **3.1. Fuentes de datos**

La fuente de obtención de datos para esta investigación se ha basado en las historias clínicas realizadas en la consulta de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, las historias clínicas en “soporte papel” obtenidas del Servicio de Archivos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y las historias clínicas digitalizadas en los hospitales del Servicio Murciano de Salud de la Región de Murcia.

### **3.2. Instrumentos para la recogida de datos**

Se recogió información de la historia clínica electrónica. Para ello se utilizaron los siguientes programas informáticos:

- Base de datos de la consulta de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: Microsoft® Access® 2016 para Windows (®Microsoft Corporation)

que recoge los datos demográficos, clínicos, las pruebas complementarias y los resultados de los test genéticos.

- Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España): Sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para la Servicio Murciano de Salud, que integran la información de atención primaria y especializada.
- Xcelera® (PhilipsMedical Systems): Sistema de gestión y almacenamiento de imágenes.

Los datos de los informes que figuran en los servicios antes mencionados fueron recogidos y ordenados en una hoja de Microsoft® Excel® 2016 para Windows, (®Microsoft Corporation).

La recogida de las variables electrocardiográficas analizadas se realizó sobre un cuaderno de datos diseñado para este propósito, y que contiene las variables del estudio precodificadas junto a una copia del ECG del paciente. El investigador principal conservó los cuadernos de recogida de datos debidamente custodiados.

#### 4. ANÁLISIS DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Se proporcionó el ECG de cada paciente realizado en decúbito supino (velocidad 25mm/s y voltaje 10mm/mV; filtrado 0,15 – 40 Hz) tanto en papel como en soporte digital.

El análisis de las variables electrocardiográficas cualitativas se llevó a cabo por dos electrofisiólogos independientes que desconocían las características clínicas de los pacientes. Las discordancias entre ambos investigadores se resolvieron por consenso entre los dos investigadores.

El análisis de las variables electrocardiográficas cualitativas se llevó a cabo mediante el programa Matlab® (Matrix Laboratory; Maths Works Company). Se midieron los intervalos PR, QRS y RR en dos derivaciones y se obtuvo la media de ambas. El intervalo QT se midió en las derivaciones dII, V5 y V6; en caso de no poder determinar de manera correcta el final de la onda T en alguna de las tres derivaciones se realizaba la medida en aquella derivación en la que el final de la onda T lo permitiese. En los ECG con FA se midieron de media 5 intervalos QT y su respectivo intervalo RR previo. El intervalo QTc se calculó mediante la fórmula de Bazett ( $QTc = QT/RR^{0,5}$ ) (283).

#### 5. ESTUDIO GENÉTICO

Para realizar el estudio genético se extrajo el ADN (ácido desoxirribonucleico) genómico de todos los casos índice a partir de una muestra de sangre periférica, y posteriormente se amplificaron y secuenciaron los genes sarcoméricos donde se encuentran las mutaciones causales de MCH con más

prevalencia MYBPC3 y MYH7, la secuencia de cada gen se comparó con la secuencia de referencia de la base de datos de la *National Center of Biotechnology Information* MYBPC3 (NM\_000256.3); MYH7 (NM\_000257.2). En caso de no hallar ninguna mutación en estos dos genes se amplió el panel de genes sarcoméricos causales de MCH: TNNT2 (NM\_001001430.1), TNNI3 (NM\_000363.4), MYH6, MYL2 (NM\_000432.3) y ACTC 1 (NM\_005159.4).

## 6. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 6.1. Variables clínicas y sociodemográficas

- **Fecha de nacimiento:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Edad en el momento del diagnóstico:** variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Edad menor o igual a 30 años en el momento del diagnóstico:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino/masculino).
- **Probando:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definido como el primer caso valorado en la familia.
- **Forma de diagnóstico:** variable cualitativa politópica con cuatro posibilidades: diagnóstico casual, diagnóstico por síntomas, diagnóstico durante cribado familiar, diagnóstico por muerte súbita.
- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como antecedente de HTA reflejado en la historia clínica.
- **Clase funcional:** variable cualitativa dicotómica (NYHA I-II/NYHA III-IV), definida siguiendo los criterios establecidos (284). NYHA clase I: sin limitación de la actividad física. Clase II: ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad normal causa fatiga, palpitaciones o disnea. Clase III: acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de síntomas. Clase IV: incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de IC están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.
- **Síncope previo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definido como antecedente de síncope de causa no filiada reflejado en la historia clínica.
- **Palpitaciones:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Dolor torácico:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Fibrilación auricular:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

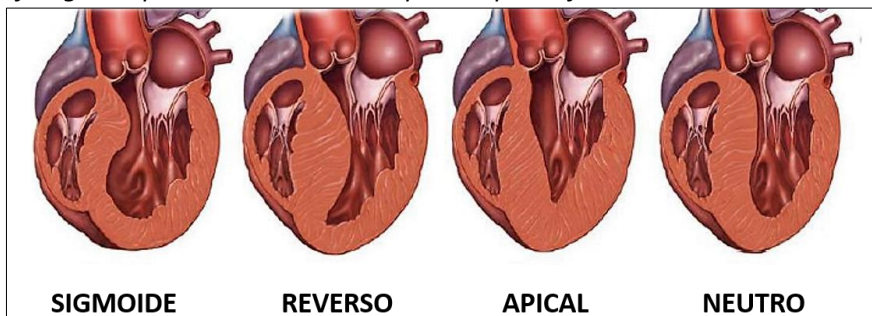
- **Antecedentes familiares de muerte súbita no explicada:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Respuesta anormal de la presión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como la ausencia de aumento de la PAS 20mmHg o más más durante el ejercicio o la aparición de un descenso de la PAS de más de 20mmHg respecto a la PAS máxima (155).
- **Taquicardia ventricular no sostenida en Holter:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como la presencia de una o más rachas de tres o más latidos ventriculares consecutivos con una frecuencia superior a 120 latidos por minuto (lpm), de duración inferior a 30 segundos (148,149).
- **Tratamiento con betabloqueantes:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Tratamiento con verapamil:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Tratamiento con digoxina:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Tratamiento con fármacos antiarrítmicos:** variable cualitativa politópica (no, disopiramida, antiarrítmicos clase III).

## 6.2. Variables ecocardiográficas

- **Grosor máximo de la pared ventricular izquierda:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros.
- **Grosor del septo interventricular:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros.
- **Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros.
- **Asimetría basal:** variable cuantitativa continua calculada como la relación entre el grosor del septo interventricular/grosor pared posterior.
- **Asimetría distal:** variable cuantitativa continua calculada como la relación entre el grosor del septo interventricular/grosor máximo de la pared ventricular izquierda.
- **Hipertrofia ventricular izquierda severa:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como grosor de la pared ventricular izquierda  $\geq 30$  mm.
- **Morfología del septo interventricular:** variable cualitativa politópica (reverso, neutro, sigmoide, apical). Se definió la morfología septal siguiendo la clasificación propuesta por Binder y col. (285) (Figura 21).
- **Gradiente máximo subaórtico:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.
- **Obstrucción en el tracto de salida:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como pico instantáneo del gradiente Doppler de presión del TSVI  $\geq 30$  mmHg en reposo o durante la provocación fisiológica con la maniobra de Valsalva.

- **Obstrucción severa en el tracto de salida:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como pico instantáneo de gradiente Doppler de presión en el TSVI  $\geq 90$  mmHg en reposo o durante la provocación fisiológica con la maniobra de Valsalva.
- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:** variable cuantitativa continua expresada en porcentaje.
- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50%:** variable cualitativa dicotómica.
- **Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros.
- **Diámetro antero-posterior auricular izquierdo:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros.

**Figura 21.** Morfologías septales en la miocardiopatía hipertrófica.



Adaptado de Binder y col., 2006 (285).

### 6.3. Variables electrocardiográficas

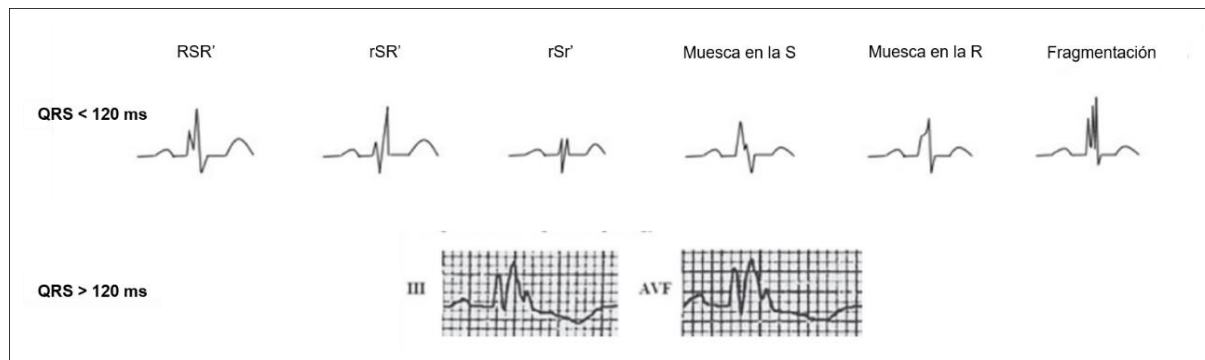
- **Ritmo:** variable cualitativa politópica (sinusal, fibrilación auricular/flutter auricular, estimulación auricular por marcapasos).
- **Frecuencia cardíaca:** variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto.
- **Duración del intervalo PR:** Variable cuantitativa continua expresada en milisegundos.
- **Duración del intervalo QRS:** Variable cuantitativa continua expresada en milisegundos.
- **Duración del intervalo QT:** Variable cuantitativa continua expresada en milisegundos.
- **Duración del intervalo QT corregido:** Variable cuantitativa continua expresada en milisegundos.
- **Eje del complejo QRS:** Variable cualitativa politópica (normal, desviación izquierda, desviación derecha). Se definió eje del QRS como normal cuando su valor está comprendido entre  $-30^\circ$  y  $+90^\circ$ ; desviación izquierda cuando su valor está comprendido entre  $-30^\circ$  y  $-90^\circ$ ; y desviación derecha cuando su valor está comprendido entre  $+90^\circ$  y  $+180^\circ$  (286).
- **Bloqueo de la rama izquierda del haz de His:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como BRI cuando: a) duración del QRS  $\geq 120$ ms en adultos; b) presencia de ondas R



anchas o melladas en las derivaciones dI, aVL, V5 y V6; c) deflexión intrinsecoide de la onda R en V5 y V6 > 60 ms, siendo normal en las derivaciones V1-V3; e) polaridad de la onda T y el segmento ST suele ser opuesta a la polaridad del complejo QRS (286).

- **Bloqueo de la rama derecha del haz de His:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como BRD cuando: a) duración del QRS  $\geq$  120ms en adultos; b) presencia de patrones  $rsr'$ ,  $rsR'$  o  $rSR'$  en V1 o V2. La onda R' o r' normalmente es mayor que la onda R inicial; c) presencia de onda S > 40 ms o de mayor duración que la onda R en dI y V6 (286).
- **Hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como hemibloqueo del fascículo anterior (HBA) cuando: a) duración del QRS < 120ms; b) eje del complejo QRS en el plano frontal está comprendido entre  $-45^\circ$  y  $-90^\circ$ ; c) presencia de patrón qR en la derivación aVL; d) deflexión intrinsecoide de la onda R  $\geq$  45ms en la derivación aVL (286).
- **Hemibloqueo del fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como hemibloqueo del fascículo posterior (HBP) cuando: a) duración del QRS < 120ms; b) eje del complejo QRS en el plano frontal está comprendido entre  $+90^\circ$  y  $+180^\circ$ ; c) presencia de patrón rS en las derivaciones dI y aVL; d) presencia de patrón qR en las derivaciones dIII y aVF (286).
- **Trastorno inespecífico de la conducción intraventricular:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como trastorno inespecífico de la conducción intraventricular (TICV) cuando: a) duración del QRS > 110 ms; b) no cumplen criterios diagnósticos de BRI o BRD; c) presentan patrón de BRD en precordiales y BRI en derivaciones de los miembros, y viceversa (286).
- **Crecimiento auricular izquierdo:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como crecimiento auricular izquierdo cuando: a) onda P en las derivaciones V1 y/o V2 con una polaridad positiva-negativa con aumento de la duración y la profundidad de la porción negativa (> 40 ms de duración y > 1 mm de profundidad); b) duración de la onda P > 120 ms en la derivación II; c) muesca prominente en la onda P con intervalo entre muescas > 40ms (248).
- **Crecimiento auricular derecho:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como crecimiento auricular derecho cuando: a) onda P picuda con amplitud superior a 0,25 mV en la derivación II; b) desviación del eje de la onda P por encima de  $+75^\circ$ (248).
- **Hipertrofia ventricular derecha:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se clasificó como hipertrofia ventricular derecha cuando: a) duración del QRS < 120 ms; b) eje en el plano frontal del QRS  $+110^\circ$  y  $+180^\circ$ ; c) relación R/S > 1 en la derivación V1 con onda R > 0,5 mV (287).

- **Ondas Q patológicas:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definidas como aquellas ondas Q presentes al menos en dos derivaciones contiguas (excluyendo aVR) que tengan una profundidad  $> 3\text{mm}$  y/o una duración  $> 40\text{ ms}$  y/o su voltaje sea  $\geq 25\%$  del voltaje de la onda R (288).
- **Ondas T invertidas:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definidas como aquellas ondas T presentes en al menos dos derivaciones contiguas (excluyendo aVR, V1 y V2) que tengan una amplitud comprendida entre  $-0,1\text{ mV}$  y  $-0,5\text{ mV}$  (289). Se excluyeron los pacientes con BRI.
- **Ondas T negativas profundas:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definidas como aquellas ondas T presentes en al menos dos derivaciones contiguas (excluyendo aVR, V1 y V2) que tengan una amplitud comprendida entre  $-0,5\text{ mV}$  y  $-1\text{ mV}$  (289). Se excluyeron los pacientes con BRI.
- **Ondas T negativas gigantes:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definidas como aquellas ondas T presentes en al menos dos derivaciones contiguas (excluyendo aVR, V1 y V2) que tengan una amplitud  $\geq -1\text{ mV}$  (289). Se excluyeron los pacientes con BRI.
- **Ondas T positivas gigantes:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definidas como aquellas ondas T presentes en al menos dos derivaciones contiguas (excluyendo aVR) que tengan una amplitud  $\geq 1\text{ mV}$  (290). Se excluyeron los pacientes con BRI.
- **Descenso del segmento ST:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definido por el descenso horizontal del segmento ST  $\geq 0,1\text{ mV}$  medido a los 40 ms del punto J en dos derivaciones contiguas, excepto en V1, V2 y V3 donde el descenso deberá ser  $\geq 0,2\text{ mV}$  (289).
- **Ascenso del segmento ST:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definido por el ascenso del segmento ST  $\geq 0,1\text{ mV}$  medido a los 40 ms del punto J en dos derivaciones contiguas, excepto en V1, V2 y V3 donde el ascenso deberá ser  $\geq 0,2\text{ mV}$  (289). Se excluyeron pacientes con BRI.
- **Fragmentación del QRS:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
  - Si la anchura del QRS era  $< 120\text{ ms}$  se definió fragmentación del QRS si aparecía una onda R' o r' adicional; melladura en la onda R o S; más de una melladura en la onda R o S (259). Para considerar fragmentación del QRS (fQRS) estas características tenían que aparecer en al menos dos derivaciones contiguas: V1-V5 (anterior); dI, aVL, V6 (lateral); dII, dIII, aVF (inferior).
  - Si la anchura del QRS era  $> 120\text{ ms}$  se definió fragmentación del QRS si aparecía más de dos melladuras o melladuras múltiples en la onda R o en el nadir de la onda S (278). para considerar fQRS estas características tenían que aparecer en al menos dos derivaciones contiguas: V1-V5 (anterior); dI, aVL, V6 (lateral); dII, dIII, aVF (inferior).

**Figura 22.** Diferentes morfologías de fragmentación del QRS.

- **Tipos de fragmentación:** variable cualitativa politópica (tipo 1, tipo 2, tipo 3). Se definió fQRS tipo 1 si existía más de una melladura en la onda R o S; tipo 2 si existía una melladura en la onda R o S; tipo 3 si existía patrones RSR', rSR' o rSr'. Esta clasificación sólo se empleó si la anchura del QRS era menor de 120 ms.
- **Puntuación de Romhilt-Estes:** variable cuantitativa continua de 0 a 13 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 6. Se excluyeron los ECG que tenían: FA, QRS > 120 ms, eje indeterminado.
- **Puntuación de Romhilt-Estes cualitativo:** variable cualitativa politópica (ausencia de HVI, diagnóstico de HVI probable, diagnóstico de HVI seguro). Si la puntuación era menor de 4 se consideró ausencia de HVI, si era de 4 el diagnóstico de HVI era probable, si era  $\geq 5$  el diagnóstico de HVI era seguro.
- **Criterio de Sokolow-Lyon:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios. El cálculo de este criterio fue realizado utilizando los voltajes de las derivaciones del ECG descritos en la tabla 6.
- **Criterio de Sokolow-Lyon cualitativo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió como presencia de HVI si el voltaje era  $> 1,1$  mV.
- **Criterio modificado de Sokolow-Lyon:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios. El cálculo de este criterio fue realizado utilizando los voltajes de las derivaciones del ECG descritos en la tabla 6.
- **Criterio modificado de Sokolow-Lyon cualitativo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió como presencia de HVI si el voltaje era  $> 3,5$  mV.
- **Criterio de voltaje de Cornell:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios. El cálculo de este criterio fue realizado utilizando los voltajes de las derivaciones del ECG descritos en la tabla 6.
- **Criterio de voltaje de Cornell cualitativo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió como presencia de HVI si el voltaje era  $> 2,8$  mV en varones y  $> 2$  mV en mujeres.

- **Criterio de Gubner-Ungerleider:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios. El cálculo de este criterio fue realizado utilizando los voltajes de las derivaciones del ECG descritos en la tabla 6.
- **Criterio de Gubner-Ungerleider cualitativo:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió como presencia de HVI si el voltaje era  $> 2,5$  mV.
- **Suma del voltaje de las derivaciones de los miembros:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios.
- **Suma del voltaje de las derivaciones precordiales:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios.
- **Suma del voltaje de las 12 derivaciones del electrocardiograma:** variable cuantitativa continua expresada en milivoltios.

#### 6.4. Patrones electrocardiográficos

- **Normal:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió ECG normal cuando el ritmo de base fuese sinusal, el intervalo PR estuviese comprendido entre 120-200ms; la duración del complejo QRS fuese  $< 110$  ms; el intervalo QTc fuese  $< 440$  ms en los varones y  $< 460$  ms en las mujeres, el eje en el plano frontal del complejo QRS estuviese comprendido entre  $-30^\circ$  y  $+90^\circ$  y no presentase ninguna de las alteraciones descritas en el apartado previo.
- **Alteraciones mayores:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió ECG con alteraciones mayores si presentaba ondas Q patológicas y/o puntuación de Romhilt-Esthes  $\geq 5$  y/o alteraciones de la repolarización (ondas T negativas y/o descenso del segmento ST).
- **Alteraciones menores:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió ECG con alteraciones menores si presentaba al menos una de las siguientes variables: datos de crecimiento auricular izquierdo,  $QRS \geq 110$  ms, fragmentación del QRS, bajos voltajes, patrón de pseudo-infarto.
- **Hipertrofia ventricular izquierda:** variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió HVI en el ECG cuando al menos uno de los criterios electrocardiográficos de HVI fuese positivo.
- **Hipertrofia ventricular izquierda masiva:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se definió como HVI masiva si el criterio modificado de Sokolow-Lyon era  $\geq 5$  mV.
- **Hipertrofia ventricular izquierda masiva asociada a crecimiento auricular derecho:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Pseudo-necrosis:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la presencia de ondas Q patológicas en dos derivaciones contiguas o falta de progresión de la onda R en las derivaciones precordiales.
- **Alteración de la repolarización:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la presencia de ondas T negativas y/o descenso del segmento ST.

- **Alteración de la onda T:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la presencia de ondas T negativas.
- **Alteración del segmento ST:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la presencia de descenso del segmento ST.
- **Alteración de la onda T y del segmento ST:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la coexistencia de ambas alteraciones.
- **Pseudo-infarto:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida por la presencia de ascenso del segmento ST y/u ondas T positivas gigantes.
- **Pseudo-infarto con ascenso del segmento ST:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Pseudo-infarto con ondas T positivas gigantes:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Pseudo-infarto con ascenso del segmento ST y ondas T positivas gigantes:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Bajos voltajes:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definida como la presencia de una amplitud < 0,5 mV en todas las derivaciones de los miembros o < 1,0 mV en las derivaciones precordiales (291).
- **Fragmentación:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

#### 6.5. Variables genéticas

- **Gen mutado:** Variable cualitativa politópica (MYBPC3, MYH7, TNNT2, MYL2, MYH6, FHL1).
- **Tipo de mutación:** Variable cualitativa politópica (*missense, nonsense, splicing, delección*).
- **Mutación que provoca truncamiento de la proteína sintetizada:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se incluyeron en el grupo de mutaciones que provocan truncamiento las mutaciones nonsense en el gen MYBPC3 *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9* y la mutación en el gen MYBPC3 que afecta al splicing *c.2308+1G>A*.

#### 6.6. Variables en el seguimiento

- **Tiempo de seguimiento:** Variable cuantitativa continua expresada en meses.
- **Edad del último seguimiento:** Variable cuantitativa continua expresada en años.

#### Mortalidad

- **Éxito:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Fecha del éxito:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Muerte súbita:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como una forma de muerte natural, inesperada en el tiempo y en su forma de presentación, con un límite temporal de 1 hora entre el inicio de los síntomas y la muerte (292).

- **Muerte secundaria a insuficiencia cardíaca:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Muerte secundaria a accidente cerebrovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Muerte por causas no cardiovasculares:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

#### *Eventos cardiovasculares*

- **Muerte súbita recuperada:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Terapia apropiada del desfibrilador automático implantable:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se incluyeron tanto desfibrilaciones internas como terapia antitaquicardia para tratar arritmias ventriculares sostenidas.
- **Taquicardia ventricular monomorfa sostenida:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Fibrilación auricular:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Síncope:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Trasplante cardíaco:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Accidente cerebrovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Evento arrítmico mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: muerte súbita; muerte súbita recuperada; terapia apropiada de DAI; taquicardia ventricular monomorfa sostenida.
- **Evento cardiovascular mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: muerte secundaria a insuficiencia cardíaca; muerte secundaria a ACV; trasplante cardíaco; ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca congestiva.
- **Evento combinado:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Definida como la presencia de al menos uno de los eventos incluidos en evento arrítmico mayor y evento cardiovascular mayor.

#### *Tratamiento invasivo*

- **Terapia de reducción septal:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Implante de desfibrilador automático:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Indicación para el implante de desfibrilador automático:** Variable cualitativa dicotómica (Prevención primaria/Prevención secundaria).
- **Implante de marcapasos:** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
- **Indicación para el implante de marcapasos:** Variable cualitativa politópica (bradiarritmia; control de la frecuencia cardíaca en paciente con fibrilación auricular; reducción del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo).

## 7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS v23 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). La población total del estudio se describió mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos.

Se comprobó la distribución normal de las variables continuas mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables que mostraron una distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las que no siguieron una distribución normal como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo y negativo fueron calculados según las fórmulas habituales (293).

Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. Para la comparación de variables cuantitativas continuas entre grupos, se empleó el test de la *t de Student* en el caso de variables de distribución normal o la prueba no paramétrica de la *U de Mann-Whitney* para las variables que no seguían una distribución normal. En el caso de ambas variables de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico *chi-cuadrado de Pearson* para contrastar la hipótesis de independencia (en tabla  $r \times s$ ) o el *test de Fisher* (en tablas  $2 \times 2$ ). Se empleó la regresión logística lineal para identificar variables clínicas y electrocardiográficas independientes en cada grupo genético.

Para describir la aparición de los eventos a lo largo del seguimiento se emplearon análisis de supervivencia con curvas de *Kaplan-Meier*. Los pacientes se dicotomizaron dependiendo de la presencia o no de fQRS, patrón de pseudo-infarto, duración del QRS  $> 110$ ms, duración del intervalo QTc  $\geq 440$  ms varones o  $\geq 460$  ms mujeres, portadores de mutación en el gen MYBPC, portadores de mutaciones que provocan truncamiento en la proteína sintetizada y portadores de mutación *c.2308+1G>A* frente a pacientes portadores de mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*. El estadístico empleado para comparar los diferentes grupos según la característica clínica seleccionada fue el *long-rank test*. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el mes de seguimiento en el que ocurrió el primer evento o el mes en el que se realizó el último seguimiento clínico.

En todos los análisis, las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de *p* asociado a la prueba estadística de contraste era menor de 0,05.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

Se obtuvo el consentimiento informado para la recogida de muestras de ADN y para la recogida de datos clínicos en la base de datos mediante el modelo aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Se asignó un código a las muestras de los pacientes previamente al manejo de las mismas que no permitió ni permitirá en el futuro la identificación del paciente.

El estudio respetó los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del consejo de Europa sobre los derechos humanos y la biomedicina, y la declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano.



## RESULTADOS

---



## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

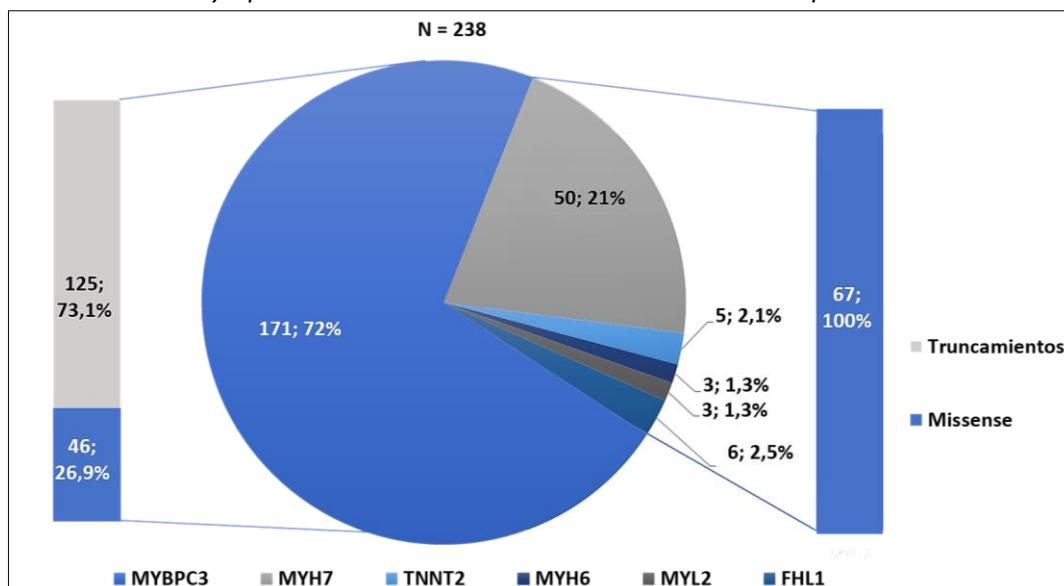
### 1.1. Genotipo de la población.

Durante el período comprendido entre el 1/01/2004 y el 01/01/2015 se diagnosticaron en la consulta de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca a 225 pacientes con MCH pertenecientes a 106 familias, 91 probandos y 134 familiares diagnosticados en el cribado clínico en cascada de los familiares. 15 probandos fueron excluidos del estudio por no cumplir los criterios de inclusión (4 no tenían seguimiento posterior en los hospitales del Servicio Murciano de Salud; 3 eran portadores de marcapasos con necesidad de estimulación ventricular; 3 tenían un ECG ilegible; 2 no tenían ECG disponible; 2 tenían antecedentes de cirugía cardíaca previa; 1 era menor de 16 años).

Se hallaron 43 mutaciones causales de MCH en nuestra población. De ellas, 24 mutaciones afectaban a MYBPC3, 15 afectaban a MYH7, 2 mutaciones afectaban a TNNT2, las tres mutaciones restantes afectaban a los genes MYL2, MYH6 y FHL1. La proporción de pacientes con mutaciones en cada uno de los citados genes se muestra en la figura 23.

En 13 (5,8%) pacientes se hallaron dos mutaciones causales: 8 pacientes de tres familias no emparentadas eran portadores de dos mutaciones en el gen MYBPC3: p.Glu258Lys y p.Ala216Thr; 2 pacientes tenían una mutación en el gen de MYBPC3 y otra en el gen MYH7: MYBPC3 p.Glu1179Lys y MYH7 p.Arg858Ser; MYBPC3 p.Gly575Asp y MYH7 p.Arg1079Gln; y 3 pacientes de la misma familia tenían una mutación en el gen MYH7 y en el gen TNNT2: MYH7 p.Asp928Asn y TNNT2 p.Arg278Cys.

**Figura 23.** Distribución y tipo de mutaciones causales halladas en nuestra población.



En el gráfico circular se representa el número y porcentaje de pacientes portadores de cada una de las mutaciones. En los gráficos de barras se representa la proporción de pacientes con mutaciones tipo "missense" y mutaciones que producen truncamiento en la proteína sintetizada.

**Mutaciones en el gen MYBPC3.** 171 (72%) pacientes pertenecientes a 81 familias no emparentadas eran portadores de una mutación en este gen. De las 24 mutaciones identificadas, 17 (70,8%) provocan un cambio de un aminoácido (*missense*) mientras que 7 (29,2%) mutaciones causan un desplazamiento de marco de lectura y crean un codón de terminación prematuro dando lugar a una proteína truncada en el extremo carboxiterminal (*splicing; nonsense; deletion*). El 73,1% de los pacientes tenía una mutación tipo *splicing, nonsense o deletion* y el 26,9% restante era portador de una mutación tipo *missense*.

**Tabla 7.** Mutaciones en el gen MYBPC3

Variante genética	Tipo de mutación	Familias	Probando	Total
c.2308+1G>A	Splicing	21	17	53
p.Arg891Alafs*160	Nonsense	18	16	35
p.Pro108Alafs*9	Nonsense	13	11	32
p.Glu278Lys	Missense	4	4	11
p.Ala216Thr	Missense	3	3	8
p.Pro187Arg	Missense	3	3	7
p.Gly575Asp	Missense	1	1	4
p.Glu1179Lys	Missense	2	2	3
p.Arg502Gln	Missense	1	1	3
p.Cys1264Arg	Missense	1	1	1
p.Glu441Lys	Missense	1	1	1
p.Glu838*	Nonsense	1	1	1
p.Glu542Gln	Missense	1	1	1
p.Gly853Argfs*31	Nonsense	1	0	1
c.1928-2A>G	Splicing	1	1	1
c.2149-1G>A	Splicing	1	1	1
p.Leu349Gln	Missense	1	1	1
p.Met844Arg	Missense	1	1	1
p.Asn948Thr	Missense	1	1	1
p.Ser408Arg	Missense	1	0	1
p.Val166Met	Missense	1	1	1
p.Val771Met	Missense	1	1	1
p.R817delWMR	Deletion	1	1	1
p.Lys504del	Missense	1	1	1

**Mutaciones en el gen MYH7.** 50 (21%) pacientes de 25 familias no emparentadas eran portadores de una mutación en el gen MYH7. De las 15 mutaciones identificadas, 14 eran mutaciones del tipo *missense* y eran portadores 49 (98%) pacientes, mientras que la otra mutación era del tipo *deletion* y solamente hubo un paciente portador de esta mutación.

**Tabla 8.** Mutaciones en el gen MYH7.

Variante genética	Tipo de mutación	Familias	Probando	Total
p.Thr1377Met	Missense	5	4	13
p.Asp928Asn	Missense	3	3	7
p.Ala355Ser	Missense	4	3	6
p.Asp516Glu	Missense	1	1	6
p.Leu339Met	Missense	1	1	3
p.Arg1382Gln	Missense	2	2	3
p.Glu1356Gln	Missense	1	1	2
p.Gly1057Asp	Missense	1	1	2
p.Val606Met	Missense	1	1	2
p.Glu1348Gln	Missense	1	1	1
p.Glu1387Gln	Missense	1	1	1
p.E875del	Deletion	1	1	1
p.Lys1459Asn	Missense	1	0	1
p.Arg1079Gln	Missense	1	1	1
p.Arg858Ser	Missense	1	1	1

**Mutaciones en otros genes.** En los 17 pacientes restantes se halló una mutación en otros genes causantes de MCH menos frecuentes. En 3 pacientes de una misma familia se halló una mutación en el gen MYH6. Otros 3 pacientes eran portadores de una mutación en el gen MYL2. Se hallaron dos mutaciones en el gen TNNT2 que afectaban a 5 individuos de 3 familias no emparentadas. En 6 pacientes de la misma familia se detectó una mutación en el gen FHL1. Todas las mutaciones que afectaban a estos genes eran del tipo *missense*.

**Tabla 9.** Mutaciones en otros genes.

Variante genética	Tipo de mutación	Familias	Probando	Total
<b>MYH6</b>				
p.Ala1004Ser	Missense	1	1	3
<b>MYL2</b>				
p.Gln38Lys	Missense	1	1	3
<b>TNNT2</b>				
p.Asn271Ile	Missense	2	2	2
p.Arg278Cys	Missense	1	1	3
<b>FHL1</b>				
p.Cys255Ser	Missense	1	1	6

### 1.2. Variables electrocardiográficas.

Tal y como muestra la tabla 10, el 88% de los pacientes presentaban en el ECG ritmo sinusal, la frecuencia cardíaca media fue de  $67 \pm 11$  lpm, la duración media del intervalo QRS fue de  $99 \pm 21$  ms y la duración media del intervalo QTc fue de  $426 \pm 32$  ms. El intervalo QTc fue  $\geq 440$  ms en los varones y  $\geq 460$  ms en las mujeres en 46 (26,1%) pacientes, de ellos 9 (5,1%) pacientes presentaban un intervalo QTc mayor de 480 ms. El 59% de los pacientes presentaba datos de crecimiento auricular izquierdo y en el 12% de los pacientes se hallaron datos electrocardiográficos de crecimiento auricular derecho.

El patrón electrocardiográfico más frecuente fue el de HVI (60%). La puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  fue el criterio electrocardiográfico de HVI más frecuente.

Las alteraciones de la repolarización estuvieron presentes en 49,8% de los pacientes, siendo similar el porcentaje de alteraciones en la onda T y en el segmento ST (38,7 % y 37,8%, respectivamente). La localización más frecuente de las ondas T negativas fue la lateral (26,1%) y del descenso del segmento ST fue la inferior (27,8%).

Las ondas Q patológicas estuvieron presentes en 71 (31,6%) pacientes, siendo la localización más frecuente la inferior (20,0%). El patrón de pseudo-infarto se halló en 21 (9,3%) pacientes, la localización más frecuente, tanto de las ondas T positivas como del ascenso del ST, fue la anterior (5,5% y 4,8%, respectivamente).

La fragmentación del complejo QRS se halló en 75 (33,3%) pacientes, su localización más frecuente fue la inferior (22,2%).

Los trastornos de la conducción intraventricular se presentaron en 43 (19,1%) pacientes. El BRI fue el trastorno de la conducción más frecuente (6,2%) seguido del BRD (5,3%) y el HBA (4,4%). La duración del intervalo QRS fue mayor de 110 ms en 56 pacientes (24,9%).

El 73,3% de los pacientes presentaban alteraciones mayores en el ECG y, solamente, 16 (7,1%) pacientes tenían un ECG normal en el momento del diagnóstico.

**Tabla 10.** Variables electrocardiográficas

Características electrocardiográficas		N*
Frecuencia cardíaca (lpm)	67 ± 11	225
Duración intervalo PR (ms)	171 ± 32	202
Duración intervalo QRS (ms)	99 ± 21	225
Duración intervalo QTc (ms)	426 ± 32	176
Ritmo		
- Sinusal	198 (88,0)	225
- FA/Flutter	25 (11,1)	225
- Estimulación auricular por marcapasos	2 (0,9)	225
Eje del QRS		
- Normal	163 (72,4)	225
- Desviación izquierda	29 (12,9)	225
- Desviación derecha	31 (13,8)	225
- Indeterminado	2 (0,9)	225
Trastorno de la conducción intraventricular		
- BRI	14 (6,2)	225
- BRD	12 (5,3)	225
- HBA	10 (4,4)	225
- HBP	6 (2,7)	225
- TICV	2 (0,9)	225
Crecimiento auricular izquierdo	117 (59,1)	198
Crecimiento auricular derecho	24 (12,1)	198

**Tabla 10 (continuación 1).** Variables electrocardiográficas

Características electrocardiográficas		N*
Ondas Q patológicas		
- Localización inferior	45 (20,0)	225
- Localización lateral	34 (15,1)	225
- Localización anterior	18 (8,0)	225
Ondas Q fisiológicas	117 (52,0)	225
Ondas T negativas	77 (38,7)	199
Ondas T invertidas	72 (36,2)	199
- Localización inferior	34 (17,1)	199
- Localización lateral	47 (23,6)	199
- Localización anterior	22 (11,1)	199
Ondas T negativas profundas	19 (9,5)	199
- Localización inferior	10 (5,0)	199
- Localización lateral	5 (2,5)	199
- Localización anterior	10 (5,0)	199
Ondas T negativas gigantes	1 (0,5)	199
Ondas T positivas gigantes	14 (7,0)	199
- Localización inferior	4 (2,0)	199
- Localización lateral	1 (0,5)	199
- Localización anterior	11 (5,5)	199
Descenso del segmento ST	79 (35,4)	223
- Localización inferior	62 (27,8)	223
- Localización lateral	44 (19,7)	223
- Localización anterior	13 (5,8)	223
Ascenso del segmento ST	13 (6,2)	210
- Localización inferior	4 (1,9)	210
- Localización lateral	1 (0,5)	210
- Localización anterior	10 (4,8)	210



**Tabla 10 (continuación 2).** Variables electrocardiográficas

Características electrocardiográficas		N*
Fragmentación	75 (33,3)	225
- Localización inferior	50 (22,2)	225
- Localización lateral	40 (17,8)	225
- Localización anterior	28 (12,4)	225
Puntuación de Romhilt-Estes	5 ± 3	180
- Puntuación de Romhilt-Estes ≥ 5	94 (52,2)	180
Criterio modificado de Sokolow-Lyon (mV) †	2,7 [2,0 – 3,6]	225
- Criterio modificado de Sokolow-Lyon > 3,5 mV	70 (31,1)	225
- Criterio modificado de Sokolow-Lyon > 5,0 mV	18 (8,0)	225
Criterio de voltaje de Cornell (mV)	1,7 [1,1 – 2,6]	225
- Criterio de voltaje de Cornell > 2,8/2,0 mV varones/mujeres	67 (29,8)	225
Criterio de Gubner–Ungerleider (mV)	0,9 [0,6 – 1,6]	225
- Criterio de Gubner–Ungerleider > 2,5 mV	27 (12,0)	225
Criterio de Sokolow-Lyon (mV) ‡	0,3 [0,1 – 0,7]	225
- Criterio de Sokolow-Lyon > 1,1 mV	24 (10,7)	225
Suma del voltaje de las derivaciones de miembros (mV)	8,2 ± 4,0	1350
Suma del voltaje de las derivaciones precordiales (mV)	11,1 ± 4,6	1350
Suma del voltaje de todas las derivaciones (mV)	19,3 ± 7,6	2700

BRD = bloqueo de rama derecha; BRI = bloqueo de rama izquierda; HBA = hemobloqueo anterior izquierdo; HBP = hemibloqueo posterior izquierdo; FA = fibrilación auricular; TICV = trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

† S en V1 + R en V5 o V6 > 3,5 mV

‡ R en aVL > 1,1 mV

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y n (%).

**Tabla 11.** Patrones electrocardiográficos.

Patrón electrocardiográfico	Todos (n = 225)	N*
HVI	135 (60,0)	225
HVI masiva	18 (8,0)	225
HVI masiva asociada a CAD	5 (2,2)	225
Bajo voltaje	14 (6,2)	225
Pseudo-necrosis	71 (31,6)	225
Alteraciones de la repolarización	112 (49,8)	225
- Alteración de la onda T	77 (38,7)	225
- Alteración del segmento ST	79 (35,4)	225
- Alteración de la onda T y segmento ST	43 (19,1)	225
Pseudo-infarto	21 (9,3)	225
- Ondas T positivas	14 (6,2)	225
- Ascenso del segmento ST	13 (5,8)	225
- Ondas T positivas y ascenso del segmento ST	6 (2,7)	225
Fragmentación	75 (33,3)	225
Trastorno de la conducción	43 (19,1)	225
Intervalo QRS > 110 ms	56 (24,9)	225
Intervalo QRS ≥ 120 ms	24 (10,7)	225
Intervalo QTc ≥ 440 ms varones o ≥ 460 ms mujeres	46 (26,1)	176
Intervalo QTc > 480 ms	9 (5,1)	176
Normal	16 (7,1)	225
Alteraciones mayores	165 (73,3)	225
Alteraciones menores	44 (19,6)	225

CAD = crecimiento auricular derecho; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

### 1.3. Variables clínicas.

Las características clínicas basales de la población aparecen recogidas en la tabla 12. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de  $47,0 \pm 15,9$  años, siendo el 67,6% varones. La prevalencia de HTA en la población fue del 32%. El motivo más frecuente que llevó al diagnóstico en 56 (61,5%) de los probandos fue la presencia de síntomas, los 134 familiares fueron todos diagnosticados tras el cribado clínico. Los síntomas más frecuentes fueron el dolor torácico relacionado con el esfuerzo físico (20,9%) y las palpitaciones (21,3%). El 14,2% de los pacientes presentaba una clase funcional deteriorada en el momento del diagnóstico.

Más de la mitad de los pacientes estaban bajo tratamiento betabloqueante, un 17,3% recibieron verapamil y en un 10,2% de los pacientes se utilizó un fármaco antiarrítmico de clase III (20 pacientes recibieron amiodarona y 3 pacientes recibieron Sotalol).

**Tabla 12.** Características clínicas de la población

Características clínicas	Todos (n = 225)	N*
Edad, años	47,0 ± 15,9	225
Edad ≤ 30 años	41 (18,2)	225
Sexo masculino	152 (67,6)	225
Probando	91 (40,4)	225
Forma de diagnóstico		
- Síntomas	56 (24,9)	225
- Casual	33 (14,7)	225
- Cribado familiar	134 (59,6)	225
- Muerte súbita	2 (0,9)	225
Antecedentes familiares de muerte súbita	92 (40,9)	225
Hipertensión	72 (32,0)	225
Clase funcional NYHA III-IV	32 (14,2)	225
Dolor torácico	47 (20,9)	225
Palpitaciones	48 (21,3)	225
Síncope previo	40 (17,8)	225
FA previa	37 (16,4)	225
TVNS en Holter	103 (52,3)	197
RAPA en ergometría	43 (27,2)	158
Número de factores de riesgo <sup>†</sup>		
- 0	40 (17,8)	225
- 1	88 (39,1)	225
- 2	80 (35,6)	225
- ≥ 3	17 (7,6)	225
Número medio de factores de riesgo	1,4 ± 0,9	225

**Tabla 12 (continuación).** Características clínicas de la población

Características clínicas	Todos (n = 225)	N*
Modelo de predicción del riesgo (160)	4,1 [2,0-6,8]	196
- 4% - 6%	42 (21,4)	196
- > 6%	59 (30,1)	196
Tratamiento farmacológico		
- Betabloqueantes	118 (52,4)	225
- Verapamil	39 (17,3)	225
- Disopiramida	10 (4,4)	225
- Antiarrítmicos clase III	23 (10,2)	225

FA= fibrilación auricular; NYHA = clasificación de la New York Association; RAPA= respuesta anormal de la presión arterial; TVNS= taquicardia ventricular no sostenida.

\* Número de pacientes con datos disponibles.

† (0-6). Se tuvieron en cuenta los factores de riesgo para la muerte súbita: TVNS; RAPA si edad < 45 años; antecedentes familiares de muerte súbita; síncope; hipertrofia ventricular izquierda grave si  $\geq 30$  mm; obstrucción severa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo si el gradiente era  $\geq 90$  mmHg.

Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y n (%).

Al analizar las características clínicas en función del genotipo (Tabla 13) observamos que había una mayor proporción de hombres entre los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 que entre los portadores de mutaciones en el gen MYH7 (73,7% vs 54,3%;  $p=0,013$ ). Que los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 tenían con mayor frecuencia una peor clase funcional en el momento del diagnóstico (26,1 % vs 10,5% NYHA III-IV;  $p=0,008$ ) y más dolor torácico (34,8% vs 15,8%;  $p=0,005$ ). Los pacientes que eran portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 que provocaban truncamiento en la proteína sintetizada tenían con más frecuencia TVNS en el Holter (64,2% vs 33,3%  $p < 0,001$ ) y menos dolor torácico en el momento del diagnóstico (15% vs 28,2%;  $p=0,024$ ).

**Tabla 13.** Características clínicas en función del genotipo.

Características clínicas	MYBPC3	MYH7	p	Truncamiento	No truncamiento*	p	c.2308+1G>A	p.Arg891Alafs*160 y p.Pro108Alafs*9	p
Edad, años	45,8 ± 15,0	50,0 ± 17,1	NS	46,1 ± 14,3	47,7 ± 17,3	NS	47,9 ± 14,3	44,7 ± 14,3	NS
Sexo masculino	112 (73,7)	25 (54,3)	<b>0,013</b>	85 (70,8)	52 (62,7)	NS	38 (71,1)	47 (70,1)	NS
Probando	62 (40,8)	19 (41,3)	NS	44 (36,7)	37 (47,4)	NS	17 (32,1)	27 (40,3)	NS
AF de MS	63 (41,4)	20 (43,5)	NS	55 (45,8)	28 (35,9)	NS	35 (66,6)	20 (29,9)	<b>&lt;0,001</b>
HTA	48 (31,6)	14 (30,4)	NS	40 (33,3)	22 (28,2)	NS	18 (34,0)	22 (32,8)	NS
Dolor torácico	24 (15,8)	16 (34,8)	<b>0,005</b>	18 (15,0)	22 (28,2)	<b>0,024</b>	6 (11,3)	12 (17,9)	NS
Clase funcional NYHA III-IV	16 (10,5)	12 (26,1)	<b>0,008</b>	14 (11,7)	14 (17,9)	NS	7 (13,2)	7 (10,4)	NS
Palpitaciones	34 (22,4)	8 (17,4)	NS	29 (24,2)	13 (16,7)	NS	14 (26,4)	15 (22,4)	NS
Síncope previo	25 (16,1)	9 (19,6)	NS	18 (15,0)	16 (20,5)	NS	7 (13,2)	11 (16,4)	NS
TVNS en Holter	80 (58,8)	12 (30,8)	<b>0,002</b>	70 (64,2)	22 (33,3)	<b>&lt;0,001</b>	35 (70,0)	35 (59,3)	NS
RAPA	29 (19,1)	10 (21,7)	NS	25 (20,8)	14 (17,9)	NS	11 (20,8)	14 (20,9)	NS
Factores de riesgo clásicos†	1 [1-2]	1 [1-2]	NS	1 [1-2]	1 [1-2]	NS	2 [1-2]	1 [1-2]	NS
Modelo de predicción del riesgo	4,1 [2,1-7,1]	4,1[1,8-5,9]	NS	4,3 [2,3-7,4]	3,5 [1,8-5,9]	NS	5,0 [3,1-8,3]	3,4 [2,0-6,4]	NS

AF = antecedentes familiares; HTA = hipertensión arterial; MS = muerte súbita; NYHA = clasificación de la New York Association; RAPA= respuesta anormal de la presión arterial; TVNS= taquicardia ventricular no sostenida.

† (0-6). Se tuvieron en cuenta los factores de riesgo para la muerte súbita: TVNS; RAPA si edad < 45 años; antecedentes familiares de muerte súbita; síncope; hipertrofia ventricular izquierda grave si  $\geq 30$  mm; obstrucción severa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo si el gradiente era  $\geq 90$  mmHg.

Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y n (%).

#### 1.4. Variables ecocardiográficas.

Referente a las características ecocardiográficas de la población, el grosor parietal máximo fue de 19 [16 - 24] mm, 16 (7,1%) pacientes presentaron una HVI grave. La distribución más frecuente de la HVI fue la septal asimétrica (89,8%). El 28,9% de los pacientes presentaba obstrucción en el TSVI, en el 33,4% de ellos la obstrucción en el TSVI era severa. En el momento del diagnóstico 23 (10,2%) pacientes tenían una FEVI menor del 50%.

**Tabla 14.** Características ecocardiográficas de la población

Variables ecocardiográficas	Todos	N*
Grosor máximo de la pared, mm	19 [16 – 24]	225
Grosor SIV, mm	17,0 [14,0 – 22,0]	225
Grosor PP, mm	12,0 [10,0 – 13,0]	223**
Asimetría basal <sup>†</sup>	1,1 [1,2 – 1,8]	223**
Asimetría distal <sup>‡</sup>	1,0 [1,0 – 1,2]	225
HVI grave <sup>§</sup>	16 (7,1)	225
Patrones de HVI		
- Septal asimétrica	202 (89,9)	225
- Simétrica	11 (4,9)	225
- Apical	12 (5,3)	225
Patrón septal		
- Neutral	113 (50,2)	212***
- Reverso	72 (32,0)	212***
- Apical	12 (5,3)	212***
- Sigmoide	15 (6,7)	212***
FEVI, %	61,1 ± 10,7	225
FEVI < 50%	23 (10,2)	225
DTDVI, mm	44,1 ± 6,3	219
Gradiente máximo subaórtico, mmHg	17 [11-39]	225
Obstrucción en el TSVI <sup>¶</sup>	65 (28,9)	225
Obstrucción severa en el TSVI <sup>¶¶</sup>	22 (9,8)	225
Diámetro AI, mm	43,5 ± 7,8	225

*AI = aurícula izquierda; DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; PP = pared posterior; SIV = septo interventricular; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo.*

*† Asimetría basal: relación entre el grosor SIV y el grosor de la PP*

*‡ Asimetría distal: relación entre el grosor del SIV y el grosor máximo parietal.*

*§ HVI grave: si HVI  $\geq$  30 mm.*

*¶ Obstrucción en el TSVI si el gradiente en el TSVI  $>$  30 mmHg.*

*‖ Obstrucción severa en el TSVI si el gradiente en el TSVI  $\geq$  90 mmHg.*

*\* Número de pacientes con datos disponibles. \*\* No se incluyeron 3 pacientes por no disponer del grosor parietal de la pared posterior. \*\*\* No se incluyeron 13 pacientes por no disponer de la morfología septal.*

*Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, y n (%).*

## **2. ANÁLISIS DE LA COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS ENTRE:**

### **2.1. Sexos**

Los varones (n=152) presentaron con más frecuencia desviación derecha del eje del QRS (19,7% vs 4,1%; p=0,002) y el patrón de pseudo-infarto (12,5% vs 2,7%; p=0,025). La media de la suma de los voltajes del complejo QRS en las derivaciones precordiales fue mayor (11,9  $\pm$  4,8 mV vs 9,4  $\pm$  3,5 mV; p<0,001), así como también la media de la suma de los voltajes del complejo QRS en todas las derivaciones (20,2  $\pm$  8,0 mV vs 17,6  $\pm$  6,6 mV; p<0,012). Las mujeres presentaron un intervalo QTc medio más prolongado que los varones (439  $\pm$  33 ms vs 425  $\pm$  31 ms; p=0,004).

### **2.2. Probando vs familiar**

Los probandos (n=91) presentaron con mayor frecuencia alteraciones del ritmo cardíaco (17,6% vs 6,7%; p=0,011), BRI (12,1% vs 2,2%; p=0,003), datos de crecimiento auricular izquierdo (69,9% vs 52,8%; p=0,018), puntuación de Romhilt-Estes mayor (puntuación media 6,2  $\pm$  3,0 vs 4,5  $\pm$  3,0; p=0,001; puntuación mayor de 5 puntos 65,7% vs 44,2%; p=0,005). La duración media de los intervalos QTc (437  $\pm$  32 ms vs 425  $\pm$  32 ms; p=0,012) y QRS (103  $\pm$  21 ms vs 97  $\pm$  20 ms; p=0,021) fue mayor en los probandos que en los familiares afectos.

### 2.3. Edad menor o igual a 30 años

Los pacientes con edad menor o igual a 30 años (n=41) en el momento del diagnóstico presentaron con mayor frecuencia patrón de HVI (80,5% vs 56,0%; p=0,004) y de HVI masiva (22,0% vs 4,9%; p=0,001), patrón de pseudo-necrosis (48,8% vs 28,8%; p=0,013) y patrón de pseudo-infarto (26,8% vs 5,4%; p<0,001). El voltaje medio de la suma del voltaje de los complejos QRS en los miembros ( $9,6 \pm 4,2$  mV vs  $7,9 \pm 3,9$  mV; p= 0,019), derivaciones precordiales ( $14,3 \pm 6,3$  mV vs  $10,4 \pm 3,8$  mV; p<0,001) y todas las derivaciones ( $24,0 \pm 9,3$  mV vs  $18,3 \pm 6,8$ mV; p=0,001) fue mayor en el grupo de pacientes con edad  $\leq$  30 años.

Los pacientes con edad mayor de 30 años en el momento del diagnóstico presentaron más alteraciones del ritmo cardíaco (p=0,01). La duración media de los intervalos QRS ( $101 \pm 21$  ms vs  $89 \pm 12$  ms; p=0,001) y QTc ( $430 \pm 32$  ms vs  $413 \pm 26$  ms; p=0,004) fue mayor en el grupo de pacientes con edad > 30 años. Hubo un mayor número de pacientes con intervalo QRS > 110 ms (29,3% vs 4,9%; p=0,001) y con intervalo QTc  $\geq$  440 ms en mujeres y  $\geq$  460 en varones (33,5% vs 12,2%; p=0,007).

### 2.4. Clase funcional III-IV de la NYHA

Los pacientes con una peor clase funcional (n=32) en el momento del diagnóstico presentaron con más frecuencia alteración del ritmo cardíaco (37,5% vs 6,7%; p<0,001), desviación del eje del QRS hacia la izquierda (25,0% vs 10,9%; p=0,025), trastornos de la conducción intraventricular (37,5% vs 16,1%; p=0,004) con predominio del BRI (18,8% vs 4,1%; p =0,007) y del trastorno inespecífico de la conducción intraventricular (6,3% vs 0%; p=0,02). La duración media de los intervalos PR ( $190 \pm 39$  ms vs  $169 \pm 30$  ms; p=0,024), QRS ( $115 \pm 25$  ms vs  $96 \pm 19$  ms; p<0,001) y QTc ( $453 \pm 40$  ms vs  $424 \pm 29$  ms; p=0,001) fue mayor en este grupo de pacientes.

### 2.5. Hipertrofia ventricular izquierda severa

Los pacientes con HVI severa en el ecocardiograma (n=16) tenían en el ECG con más frecuencia alteraciones de la repolarización (87,5% vs 51,2%; p=0,005) con diferencias estadísticamente significativas tanto en las alteraciones de la onda T (81,3% vs 35,4%; p<0,001) como en el descenso del segmento ST (62,5% vs 35,9%; p=0,034) y datos de crecimiento auricular izquierdo (93,8% vs 56,0%; p=0,003). Los 16 pacientes con HVI severa en ecocardiograma tenían en el ECG un patrón de HVI (100% vs 57,4%; p=0,001) y 9 de ellos tenían criterios electrocardiográficos de HVI masiva (56,3% vs 4,3%; p<0,001).



En este grupo de pacientes fue mayor la puntuación media de Romhilt-Esthes ( $9,0 \pm 2,0$  vs  $4,8 \pm 2,9$ ;  $p < 0,001$ ), el voltaje medio del criterio de Cornell ( $33 [19 - 41]$  mV vs  $17 [11 - 23]$  mV;  $p < 0,001$ ), el voltaje medio del criterio modificado de Sokolow-Lyon ( $52,5 [35,3 - 57]$  mV vs  $26 [20 - 36]$  mV;  $p < 0,001$ ), el voltaje medio del criterio de Gubner–Ungerleider ( $21,5 [8,5 - 27,5]$  mV vs  $9 [6 - 14]$  mV;  $p = 0,001$ ) y la suma de voltajes en las derivaciones de los miembros ( $11,6 \pm 4,3$  mV vs  $8,0 \pm 3,9$  mV;  $p < 0,001$ ), en las derivaciones precordiales ( $19,1 \pm 7,0$  mV vs  $10,5 \pm 3,7$  mV;  $p < 0,001$ ) y la suma de las 12 derivaciones ( $30,8 \pm 9,8$  mV vs  $18,5 \pm 6,7$  mV;  $p < 0,001$ ).

## 2.6. Obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo

Los pacientes que tenían obstrucción en el TSVI en el ecocardiograma ( $n=65$ ) presentaban en el ECG con más frecuencia patrón de HVI ( $73,8\%$  vs  $55,0\%$ ;  $p=0,009$ ) y de HVI masiva ( $13,8\%$  vs  $5,6\%$ ;  $p=0,018$ ). Las alteraciones de la repolarización fueron más frecuentes en este grupo ( $66,2\%$  vs  $48,8\%$ ;  $p=0,018$ ) y, entre ellas, el descenso del segmento ST ( $52,3\%$  vs  $31,9\%$ ;  $p=0,013$ ). El patrón de pseudo-infarto también fue más frecuente en estos pacientes ( $16,9\%$  vs  $6,3\%$ ;  $p=0,013$ ). Con más frecuencia tenían alteraciones mayores en el ECG ( $86,2\%$  vs  $68,1\%$ ;  $p=0,006$ ).

En este grupo de pacientes fue mayor la puntuación media de Romhilt-Esthes ( $6,3 \pm 3,1$  vs  $4,6 \pm 2,9$ ;  $p=0,001$ ), el voltaje medio del criterio de Cornell ( $20 [14 - 30]$  mV vs  $16 [11 - 23]$  mV;  $p=0,001$ ), el voltaje medio del criterio modificado de Sokolow-Lyon ( $31 [22 - 42]$  mV vs  $26 [19 - 35]$  mV;  $p=0,004$ ) y la suma de voltajes en las derivaciones de los miembros ( $9,2 \pm 4,2$  mV vs  $7,8 \pm 3,9$  mV;  $p=0,02$ ), en las derivaciones precordiales ( $12,2 \pm 5,4$  mV vs  $10,6 \pm 4,2$  mV;  $p=0,018$ ) y la suma de las 12 derivaciones ( $21,4 \pm 8,8$  mV vs  $18,5 \pm 7,0$  mV;  $p=0,008$ ).

## 2.7. Septo con morfología reversa

Los pacientes que presentaban en el ecocardiograma un septo interventricular con morfología reversa ( $n= 72$ ) con más frecuencia tenían en el ECG alteraciones de la repolarización ( $61,1\%$  vs  $45,0\%$ ;  $p=0,026$ ), siendo lo más frecuente la depresión del segmento ST ( $45,8\%$  vs  $31,2\%$ ;  $p=0,036$ ). También presentaban con más frecuencia criterios positivos de HVI: Romhilt-Estes  $\geq 5$  puntos ( $68,5\%$  vs  $46,1\%$ ;  $p=0,006$ ), criterio de voltaje de Cornell  $> 2,8$  mV en varones y  $> 2,0$  mV en mujeres ( $40,3\%$  vs  $25,0\%$ ;  $p=0,022$ ). Las alteraciones mayores en el ECG fueron más frecuentes en este grupo ( $84,7\%$  vs  $67,1\%$ ;  $p=0,006$ ).

En este grupo fue mayor la puntuación media de Romhilt-Esthes ( $6,2 \pm 2,9$  vs  $4,6 \pm 3,0$ ;  $p=0,001$ ), el voltaje medio del criterio de Cornell ( $23,9 [20 - 13,5]$  mV vs  $16 [10 - 23]$  mV;  $p=0,004$ ) y la suma de voltajes en las derivaciones precordiales ( $12,5 \pm 9,4$  mV vs  $10,5 \pm 4,3$  mV;  $p=0,002$ ) y la suma de las 12 derivaciones ( $21,4 \pm 8,1$  mV vs  $18,5 \pm 7,2$  mV;  $p=0,008$ ).

## 2.8. Fracción de eyección menor del 50%

Los pacientes con una FEVI menor del 50% ( $n=23$ ) tenían con más frecuencia en el ECG un eje del complejo QRS desviado a la izquierda ( $39,1\%$  vs  $9,9\%$ ;  $p=0,001$ ), criterios de crecimiento auricular izquierdo ( $83,3\%$  vs  $57,6\%$ ;  $p=0,028$ ) y de crecimiento auricular derecho ( $33,3\%$  vs  $10,0\%$ ;  $p=0,012$ ), trastorno de la conducción intraventricular ( $52,2\%$  vs  $15,3\%$ ;  $p<0,001$ ) y BRI ( $26,1\%$  vs  $4,0\%$ ;  $p=0,001$ ).

La duración media de los intervalos PR ( $196 \pm 36$  ms vs  $169 \pm 30$  ms y  $p < 0,001$ ) y QRS ( $117 \pm 27$  ms vs  $97 \pm 17$  ms;  $p<0,001$ ) fue mayor en este grupo de pacientes. La suma de los voltajes del complejo QRS en las derivaciones de los miembros ( $6,2 \pm 2,9$  mV vs  $8,5 \pm 4,0$  mV;  $p=0,01$ ), en las derivaciones precordiales ( $9,0 \pm 2,9$  mV vs  $11,3 \pm 4,7$  mV;  $p=0,02$ ) y la suma de las 12 derivaciones ( $15,2 \pm 5,3$  mV vs  $19,8 \pm 7,7$  mV;  $p=0,006$ ) fue menor en estos pacientes.

## 2.9. Análisis de la asociación entre las variables clínicas y los patrones electrocardiográficos

Como se ha expuesto en los apartados previos, al analizar las variables electrocardiográficas en función de determinadas variables clínicas y ecocardiográficas observamos que existían diferencias estadísticamente significativas. Incluimos las variables clínicas descritas en los apartados previos en el análisis de regresión logística binaria (Tabla 15).

**Tabla 15.** Modelo de regresión logística para las diferentes variables electrocardiográficas

	B (ET)	Wald	Odds ratio	IC 95% Odds	p
<b>Patrón de HVI</b>					
Edad $\leq$ 30 años	0,82 (0,44)	3,47	2,28	0,96 – 5,44	0,062
Obstrucción TSVI	0,83 (0,34)	5,39	2,3	1,17 – 4,49	<b>0,015</b>
Septo reverso	0,25 (0,33)	0,55	1,28	0,66 – 5,58	0,46
<b>Alteraciones repolarización</b>					
HVI severa	1,96 (0,77)	6,45	7,12	1,56 – 32,4	<b>0,011</b>
Obstrucción TSVI	0,34 (0,32)	5,45	1,35	0,73 – 2,53	0,34
Septo reverso	0,43 (0,30)	2,63	1,64	0,90 – 2,98	0,10

**Tabla 15 (continuación).** Modelo de regresión logística para las diferentes variables electrocardiográficas

	B (ET)	Wald	Odds ratio	IC 95% Odds	p
<b>Alteraciones mayores</b>					
HVI severa	1,14 (0,61)	3,84	3,15	0,99 – 9,82	0,053
Obstrucción TSVI	0,95 (0,39)	5,37	2,60	1,16 – 5,81	<b>0,020</b>
Septo reverso	0,66 (0,19)	2,90	1,94	0,90 – 4,17	0,088
<b>Pseudo-infarto</b>					
Varón	1,47 (0,78)	3,58	4,36	0,94 – 20,0	0,059
Edad ≤ 30 años	1,68 (0,50)	11,45	5,37	2,03 – 14,2	<b>0,001</b>
Obstrucción TSVI	1,08 (0,49)	4,79	2,95	1,12 – 7,77	<b>0,029</b>
<b>QRS &gt; 110 ms</b>					
Edad ≤ 30 años	-1,75 (0,75)	5,40	0,17	0,04 – 0,76	<b>0,020</b>
NYHA III-IV	1,41 (0,43)	10,84	4,10	1,77 – 9,47	<b>0,001</b>
FEVI < 50%	1,30 (0,50)	6,77	3,67	1,40 – 9,76	<b>0,009</b>

FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; NYHA = clasificación funcional de la New York Heart Association; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo

### 3. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MUTACIÓN.

#### 3.1. Mutaciones en el gen MYBPC3.

##### 3.1.1. Población general

Tal y como muestra la tabla 18, el 90% de los pacientes presentaba ritmo sinusal, la duración media del intervalo PR fue  $170 \pm 30$  ms, del intervalo QRS  $98 \pm 19$  ms y del intervalo QTc  $425 \pm 31$  ms. El intervalo QTc fue mayor o igual de 440 ms en varones y de 460 ms en mujeres en 30 (24,6%) pacientes, de ellos 7 (4,8%) tenían un intervalo QTc > 480 ms. El eje del complejo QRS fue normal en 103 (67,8%) pacientes, 29 pacientes (19,1%) tenían un eje del complejo QRS desviado a la derecha. El 60% presentaba datos de crecimiento auricular izquierdo.

La alteración más frecuente fue la presencia de al menos un criterio de HVI (59,2%). La puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  fue el criterio electrocardiográfico de HVI más frecuente (49,2%).

Las alteraciones de la repolarización se detectaron en el 50% de los pacientes. Las ondas T negativas estuvieron presentes en 63 pacientes (39,9%) y el descenso del segmento ST en 48 pacientes (31,6%). En el ECG de 27 (17,8%) pacientes coexistían alteraciones de la onda T y del segmento ST. Los territorios que presentaban con mayor frecuencia ondas T negativas fueron el inferior y anterior (24,1%), mientras que las alteraciones del segmento ST se localizaron más frecuentemente en el territorio inferior (24,3%). En 11 (7,2%) pacientes se detectaron ondas T positivas gigantes y 10 (6,6%) pacientes tenían ascenso del segmento ST, siendo la localización más frecuente de ambas alteraciones el territorio anterior (5,8% y 5,4%, respectivamente).

Las ondas Q patológicas estuvieron presentes en 48 (31,6%) pacientes, siendo la localización más frecuente la inferior (21,7%). La fragmentación del complejo QRS se halló en 52 (33,2%) de los pacientes, en el 22,4% de los ECG se localizaba en el territorio inferior.

Se hallaron alteraciones mayores en 112 (73,7%) de los electrocardiogramas y alteraciones menores en 29 (19,1%). El ECG fue normal en 11 (7,2%) pacientes (Tabla 19). La distribución de los patrones electrocardiográficos en este grupo de pacientes se muestra en la figura 24.

### *3.1.2. Portadores de mutaciones nonsense y splicing*

Tal como se muestra en la tabla 20, el 90% de los pacientes tenían ritmo sinusal, la duración media del intervalo PR fue de  $169 \pm 28$  ms, la del intervalo QRS fue de  $98 \pm 18$  ms y la del intervalo QTc de  $426 \pm 32$  ms. El intervalo QTc fue  $\geq 440$  ms en varones y  $\geq 460$  ms en mujeres en 28 (28,3) pacientes y 6 (6,1%) tenían un intervalo QTc  $> 480$  ms. El eje del complejo QRS fue normal en el 65,8% de los pacientes, un 20,8% tenía una desviación hacia la derecha del eje del complejo QRS. Los datos de crecimiento auricular izquierdo estaban presentes en 65 (60,2%) pacientes.

La alteración más frecuente fue la presencia de al menos un criterio de HVI (57,5%). La puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  fue el criterio electrocardiográfico de HVI más frecuente (43,3%).

Las alteraciones de la repolarización se detectaron en el 47,5% de los pacientes. Las ondas T negativas estuvieron presentes en 40 pacientes (36,7%) y el descenso del segmento ST en 38 pacientes (31,7%). En el ECG de 21 (17,5%) pacientes coexistían alteraciones de la onda T y del segmento ST. El territorio que presentaba con mayor frecuencia las ondas T negativas y las alteraciones del segmento ST fue el inferior (21,1% y 25%, respectivamente). En 7 (5,8%) pacientes se detectaron ondas T positivas gigantes y 8 (6,7%) pacientes tenían ascenso del segmento ST, siendo la localización más frecuente de ambas alteraciones el territorio anterior (4,5% y 6,1%, respectivamente).

Las ondas Q patológicas estuvieron presentes en 37 (30,8%) pacientes, siendo la localización más frecuente la inferior (20,8%). La fragmentación del complejo QRS se halló en 41 (34,2%) de los pacientes, en el 22,5% de los ECG se localizaba en el territorio inferior.

El ECG fue normal en 9 (7,5%) pacientes. Se hallaron alteraciones electrocardiográficas mayores en 85 (70,8%) pacientes y alteraciones electrocardiográficas menores en 26 (21,7%) (Tabla 21). La distribución de los patrones electrocardiográficos en este grupo de pacientes se muestra en la figura 24.

Las características y los patrones electrocardiográficos de la mutación que afecta al splicing (c.2308+1G>A) y las dos mutaciones *nonsense* (p.Arg891Alafs\*160 y p.Pro108Alafs\*9) se muestran en la tabla 16 y 17.

**Tabla 16.** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo *nonsense* o *splicing*.

Características electrocardiográficas	c.2308+1G>A (n=53)	p.Arg891Alafs*16 p.Pro108Alafs*9 (n=67)	p
Duración intervalo PR (ms)	164 ± 29	172 ± 28	NS
Duración intervalo QRS (ms)	98 ± 19	98 ± 17	NS
Duración intervalo QTc (ms)	423 ± 30	428 ± 35	NS
Ritmo			
- Sinusal	48 (90,6)	60 (89,6)	NS
- FA/Flutter	3 (5,7)	7 (10,4)	NS
- Estimulación auricular por marcapasos	2 (3,8)	0	NS
Eje del QRS			
- Normal	31 (58,5)	48 (71,6)	NS
- Desviación izquierda	8 (15,1)	7 (10,4)	NS
- Desviación derecha	14 (26,4)	11 (16,4)	NS
- Indeterminado	0	1 (1,5)	NS
Trastorno de la conducción intraventricular			
- BRI	2 (3,8)	3 (4,5)	NS
- BRD	4 (7,5)	2 (3,0)	NS
- HBA	3 (5,7)	2 (3,0)	NS
- HBP	2 (3,8)	3 (4,5)	NS
- TICV	1 (1,9)	0	NS

**Tabla 16 (continuación 1).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing.

Características electrocardiográficas	c.2308+1G>A (n=53)	p.Arg891Alafs*16 p.Pro108Alafs*9 (n=67)	p
Crecimiento auricular izquierdo	33 (68,8)	32 (53,3)	NS
Crecimiento auricular derecho	5 (10,4)	8 (13,3)	NS
Ondas Q patológicas	20 (37,7)	16 (23,9)	NS
- Localización inferior	14 (26,4)	11 (16,4)	NS
- Localización lateral	11 (20,8)	10 (14,9)	NS
- Localización anterior	8 (15,1)	2 (3,0)	0,017
Ausencia de Q fisiológicas	24 (45,3)	27 (40,3)	NS
Ondas T negativas	23 (48,9)	17 (27,4)	0,021
Ondas T invertidas	23 (48,9)	16 (25,8)	0,013
- Localización inferior	13 (27,7)	7 (11,3)	0,029
- Localización lateral	11 (23,4)	9 (14,5)	NS
- Localización anterior	10 (21,3)	5 (8,1)	0,047
Ondas T negativas profundas	3 (6,4)	3 (4,8)	NS
- Localización inferior	0	3 (4,8)	NS
- Localización lateral	1 (2,1)	0	NS
- Localización anterior	2 (4,3)	1 (1,6)	NS
Ondas T negativas gigantes	0	0	NS
Ondas T positivas gigantes	3 (6,3)	4 (6,5)	NS
- Localización inferior	1 (2,1)	1 (1,6)	NS
- Localización lateral	1 (2,1)	0	NS
- Localización anterior	2 (4,2)	3 (4,8)	NS
Descenso del segmento ST	19 (35,8)	19 (28,4)	NS
- Localización inferior	15 (28,3)	15 (22,4)	NS
- Localización lateral	10 (18,9)	8 (11,9)	NS
- Localización anterior	5 (9,4)	3 (4,5)	NS
Ascenso del segmento ST	3 (5,9)	5 (7,8)	NS
- Localización inferior	1 (2,0)	1 (1,6)	NS
- Localización lateral	0	0	NS
- Localización anterior	3 (5,9)	4 (6,3)	NS

**Tabla 16 (continuación 2).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing.

Características electrocardiográficas	c.2308+1G>A (n=53)	p.Arg891Alafs*16 p.Pro108Alafs*9 (n=67)	p
Fragmentación	15 (28,3)	26 (38,8)	NS
- Localización inferior	10 (18,9)	17 (25,4)	NS
- Localización lateral	8 (15,1)	14 (20,9)	NS
- Localización anterior	2 (3,8)	13 (19,4)	0,010
Puntuación de Romhilt-Estes	5,1 ± 2,7	4,6 ± 3,4	NS
- Romhilt-Estes > 5	19 (45,2)	24 (42,1)	NS
Criterio modificado de Sokolow-Lyon (mV)†	2,8 [1,9-3,7]	2,5 [2,0-3,4]	NS
- Criterio modificado de Sokolow-Lyon > 3,5mV	18 (34,0)	16 (23,9)	NS
Criterio de voltaje de Cornell (mV)	2,0 [1,4-2,8]	1,7 [1,2-2,6]	NS
- Criterio de voltaje de Cornell > 28-20mV	21 (39,6)	17 (25,4)	NS
Criterio de Gubner–Ungerleider (mV)	0,8 [0,5-1,5]	0,8 [0,4-1,4]	NS
Criterio de Sokolow-Lyon (mV)‡	0,2[0,1-0,8]	0,3 [0,1-0,6]	NS
Suma del voltaje de las derivaciones de miembros	7,8 ± 3,8	7,4 ± 3,9	NS
Suma del voltaje de las derivaciones precordiales	11,4 ± 4,7	10,5 ± 4,1	NS
Suma del voltaje de todas las derivaciones	19,2 ± 7,5	17,9 ± 7,3	NS

BRD = bloqueo de rama derecha; BRI = bloqueo de rama izquierda; HBA = hemobloqueo anterior izquierdo; HBP = hemibloqueo posterior izquierdo; FA = fibrilación auricular; TICV = trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

† S en V1 + R en V5 o V6 > 3,5 mV

‡ R en aVL > 1,1 mV

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y n (%).

**Tabla 17.** Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing.

Patrón electrocardiográfico	c.2308+1G>A (n=53)	p.Arg891Alafs*16 p.Pro108Alafs*9 (n=67)	p
HVI	34 (64,2)	35 (52,2)	NS
HVI masiva	2 (3,8)	8 (11,9)	NS
HVI masiva asociada a CAD	1 (1,9)	3 (4,5)	NS
Bajo voltaje	3 (5,7)	5 (7,5)	NS
Pseudo-necrosis	21 (39,6)	16 (23,9)	NS
Alteraciones de la repolarización	32 (60,4)	25 (37,3)	0,012
- Alteración de la onda T	23 (43,4)	17 (25,4)	0,021
- Alteración del segmento ST	19 (35,8)	19 (28,4)	NS
- Alteración de la onda T y segmento ST	10 (18,9)	11 (16,4)	NS
Pseudo-infarto	4 (7,5)	6 (9,0)	NS
- Ondas T positivas	3 (5,7)	4 (6,0)	NS
- Ascenso del segmento ST	3 (5,7)	5 (7,5)	NS
- Ondas T positivas y ascenso del segmento ST	2 (3,8)	3 (4,5)	NS
Fragmentación	15 (28,3)	26 (38,8)	NS
Trastorno de la conducción	12 (22,6)	10 (14,4)	NS
QRS > 110 ms	11 (20,8)	12 (17,9)	NS
Intervalo QTc $\geq$ 440 ms varones o $\geq$ 460 ms mujeres	10 (23,3)	18 (32,1)	NS
Intervalo QTc > 480 ms	1 (2,3)	5 (8,9)	NS
Normal	2 (3,8)	7 (10,4)	NS
Alteraciones mayores	45 (84,9)	40 (59,7)	0,003
Alteraciones menores	6 (11,3)	20 (29,9)	0,014

CAD = crecimiento auricular derecho; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

### 3.1.3. Portadores de mutaciones missense

El 90,6% de los pacientes tenían ritmo sinusal, la duración media del intervalo PR fue de  $175 \pm 35$  ms, la del intervalo QRS fue de  $100 \pm 21$  ms y la del intervalo QTc fue de  $426 \pm 32$  ms. El intervalo QTc fue  $\geq 440$  ms en varones y  $\geq 460$  ms en mujeres en 7 (22,6%) pacientes. El eje del complejo QRS fue normal en el 75,0% % de los pacientes, en 4 (12,5%) pacientes el eje del complejo QRS estaba



desviado hacia la derecha y en 3 (9,4%) pacientes la desviación fue hacia la izquierda. Los datos de crecimiento auricular izquierdo estaban presentes en 17 (58,6%) pacientes.

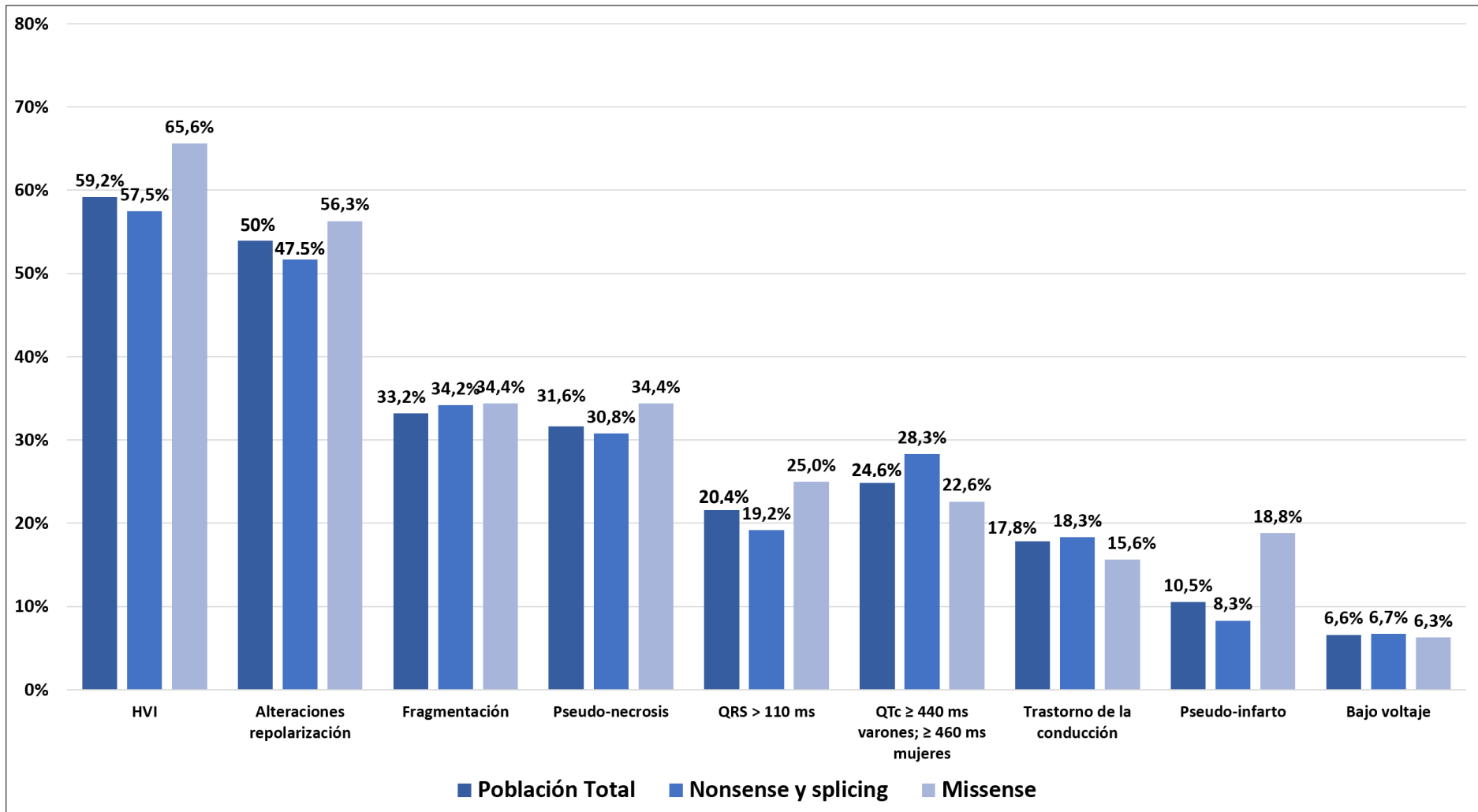
La alteración más frecuente fue la presencia de al menos un criterio de HVI (65,6%). La puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  fue el criterio electrocardiográfico de HVI más frecuente (70,4%).

Las alteraciones de la repolarización se detectaron en el 56,3% de los pacientes. Las ondas T negativas estuvieron presentes en 16 pacientes (50,0%) y el descenso del segmento ST en 10 pacientes (31,3%). En el ECG de 6 (18,8%) pacientes coexistían alteraciones de la onda T y del segmento ST. El territorio que presentaba con mayor frecuencia las ondas T negativas fue el lateral (43,7%) y las alteraciones del segmento ST se localizaron más frecuentemente en el territorio inferior (21,9%). En 4 (12,5%) pacientes se detectaron ondas T positivas gigantes, su localización más frecuente fue la inferior (6,2%). Dos (6,3%) pacientes tenían ascenso del segmento ST, la localización más frecuente fue el territorio inferior (3,1%).

Las ondas Q patológicas estuvieron presentes en 11 (34,4%) pacientes, siendo la localización más frecuente la inferior (25,0%). La fragmentación del complejo QRS se halló en 11 (34,4%) de los pacientes, en el 63,6% de los ECG se localizaba en el territorio inferior.

El ECG fue normal en 2 (6,3%) pacientes. Se hallaron alteraciones electrocardiográficas mayores en 27 (84,4%) pacientes. La distribución de los patrones electrocardiográficos en este grupo de pacientes se muestra en la figura 24.

**Figura 24.** Prevalencia de los diferentes patrones electrocardiográficos en la población de pacientes con mutación en el gen MYBPC3.



### 3.2. Mutaciones en el gen MYH7

El 87,0% de los pacientes presentaba ritmo sinusal, la duración media del intervalo PR fue de  $167 \pm 32$  ms, del intervalo QRS  $100 \pm 25$  ms y del intervalo QTc  $435 \pm 32$  ms. El intervalo QTc fue  $\geq 440$  ms en varones y  $\geq 460$  ms en mujeres en 11 (32,4%) pacientes, de ellos 4 (9,3%) tenían un intervalo QTc  $> 480$  ms. El eje del complejo QRS fue normal en 41 (89,1%) pacientes, 5 (10,9%) pacientes tenían un eje del complejo QRS desviado a la derecha. El 55,0% presentaba datos de crecimiento auricular izquierdo.

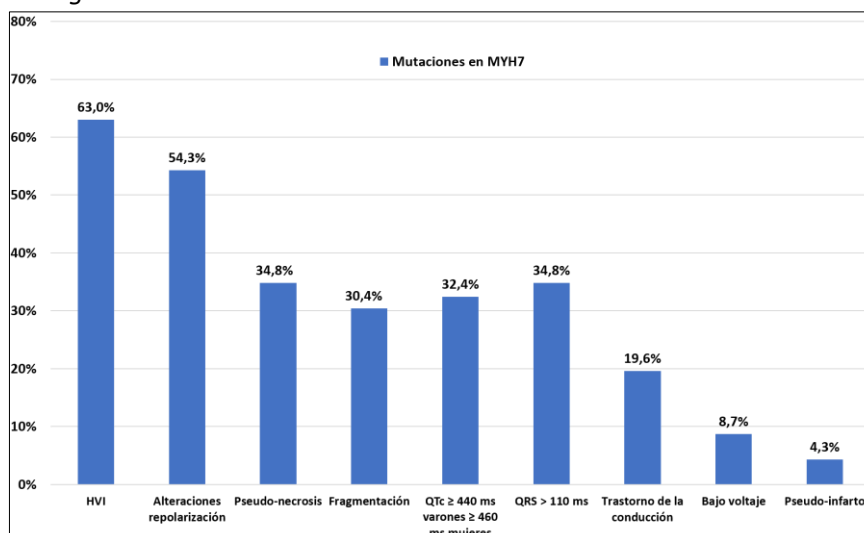
La alteración más frecuente fue la presencia de al menos un criterio de HVI (63,0%). La puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  fue el criterio electrocardiográfico de HVI más frecuente (62,2%).

Las alteraciones de la repolarización se detectaron en el 54,3% de los pacientes. Las ondas T negativas estuvieron presentes en 16 pacientes (41,0%) y el descenso del segmento ST en 21 pacientes (46,7%). En el ECG de 12 (26,1%) pacientes coexistían alteraciones de la onda T y del segmento ST. El territorio que presentaba con mayor frecuencia ondas T negativas fue el lateral (33,4%), mientras que las alteraciones del segmento ST se localizaron más frecuentemente en el territorio inferior (44,4%). El patrón de pseudo-infarto se detectó en 2 (4,3%) pacientes.

Las ondas Q patológicas estuvieron presentes en 16 (34,8%) pacientes, siendo la localización más frecuente la inferior (21,7%). La fragmentación del complejo QRS se halló en 14 (30,4%) de los pacientes, en el 21,7% de los ECG se localizaba en el territorio inferior.

Se hallaron alteraciones electrocardiográficas mayores en 35 (76,1%) pacientes. El ECG fue normal en 3 (6,5%) pacientes. La distribución de los patrones electrocardiográficos en este grupo de pacientes se muestra en la figura 25.

**Figura 25.** Prevalencia de los diferentes patrones electrocardiográficos en la población de pacientes con mutación en el gen MYH7.



### 3.3. Mutaciones en otros genes

- **MYH6 (n=3).** No tenían alteraciones del ritmo cardíaco y el eje del complejo QRS fue normal. Dos pacientes presentaban criterios de crecimiento auricular izquierdo. Uno de los pacientes tenía ondas Q patológicas localizadas en los tres territorios y depresión del segmento ST. El patrón de HVI estuvo presente en dos pacientes mientras que el otro tenía un ECG normal.
- **TNNT2 (n=5).** El 80% presentaban ritmo sinusal y el 100% un eje del complejo QRS normal. Los 5 pacientes tenían alteraciones en el ECG, 4 de ellos tenían alteraciones electrocardiográficas mayores. Dos pacientes tenían trastorno de la conducción intraventricular, ambos presentaban BRI. Cuatro (75%) pacientes mostraban datos de crecimiento auricular izquierdo. Las alteraciones de la repolarización fue el patrón más frecuente en este grupo (80,0%), las ondas T negativas estuvieron presentes en 2 pacientes (40,0%) y el descenso del segmento ST en 4 pacientes (80,0%). En el ECG de 2 (40,0%) pacientes coexistían alteraciones de la onda T y del segmento ST. El patrón de HVI estuvo presente en 3 (60,0%) pacientes y 1 paciente mostraba criterios de HVI masiva. Las ondas Q patológicas se detectaron en 2 (40,0%) de los pacientes. La fragmentación del QRS se halló en 3 (60,0%) pacientes.
- **MYL2 (n=3).** No tenían alteraciones del ritmo cardíaco, el eje del complejo QRS fue normal en 2 (66,7%) pacientes y 1 (33,3%) paciente presentaba HBA. El 100% de los pacientes tenía criterios de crecimiento auricular izquierdo y un paciente también de crecimiento auricular derecho. El patrón de HVI se halló en 2 (66,7%) pacientes, al igual que el patrón de pseudo-necrosis (66,7%). Un (33,3%) paciente presentaba fragmentación localizada en el territorio lateral. El ECG de 2 pacientes presentaba alteraciones mayores.
- **FHL1 (n=6).** Un paciente (16,7%) tenía alteración del ritmo cardíaco, el eje del complejo QRS estaba desviado hacia la izquierda en 2 (33,3%) pacientes y hacia la derecha en 1 paciente. Dos pacientes presentaban trastorno de la conducción intraventricular, ambos tenían BRD. La duración media del intervalo QTc fue de  $474 \pm 37$  ms, tres pacientes se excluyeron del análisis del intervalo QTc por: FA con imposibilidad de calcular el intervalo correctamente, QRS > 120 ms y toma de fármacos que prolongaban el intervalo QT. El patrón más frecuente fue el de HVI que se detectó en 5 (83,3%) pacientes, un paciente cumplía criterios de HVI masiva. El patrón de pseudo-necrosis se halló en un paciente, las alteraciones de la repolarización estuvieron presentes en un ECG y la fragmentación se detectó en otro paciente.
- **Mutaciones dobles (n=13).** Cinco pacientes (38,5%) presentaban FA en el momento del diagnóstico, el eje del complejo QRS estaba desviado hacia la izquierda en 3 pacientes (23,1%), un paciente tenía desviación hacia la derecha del eje del QRS. En 4 (30,5%) pacientes se halló trastorno de la conducción, siendo el BRI el trastorno más frecuente (n=3; 23,1%). La duración

del complejo QRS fue mayor de 110 ms en 7 pacientes (53,8%). El 75% de los pacientes presentaba criterios de CAI. Solamente un paciente tuvo un ECG normal en el momento del diagnóstico. El 84,6 % de los pacientes tenía alteraciones mayores en su ECG: 7 pacientes (53,8%) tenían criterios de HVI, 4 pacientes (30,8%) presentaban ondas Q patológicas y 8 pacientes (61,5%) tenían alteraciones de la repolarización. El patrón de pseudo-infarto se halló en 3 pacientes (23,1%). La fQRS estuvo presente en el ECG de 6 pacientes (46,2%). No hubo ningún paciente que presentase bajos voltajes en el ECG.

### 3.4. Comparación de las características electrocardiográficas entre las mutaciones MYH7 y MYBPC3

Los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 tenían con más frecuencia en el ECG un eje normal (89,1% vs 67,8%,  $p=0,004$ ), mientras que la desviación hacia la derecha del eje del QRS fue más frecuente en los portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 (19,1% vs 0%;  $p=0,001$ ). El BRI se presentó con más frecuencia en los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 (13,0% vs 3,3%,  $p=0,011$ ). Los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 presentaron un intervalo QRS mayor de 110 ms con más frecuencia (34,8% vs 20,4%;  $p=0,044$ ).

**Tabla 18.** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7.

Características electrocardiográficas	MYBPC3 (n=152)	MYH7 (n=46)	p
Duración intervalo PR (ms)	170 ± 30	167 ± 32	NS
Duración intervalo QRS (ms)	98 ± 19	100 ± 25	NS
Duración intervalo QTc (ms)	425 ± 31	435 ± 32	NS
Ritmo			
- Sinusal	137 (90,1)	40 (87,0)	NS
- FA/Flutter	13 (8,6)	6 (13,0)	NS
- Estimulación auricular por marcapasos	2 (1,3)	0	NS
Eje del QRS			
- Normal	103 (67,8)	41 (89,1)	0,004
- Desviación izquierda	18 (11,8)	5 (10,9)	NS
- Desviación derecha	29 (19,1)	0	0,001
- Indeterminado	2 (1,3)	0	NS

**Tabla 18 (continuación 1).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7.

Características electrocardiográficas	MYBPC3 (n=152)	MYH7 (n=46)	p
Trastorno de la conducción intraventricular			
- BRI	5 (3,3)	6 (13,0)	0,011
- BRD	9 (5,9)	1 (2,2)	NS
- HBA	6 (3,9)	1 (2,2)	NS
- HBP	6 (3,9)	0	NS
- TICV	1 (0,7)	1 (2,2)	NS
Crecimiento auricular izquierdo	82 (59,9)	22 (55,0)	NS
Crecimiento auricular derecho	16 (11,7)	6 (15,0)	NS
Ondas Q patológicas	47 (30,9)	16 (34,8)	NS
- Localización inferior	33 (21,7)	10 (21,7)	NS
- Localización lateral	22 (14,5)	6 (13,0)	NS
- Localización anterior	13 (8,6)	2 (4,3)	NS
Ausencia de Q fisiológicas	66 (43,4)	26 (56,5)	NS
Ondas T negativas	55 (39,9)	16 (41,0)	NS
Ondas T invertidas	53 (38,4)	15 (38,5)	NS
- Localización inferior	25 (18,1)	7 (17,9)	NS
- Localización lateral	32 (23,2)	12 (30,8)	NS
- Localización anterior	19 (13,8)	3 (7,7)	NS
Ondas T negativas profundas	12 (8,7)	5 (12,8)	NS
- Localización inferior	5 (3,6)	4 (10,3)	NS
- Localización lateral	2 (2,2)	1 (2,6)	NS
- Localización anterior	7 (5,1)	2 (5,1)	NS
Ondas T negativas gigantes	0	0	NS
Ondas T positivas gigantes	11 (7,9)	1 (2,6)	NS
- Localización inferior	4 (2,4)	0	NS
- Localización lateral	1 (0,7)	0	NS
- Localización anterior	8 (5,8)	1 (2,6)	NS
Descenso del segmento ST	48 (31,6)	21 (46,7)	NS
- Localización inferior	37 (24,3)	20 (44,4)	0,009
- Localización lateral	23 (15,1)	13 (28,9)	0,036
- Localización anterior	10 (6,6)	0	NS

**Tabla 18 (continuación 2).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7.

Características electrocardiográficas	MYBPC3 (n=152)	MYH7 (n=46)	p
Ascenso del segmento ST	10 (6,8)	2 (5,0)	NS
- Localización inferior	3 (2,0)	1 (2,6)	NS
- Localización lateral	0	1 (2,6)	NS
- Localización anterior	8 (5,4)	1 (2,6)	NS
Fragmentación	52 (33,2)	14 (30,4)	NS
- Localización inferior	34 (22,4)	10 (21,7)	NS
- Localización lateral	27 (17,8)	8 (17,4)	NS
- Localización anterior	20 (13,2)	5 (10,9)	NS
Puntuación de Romhilt-Estes	5,0 ± 3,0	5,7 ± 3,4	NS
- Romhilt-Estes > 5	62 (49,2)	23 (62,2)	NS
Criterio modificado de Sokolow-Lyon (mV) <sup>†</sup>	2,7 [2,0-3,7]	2,9 [2,0-3,8]	NS
- Criterio modificado de Sokolow-Lyon > 3,5mV	44 (29,8)	18 (29,1)	NS
Criterio de voltaje de Cornell (mV)	1,8 [1,3-2,8]	1,5 [0,7-2,4]	NS
- Criterio de voltaje de Cornell > 28-20 mV	14 (30,9)	13 (28,3)	NS
Criterio de Gubner–Ungerleider (mV)	0,8 [0,5-1,4]	1,0 [0,6-1,6]	NS
Criterio de Sokolow-Lyon (mV) <sup>‡</sup>	0,3 [0,1-0,6]	0,4 [0,1-0,9]	NS
Suma del voltaje de las derivaciones de miembros (mV)	8,0 ± 4,2	9,0 ± 3,7	NS
Suma del voltaje de las derivaciones precordiales (mV)	11,3 ± 4,4	10,3 ± 4,1	NS
Suma del voltaje de todas las derivaciones (mV)	19,3 ± 7,8	19,3 ± 6,8	NS

BRD = bloqueo de rama derecha; BRI = bloqueo de rama izquierda; HBA = hemobloqueo anterior izquierdo; HBP = hemibloqueo posterior izquierdo; FA = fibrilación auricular; TICV = trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

<sup>†</sup> S en V1 + R en V5 o V6 > 3,5 mV

<sup>‡</sup> R en aVL > 1,1 mV

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y n (%).

**Tabla 19.** Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 y con mutaciones en el gen MYH7.

Patrón electrocardiográfico	MYBPC3 (n=152)	MYH7 (n=46)	p
HVI	90 (59,2)	29 (63,0)	NS
HVI masiva	12 (7,9)	3 (6,5)	NS
HVI masiva asociada a CAD	4 (2,6)	1 (2,2)	NS
Bajo voltaje	10 (6,6)	4 (8,7)	NS
Pseudo-necrosis	48 (31,6)	16 (34,8)	NS
Alteraciones de la repolarización	76 (50,0)	25 (54,3)	NS
- Alteración de la onda T	55 (39,9)	16 (41,0)	NS
- Alteración del segmento ST	48 (31,6)	21 (46,7)	NS
- Alteración de la onda T y segmento ST	27 (17,8)	12 (26,1)	NS
Pseudo-infarto	16 (10,5)	2 (4,3)	NS
- Ondas T positivas	11 (7,2)	1 (2,2)	NS
- Ascenso del segmento ST	10 (6,6)	2 (4,3)	NS
- Ondas T positivas y ascenso del segmento ST	5 (3,3)	1 (2,2)	NS
Fragmentación	52 (33,2)	14 (30,4)	NS
Trastorno de la conducción	27 (17,8)	9 (19,6)	NS
Intervalo QRS > 110 ms	31 (20,4)	16 (34,8)	0,044
Intervalo QTc $\geq$ 440 ms varones o $\geq$ 460 ms mujeres	30 (24,6)	11 (32,4)	NS
Intervalo QTc > 480 ms	7 (4,8)	4 (9,3)	NS
Normal	11 (7,2)	3 (6,5)	NS
Alteraciones mayores	112 (73,7)	35 (76,1)	NS
Alteraciones menores	29 (19,1)	8 (17,4)	NS

CAD = crecimiento auricular derecho; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

Los valores expresan n (%).



### 3.5. Comparación de las características electrocardiográficas entre mutaciones *splicing/nonsense* en MYBPC3 y *missense* en MYBPC3 y MYH7

Los pacientes portadores de mutaciones *missense* presentaron con más frecuencia una puntuación de Romhilt-Esthes mayor a 5 (65,6% vs 43,3%;  $p=0,006$ ) y un mayor voltaje medio de la suma en las derivaciones de los miembros ( $9,5 \pm 4,7\text{mV}$  vs  $7,5 \pm 3,8\text{mV}$ ;  $p=0,007$ ) y de la suma de las 12 derivaciones ( $21,9 \pm 8,6\text{ mV}$  vs  $18,4 \pm 7,4\text{ mV}$ ;  $p=0,014$ ). El eje del QRS fue normal con más frecuencia en el ECG de estos pacientes (83,3% vs 65,8%;  $p=0,007$ ), mientras que los pacientes con mutaciones tipo *splicing/nonsense* presentaban más frecuentemente un eje del QRS desviado hacia la derecha (20,8% vs 5,1%;  $p=0,002$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las alteraciones de la repolarización en su conjunto, sin embargo, los pacientes portadores de mutaciones *missense* presentaron con más frecuencia ondas T negativas profundas (21,1% vs 5,5%;  $p=0,009$ ).

No hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes al comparar los diferentes patrones electrocardiográficos.

**Tabla 20.** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo *nonsense* o *splicing* y de los pacientes con mutaciones tipo *missense* en los genes MYBP3 y MYH7.

Características electrocardiográficas	<i>Splicing/nonsense</i> (n=120)	<i>Missense</i> (n=78)	p
Duración intervalo PR (ms)	169 ± 28	170 ± 33	NS
Duración intervalo QRS (ms)	98 ± 18	100 ± 23	NS
Duración intervalo QTc (ms)	426 ± 32	428 ± 29	NS
Ritmo			
- Sinusal	108 (90,0)	69 (83,3)	NS
- FA/Flutter	10 (8,3)	9 (11,5)	NS
- Estimulación auricular por marcapasos	2 (1,7)	0	NS
Eje del QRS			
- Normal	79 (65,8)	65 (83,3)	0,007
- Desviación izquierda	15 (12,5)	6 (10,3)	NS
- Desviación derecha	25 (20,8)	4 (5,1)	0,002
- Indeterminado	1 (0,8)	1 (1,3)	NS

**Tabla 20 (continuación 1).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing y de los pacientes con mutaciones tipo missense en los genes MYBP3 y MYH7.

Características electrocardiográficas	Splicing/nonsense (n=120)	Missense (n=78)	p
Trastorno de la conducción intraventricular			
- BRI	5 (4,2)	6 (7,7)	NS
- BRD	6 (5,0)	4 (5,1)	NS
- HBA	5 (4,2)	2 (2,6)	NS
- HBP	5 (4,2)	1 (1,3)	NS
- TICV	1 (0,8)	1 (1,3)	NS
Crecimiento auricular izquierdo	65 (60,2)	39 (56,5)	NS
Crecimiento auricular derecho	13 (12,0)	9 (13,0)	NS
Ondas Q patológicas	37 (30,8)	27 (34,6)	NS
- Localización inferior	25 (20,8)	18 (23,1)	NS
- Localización lateral	21 (17,5)	7 (9,0)	NS
- Localización anterior	10 (8,3)	5 (6,4)	NS
Ausencia de Q fisiológicas	51 (42,5)	41 (52,6)	NS
Ondas T negativas	40 (36,7)	31 (39,7)	NS
Ondas T invertidas	39 (35,8)	29 (42,6)	NS
- Localización inferior	28 (18,3)	12 (17,6)	NS
- Localización lateral	20 (18,3)	24 (35,3)	0,011
- Localización anterior	15 (13,8)	7 (10,3)	NS
Ondas T negativas profundas	6 (5,5)	11 (16,2)	0,019
- Localización inferior	3 (2,8)	6 (8,8)	NS
- Localización lateral	1 (0,9)	3 (4,4)	NS
- Localización anterior	3 (2,8)	6 (8,8)	NS
Ondas T negativas gigantes	0	0	NS
Ondas T positivas gigantes	7 (6,4)	5 (7,4)	NS
- Localización inferior	2 (1,8)	2 (2,6)	NS
- Localización lateral	1 (0,9)	0	NS
- Localización anterior	5 (4,5)	4 (5,1)	NS
Descenso del segmento ST	38 (31,7)	31 (39,7)	NS
- Localización inferior	30 (25,0)	27 (35,1)	NS
- Localización lateral	15 (15,0)	18 (23,4)	NS
- Localización anterior	8 (6,7)	2 (2,6)	NS

**Tabla 20 (continuación 2).** Características electrocardiográficas de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing y de los pacientes con mutaciones tipo missense en los genes MYBP3 y MYH7.

Características electrocardiográficas	Splicing/nonsense (n=120)	Missense (n=78)	p
Ascenso del segmento ST	8 (7,0)	4 (5,6)	NS
- Localización inferior	2 (1,7)	2 (2,8)	NS
- Localización lateral	0	1 (1,4)	NS
- Localización anterior	7 (6,1)	2 (2,8)	NS
Fragmentación	41 (34,2)	25 (32,1)	NS
- Localización inferior	27 (22,5)	17 (21,8)	NS
- Localización lateral	22 (18,3)	13 (16,7)	NS
- Localización anterior	15 (12,5)	10 (12,8)	NS
Puntuación de Romhilt-Estes	4,8 ± 3,1	5,7 ± 3,0	NS
- Romhilt-Estes > 5	43 (43,3)	42 (65,6)	0,006
Criterio modificado de Sokolow-Lyon (mV)***	2,7 [2,0-3,6]	2,8 [2,0-3,8]	NS
- Criterio modificado de Sokolow-Lyon > 3,5 mV	34 (28,3)	28 (35,9)	NS
Criterio de voltaje de Cornell (mV)	1,8 [1,2-2,8]	1,4 [0,7-2,4]	NS
- Criterio de voltaje de Cornell > 28/20 mV	38 (31,7)	22 (28,2)	NS
Criterio de Gubner–Ungerleider (mV)	0,8 [0,5-1,4]	1,0 [0,6-1,6]	NS
Criterio de Sokolow-Lyon (mV)***	0,3 [0,1-0,6]	0,4 [0,1-0,8]	NS
Suma del voltaje de las derivaciones de miembros	7,5 ± 3,8	9,5 ± 4,7	0,007
Suma del voltaje de las derivaciones precordiales	11,3 ± 4,4	10,3 ± 4,1	NS
Suma del voltaje de todas las derivaciones	18,4 ± 7,4	21,9 ± 8,6	0,014

BRD = bloqueo de rama derecha; BRI = bloqueo de rama izquierda; HBA = hemobloqueo anterior izquierdo; HBP = hemibloqueo posterior izquierdo; FA = fibrilación auricular; TICV = trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

† S en V1 + R en V5 o V6 > 3,5 mV

‡ R en aVL > 1,1 mV

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y n (%).

**Tabla 21.** Patrones electrocardiográficos de los pacientes con mutaciones en el gen MYPC3 del tipo nonsense o splicing y de los pacientes con mutaciones tipo missense en los genes MYBP3 y MYH7.

Patrón electrocardiográfico	Splicing/nonsense (n=120)	Missense (n=78)	p
HVI	69 (57,5)	50 (64,1)	NS
HVI masiva	10 (8,3)	5 (6,4)	NS
HVI masiva asociada a CAD	4 (3,4)	0	NS
Bajo voltaje	8 (6,7)	6 (7,7)	NS
Pseudo-necrosis	37 (30,8)	27 (34,6)	NS
Alteraciones de la repolarización	57 (47,5)	43 (55,1)	NS
- Alteración de la onda T	40 (36,7)	31 (39,7)	NS
- Alteración del segmento ST	38 (31,7)	31 (39,7)	NS
- Alteración de la onda T y segmento ST	21 (17,5)	18 (23,1)	NS
Pseudo-infarto	10 (8,3)	8 (10,3)	NS
- Ondas T positivas	7 (5,8)	5 (6,4)	NS
- Ascenso del segmento ST	8 (6,7)	4 (5,1)	NS
- Ondas T positivas y ascenso del segmento ST	5 (4,2)	1 (1,3)	NS
Fragmentación	41 (34,2)	25 (32,1)	NS
Trastorno de la conducción	22 (18,3)	14 (17,9)	NS
Intervalo QRS > 110 ms	23 (19,2)	24 (30,8)	NS
Intervalo QTc $\geq$ 440 ms varones o $\geq$ 460 ms mujeres	28 (28,3)	13 (22,8)	NS
Intervalo QTc > 480 ms	6 (6,1)	2 (3,5)	NS
Normal	9 (7,5)	5 (6,4)	NS
Alteraciones mayores	85 (70,8)	62 (79,5)	NS
Alteraciones menores	26 (21,7)	11 (14,1)	NS

CAD = crecimiento auricular derecho; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

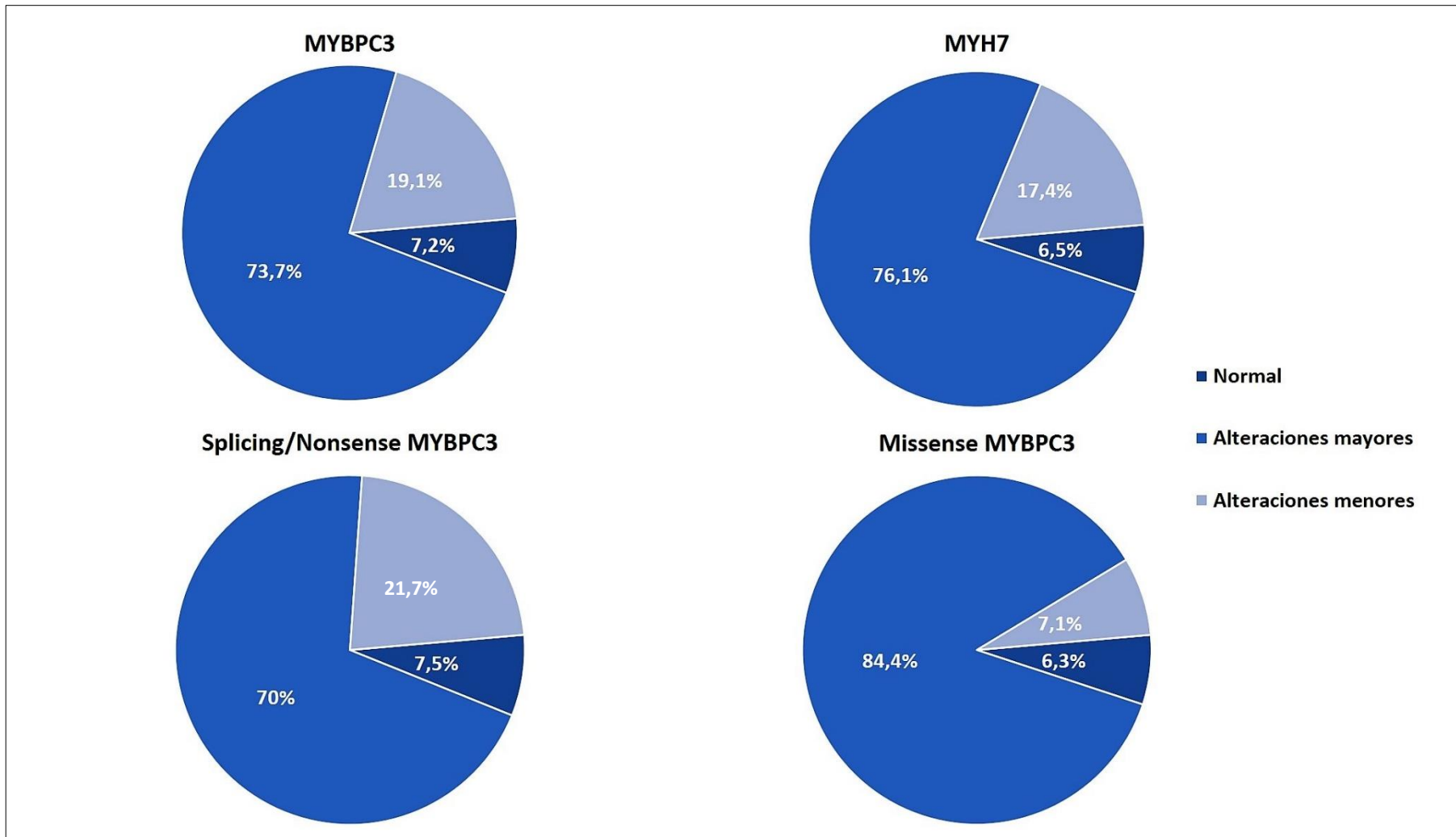
Los valores expresan n (%).

### **3.6. Comparación de las características electrocardiográficas de la mutación *c.2308+1G>A* frente a *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9***

Los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* presentaron con más frecuencia alteraciones de la repolarización (60,4% vs 37,3%;  $p=0,012$ ) debido a una mayor frecuencia en las alteraciones de la onda T (43,4% vs 25,4%;  $p=0,021$ ). La fQRS se halló en 15 (28,3%) de pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* y en 26 (38,8%) de los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* Y *p.Pro108Alafs\*9*. La localización anterior de la fQRS fue más frecuente en los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* Y *p.Pro108Alafs\*9* (19,4% vs 3,8%;  $p = 0,01$ ).

El 84,9% de los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tenían alteraciones mayores en el ECG frente al 59,7% de los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* Y *p.Pro108Alafs\*9* ( $p=0,003$ ). (Tablas 16 y 17).

**Figura 26.** Prevalencia de electrocardiograma normal, alteraciones electrocardiográficas mayores y menores en las diferentes mutaciones.



#### 4. VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS COMO FACTORES PREDICTORES DEL GENOTIPO

##### 4.1. Mutaciones en MYBPC3 frente al resto de mutaciones en otros genes.

Al comparar las variables clínicas y ecocardiográficas entre ambos grupos observamos que los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 eran con más frecuencia varones (73,7% vs 54,8%;  $p=0,005$ ) y su clase funcional era mejor en el momento del diagnóstico (10,5% vs 21,9% NYHA III-IV;  $p=0,022$ ). El patrón septal reverso en el ecocardiograma fue más frecuente en los portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 (41,8% vs 13,6%;  $p<0,001$ ). Estas variables se incluyeron, junto con la desviación del eje del complejo QRS hacia la derecha y la duración del QRS > 110 ms, en el análisis de regresión logística binaria (Tabla 22). Se observa que las variables sexo (varón), morfología del septo reverso y el eje del complejo QRS desviado hacia la derecha son variables predictivas independientes de genotipo.

**Tabla 22.** Modelo de regresión logística para mutaciones en MYBPC3.

Variable	B (ET)	Wald	Odds ratio	IC 95% Odds	p
Sexo (varón)	0,84 (0,35)	5,88	2,31	1,17 – 4,57	<b>0,015</b>
NYHA III-IV	- 0,07 (0,50)	0,02	0,92	0,35 – 2,46	0,88
Septo reverso	1,63 (0,43)	14,30	5,10	2,20 – 11,82	<b>&lt;0,0001</b>
Eje QRS desviado hacia la derecha	2,34 (1,04)	5,03	10,36	1,34 – 79,95	<b>0,025</b>
QRS > 110ms	- 0,42 (0,39)	1,20	0,65	0,31 – 1,40	0,28

NYHA= clase funcional de la New York Heart Association.

##### 4.2. Mutaciones *splicing/nonsense* en MYBPC3 frente a mutaciones *missense* en MYBPC3 y MYH7.

Al comparar las variables clínicas y ecocardiográficas entre ambos grupos se observó entre ellos que los pacientes portadores de mutaciones tipo *splicing/nonsense* presentaban con más frecuencia un septo con morfología reversa (44,2% vs 23,3%;  $p=0,004$ ) y que el grosor parietal medio del VI fue mayor ( $20,8 \pm 5,5$  vs  $19,1 \pm 4,9$  mm;  $p=0,024$ ). Se incluyeron en el análisis de regresión logística binaria estas variables ecocardiográficas, la desviación derecha del eje del complejo QRS y las ondas T negativas profundas (Tabla 23). Se observó que la morfología del septo y la presencia de ondas T negativas profundas se relacionan de manera independiente con el genotipo.

**Tabla 23.** Modelo de regresión logística para mutaciones tipo splicing/nonsense y tipo missense.

Variable	B (ET)	Wald	Odds ratio	IC 95% Odds	p
HVI (mm)	0,05 (0,04)	1,43	1,05	0,97 – 1,13	0,23
Septo reverso	1,30 (0,40)	10,24	3,64	1,65 – 8,03	<b>0,001</b>
Eje QRS desviado hacia la derecha	1,14 (0,59)	3,73	3,12	0,99 – 9,92	0,053
Ondas T negativas profundas	-1,62 (0,62)	6,97	0,20	0,06 – 0,66	<b>0,008</b>

HVI= hipertrofia ventricular izquierda.

#### 4.3. Mutación c.2308+1G>A frente a p.Arg891Alafs\*160 y p.Pro108Alafs\*9

Al comparar las variables clínicas y ecocardiográficas entre ambos grupos observamos que los pacientes portadores de la mutación c.2308+1G>A presentaban con más frecuencia una FEVI < 50% (18,9% vs 4,5%; p=0,028), una FEVI cuantitativa menor (58,5 ± 12,4% vs 62,9 ± 9,7%; p=0,05) y un patrón septal reverso (58,8% vs 32,3%; p=0,005). En el análisis de regresión logística se incluyeron estas tres variables ecocardiográficas, las alteraciones mayores en el ECG, las ondas T negativas y la fQRS de localización anterior (Tabla 24). Se observó que la fQRS de localización anterior, las alteraciones mayores del ECG y la FEVI < 50% se relacionaban de manera independiente con el genotipo.

**Tabla 24.** Modelo de regresión logística para mutación c.2308+1G>A y mutaciones p.Arg891Alafs\*160 y p.Pro108Alafs\*9.

Variable	B (ET)	Wald	Odds ratio	IC 95% Odds	p
FEVI, %	-0,03 (0,03)	0,78	0,97	0,81 – 1,03	0,37
FEVI < 50%	2,99 (1,18)	6,43	19,95	1,97 – 201,8	<b>0,011</b>
Septo reverso	0,70 (0,50)	1,98	2,02	0,76 – 5,40	0,16
Ondas T negativas	0,39 (0,55)	0,50	1,47	0,50 – 4,30	0,48
fQRS anterior	-3,98 (1,40)	8,08	0,019	0,001 – 0,29	<b>0,004</b>
Alteraciones mayores del ECG	2,03 (0,57)	12,46	7,41	2,44 – 22,54	<b>&lt;0,001</b>

ECG= electrocardiograma; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo; fQRS= fragmentación del complejo QRS.



## 5. VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS PARA DETECTAR EL TIPO DE MUTACIÓN

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) se calcularon para las variables electrocardiográficas: eje del complejo QRS desviado hacia la derecha, ondas T negativas, alteraciones mayores del electrocardiograma y fQRS de localización anterior (Tabla 25). La sensibilidad y el VPP de la desviación hacia la derecha del eje del QRS para diagnosticar a los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 fue de 19% y 97%, respectivamente. La sensibilidad y el VPP de la presencia de ondas T negativas en el ECG para diagnosticar a los pacientes portadores de mutaciones *missense* en los genes MYBPC3 y MYH7 fue de 46% y 44%, respectivamente. La sensibilidad y el VPP de la presencia de alteraciones mayores en el ECG para diagnosticar a los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* fue de 85% y 54%, respectivamente. La sensibilidad y el VPP de la fQRS de localización anterior para diagnosticar a los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\** fue de 19% y 87%, respectivamente.

**Tabla 25.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las variables electrocardiográficas y clínicas para predecir el genotipo.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
<i>MYBPC3</i>					
- Varón	73%	48%	78%	41%	66%
- Septo reverso	42%	86%	89%	36%	54%
- Eje derecho	19%	98%	97%	32%	41%
<i>Missense*</i>					
- Ondas T negativas	46%	63%	44%	65%	56%
<i>c.2308+1G&gt;A</i>					
- Alteraciones mayores del ECG	85%	42%	54%	78%	61%
<i>p.Arg891Alafs*160</i> Y <i>p.Pro108Alafs*9</i>					
- fQRS anterior	19%	96%	87%	49%	47%

ECG= electrocardiograma; fQRS= fragmentación del complejo QRS; VPN= valor predictivo negativo; VPP= valor predictivo positivo.

\* Incluidos pacientes con mutaciones *missense* en los genes MYBPC3 y MYH7.

## 6. CARACTERIZACIÓN DEL PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN DEL QRS

### 6.1. Comparación de las características basales de la población con fQRS frente a la población sin fQRS

Las características clínicas fueron similares en ambos grupos, a excepción de la puntuación media calculada por el modelo de predicción de riesgo de MS (160) que fue significativamente mayor en el grupo de fQRS ( $6,2 \pm 4,7$  vs  $4,7 \pm 3,6$ ;  $p=0,012$ ). En cuanto a los parámetros ecocardiográficos los pacientes con fQRS tenían un mayor grosor de la pared del VI ( $20$  [17-24] mm vs  $18$  [15-22] mm;  $p=0,005$ ) y mayor diámetro de AI ( $45,4 \pm 8,6$  mm vs  $42,7 \pm 7,2$  mm;  $p=0,012$ ). Al comparar las características del electrocardiograma entre los dos grupos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26).

**Tabla 26.** Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin fragmentación en el QRS.

Características basales	No fQRS n=150	fQRS n=75	p
<b>Variables clínicas</b>			
Edad, años	$46,7 \pm 16,4$	$47,2 \pm 14,9$	NS
Sexo masculino	100 (66,7)	52 (69,3)	NS
Probando	59 (39,3)	32 (42,7)	NS
Antecedentes familiares de muerte súbita	62 (41,3)	30 (40,0)	NS
Clase funcional NYHA III-IV	22 (14,7)	10 (13,3)	NS
Dolor torácico	32 (21,3)	15 (20,0)	NS
Palpitaciones	32 (21,3)	16 (21,3)	NS
Síncope previo	26 (17,3)	14 (18,7)	NS
FA previa	23 (15,3)	14 (18,7)	NS
TVNS en Holter	66 (48,9)	38 (61,3)	NS
RAPA en ergometría	26 (24,8)	17 (32,1)	NS
Número medio de factores de riesgo	$1,3 \pm 0,9$	$1,4 \pm 1,0$	NS
Modelo de predicción del riesgo (160)	$4,7 \pm 3,6$	$6,2 \pm 4,7$	0,012

**Tabla 26 (continuación).** Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin fragmentación en el QRS.

Características basales	No fQRS n=150	fQRS n=75	p
<b>Variables ecocardiográficas</b>			
Grosor máximo de la pared, mm	18 [15-22]	20 [17-24]	0,005
FEVI, %	61,6 ± 10,3	59,9 ± 11,6	NS
DTDVI, ml/m <sup>2</sup>	44,0 ± 6,0	44,0 ± 6,8	NS
Obstrucción en el TSVI	40 (26,7)	25 (33,3)	NS
Gradiente máximo subaórtico, mmHg	17 [11-31]	19 [11-50]	NS
Diámetro AI, mm	42,7 ± 7,2	45,4 ± 8,6	0,012
<b>Características electrocardiográficas</b>			
PR, ms	169 ± 32	174 ± 31	NS
QRS, ms	98 ± 20	101 ± 20	NS
QTc, ms	431 ± 32	427 ± 33	NS
HVI	94 (62,7)	42 (52,0)	NS
Bajo voltaje	9 (6,0%)	5 (6,7)	NS
Pseudo-necrosis	48 (32,0)	25 (33,3)	NS
Alteraciones de la repolarización	76 (50,7)	37 (49,3)	NS
Pseudo-infarto	12 (8,0)	9 (12,0)	NS
Trastorno de la conducción	29 (19,3)	14 (18,7)	NS
Alteraciones mayores	111 (74,0)	56 (74,7)	NS
Alteraciones menores	23 (15,3)	19 (25,3)	NS

AI = aurícula izquierda; DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA= fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; fQRS = fragmentación del complejo QRS; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; RAPA= respuesta anormal de la presión arterial; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS= taquicardia ventricular no sostenida.

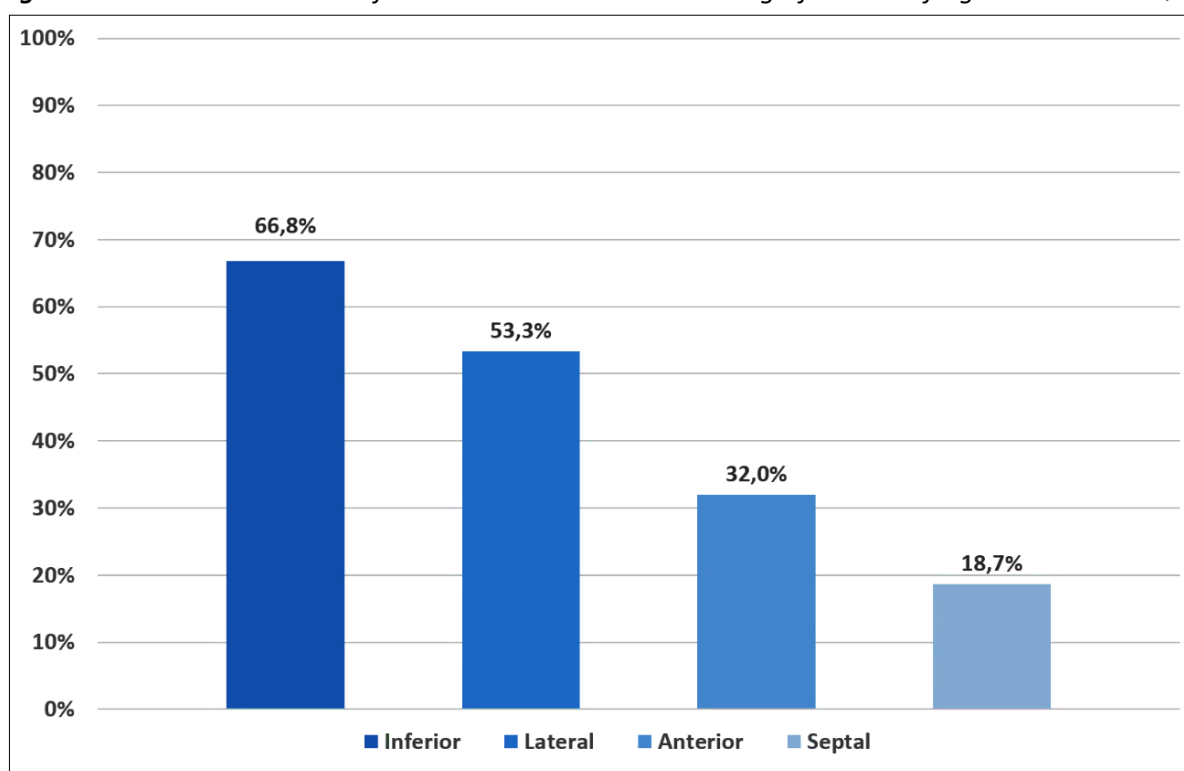
Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, y n (%).

## 6.2. Análisis descriptivo de la localización, tipos de fragmentación y número de territorios electrocardiográficos afectados

### Localización

El territorio electrocardiográfico en el que se localizó con mayor frecuencia la fQRS fue el inferior (66,7%), el segundo en frecuencia fue el lateral (53,3%) seguido del territorio anterior (37,3%). Las características clínicas entre el grupo de pacientes con fQRS localizada en el territorio inferior y los pacientes con fQRS de localización anterolateral fueron similares a excepción de la presencia de TVNS en el Holter que fue más frecuente en los pacientes con fQRS inferior (70,7% vs 42,9%;  $p=0,033$ ).

**Figura 27.** Localización en los diferentes territorios electrocardiográficos de la fragmentación del QRS.



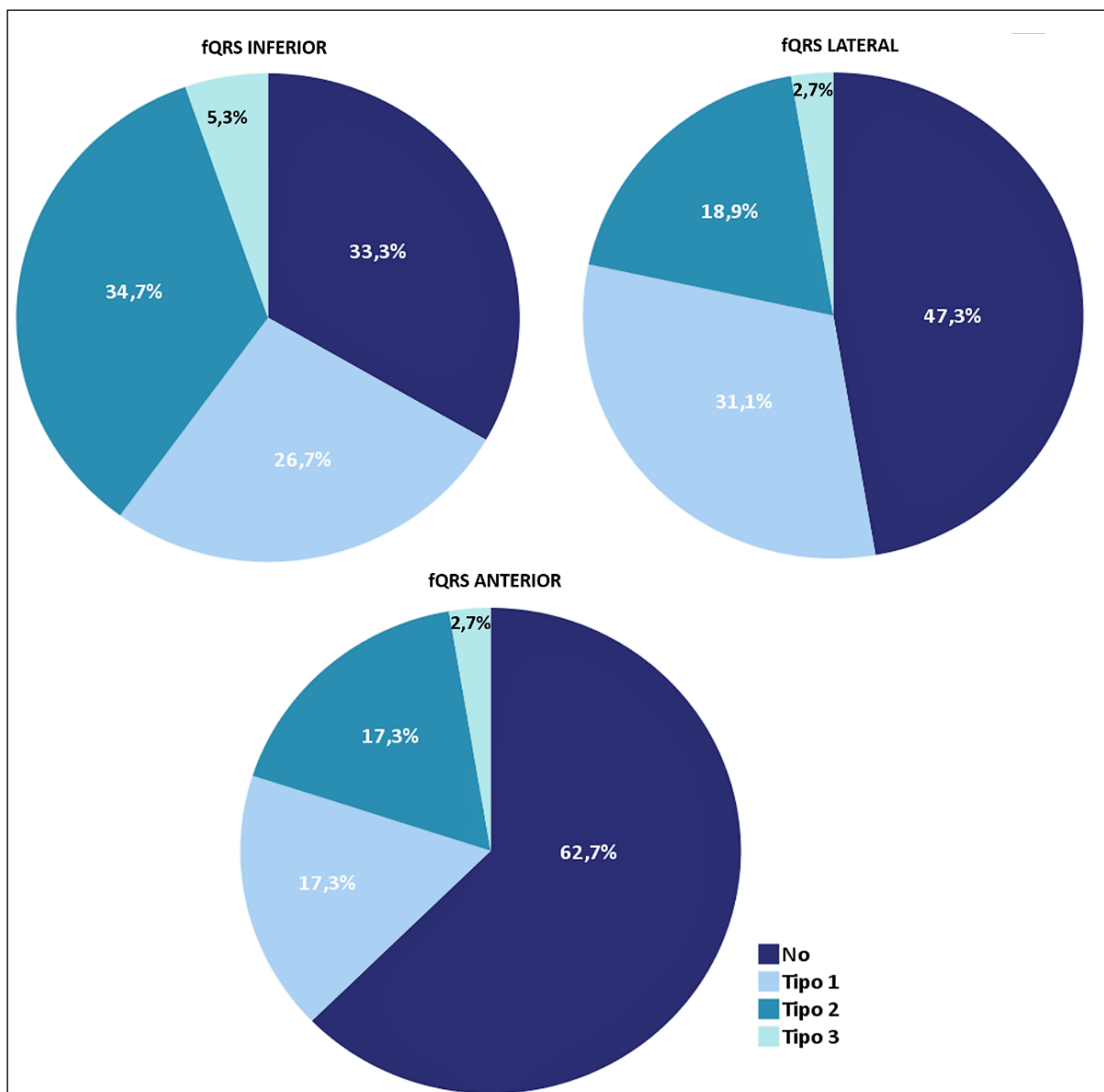
### Tipos de fQRS

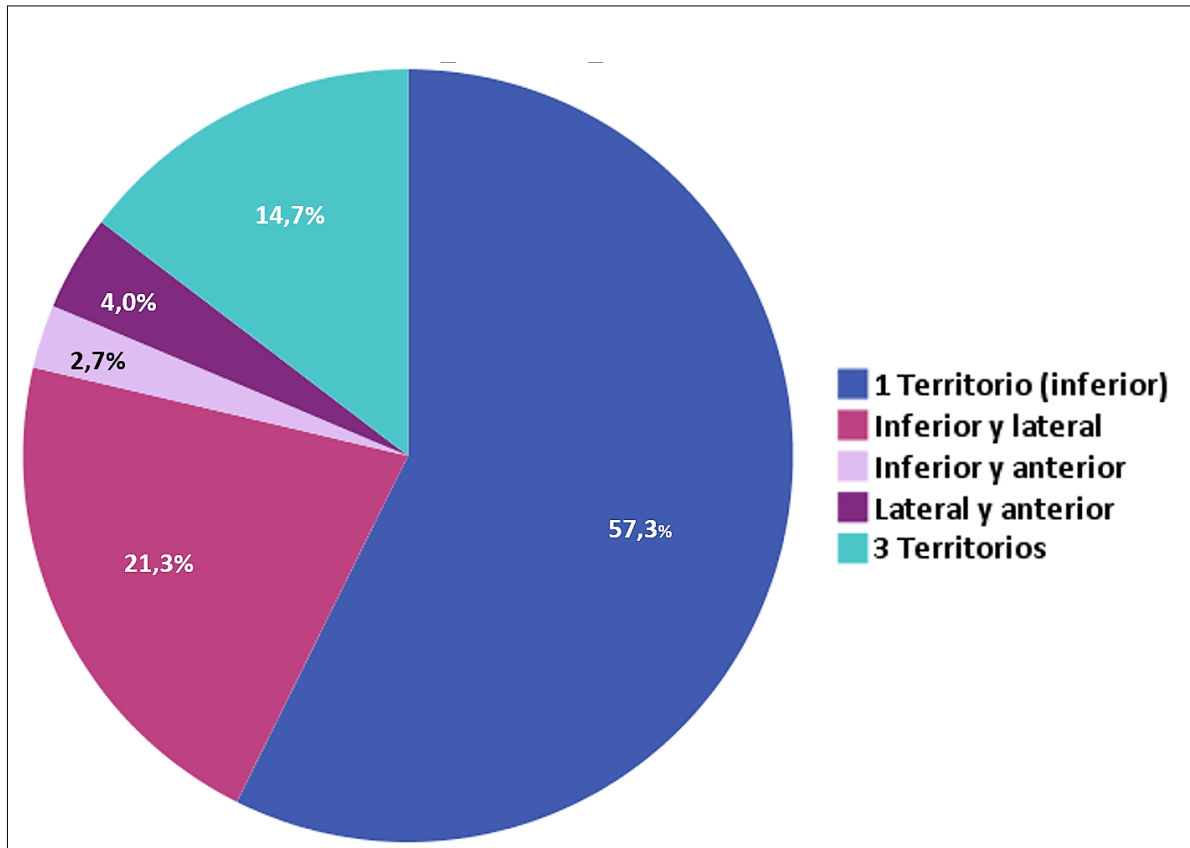
La fragmentación tipo 1 se detectó en 40 (53,3%) pacientes, la tipo 2 en 39 (52,0%) pacientes y la tipo 3 en 7 pacientes (9,8%). La distribución de cada patrón en los diferentes territorios electrocardiográficos se muestra en la figura 28. Se compararon las características clínicas entre el grupo de pacientes que presentaban una fQRS tipo 1 y el grupo de pacientes con fQRS tipo 2 y 3, no hubo diferencias estadísticamente significativas a excepción de la presencia de TVNS en Holter, que fue mayor en los pacientes con fQRS tipo 1 (78,1% vs 43,3%;  $p=0,005$ ).

### Número de territorios electrocardiográficos afectados

La fQRS se localizó en un único territorio electrocardiográfico en 43 pacientes (57,3%), en 21 pacientes (28,0%) la fQRS afectaba a derivaciones de dos territorios electrocardiográficos y 11 pacientes (14,7%) tenían fQRS en los tres territorios (Figura 29). Se compararon las características clínicas entre los pacientes que tenían fQRS en los tres territorios electrocardiográficos y los que tenían 1 ó 2 territorios afectados, en los pacientes con afectación de los tres territorios hubo un mayor número de pacientes con FEVI < 50% (36,4% vs 6,3%;  $p=0,014$ ), la FEVI media fue  $50,6\% \pm 15,1\%$  vs  $61,5\% \pm 10,3\%$ ;  $p=0,004$  y una mayor detección de TVNS en Holter (100% vs 55,6%;  $p=0,019$ ).

**Figura 28.** Tipo de fragmentación del QRS y su localización en los diferentes territorios electrocardiográficos.



**Figura 29.** Número de territorios electrocardiográficos con presencia de fragmentación del QRS.

## 7. CARACTERIZACIÓN DEL PATRÓN DE PSEUDO-INFARTO

### 7.1. Comparación de las características de la población con patrón de pseudo-infarto frente a la población sin patrón de pseudo-infarto

Los pacientes que presentaban el patrón electrocardiográfico de pseudo-infarto fueron con más frecuencia varones (90,5% vs 65,2%;  $p=0,018$ ) y la edad media en el momento del diagnóstico fue menor ( $35,8 \pm 16,4$  años vs  $48,0 \pm 15,4$ ;  $p=0,001$ ). El resto de características clínicas eran similares en los dos grupos (Tabla 27). Al comparar las variables ecocardiográficas se halló una mayor frecuencia de obstrucción en el TSVI en los pacientes con el patrón electrocardiográfico de pseudo-infarto (52,4% vs 26,5%;  $p=0,013$ ) y un gradiente máximo subaórtico más elevado (40 [17-60] mmHg vs 17 [11-34] mmHg;  $p=0,033$ ). Disponíamos de RMN cardíaca en 11 de los 21 pacientes. En 7 de los pacientes se halló realce tardío de gadolinio en las uniones interventriculares y se diagnosticó la presencia de pseudoaneurisma apical en dos pacientes. En otro paciente se diagnosticó el pseudoaneurisma apical mediante ventriculografía.

Al analizar las características del electrocardiograma de los dos grupos observamos que los pacientes con el patrón de pseudo-infarto tuvieron con más frecuencia un patrón de HVI masiva (23,8% vs 6,4%;  $p=0,017$ ) y de pseudo-necrosis (52,4% vs 30,4%;  $p=0,04$ ).

**Tabla 27.** Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin patrón de pseudo-infarto en el ECG.

Características basales	Patrón de pseudo-infarto		p
	No n = 204	Sí n = 21	
<b>Variables clínicas</b>			
Edad, años	48,0 ± 15,4	35,8 ± 16,4	0,001
Edad ≤ 30 años	30 (14,7)	11 (52,1)	<0,001
Sexo masculino	133 (65,2)	19 (90,5)	0,018
Probando	81 (39,7)	10 (47,6)	NS
Antecedentes familiares de muerte súbita	83 (40,7)	9 (42,9)	NS
Clase funcional NYHA III-IV	31 (15,2)	1 (4,8)	NS
Dolor torácico	44 (21,6)	3 (14,3)	NS
Palpitaciones	46 (22,5)	2 (9,5)	NS
Síncope previo	37 (18,1)	3 (14,3)	NS
FA previa	35 (17,2)	2 (9,5)	NS
TVNS en Holter	96 (53,6)	8 (44,4)	NS
RAPA en ergometría	39 (27,3)	4 (26,7)	NS
Número medio de factores de riesgo	1,3 ± 1,0	1,6 ± 0,9	NS
Modelo de predicción del riesgo (160)	5,1 ± 4,1	5,2 ± 3,2	NS
<b>Variables ecocardiográficas</b>			
Grosor máximo de la pared, mm	19 [15-23,5]	19 [17-24]	NS
FEVI, %	61,3 ± 10,5	58,2 ± 12,4	NS
DTDVI, ml/m <sup>2</sup>	44,1 ± 6,3	42,9 ± 5,9	NS
Obstrucción en el TSVI	54 (26,5)	11 (52,4)	0,013
Gradiente máximo subaórtico, mmHg	17 [11-34]	40 [17-60]	0,033
Diámetro AI, mm	43,6 ± 7,9	43,7 ± 7,0	NS

**Tabla 27 (continuación).** Comparación de las características basales entre el grupo de pacientes con y sin patrón de pseudo-infarto en el ECG.

Características basales	Patrón de pseudo-infarto		p
	No n = 204	Sí n = 21	
<b>Características electrocardiográficas</b>			
PR, ms	171 ± 32	169 ± 27	NS
QRS, ms	99 ± 20	99 ± 18	NS
QTc, ms	430 ± 32	416 ± 35	NS
HVI	120 (58,8)	16 (76,2)	NS
HVI masiva	13 (6,4)	5 (23,8)	0,017
Bajo voltaje	14 (6,9)	0	NS
Pseudo-necrosis	62 (30,4)	11 (52,4)	0,04
Alteraciones de la repolarización	103 (50,5)	9 (42,9)	NS
Fragmentación	66 (32,4)	9 (42,9)	NS
Trastorno de la conducción	41 (20,1)	2 (9,5)	NS
Alteraciones mayores	146 (71,6)	19 (90,5)	NS
Alteraciones menores	42 (20,6)	2 (9,5)	NS

AI = aurícula izquierda; DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA= fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; fQRS = fragmentación del complejo QRS; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; RAPA= respuesta anormal de la presión arterial; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS= taquicardia ventricular no sostenida.

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, y n (%).

## 7.2. Análisis de la localización, número de territorios electrocardiográficos afectados y asociación con otros patrones electrocardiográficos

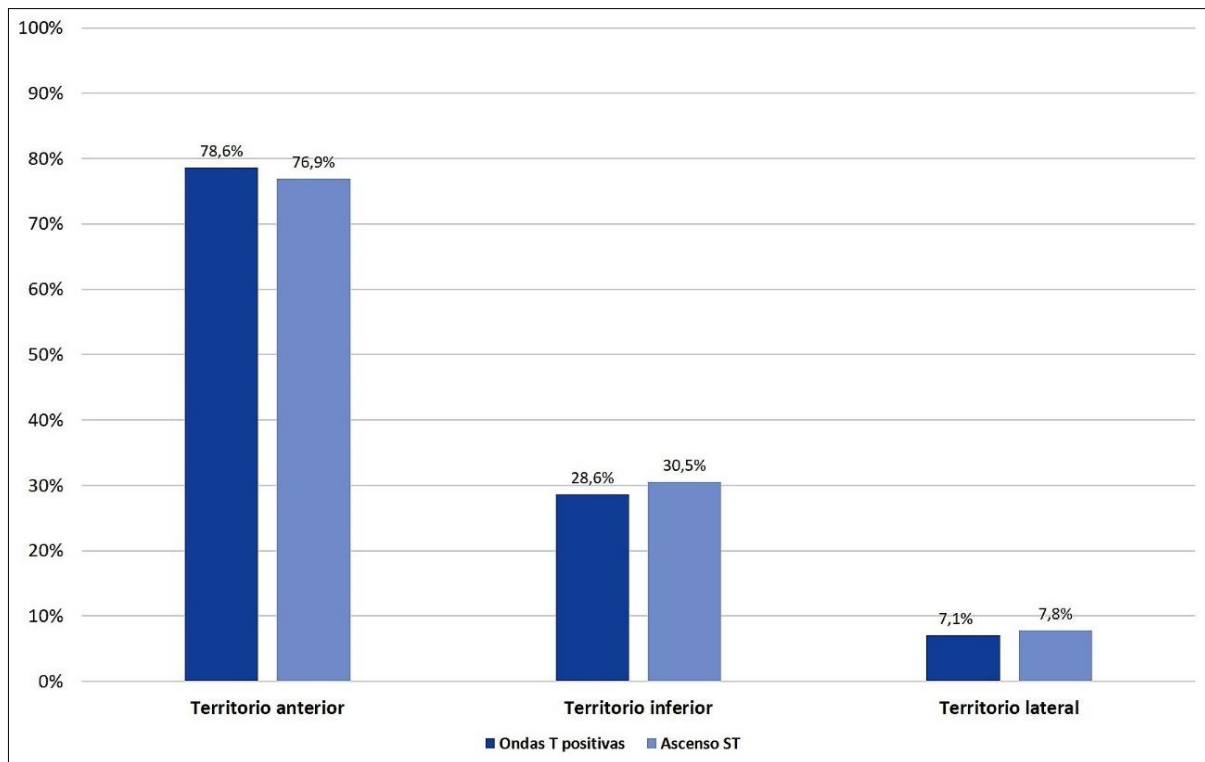
### Localización y número de territorios afectados

La localización más frecuente tanto de las ondas T positivas (n=14) como del ascenso del ST (n=13) fue el territorio anterior (78,6% y 76,9%, respectivamente), seguido del territorio inferior (28,6% y 30,5%, respectivamente), el territorio con menos presencia de estas alteraciones fue el lateral (7,1% y 7,8%, respectivamente) (Figura 30).

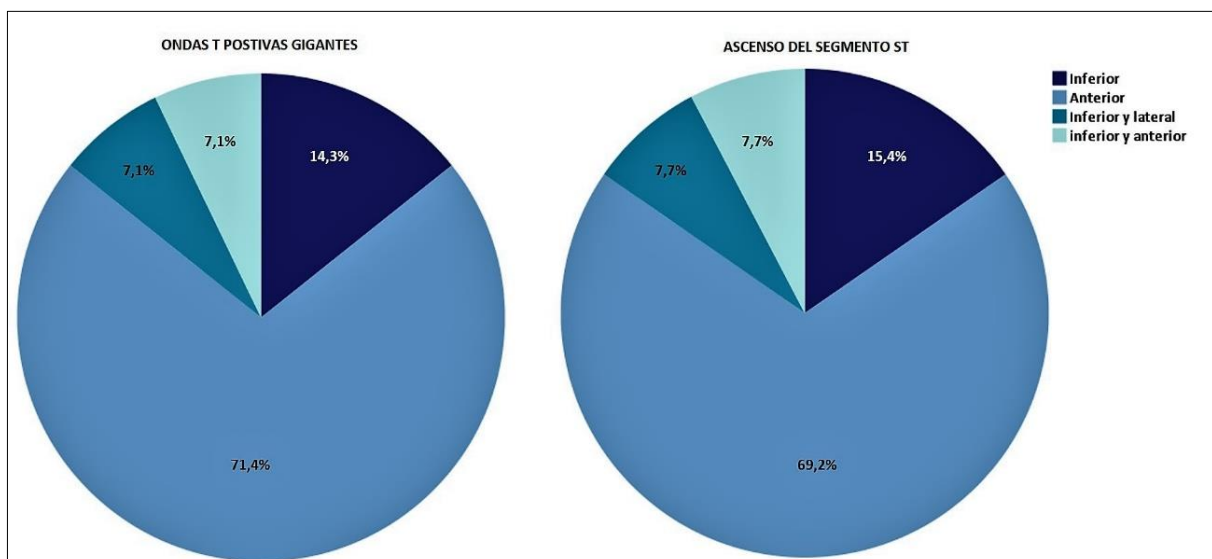
La afectación de un único territorio fue lo más frecuente en ambas alteraciones, siendo el territorio electrocardiográfico más frecuentemente afectado el anterior (Figura 31).



**Figura 30.** Localización en los diferentes territorios electrocardiográficos de ondas T positivas y ascenso del ST.



**Figura 31.** Número de territorios electrocardiográficos con presencia de ondas T positivas y ascenso del ST.



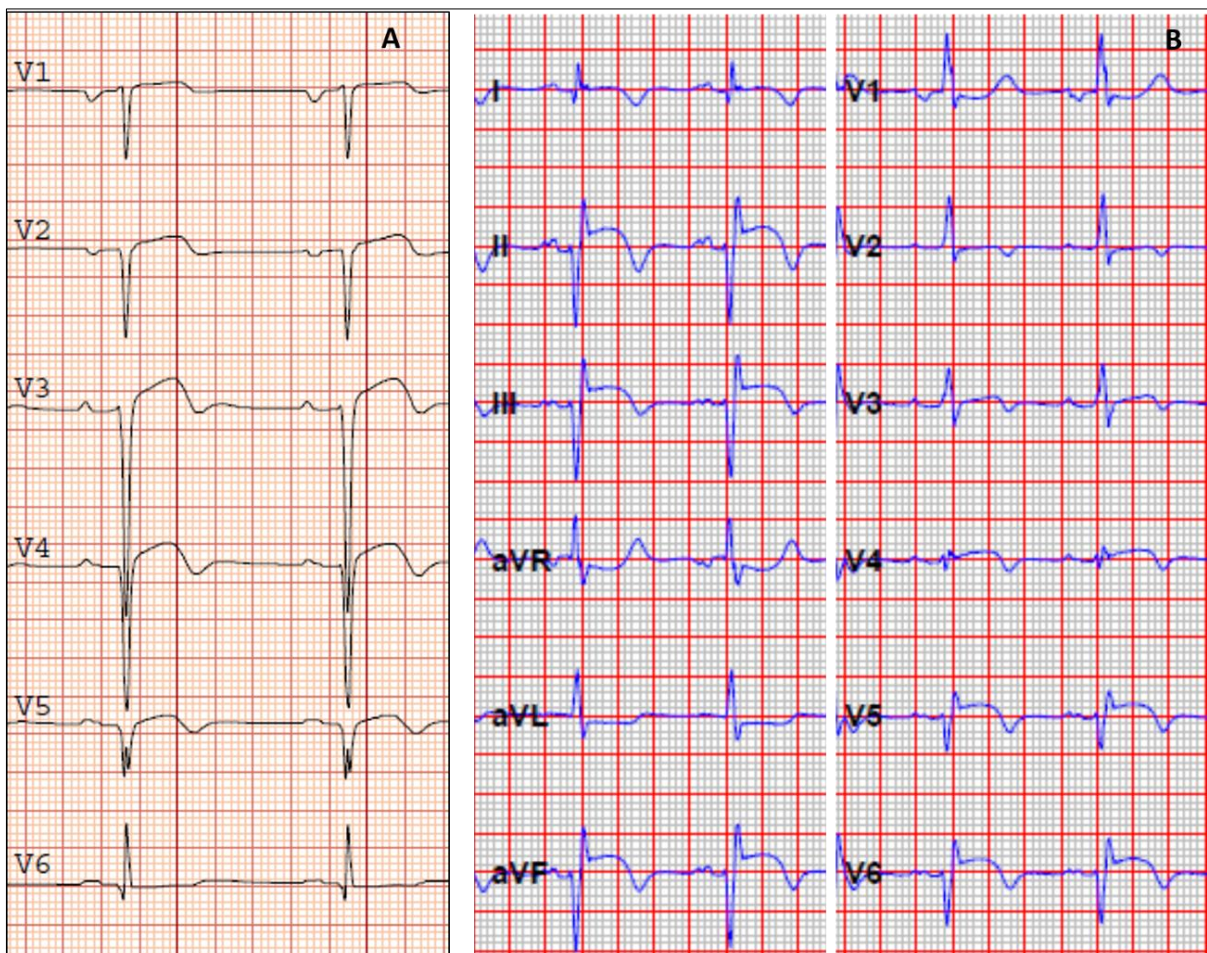
#### Asociación con otros patrones electrocardiográficos

Los 21 pacientes que presentaban el patrón de pseudo-infarto también asociaban en el ECG al menos otro patrón electrocardiográfico (Tabla 28). El patrón que se asoció con mayor frecuencia fue el de HVI (76,2%). El patrón de pseudo-necrosis estaba presente en 11 pacientes, 6 (54,5%) ECG

presentaban ondas Q patológicas en el territorio inferior, 3 (27,8%) en el territorio anterior y en 2 (18,2%) ECG el patrón de pseudo-necrosis se localizó en los territorios inferior y lateral. Las alteraciones de la repolarización se presentaron en 9 ECG, en 4 se localizaban en un único territorio (2 lateral, 1 inferior y 1 anterior) y en 5 pacientes se localizaban en 2 territorios (4 lateral e inferior y 1 lateral y anterior). La fQRS se halló en 9 ECG, siendo la localización más frecuente la inferior (88,9%).

Dos de los pacientes que presentaban aneurisma apical tenían en las mismas derivaciones del ECG ascenso del ST, ondas T negativas y ondas Q patológicas, en ambos pacientes se realizó coronariografía que descartó enfermedad arterial coronaria (Figura 32). El otro paciente con pseudoaneurisma presentaba ascenso del ST y ondas T positivas sin ondas Q patológicas asociadas.

**Figura 32.** Electrocardiogramas de los pacientes que tenían pseudoaneurisma apical y patrón de pseudo-infarto en las mismas derivaciones.



**Panel A.** Se observa presencia de ascenso del segmento ST en las derivaciones V3 y V4, ondas T negativas de V3 a V5 y complejos QS de V1 a V5. **Panel B.** Patrón de pseudo-infarto con ascenso del segmento ST en derivaciones inferiores y laterales, asociado a presencia de ondas Q en las mismas derivaciones.

**Tabla 28.** Patrones electrocardiográficos de los pacientes con patrón de pseudo-infarto

Paciente	HVI	HVI masiva	Bajo voltaje	Pseudo-necrosis	Alteraciones repolarización	fQRS	Alteraciones conducción	Pseudo-infarto	
								Ascenso ST	Onda T positiva
1	Sí	Sí	No	No	Inferior	Inferior	No	Anterior	Anterior
2	Sí	Sí	No	Inferior	Inferior y Lateral	No	No	Anterior	Anterior
3	Sí	Sí	No	Inferior	Inferior y Lateral	No	No	No	Anterior
4	Sí	Sí	No	No	Anterior y Lateral	Inferior	No	No	Anterior
5	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Anterior	No
6	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Anterior
7	Sí	No	No	Inferior	No	Inferior	No	Anterior e Inferior	Anterior
8	Sí	No	No	Anterior	Lateral	No	No	No	Inferior
9	Sí	No	No	Anterior	No	No	No	Anterior	No
10	No	No	No	Inferior y Lateral	Lateral	Inferior	No	Inferior	No
11	Sí	No	No	No	No	No	No	Anterior	Anterior
12	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Anterior
13	Sí	No	No	Inferior	No	No	No	No	Inferior
14	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Anterior e Inferior
15	No	No	No	Inferior	No	Anterior e Inferior	Sí	No	Inferior y Lateral
16	Sí	No	No	Inferior y Lateral	Anterior	Anterior e Inferior	Sí	Inferior y lateral	No
17	Sí	No	No	Anterior	Inferior y Lateral	Anterior e Inferior	No	Anterior	No
18	No	No	No	Inferior	No	Anterior e Inferior	No	Inferior	No
19	Sí	No	No	No	Inferior y Lateral	No	No	Anterior	Anterior
20*	No	No	No	No	No	No	Sí	Anterior	Anterior
21	No	No	No	No	No	Lateral	No	Anterior	No
Total	16	5	0	11	9	9	2	13	14

## 8. EVENTOS CLÍNICOS EN EL SEGUIMIENTO

El seguimiento medio de los pacientes fue de  $99 \pm 43$  meses. Durante el seguimiento, 23 de los 225 pacientes (10,2%) fallecieron. 10 pacientes (4,4%) fallecieron por causas relacionadas con la MCH, 3 pacientes (1,3%) sufrieron una MS, 4 (1,8%) por ICC terminal y 3 (1,3%) por accidente cerebrovascular. Los 13 pacientes restantes fallecieron por otras causas no relacionadas con la MCH. La tasa de mortalidad anual por cualquier causa fue del 1,24% (IC 95%: 0,79 – 1,86%), siendo la tasa de mortalidad anual relacionada con complicaciones de la MCH de 0,54% (IC 95%: 0,26% - 0,99%): 0,16% por MS, 0,22% por IC terminal y 0,16% por ACV.

En el período de seguimiento, 17 pacientes presentaron eventos arrítmicos mayores (7,6%), 3 pacientes sufrieron MS (1,3%), 4 pacientes tuvieron una MS reanimada (1,8%), 8 tuvieron terapias apropiadas del DAI (3,6%) y 2 pacientes presentaron TVMS sincopal (0,9%). La tasa anual de eventos arrítmicos mayores fue de 0,92% (IC 95%: 0,53% - 1,47%). Hubo 26 pacientes (11,6%) que sufrieron un evento cardiovascular mayor. 21 pacientes ingresaron por ICC (9,3%), de ellos 5 (2,2%) se sometieron a trasplante cardíaco y 4 (1,8%) fallecieron por ICC terminal. La tasa anual de eventos cardiovasculares mayores fue de 1,4% (IC 95%: 0,91% - 2,05%). En total, 38 pacientes presentaron eventos arrítmicos mayores y/o eventos cardiovasculares mayores (16,9%), con una tasa anual de eventos cardiovasculares combinados de 2,05% (IC 95%: 1,45 – 2,81).

La incidencia de FA en esta población fue del 35,6% y de accidente cerebrovascular no fatal del 8%.

Durante el seguimiento se realizó implante de un dispositivo eléctrico intracardiaco a 60 (26,7%) pacientes. A 36 pacientes se le implantó un DAI siguiendo las recomendaciones para prevenir la MS vigentes en el momento del implante, la principal indicación fue la prevención primaria (89%). A 24 pacientes se le implantó un marcapasos definitivo. El motivo del implante de marcapasos fue: bloqueo AV de alto grado o disfunción sinusal en 14 pacientes; optimización del intervalo AV en 5 pacientes; previo a ablación con catéter del NAV por FA con mal control de la frecuencia cardíaca en 5 pacientes.

**Tabla 29.** Eventos clínicos durante el seguimiento en la población global.

	Todos (n = 225)	N*
Seguimiento medio (meses)	99 ± 43	225
Edad último seguimiento (años)	55 ± 16	225
<b>Mortalidad</b>		
- Todas las causas	23 (10,2)	225
- Muerte súbita	3 (1,3)	225
- Insuficiencia cardíaca	4 (1,8)	225
- ACV	3 (1,3)	225
- Relacionada con MCH**	10 (4,4)	225
- Muerte por otras causas	13 (5,8)	225
<b>Complicaciones arrítmicas</b>		225
- Muerte súbita recuperada	4 (1,8)	225
- Descarga DAI	8 (3,6)	225
- TVMS	2 (0,9)	225
- FA	80 (35,6)	225
<b>Complicaciones por fallo cardíaco</b>		225
- Ingreso por ICC	21 (9,3)	225
- Trasplante cardíaco	7 (3,1)	225
<b>Eventos arrítmicos mayores</b>	17 (7,6)	225
<b>Eventos cardiovasculares mayores</b>	26 (11,6)	225
<b>Eventos cardiovasculares combinados</b>	38 (16,9)	225
<b>Terapia de reducción septal</b>		225
- Mictomía	7 (3,1)	225
- ASA	5 (2,2)	225
<b>Síncope</b>	9 (3,9)	225
<b>Implante de DAI</b>	36 (16,0)	225
- Prevención primaria	32 (89,0)	36
- Prevención secundaria	4 (11,1)	36
<b>Implante de marcapasos</b>	24 (10,7)	225
<b>ACV</b>	18 (8,0)	225

ACV = accidente cerebrovascular; ASA = ablación septal alcohólica; AV = aurículo-ventricular; DAI = desfibrilador automático implantable; FA = fibrilación auricular; ICC = insuficiencia cardíaca; MCH = miocardiopatía hipertrófica; NAV = nodo aurículo-ventricular; TVMS = taquicardia ventricular monomorfa sostenida.

\* Número de pacientes con datos disponibles.

\*\* La muerte relacionada con la MCH incluye: muerte súbita, muerte por insuficiencia cardíaca y muerte por accidente cerebrovascular.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

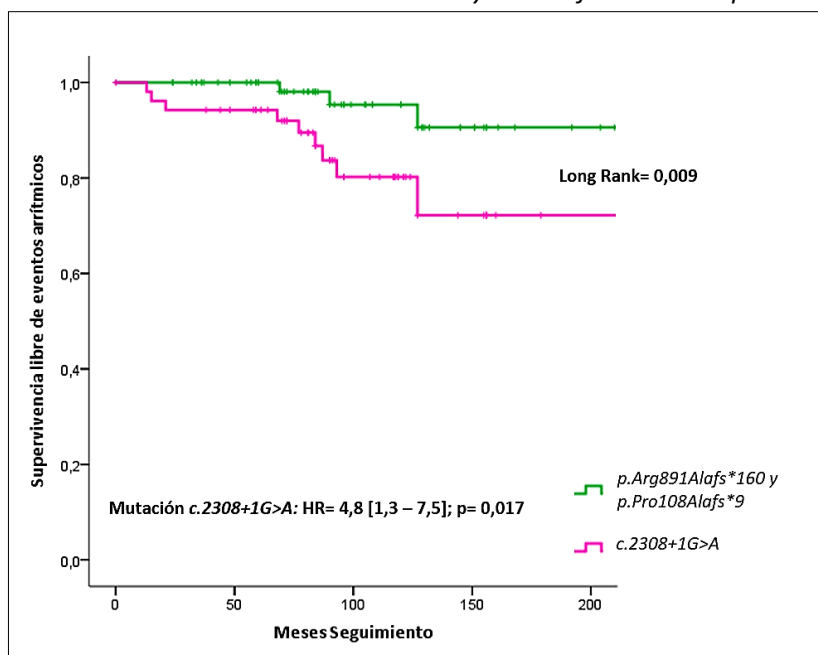
### 8.1. Análisis de los eventos clínicos en función del genotipo

Se analizaron los eventos clínicos en el grupo de pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 y se compararon con los eventos ocurridos en el grupo de pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 (Tabla 30), sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

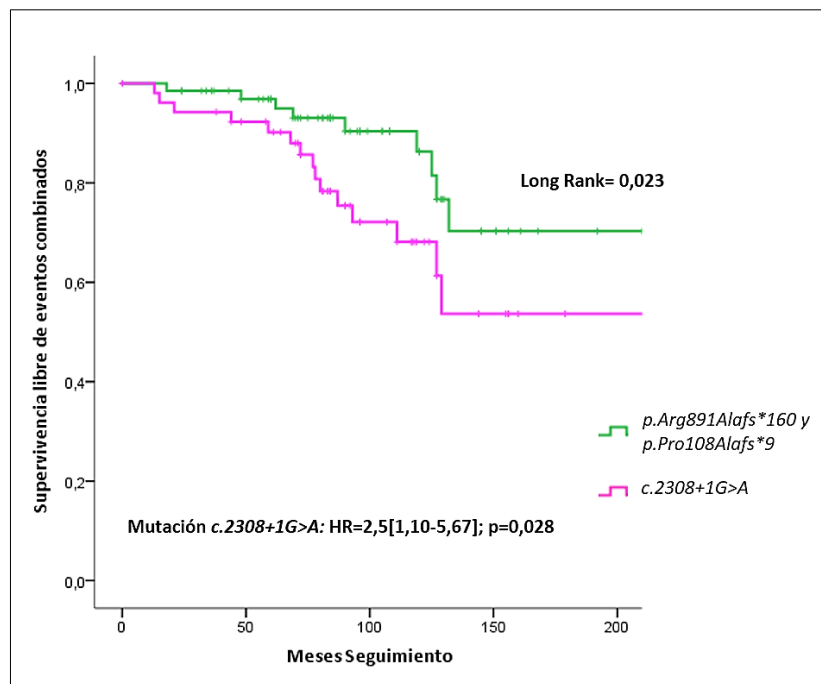
Al comparar los eventos clínicos entre los pacientes portadores de mutaciones *splicing/nonsense* en el gen MYBPC3 frente a los eventos en los pacientes portadores de mutaciones *missense* en los genes MYBPC3 y MYH7 se observó que había un mayor número de terapias apropiadas del DAI en el grupo de pacientes portadores de mutaciones *splicing/nonsense* (6,7% vs 0%;  $p=0,023$ ) pero no se hallaron diferencias en la proporción de eventos arrítmicos (Tabla 30).

Los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tuvieron una mayor incidencia de eventos arrítmicos (18,9% vs 4,5%;  $p=0,017$ ) y de eventos cardiovasculares combinados (30,2% vs 13,4%;  $p=0,04$ ) que los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9* (Tabla 30). Al realizar el análisis de supervivencia libre de eventos arrítmicos (Figura 33), la supervivencia libre de eventos fue significativamente menor en el grupo de pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* presentando un riesgo 5 veces mayor de sufrir un evento arrítmico en el seguimiento (HR=4,8; IC 95% [1,31-17,55];  $p=0,017$ ). Este grupo de pacientes también presentó una menor supervivencia libre de eventos cardiovasculares combinados (Figura 34), con un riesgo 2 veces mayor de presentar un evento cardiovascular combinado a lo largo del seguimiento (HR=2,5; IC 95% [1,10-5,67];  $p=0,028$ ).

**Figura 33.** Supervivencia libre de eventos arrítmicos mayores en función del tipo de mutación.





**Figura 34.** Supervivencia libre de eventos combinados en función del tipo de mutación.

## 8.2. Análisis de los eventos clínicos en función de variables electrocardiográficas

Se analizaron los eventos clínicos en diferentes subgrupos de pacientes en función de determinadas variables electrocardiográficas: fQRS, patrón de pseudo-infarto, duración del complejo QRS > 110 ms y QTc prolongado ( $\geq 440$  ms en varones y  $\geq 460$  ms en mujeres).

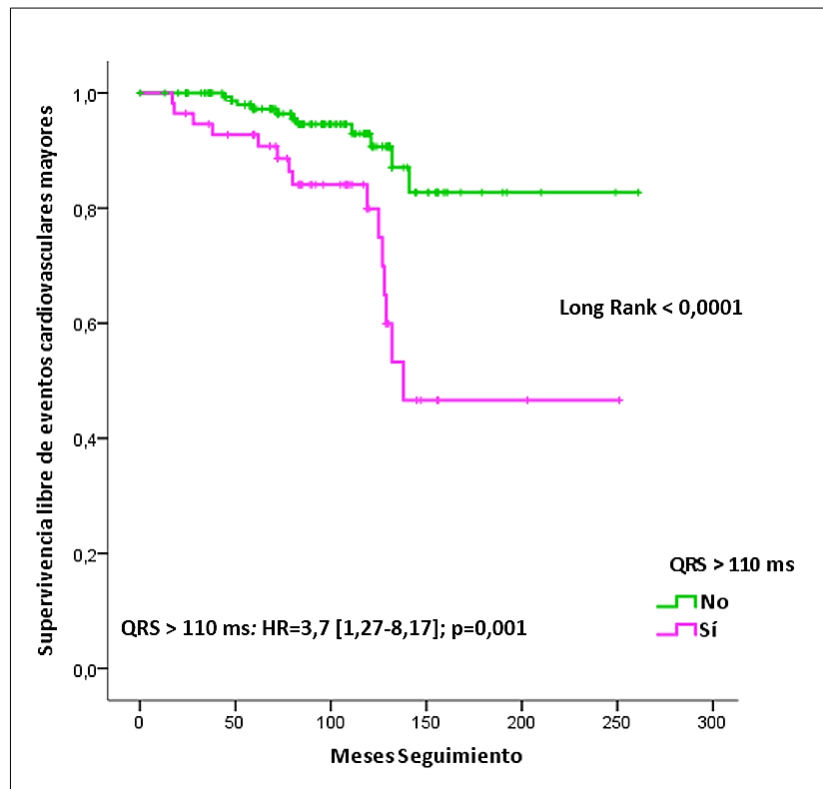
- **fQRS.** Se analizaron los eventos clínicos entre los pacientes que presentaban fQRS y los que no, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Además, se realizó un análisis comparando los pacientes con fQRS con localización inferior y aquellos que tenían fragmentación en tres territorios sin detectar diferencias en la incidencia de eventos clínicos en el seguimiento al compararlos con los grupos de pacientes que no presentaban esas alteraciones electrocardiográficas.
- **Patrón de pseudo-infarto.** Se analizaron los eventos clínicos que ocurrieron en el seguimiento en el grupo de pacientes con el patrón de pseudo-infarto y se compararon con los eventos en el resto de los pacientes sin encontrar diferencias entre ambos.
- **Intervalo QRS > 110 ms.** Los pacientes que tenían en el ECG un QRS con una duración mayor de 110 ms tuvieron más ingresos por ICC (23,2% vs 4,7%;  $p < 0,0001$ ) y una mayor mortalidad por IC (7,1% vs 0;  $p = 0,004$ ) y, por lo tanto, hubo un mayor número de eventos cardiovasculares mayores y combinados en este grupo de pacientes. Al realizar el análisis de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores y de eventos cardiovasculares combinados (Figuras 35 y 36), los pacientes con QRS > 110 ms tenían una menor supervivencia libre de estos eventos,

con un riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor cuatro veces superior (HR=3,7; IC 95% [1,27-8,17]; p=0,001) y de sufrir un evento cardiovascular combinado dos veces mayor (HR=2,4; IC 95% [1,28-8,17]; p=0,006).

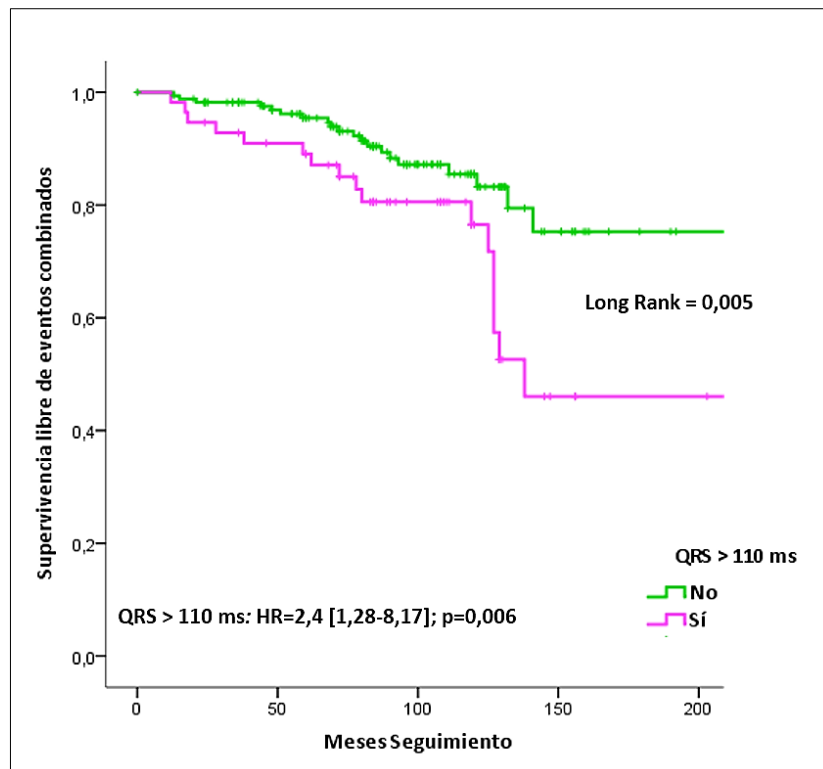
- **Intervalo QTc  $\geq$  440 ms en varones y  $\geq$  460 ms en mujeres.** Los pacientes que presentaban un intervalo QTc prolongado en el ECG tuvieron un mayor número de eventos cardiovasculares combinados (26,1% vs 12,3%; p=0,028) y una tendencia a presentar más eventos cardiovasculares mayores, sin llegar a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (17,4% vs 7,7%; p= 0,062). En el análisis de supervivencia este grupo de pacientes presentaba una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mayor (HR=2,7; IC 95% [1,06-6,88]; p=0,037) y un evento cardiovascular combinado (HR= 2,6; IC 95% [1,23-5,57]; p=0,012) a lo largo del seguimiento (Figuras 37 y 38).



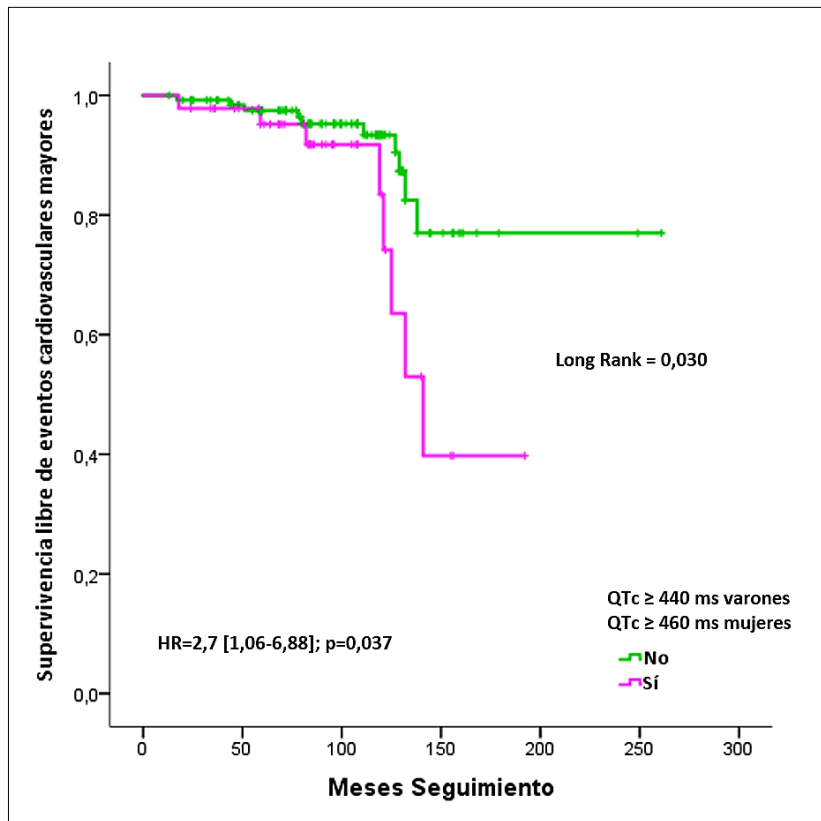
**Figura 35.** Supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores dependiendo de la duración del intervalo QRS.



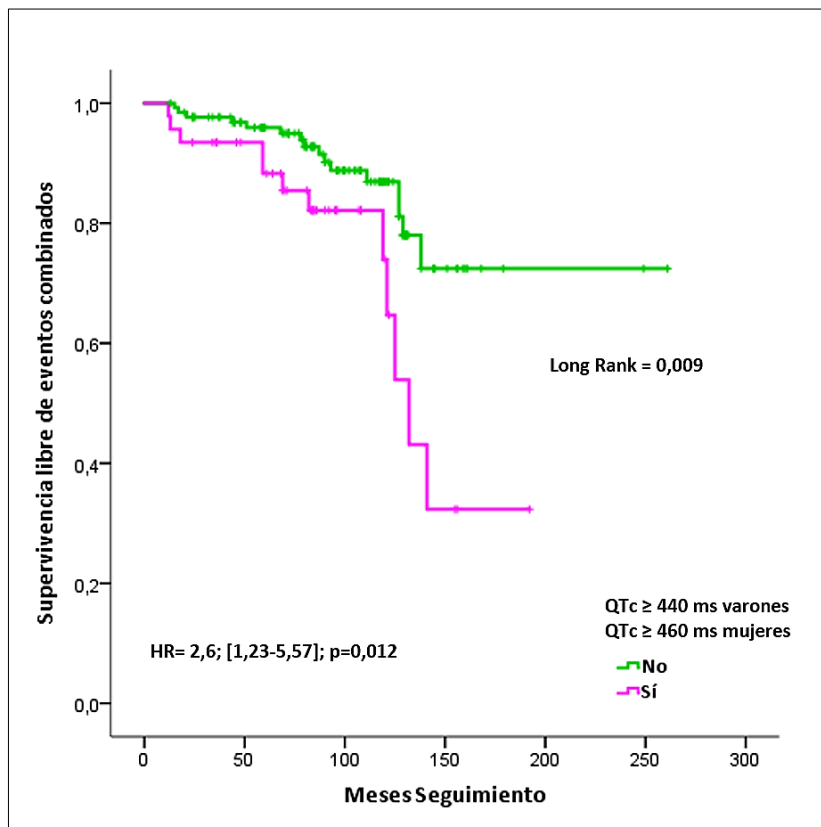
**Figura 36.** Supervivencia libre de eventos combinados dependiendo de la duración del intervalo QRS.



**Figura 37.** Supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función de la duración del intervalo QTc.



**Figura 38.** Supervivencia libre de eventos combinados en función de la duración del intervalo QTc.



**Tabla 30.** Eventos en el seguimiento en función del genotipo.

Eventos clínicos	MYBPC3	MYH7	p	Truncamiento	No truncamiento*	p	c.2308+1G>A	p.Arg891Alafs*160 y p.Pro108Alafs*9	p
Éxitus									
- Muerte súbita	3 (2,0)	1 (2,2)	NS	3 (2,5)	1 (1,3)	NS	2 (3,8)	1 (1,5)	NS
- Muerte por IC	3 (2,0)	1 (2,2)	NS	3 (2,5)	1 (1,3)	NS	3 (5,7)	0	NS
- Muerte por ACV	1 (0,7)	2 (4,3)	NS	1 (0,8)	2 (2,6)	NS	1 (1,9)	0	NS
- Muerte por otras causas	7 (4,6)	2 (4,3)	NS	6 (5,0)	3 (3,8)	NS	3 (5,7)	3 (4,5)	NS
Complicaciones arrítmicas									
- Muerte súbita recuperada	1 (0,7)	1 (2,2)	NS	2 (1,7)	1 (1,3)	NS	1 (1,9)	1 (1,5)	NS
- Descarga DAI	8 (5,3)	0	NS	8 (6,7)	0	<b>0,023</b>	6 (11,3)	2 (3,0)	NS
- TVMS	2 (1,3)	0	NS	2 (1,7)	0	NS	2 (3,8)	0	NS
- FA	33 (21,7)	7 (15,2)	NS	26 (21,7)	14 (17,9)	NS	12 (22,6)	14 (20,9)	NS
Complicaciones por fallo cardíaco									
- Ingreso por IC	13 (8,6)	5 (10,9)	NS	11 (9,2)	7 (9,0)	NS	5 (9,4)	6 (9,0)	NS
- Trasplante cardíaco	4 (2,6)	0	NS	4 (3,3)	0	NS	2 (3,8)	2 (3,0)	NS

**Tabla 30 (continuación).** Eventos en el seguimiento en función del genotipo.

Eventos clínicos	MYBPC3	MYH7	p	Truncamiento	No truncamiento*	p	c.2308+1G>A	p.Arg891Alafs*160 y p.Pro108Alafs*9	p
Terapia de reducción septal	8 (5,3)	4 (8,7)	NS	6 (5,0)	6 (7,7)	NS	3 (5,7)	3 (4,5)	NS
Síncope	6 (3,9)	2 (4,3)	NS	6 (5,0)	2 (2,6)	NS	3 (5,7)	3 (4,5)	NS
Implante de DAI	32 (24,3)	2 (4,3)	<b>0,003</b>	31 (25,8)	8 (10,3)	<b>0,007</b>	18 (34,0)	13 (19,4)	NS
Implante de marcapasos	9 (5,9)	8 (17,4)	<b>0,030</b>	8 (6,7)	9 (11,5)	NS	4 (7,5)	4 (6,0)	NS
ACV isquémico	10 (6,6)	4 (8,7)	NS	7 (5,8)	7 (9,0)	NS	2 (3,8)	5 (7,5)	NS
Evento arrítmico mayor	14 (9,2)	1 (2,2)	NS	13 (10,8)	2 (2,6)	NS	10 (18,9)	3 (4,5)	<b>0,017</b>
Evento cardiovascular mayor	17 (11,2)	6 (13,0)	NS	15 (12,5)	8 (10,3)	NS	8 (15,1)	7 (10,4)	NS
Evento cardiovascular combinado	28 (18,4)	6 (13,0)	NS	25 (20,8)	9 (11,5)	NS	16 (30,2)	9 (13,4)	<b>0,040</b>

ACV= accidente cerebrovascular; DAI= desfibrilador automático implantable; FA= fibrilación auricular; IC= insuficiencia cardíaca; TVMS= taquicardia ventricular monomorfa sostenida.

\* Se incluyeron los pacientes portadores de mutaciones tipo missense que afectaban al gen MYBPC3 y MYH7.

Los valores expresan n (%).

DISCUSIÓN

---



Nuestro estudio presenta los datos del electrocardiograma de una cohorte de pacientes diagnosticados de MCH que son portadores de mutaciones causales. Este es el primer trabajo que analiza de manera exhaustiva las características del electrocardiograma y su relación con el genotipo en una población de pacientes con MCH.

## 1. DESCRIPCIÓN DEL GENOTIPO DE LA POBLACIÓN

En nuestra población los dos genes que presentan mutaciones más frecuentemente fueron MYBPC3 y MYH7, dato que está en consonancia con los estudios realizados en otras cohortes de pacientes con MCH en diferentes países (71,270,294,295). Observamos una clara predominancia de las mutaciones causales en el gen MYBPC3, que están presentes en el 72% de los probandos de nuestra población, mientras que las mutaciones en el gen MYH7 afectan al 21% de los probandos.

Las tres mutaciones más frecuentes afectan al gen MYBPC3, y se ha hallado en 120 individuos de 52 familias. Estas tres mutaciones provocan una proteína truncada en el extremo carboxiterminal debido a un codón de *stop* prematuro. El fenotipo de los pacientes de la presente tesis portadores de la mutación *c.2308+1G>A* y *p.Pro108Alafs\*9* ha sido descrito en dos trabajos previos.

La mutación *c.2308+1G>A* es la más frecuente (23,5%) en nuestra serie. *Oliva-Sandoval y col.* (296) describieron el fenotipo de esta mutación en una cohorte de 45 pacientes de nuestra región, se observó que en estos pacientes el desarrollo de la enfermedad se iniciaba a edades más avanzadas (50 años en los varones, 42 años en las mujeres), hubo una proporción importante de pacientes que desarrollaron disfunción sistólica del VI y un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos. Las características del ECG también fueron analizadas, el 95,6% de los pacientes presentaban anomalías en el ECG, las ondas Q estuvieron presentes en el 35,5% de los ECG, el descenso del segmento ST se halló en el 64,4% de los ECG y las ondas T negativas en el 64,4% de los pacientes, la duración media de QRS fue de 95,9 ms.

La mutación *p.Pro108Alafs\*9* afecta a 32 individuos (14,2%) de nuestra cohorte. *Sabater-Molina y col.* (297) describieron el fenotipo de una cohorte de 39 pacientes de la Región de Murcia con MCH portadores de esta mutación, se observó un aumento de la penetrancia de la enfermedad con la edad y una mayor prevalencia en los varones que manifestaban la enfermedad a edades más tempranas que las mujeres. El ECG estaba alterado en el 74,4% de los pacientes de esta cohorte. Los autores compararon el fenotipo de esta mutación con el fenotipo de la cohorte de pacientes de la Región de Murcia portadores de la mutación *c.2308+1G>A*, observando que los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tenían con más frecuencia un ECG sugestivo de MCH (90,2% vs 74,4%;  $p=0,035$ ), dos o más factores de riesgo clásicos (44,3% vs 23,1%;  $p=0,03$ ). El riesgo de MS/descarga de DAI fue mayor en el grupo con la mutación *c.2308+1G>A* (HR 2,98, 95% IC 1,13-7,81;  $p=0,02$ ).

La segunda mutación más prevalente (15,5%) en nuestra población afecta también al gen MYBPC3 y es de tipo nonsense (*p.Arg891Alafs\*160*). Dado que no teníamos datos previos del fenotipo de los pacientes portadores de la mutación *p.Arg891Alafs\*160* realizamos el análisis de su fenotipo y lo comparamos con el de los otros dos grupos de pacientes portadores de mutación en el gen MYBPC3 que provocaban truncamiento de la proteína sintetizada, con el fin de poder agrupar a los pacientes de esta mutación con una de las otras dos mutaciones en caso de no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Observamos que entre los pacientes portadores de la mutación *p.Arg891Alafs\*160* y la mutación *p.Pro108Alafs\*9* no habían diferencias en el fenotipo; sin embargo, sí que existían diferencias clínicas al compararlos con la población de pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A*. Los pacientes portadores de la mutación *p.Arg891Alafs\*160* presentaban un fenotipo menos agresivo que los portadores de la mutación *c.2308+1G>A*, con una mejor FEVI en el momento del diagnóstico (60% [53-67%] vs 63% [58-70%];  $p=0,034$ ), menor número de factores de riesgo clásicos (1 [0-1] vs 2 [1-2];  $p=0,008$ ) y menor tasa de eventos cardiovasculares combinados a lo largo del seguimiento (8,6% vs 30,6%;  $p=0,016$ ). Por tanto, decidimos dividir en dos grupos a los pacientes con mutaciones que provocan truncamiento en la proteína sintetizada (portadores de la mutación *c.2308+1G>A* y portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*).

En 48 (21,3%) pacientes de nuestra serie se han hallado mutaciones tipo *missense* que afectan al gen MYBPC3. El fenotipo de los pacientes portadores de mutaciones *missense* ha sido estudiado y comparado con el fenotipo de pacientes con mutaciones en MYBPC3 que provocan truncamiento de la proteína sintetizada (298,299). Se ha observado un fenotipo menos severo en los pacientes portadores de mutaciones tipo *missense* con un inicio de la enfermedad a edades más avanzadas ( $48 \pm 6,9$  vs  $33 \pm 6,1$  años;  $p=0,06$ ) y con una menor necesidad de someterse a procedimientos invasivos (terapias de reducción septal e implante de DAI)(298).

Las mutaciones en el gen MYH7 son del tipo *missense* ( $n=49$ ), excepto en un paciente cuya mutación provoca una delección. Erdmann y col.(299) analizaron el genotipo y fenotipo de una cohorte de pacientes alemanes no emparentados. Al comparar los pacientes con mutaciones en el gen MYH7 con los portadores de mutaciones en MYBPC3 observaron que los pacientes con mutaciones *missense* en el gen MYH7 presentaban una edad de inicio mayor ( $47 \pm 17$  vs  $34 \pm 11$  años;  $p<0,05$ ) y una menor tasa de procedimientos invasivos - terapia de reducción septal e implante de DAI- (36% vs 73%;  $p<0,05$ ) que los pacientes con mutaciones en MYBPC3 que provocaban truncamiento de la proteína, sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar MYH7 con mutaciones tipo *missense* en MYBPC3. En nuestra cohorte comparamos las características clínicas de los pacientes con mutaciones tipo *missense* en el gen MYBPC3 y MYH7 sin encontrar diferencias



estadísticamente significativas, similar a los datos publicados por *Erdmann y col.*(299). Por este motivo decidimos agrupar a los pacientes portadores de mutaciones *missense* en estos dos genes para realizar posteriormente el análisis del electrocardiograma y de los eventos a lo largo del seguimiento.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA DE LA POBLACIÓN

La proporción de nuestros pacientes que tienen un ECG normal en el momento del diagnóstico (7,1%) es similar a la descrita por otros grupos (Tabla 31). Se compararon las características fenotípicas entre el grupo de pacientes con ECG normal y con alteraciones en el ECG sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, lo cual puede ser atribuido al reducido tamaño muestral.

En nuestra población la prevalencia de alteraciones del ECG clásicas es similar a la descrita en otras cohortes de pacientes con MCH no genotipados (Tabla 31). La HVI es la característica electrocardiográfica más frecuente en nuestra población (60%). El criterio electrocardiográfico más frecuente para HVI es la puntuación de Romhilt-Estes  $\geq 5$  (52,2%). El crecimiento auricular izquierdo es la segunda alteración del ECG más frecuente (59%). Las alteraciones de la repolarización en su conjunto se hallan en el 49,8% de los pacientes, siendo similar la proporción de ondas T negativas y descenso del ST (38,7% y 35,4%, respectivamente). Las ondas Q patológicas es la alteración menos frecuente entre las clásicas con una prevalencia de un 31,6%.

La proporción de pacientes que presenta FA en el ECG en el momento del diagnóstico es baja (11,1%). El trastorno de la conducción más frecuente es el BRI (6,2%).

Un dato llamativo en nuestra población es la proporción de pacientes que presentan un eje del QRS desviado hacia la derecha (13,8%), que es similar a la proporción de pacientes con eje del QRS desviado hacia la izquierda (12,9%). De los 31 pacientes con un eje desviado hacia la derecha, 22 pacientes (9,9%) tienen un eje del QRS moderadamente desviado hacia la derecha ( $+90^\circ$  y  $+120^\circ$ ) y 9 pacientes (4,0%) presentan un eje del QRS con una desviación extrema hacia la derecha ( $> +120^\circ$ ). Las principales causas que pueden dar lugar a una desviación del eje del QRS hacia la derecha son los trastornos de la conducción (BRD y HBP) y la hipertrofia ventricular derecha. En nuestra población la desviación del eje hacia la derecha se asocia a alteraciones de la conducción en 10 (32,3%) pacientes, 6 tienen un HBP y 4 tienen BRD. De los 21 pacientes restantes, solamente dos presentaban en el ECG criterios de crecimiento ventricular derecho. Se revisó los resultados del ecocardiograma y la RMN cardíaca, cuando estuvo disponible, y no se encontró referencia a presencia de hipertrofia ventricular derecha.

**Tabla 31.** Estudios que han analizado las alteraciones electrocardiográficas clásicas asociadas a la miocardiopatía hipertrófica.

Autor	N	Alteraciones repolarización	HVI	Onda Q patológica	Crecimiento AI	ECG normal
<i>Savage y col., 1978 (230)</i>	134	81%	48%	33%	45%	8%
<i>Dumont y col., 2006 (233)</i>	102	NA	65%	35%	NA	6%
<i>Sherrid y col., 2009 (235)</i>	330	40% y 67%*	NA	42%	NA	4%
<i>Delcrè y col., 2013 (234)</i>	257	30%	60%	53%	NA	6%
<i>Biagini y col., 2016 (231)</i>	1.004	56% y 74%*	56%	33%	45%	4%
<i>Nuestra población</i>	225	35% y 39%*	60%	32%	59%	7%

AI=aurícula izquierda; ECG=electrocardiograma; HVI=hipertrofia ventricular izquierda.

\* Porcentaje de alteración en el segmento ST y onda T, respectivamente.

El intervalo QTc se analizó en 176 pacientes, se excluyeron 49 pacientes por estar bajo tratamiento farmacológico que pudiese prolongar el intervalo QT (fármacos antiarrítmicos clase III y disopiramida), tener un intervalo QRS > 120 ms o por imposibilidad de calcular de manera correcta el intervalo QT. En nuestra serie el intervalo QTc es  $\geq 440$  ms en varones y  $\geq 460$  ms en mujeres en el 26,1% de los pacientes, el intervalo QTc es  $\geq 480$  ms en el 5,1% de nuestros pacientes, proporción similar a la publicada en estudios previos (231).

El 6,2% de los pacientes tienen bajos voltajes en el ECG. En las miocardiopatías, los bajos voltajes del complejo QRS en el ECG suelen ser una traducción de la ocupación del intersticio celular (amiloide, fibrosis, edema)(300). El mecanismo por el cual aparecen bajos voltajes en el ECG de pacientes disgnosticados de MCH aún se desconce, pero se postula que podría estar relacionado con la fibrosis extensa asociada a esta miocardiopatía. En el estudio publicado por *Konno T y col.*(301) se analizó mediante RMN cardíaca la presencia de fibrosis valorada por el realce tardío de gadolinio y se correlacionó con los criterios clásicos de voltaje del ECG (Cornell, Sokolow-Lyon y voltaje total del QRS). Estos autores observaron que el voltaje total del QRS y el voltaje medido según el criterio de Sokolow-Lyon se correlacionaban con el grado y extensión del realce tardío de gadolinio en la RMN cardíaca. En nuestra población solamente disponíamos de RMN cardíaca en 5 de los 11 pacientes con bajos voltajes

del complejo QRS, de ellos, 2 pacientes presentan fibrosis extensa. Dado el pequeño número de pacientes con este patrón electrocardiográfico y que este estudio no está diseñado con tal fin no podemos obtener conclusiones sólidas acerca de los posibles mecanismos que causan la presencia de bajos voltajes en el ECG de pacientes con MCH.

El patrón de pseudo-infarto está presente en el 9,3% de los pacientes de nuestra serie. Las características fenotípicas de este subgrupo de pacientes se presentarán en el apartado 5.6 de la discusión.

La fragmentación del QRS se detecta en el 33,3% de los electrocardiogramas de nuestra población. Las características fenotípicas de este subgrupo de pacientes se presentarán en el apartado 5.5 de la discusión.

Al realizar el análisis del ECG por subgrupos observamos que existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Los pacientes más jóvenes presentan en el ECG patrones característicos de la MCH como son la HVI y las ondas Q patológicas. Estos datos también fueron analizados por el grupo de *Savage y col.* (230), sin encontrar ellos diferencias entre ambos grupos. Probablemente esta discordancia entre nuestros hallazgos y los de estos autores se deba a los diferentes criterios para definir las ondas Q patológicas, puesto que los criterios aceptados actualmente fueron publicados posteriormente a este estudio. En cuanto al patrón de HVI, ellos utilizaron como criterio diagnóstico el sistema de puntuación de Romhilt-Estes mientras que en nuestro estudio clasificamos el ECG con presencia de HVI cuando cumpliera al menos uno de los criterios de HVI establecidos. Otro dato interesante es la mayor frecuencia del patrón de pseudo-infarto en este grupo, dato que concuerda con los resultados publicados por *Biagini y col.* (231).

El ECG de los pacientes con HVI severa en el ecocardiograma presenta características que pueden orientar hacia la presencia de este dato ecocardiográfico, como son las alteraciones de la repolarización y los criterios electrocardiográficos para HVI. La HVI severa detectada en el ecocardiograma es una variable predictora independiente de la presencia de alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma. La relación entre los criterios electrocardiográficos de HVI y el grosor de la pared ventricular determinado mediante RMN cardíaca ha sido valorado en dos estudios recientes (233,302). En ambos se observó que los pacientes que cumplían criterios de HVI en el ECG tenían en la RMN cardíaca un mayor grosor medio, máximo y septal, y que existía una correlación entre el criterio de Romhilt-Estes y el máximo grosor parietal del VI. En el estudio de *Dumont y col.* (233) se hallaron 13 pacientes con HVI severa, el 70% de ellos cumplía criterios electrocardiográficos de HVI, bien mediante el sistema de puntuación de Romhilt-Estes o el criterio de voltaje de Cornell, solamente

el 46% de estos pacientes cumplían criterios electrocardiográficos de HVI medido mediante el criterio de voltaje de Sokolow-Lyon. En nuestros pacientes la puntuación de Romhilt-Estes es  $\geq 5$  en el 100%, el criterio de voltaje de Cornell es  $> 2,8/2,0$  mV (varón/mujer) en el 69% de los pacientes y el criterio de voltaje de Sokolow-Lyon es  $> 3,5$ mV en el 81% de ellos.

Los pacientes que tenía obstrucción en el TSVI además de presentar con más frecuencia criterios de HVI y alteraciones de la repolarización, presentaron el patrón de pseudo-infarto. En el análisis multivariante realizado observamos que la presencia de obstrucción en el TSVI se asocia de manera independiente al patrón de HVI, las alteraciones mayores y al patrón de pseudo-infarto.

Los pacientes con un septo interventricular con morfología reversa presentan con más frecuencia en su ECG alteraciones de la repolarización, en concreto, depresión del segmento ST, y más criterios de HVI: Romhilt-Estes y criterio de voltaje de Cornell. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el patrón de HVI (70,8% vs 57,9%;  $p=0,065$ ). Este grupo de pacientes tiene con más frecuencia alteraciones electrocardiográficas mayores, dato que podría orientar a la presencia de esta morfología septal. No hay estudios previos que hayan analizado las alteraciones electrocardiográficas en este grupo de pacientes. Sí se conoce por estudios previos (79,303,285) que la presencia de un septo con morfología reversa es más frecuente en pacientes portadores de mutaciones en los genes sarcoméricos, y oscila entre el 56% y el 79% dependiendo de las series. En nuestra serie de pacientes, la presencia de un septo reverso en el ecocardiograma fue una variable clínica independiente predictora de genotipo, los pacientes que tenían esta variable septal tenían una mayor probabilidad de ser portadores de una mutación en el gen MYBPC3, en concreto una mutación que provoca truncamiento de la proteína sintetizada. Este dato no ha sido analizado en los estudios previos. En el estudio de *Binder y col.* (285) el 34% de los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC y el 29% de los portadores de mutaciones en el gen MYH7 presentaban un septo con morfología reversa, en nuestra serie el 42% de los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 y el 15% de los portadores de mutaciones en el gen MYH7 tenían un septo reverso en el ecocardiograma.

También analizamos la posible relación entre la asimetría basal y distal en ecocardiograma y las variables electrocardiográficas más relevantes sin hallar diferencias estadísticamente significativas en nuestra población. No disponemos de datos previos para poder comparar nuestros resultados con series anteriores.

### 3. DESCRIPCIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO

En la presente tesis se analizaron las características electrocardiográficas en los subgrupos establecidos dependiendo del genotipo.

En primer lugar, se estudiaron las características del ECG en los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 y en el gen MYH7, se excluyeron del análisis a los pacientes que eran portadores de mutaciones dobles. Observamos que la desviación del eje del complejo QRS hacia la derecha se presenta en los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 (n=29), dato que no se había descrito hasta la fecha. Los dos pacientes restantes que tienen un eje desviado a la derecha son portadores de una mutación doble en el gen de MYBPC3 y el otro paciente de una mutación en FLH1. Esta característica electrocardiográfica no se ha asociado a ninguna de las variables del fenotipo analizadas. El bloqueo de rama izquierda es un hallazgo electrocardiográfico más frecuente en los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 (13%). Se analizó la clase funcional de la NYHA en el momento del diagnóstico y los probandos que presentaban este dato electrocardiográfico en cada grupo sin encontrar diferencias entre los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH7 y los portadores de mutaciones en el gen MYBPC3. No encontramos otras diferencias estadísticamente significativas relevantes en el análisis del resto de las variables electrocardiográficas.

A continuación, comparamos las características electrocardiográficas de los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 que provocaban un truncamiento en la proteína sintetizada con las características electrocardiográficas de los pacientes portadores de mutaciones tipo *missense* que afectaban tanto al gen MYBPC3 como al gen MYH7. Al comparar las características electrocardiográficas entre estos dos grupos hemos hallado una característica electrocardiográfica diferencial entre ambos grupos, que es la presencia de ondas T negativas profundas, los pacientes portadores de mutaciones tipo *missense* tienen con más frecuencia esta alteración (16,2%). Esta variable electrocardiográfica se ha identificado como una variable predictora independiente del genotipo, es decir, en el grupo de pacientes compuesto por los portadores de mutaciones tipo *splicing/nonsense* y tipo *missense* aquel paciente que presenta ondas T negativas profundas tiene una mayor probabilidad de ser portador de una mutación tipo *missense*. El eje del complejo QRS se encuentra desviado hacia la derecha con más frecuencia en los pacientes portadores de mutaciones que provocan un truncamiento (20,8%). Cuando comparamos las características electrocardiográficas entre los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* frente a los portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9* observamos que no existe diferencias en la desviación del eje del QRS hacia la derecha. En el análisis de regresión binaria observamos que la desviación del eje del QRS hacia la derecha es una variable predictora independiente del genotipo, de tal modo que, los

pacientes que presentan esta característica electrocardiográfica tienen una mayor probabilidad de ser portadores de una mutación en el gen MYBPC3. Este dato nos orienta hacia la hipótesis de que esta característica electrocardiográfica podría ser útil para predecir el genotipo que presentará el paciente. Esta hipótesis debe ser validada en otras cohortes de pacientes diagnosticados de MCH en los que se incluyan tanto pacientes genotipados como no genotipados, ya que nosotros no hemos realizado este análisis. Aunque valorando los datos observados en trabajos previos, la presencia de un eje derecho es un dato poco frecuente o no reportado en los estudios. En el trabajo de *Savage y col.* (230) donde estudiaron a 132 pacientes afectados de MCH no genotipados la prevalencia de un eje derecho fue del 7,8%, la mitad de la hallada en nuestro estudio. *Charron y col.* publicaron un estudio (70) para correlacionar genotipo-fenotipo de pacientes portadores de mutación en el gen MYBPC3 y de pacientes portadores de mutaciones en el gen MYH, en este estudio el eje medio en cada grupo fue, respectivamente,  $+ 19^{\circ} (\pm 53)$  y  $+ 33^{\circ} (\pm 45)$ .

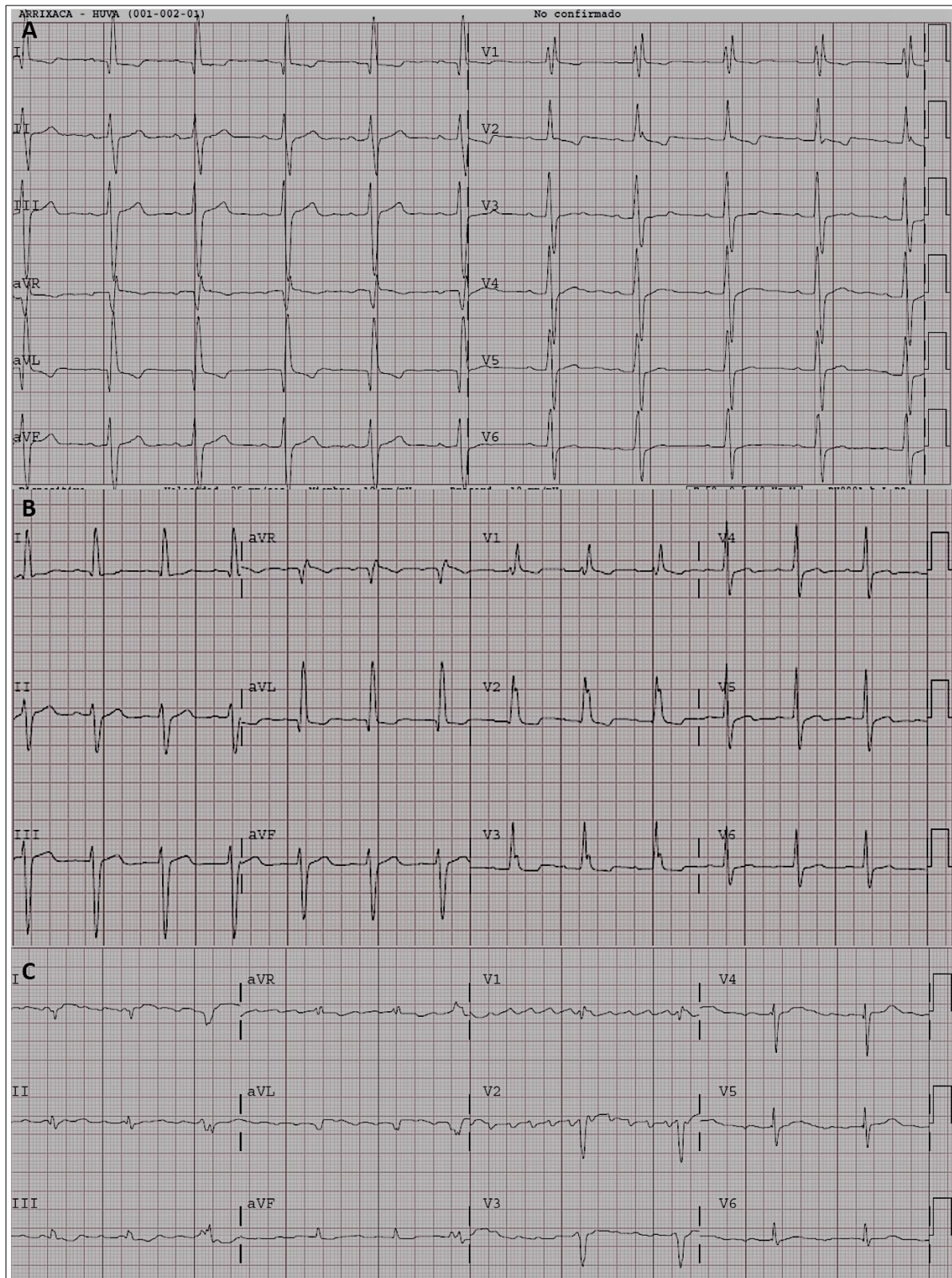
Finalmente, buscamos diferencias electrocardiográficas entre los pacientes con mutaciones que provocan truncamiento de la proteína C de unión a la beta-miosina. Para ello los dividimos en dos grupos basándonos en los datos del fenotipo de estos pacientes publicados previamente (296,297). Al comparar las características electrocardiográficas entre los dos grupos (*c.2308+1G>A* frente a *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*) observamos que los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tienen en el ECG con más frecuencia ondas T negativas (49%) y alteraciones electrocardiográficas mayores (85%), mientras que los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9* presentan con más frecuencia fQRS de localización anterior (19,4%). En el análisis de regresión binaria se incluyeron estas tres variables electrocardiográficas junto a la FEVI < 50%, la FEVI como variable cuantitativa y el septo reverso. Observamos que los pacientes que presentan en el ECG fQRS de localización anterior tienen una mayor probabilidad de no ser portadores de la mutación *c.2308+1G>A*, sin embargo, si en el ECG se detectan alteraciones mayores es más probable que sean portadores de esta mutación. La localización más frecuente de la fQRS en la población total fue la inferior (66,7%) mientras que la localización anterior fue la menos frecuente (37,3%), estos datos concuerdan con los publicados en estudios previos. Dado que la fQRS en el territorio anterior es menos frecuente, si se detecta en este territorio podría ser útil a la hora de predecir el genotipo, en concreto en nuestra serie se ha asociado a las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*. Estos datos son novedosos y no han sido analizados previamente en otras poblaciones de pacientes con MCH tanto genotipados como no genotipados. Por tanto, no disponemos de datos que nos permitan comparar estos hallazgos electrocardiográficos de nuestros pacientes portadores de mutaciones en MYBPC3 que provocan truncamiento con otras poblaciones de pacientes con MCH de otras regiones.

Referente al resto de mutaciones en los otros genes sarcoméricos y en el gen FHL1 no podemos obtener conclusiones sólidas dado el pequeño número de pacientes portadores de estas mutaciones en nuestra serie. Destacamos la presencia de un intervalo QTc prolongado en la familia portadora de la mutación FHL1. Al analizar la duración media del intervalo QTc en todos los pacientes excepto en uno de ellos por presentar ondas T aplanadas y FA encontramos que el QTc medio es de  $463 \pm 38$  ms, que es muy superior al QTc medio del total de la población ( $426 \pm 32$  ms), al excluir a dos pacientes por  $QRS \geq 120$  ms y por tomar fármacos de prolongaban el QT seguimos observando esta prolongación llamativa con un intervalo QTc medio de  $474 \pm 37$  ms (Figura 39 y 40). Este dato ya fue publicado por *San Román y col.* (304) en esta población de pacientes.

En los pacientes que presentaban dos mutaciones causales observamos que la FA en el ECG es un hallazgo mucho más frecuente en estos pacientes que en los pacientes portadores de una única mutación (38,5% vs 9,4%;  $p= 0,026$ ), así como también el BRI (23,1% vs 5,2%;  $p= 0,038$ ). El intervalo QRS fue  $> 110$  ms en 7 pacientes (53,5% vs 23,1%;  $p= 0,020$ ). El resto de variables electrocardiográficas se presentaban con una frecuencia similar a la de los pacientes con una única mutación causal. Los pacientes portadores de mutaciones dobles o genotipos complejos suelen presentar un fenotipo más severo con un diagnóstico a edades más tempranas y con un mayor número de eventos en el seguimiento (73,299,305–308). Analizamos el fenotipo de nuestros 13 pacientes con mutaciones dobles y hallamos que son pacientes con una peor FEVI en el momento del diagnóstico con una mediana de 55% [45% – 64%] frente a 62% [55% - 67%] en el resto de la población ( $p= 0,026$ ). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los eventos, tanto arrítmicos como cardiovasculares mayores, a lo largo del seguimiento.



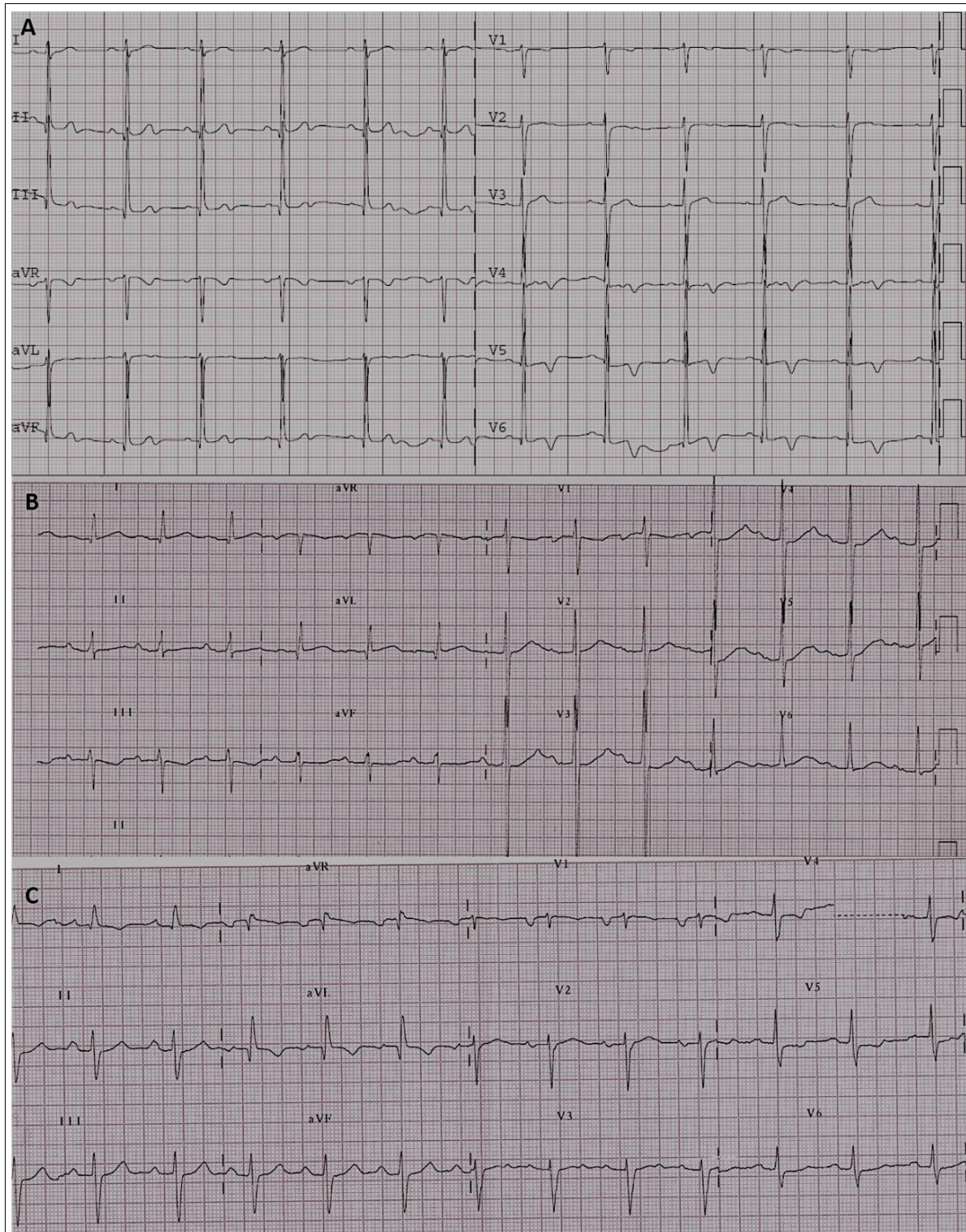
**Figura 39.** Electrocardiogramas de los pacientes portadores de la mutación p.Cys255Ser en el gen FHL1 que fueron excluidos del análisis del intervalo QT.



Las pacientes del **panel A y B** eran hermanas, apreciese la similitud de ambos electrocardiogramas, que muestran un QRS > 120 ms (132 ms panel A y 140 ms panel B) con criterios morfológicos de bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior. El QTc calculado fue de 468 ms y 474 ms, respectivamente. El ECG del **panel C** corresponde al paciente que no se incluyó por dificultad para calcular el intervalo QTc.



**Figura 40.** Electrocardiogramas de los pacientes portadores de la mutación p.Cys255Ser en el gen FHL1 que fueron incluidos del análisis del intervalo QT.



En el **panel A y B** presentamos dos electrocardiogramas donde se aprecia la prolongación del intervalo QTc (448 ms y 516 ms, respectivamente). En el **panel C** observamos el ECG del paciente que presentaba un Intervalo QTc dentro de los límites normales.

#### 4. UTILIDAD DEL ELECTROCARDIOGRAMA PARA PREDECIR EL GENOTIPO

Determinadas características del electrocardiograma pueden orientar al clínico hacia un diagnóstico genético determinado. En nuestra serie de pacientes afectos de MCH hemos observado que la desviación del eje del complejo QRS hacia la derecha, las ondas T negativas profundas, la fQRS de localización anterior y las alteraciones mayores en el ECG son variables predictoras independientes de un determinado genotipo. Este es el primer estudio en el que se plantea determinar el valor diagnóstico de estas variables electrocardiográficas, por tanto, se necesitan nuevos estudios multicéntricos para confirmar estos hallazgos. Al analizar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN observamos que estas características electrocardiográficas tenían un VPP elevado y podrían ser útiles a la hora de planificar el estudio genético. Si bien es cierto que las variables electrocardiográficas que hemos detectado como predictoras de genotipo se asocian a mutaciones en el gen que se ven afectado con más frecuencia (MYBPC3) y que, por tanto, es el gen junto con el MYH7 que primero se analiza cuando se realiza el estudio genético. Dado la baja prevalencia de mutaciones en los demás genes sarcoméricos en nuestra región era poco probable *a priori* encontrar características en el ECG típicas de mutaciones en esos genes.

#### 5. DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN DEL QRS

La fQRS es una característica electrocardiográfica que ha despertado interés dado que, según datos de varios estudios, se asocia a un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos en los pacientes afectos de MCH. El porcentaje de pacientes con fQRS en series previas es muy variables y oscila entre el 93% de la serie publicada por *Debonnaire y col.* (255), el 56% en la serie de *Konno y col.* (265) y el 40% en la serie de *Kang y col.* (264). En nuestra serie la prevalencia de esta alteración electrocardiográfica es del 33%. En los estudios mencionados la definición de fQRS es la misma que se ha utilizado en el presente estudio. Sin embargo, el filtrado del ECG es diferente entre los estudios, en el estudio de *Debonnaire y col.* el filtro aplicado fue mucho más sensible (0.05-300 Hz) que el filtrado que se aplica habitualmente, motivo que puede explicar la elevada prevalencia de la fQRS en esta cohorte de pacientes. Por lo tanto, el motivo por el cual existe tanta variabilidad en la proporción de pacientes con fQRS entre las diferentes series puede ser debido a las diferencias en el filtrado del ECG o bien a diferencias electrocardiográficas entre las diferentes poblaciones (belga, japonesa y española). Otro factor limitante es la interpretación de la fQRS puesto que su definición actual es ambigua. Esta característica electrocardiográfica no ha sido evaluada en la población general, por tanto, desconocemos su prevalencia en la población sana y si se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, así como tampoco se sabe si existen patrones de fQRS que se puedan considerar *benignos* frente a otros

patrones que podrían asociarse a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Para tratar de resolver estas preguntas acerca de la fQRS, el grupo de *Haukilahti y col.* (309) han iniciado un estudio observacional de caso-control que incluirá más de 15.000 personas para tratar de definir los criterios electrocardiográficos que permitan diferenciar patrones de fQRS “benignos” asociados a retrasos en la conducción del sistema His-Purkinje de aquellos patrones de fQRS malignos, con el objetivo que mejorar la precisión diagnóstica de esta característica electrocardiográfica.

Al comparar las características clínicas y electrocardiográficas de los pacientes que tenían fQRS con aquellos que no la presentaban, detectamos que los pacientes con fQRS tienen un mayor grosor máximo de la pared del VI y una AI de mayor tamaño. Al calcular el riesgo de sufrir MS a los 5 años (160), los pacientes con fQRS tienen un riesgo medio mayor, dato que se explica por el mayor grosor de la pared del VI y tamaño de la AI, puesto que estas dos variables están incluidas en la ecuación para calcular el riesgo.

*Kang y col.* (264) analizaron la asociación de la fQRS y la aparición de eventos arrítmicos en una población de 167 pacientes con MCH (Figura 20). Los eventos arrítmicos incluyeron: TVNS, TVMS, muerte súbita recuperada y MS. El seguimiento medio fue de 6,3 años con una tasa de eventos del 15,6%, siendo el evento más frecuente la TVNS (5,4%). Los pacientes con fQRS (40%) en el ECG tuvieron un riesgo mayor de sufrir un evento arrítmico mayor (HR 5,12; 95% IC [1,38-19,01];  $p=0,004$ ). También analizaron el riesgo de eventos en función del territorio electrocardiográfico afectado por la fQRS observándose un mayor riesgo en los pacientes con fQRS en el territorio inferior (HR 8,08; 95% IC [2,26-28,68];  $p=0,001$ ). En el trabajo publicado por *Debonnaire y col.* (255) se analizó la asociación de la fQRS con eventos arrítmicos en una población de 195 pacientes diagnosticados de MCH. Los eventos arrítmicos que se incluyeron en el objetivo primario fueron: MS, TVMS documentada en ECG y terapia apropiada del DAI (EAT o descarga). A lo largo del seguimiento (mediana de 5,7 años) el 13% de los pacientes sufrieron un evento arrítmico. Se observó que la presencia de fQRS en 3 o más territorios electrocardiográficos se asoció de manera independiente a la aparición de eventos arrítmicos en el seguimiento (HR 4,5; 95% IC [1,41-14,1];  $p=0,020$ ) y estos pacientes tenían un peor pronóstico. En nuestra población analizamos la supervivencia libre de eventos entre el total de pacientes con fQRS frente a los que no presentaban este patrón electrocardiográfico sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eventos arrítmicos mayores a lo largo del seguimiento. También realizamos este análisis entre los pacientes con fQRS con localización inferior frente a la localización anterior y lateral y los pacientes con fQRS que afectaba a tres territorios electrocardiográficos frente a la afectación de 1 ó 2 territorios electrocardiográficos y tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eventos adversos a lo largo del seguimiento. Este hecho podría explicarse por la baja tasa de eventos arrítmicos mayores (7,6%) a

lo largo del seguimiento, que es aproximadamente la mitad que la indicada en los dos estudios previo, y el pequeño tamaño muestral.

La fQRS también se ha relacionado con la presencia de fibrosis en la RMN cardíaca (265), revisamos las RMN cardíacas que disponíamos de estos pacientes (n=33, 44%) y observamos que en 17 (51,5%) de ellas hubo realce tardío de gadolinio.

## 6. DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN DE PSEUDO-INFARTO

El patrón de pseudo-infarto se ha definido por primera vez en el estudio de *Biagini y col.* (231), en este trabajo la prevalencia de este patrón fue del 17%. En nuestra cohorte de pacientes observamos que el 9,3% de ellos muestran esta característica electrocardiográfica.

La localización más frecuente es la anterior (77%), dato concordante con los estudios previos. Y, generalmente, este patrón afecta a un único territorio. Un dato llamativo es que en el ECG de estos pacientes también están presentes otros patrones electrocardiográficos, siendo el más frecuente el de HVI. Al analizar las características clínicas en nuestros pacientes con patrón de pseudo-infarto observamos que eran pacientes más jóvenes, la mayoría varones y con obstrucción en el TSVI detectada en el ecocardiograma; siendo estos datos concordantes con el estudio de *Biagini y col.* (231).

A lo largo del seguimiento, este grupo de pacientes no presenta una mayor incidencia de eventos adversos y la supervivencia es superponible al grupo de pacientes que no exhibían este patrón en el ECG. A diferencia de lo observado por *Biagini y col.*, ya que en su estudio el patrón de pseudo-infarto fue un factor de riesgo independiente tanto de eventos arrítmicos donde se incluían MS, MS recuperada y terapia apropiada del DAI (HR 2,3; 95% IC [1,4 – 3,8]; p= 0,001) como de eventos cardiovasculares mayores donde se incluían los eventos arrítmicos, muerte por ICC o ACV y trasplante cardíaco (HR 1,66; 95% IC [1,13 – 2,45]; p=0,010). Las diferencias en los resultados entre nuestro estudio y el de *Biagini y col.* podrían estribar en el hecho de que en nuestra población la prevalencia de esta alteración electrocardiográfica es la mitad ya que la tasa de eventos arrítmicos a lo largo del seguimiento es similar en ambas poblaciones, por lo que necesitaríamos un mayor número de pacientes para tratar de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en nuestra población.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican estas características electrocardiográficas no se han determinado. Clásicamente, en la MCH se ha relacionado el ascenso del segmento ST con la presencia de pseudoaneurismas ventriculares izquierdos (170,266,267) y se postula que el ascenso persistente del segmento ST se podría deber a un daño permanente de la microcirculación (310). En

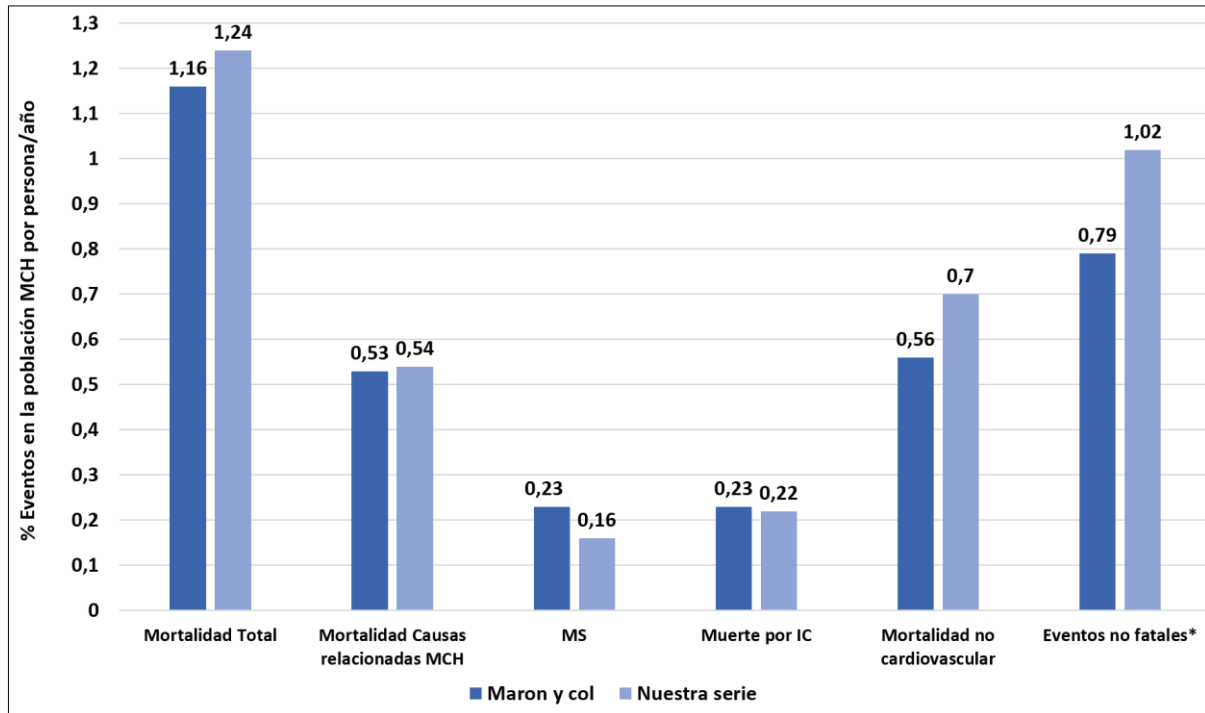
nuestra cohorte de pacientes con ascenso del ST (n=13), solamente tres pacientes presentaban pseudoaneurisma ventricular, por lo tanto, asumimos que deben existir otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen este hallazgo electrocardiográfico. Referente a la evolución de la onda T hay datos discordantes, típicamente se han asociado los aneurismas ventriculares con la presencia de ondas T negativas profundas en las derivaciones precordiales (170,311). Sin embargo, en dos estudios publicados en los que realizan seguimiento clínico y electrocardiográfico a largo plazo de pacientes con MCH y aneurismas apicales, se ha observado una evolución de las ondas T negativas hacia la positivización (266,311). En la serie de *Pennacchini y col* (266) se estudió la evolución del ECG de 14 pacientes con diagnóstico de MCH que desarrollaron aneurisma apical durante el seguimiento clínico, estos autores observaron un incremento de la duración del complejo QRS, ascenso del segmento ST localizado de V4 a V6 y positivización de las ondas T en las derivaciones V3-V6 (Figura 18). Sin embargo, en el estudio publicado por *Biagini y col* (231) el patrón de pseudo-infarto definido como presencia de ascenso del ST y/u ondas T positivas se asoció estadísticamente a la presencia de obstrucción subaórtica sin hallar relación con la existencia de aneurismas ventriculares. Estos autores postulan un mecanismo fisiopatológico diferente para explicar estas alteraciones de la repolarización consistente en la probabilidad de alteraciones en las corrientes iónicas de las células miocárdicas secundarias a mutaciones en los genes que codifican las proteínas que forman parte de los canales iónicos, especialmente en el gen SCN5A que codifica la proteína del canal del sodio. En la actualidad no se ha publicado ningún estudio con el objetivo de estudiar esta asociación. En nuestros pacientes la batería de genes estudiados son los genes sarcoméricos asociados más frecuentemente a mutaciones causales de MCH, por lo que no disponemos de datos sobre mutaciones en los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos.

## 7. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS CLÍNICOS EN EL SEGUIMIENTO

En nuestro medio, la población de pacientes con MCH presenta una mortalidad total del 10,2%, con una tasa anual de 1,24%. La mortalidad por causas relacionadas con la MCH es del 4,4% (tasa anual de mortalidad del 0,54%) y la mortalidad por otras causas fue del 5,8% (tasa anual del 0,70%). La mortalidad en nuestra población es baja si se compara con las series clásicas de pacientes con MCH, en las que la tasa de mortalidad anual oscilaba entre el 3% y el 6% (112,126,127,130,312). Nuestros datos de mortalidad son superponibles a los obtenidos por *Maron y col.* (133) en un estudio publicado recientemente en el que analizan los eventos adversos en una población contemporánea de 1.000 pacientes diagnosticados de MCH (Figura 41).



**Figura 41.** Tasa de eventos en la población con miocardiopatía hipertrófica.



DAI = desfibrilador automático implantable; IC = insuficiencia cardíaca; MCH = miocardiopatía hipertrófica; MS = muerte súbita.

\* Eventos no fatales incluye: MS recuperada, terapia apropiada de DAI y trasplante cardíaco.

### 7.1. Eventos en el seguimiento dependiendo del genotipo.

Al analizar la supervivencia libre de eventos entre los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 y los portadores de mutaciones en el gen MYH7 no observamos diferencias entre los dos grupos. Estos datos son concordantes con los publicados en 2003 por el grupo de *Erdmann y col.* (299). Tampoco hallamos diferencias en la supervivencia al comparar los pacientes con mutaciones tipo *splicing/nonsense* en el gen MYBPC3 con los pacientes portadores de mutaciones tipo *missense* en los genes MYBPC3 y MYH7. En el trabajo de *Erdmann y col* (298) en el que se analizaba el fenotipo de pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 se observó que los pacientes con mutaciones que provocaban un truncamiento en la proteína sintetizada presentaban una peor evolución con mayor necesidad de terapias invasivas que los pacientes portadores de mutaciones tipo *missense* en el mismo gen. En nuestra población analizamos los eventos en el seguimiento entre los pacientes con mutaciones tipo *splicing/nonsense* y los portadores de mutaciones tipo *missense* en el gen MYBPC3, y observamos una tendencia a presentar una peor evolución en el grupo de pacientes con mutaciones tipo *splicing/nonsense* que no alcanzó la significación estadística.

Al comparar la supervivencia libre de eventos entre los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* con la supervivencia de los portadores de las otras dos mutaciones en el gen MYBPC3 que provocan truncamiento en la proteína sintetizada (*p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*) observamos que los portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tienen un peor pronóstico. En el seguimiento tuvieron una mayor tasa de eventos arrítmicos mayores, con un riesgo 5 veces mayor de sufrir un evento que los pacientes portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*. También observamos un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular combinado en este grupo de pacientes.

## 7.2. Eventos en el seguimiento dependiendo de las variables electrocardiográficas.

En cuanto al análisis de supervivencia libre de eventos agrupado según variables electrocardiográficas, en nuestra serie observamos que los pacientes que presentaban fQRS en el ECG no tuvieron un peor pronóstico durante el seguimiento, así como tampoco se detectó un peor pronóstico entre los pacientes que tenían el patrón de pseudo-infarto.

Los pacientes que tenían un intervalo QRS más prolongado presentaron un peor pronóstico con una mayor tasa de ingresos y muerte por ICC (23,2% y 7,1%, respectivamente). Es por este motivo que al analizar la supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores y eventos combinados presentasen un riesgo 4 veces mayor de sufrir un evento cardiovascular mayor y el doble de riesgo de presentar un evento combinado que aquellos pacientes con una duración del intervalo QRS  $\leq 110$  ms. Este grupo de pacientes estaban más sintomáticos en el momento del diagnóstico: tenían una peor clase funcional (NYHA III-IV 39,3% vs 7,7%;  $p < 0,0001$ ) y más dolor torácico (32,1% vs 17,2%;  $p = 0,017$ ); y la FEVI era peor con una mediana de 55% [50% - 67%] vs 64% [58% - 67%];  $p < 0,0001$ . *Bongioanni y col.* (277) analizaron la asociación entre esta característica electrocardiográfica y las muertes cardiovasculares (MS, muerte por ICC, muerte por ACV) en 241 pacientes (21% presentaban QRS  $\geq 120$ ms). Se observó que el intervalo QRS  $\geq 120$  ms fue un factor de riesgo independiente para muerte cardiovascular (HR 3,2; 95% IC [1,5 - 7,0];  $p = 0,007$ ) con una incidencia de mortalidad cardiovascular 5 veces mayor en este grupo comparado con los pacientes con un QRS  $< 120$ ms en el momento del diagnóstico. En el estudio de *Biagini y col.* (231) en el que se incluyeron 1.004 pacientes, la duración del QRS  $\geq 120$  ms también fue un factor de riesgo independiente para muertes cardiovasculares (HR 1,78; 95% IC [1,05 - 3,03];  $p = 0,033$ ). En nuestra población, al igual que en las publicadas por *Biagini y col.* (231) y *Bongioanni y col.* (277), esta asociación entre prolongación de la duración del intervalo QRS y eventos en el seguimiento ha quedado demostrada, ya no solamente en los pacientes con intervalo QRS  $\geq 120$ ms, sino también en aquellos pacientes con un intervalo QRS menos prolongado.

La presencia de un intervalo QTc prolongado se asoció a un mayor riesgo de sufrir eventos adversos, de tal manera que, un varón con un intervalo QTc  $\geq 440$  ms o una mujer con un intervalo QTc  $\geq 460$ ms tiene el doble de riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor a lo largo del seguimiento si lo comparamos con un paciente con intervalo QTc normal. Al analizar sus características clínicas apreciamos que estos pacientes son más mayores (edad en el momento del diagnóstico  $49,9 \pm 13,1$  vs  $44,7 \pm 16,7$  años;  $p=0,031$ ), tienen una peor clase funcional en el momento del diagnóstico (NYHA III-IV 23,9% vs 5,4%;  $p=0,001$ ) y más TVNS en el Holter (64,1% vs 44,8%;  $p=0,037$ ). Nuestros datos concuerdan con los publicados previamente. En el estudio de *Debonnaire y col.* (255) un intervalo QTc  $\geq 460$  ms se asoció con un peor pronóstico y un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos en el seguimiento (HR 2,7; 95% IC [1,12-6,33];  $p=0,037$ ). También, en el trabajo publicado por *Biagini y col.* (231) se observó que el intervalo QTc  $\geq 440$ ms fue un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares mayores que incluía MS, MS recuperada, terapia apropiada del DAI, muerte por IC o ACV y trasplante cardíaco (HR 1,68; 95% IC [1,16-2,47];  $p=0,007$ ).



CONCLUSIONES

---



1. En nuestra población de pacientes con miocardiopatía hipertrófica el gen afectado más frecuentemente fue el MYBPC3 seguido del gen MYH7, entre ambos se reparten el 93% de las mutaciones halladas. Mientras que el tipo de mutación más frecuente en el gen MYH7 es la *missense*, en el gen MYBPC3 las mutaciones más frecuentes son aquellas que provocan un truncamiento en la proteína sintetizada. Esta preponderancia de mutaciones en MYBPC3 y MYH7, así como la mayor predilección de un tipo u otro de mutaciones es consistente con los resultados de otros grupos.
2. El electrocardiograma de los pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica muestra alteraciones en más del 90% de los pacientes. Y, más de un 70% de estos pacientes tiene en su electrocardiograma alteraciones mayores.
3. La desviación hacia la derecha del eje del complejo QRS es un hallazgo novedoso en esta población. Su incidencia es similar a la de la desviación hacia la izquierda del eje del complejo QRS. Esta característica electrocardiográfica se asocia de manera independiente a las mutaciones en el gen MYBPC3 (18,5% vs 1,6%;  $p < 0,001$ ) frente al resto de los genes (HR = 10,4; IC 95% [1,3 – 79,9];  $p = 0,025$ ).
4. Entre los pacientes portadores de mutaciones en el gen MYBPC3 que provocan truncamiento de la proteína sintetizada hallamos dos variables electrocardiográficas asociadas con el genotipo. La fragmentación del QRS de localización anterior es una variable predictora independiente de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9*, mientras que las alteraciones mayores del electrocardiograma es una variable predictora independiente de la mutación *c.2308+1G>A*.
5. Los pacientes con un complejo QRS prolongado ( $> 110$ ms) comparados con los que tienen una duración del QRS  $\leq 110$ ms tienen un peor pronóstico presentando un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor a lo largo del seguimiento (OR = 3,7; IC 95% [1,3 – 8,2];  $p = 0,001$ ).

6. Los pacientes con un intervalo QTc prolongado presentan un peor pronóstico que aquellos pacientes con un intervalo QTc normal con una mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores a lo largo del seguimiento (OR = 2,7; IC 95% [1,06 – 6,88]; p = 0,037).
7. En cambio, ni el patrón de pseudo-infarto ni la fragmentación del QRS, características que han sido reportadas por otros autores, se asocian a una mayor tasa de eventos adversos a lo largo del seguimiento en nuestra población.
8. Los pacientes portadores de la mutación *c.2308+1G>A* tienen peor pronóstico que los portadores de las mutaciones *p.Arg891Alafs\*160* y *p.Pro108Alafs\*9* puesto que presentan un mayor riesgo de sufrir eventos arrítmicos durante el seguimiento (OR = 4,8; IC 95% [1,1 – 17,5]; p = 0,017) y eventos cardiovasculares combinados (OR = 2,5; IC 95% [1,1 – 5,7]; p = 0,028).

## BIBLIOGRAFÍA

---



1. Liouville H. Retrecissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med Paris*. 1869;24: 161.
2. 2. Hallopeau L. Retrecissement ventriculo-aortique. *Gaz Med Paris*. 1869;24: 683.
3. 3. Schmincke A. Über linseitige muskulöse conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr*. 1907;33: 2082.
4. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guy's Hospital Reports*. 1957;106(4): 221–238.
5. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1): 1–8.
6. Hollman A, Goodwin JF, Teare D, Renwick JW. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br Heart J*. 1960;22: 449–456.
7. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J*. 1960;22: 403–414.
8. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1962;26: 166–173.
9. Brent LB, Aburano A, Fisher DL, Moran TJ, Myers JD, Taylor WJ. Familial muscular subaortic stenosis: an unrecognized form of 'idiopathic heart diseases,' with clinical and autopsy observations. *Circulation*. 1960;21: 167–180.
10. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation*. 1962;26: 325–340.
11. Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg*. 1961;154: 181–189.
12. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1969;40(1): 3–11.
13. Popp RL, Harrison DC. Ultrasound in the diagnosis and evaluation of therapy of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1969;40(6): 905–914.
14. Abbasi AS, MacAlpin RN, Eber LM, Pearce ML. Echocardiographic diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy without outflow obstruction. *Circulation*. 1972;46(5): 897–904.
15. Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy (ASH): the unifying link in the IHSS disease spectrum. Observations regarding its pathogenesis, pathophysiology, and course. *Circulation*. 1973;47(4): 827–832.
16. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol*. 1981;48(3): 418–428.
17. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(3): 437–444.

18. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;28(1): 1–83.
19. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *N Engl J Med.* 1987;316(13): 780–789.
20. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990;62(5): 999–1006.
21. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1995;332(16): 1058–1064.
22. Varnava A, Baboonian C, Davison F, de Cruz L, Elliott PM, Davies MJ, et al. A new mutation of the cardiac troponin T gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Heart.* 1999;82(5): 621–624.
23. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 1995;346(8969): 211–214.
24. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(6): 365–373.
25. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995;92(4): 785–789.
26. 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(1): 183–184.
27. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med.* 2004;116(1): 14–18.
28. Ho H-H, Lee KLF, Lau C-P, Tse H-F. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2004;116(1): 19–23.
29. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities1. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6): 1590–1595.
30. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004;93(12): 1510–1514.
31. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct.* 2006;36(4): 225–227.



32. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG, et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *Am J Hum Genet.* 2012;91(3): 513–519.
33. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3): 220–228.
34. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2010;105(12): 1842–1843.
35. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(4): 441–447.
36. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14: 13.
37. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12): 1249–1254.
38. Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest.* 1992;90(5): 1666–1671.
39. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell.* 1994;77(5): 701–712.
40. Osio A, Tan L, Chen SN, Lombardi R, Nagueh SF, Shete S, et al. Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2007;100(6): 766–768.
41. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, Ueda K, Hohda S, Inagaki N, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11): 2192–2201.
42. Geier C, Perrot A, Ozcelik C, Binner P, Counsell D, Hoffmann K, et al. Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;107(10): 1390–1395.
43. Theis JL, Bos JM, Bartleson VB, Will ML, Binder J, Vatta M, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351(4): 896–902.
44. Landstrom AP, Weisleder N, Batalden KB, Bos JM, Tester DJ, Ommen SR, et al. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6): 1026–1035.
45. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008;10(4): 294–300.

46. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011;123(9): 1021–1037.
47. Lombardi R. Genetics and sudden death. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(3): 272–281.
48. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin*. 2000;18(1): 151–165.
49. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12): 1407–1411.
50. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 2003;348(26): 2656–2668.
51. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002;70(6): 1555–1563.
52. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet*. 2003;40(9): 704–708.
53. Palau F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis (Review). *Int J Mol Med*. 2001;7(6): 581–589.
54. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, Oliveira M, Broxholme J, Kerr B, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2001;10(11): 1215–1220.
55. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna WJ, Sparks EA, Kanter RJ, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2002;109(3): 357–362.
56. Charron P, Komajda M. Molecular genetics in hypertrophic cardiomyopathy: towards individualized management of the disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(1): 65–78.
57. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2002;11(20): 2499–2506.
58. Navarro-López F. [Hypertrophic cardiomyopathy. Genetic basis and clinical implications]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57 Suppl 1: 22–32.
59. Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R, et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Variability in phenotypic expression of beta-myosin heavy chain mutations. *Eur Heart J*. 1995;16(3): 368–376.
60. Kokado H, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Okeie K, Emoto Y, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene. *Circulation*. 2000;102(6): 663–669.

61. Moolman JA, Reith S, Uhl K, Bailey S, Gautel M, Jeschke B, et al. A newly created splice donor site in exon 25 of the MyBP-C gene is responsible for inherited hypertrophic cardiomyopathy with incomplete disease penetrance. *Circulation*. 2000;101(12): 1396–1402.
62. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12): 2042–2048.
63. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(23): 2441–2449; discussion 2450.
64. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, Shakur R, Will ML, Nishimura RA, et al. Prevalence and severity of ‘benign’ mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(24): 3085–3090.
65. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC, et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12): 2315–2325.
66. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(2): 156–166.
67. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation*. 1998;97(22): 2230–2236.
68. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326(17): 1108–1114.
69. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18): 1248–1257.
70. 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(1): 139–145.
71. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9): 1903–1910.
72. Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, et al. Double heterozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet*. 1999;36(7): 542–545.
73. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42(10): e59.

74. Ko YL, Tang TK, Chen JJ, Hshieh YY, Wu CW, Lien WP. Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in identical twins. Morphological heterogeneity of the left ventricle. *Chest*. 1992;102(3): 783–785.
75. Tesson F, Richard P, Charron P, Mathieu B, Cruaud C, Carrier L, et al. Genotype-phenotype analysis in four families with mutations in beta-myosin heavy chain gene responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 1998;12(6): 385–392.
76. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, Ohme F, Mahon NG, Schröder D, et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart*. 2002;87(3): 270–275.
77. Kolder IC, Michels M, Christiaans I, Ten Cate FJ, Majoor-Krakauer D, Danser AH, et al. The role of renin–angiotensin–aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10): 1071–1077.
78. Lind JM, Chiu C, Ingles J, Yeates L, Humphries SE, Heather AK, et al. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2): 217–222.
79. Bos JM, Theis JL, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR, Ackerman MJ. Relationship between sex, shape, and substrate in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;155(6): 1128–1134.
80. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2014;35(39): 2733–2779.
81. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10): 1308–1320.
82. Mozaffarian D, Caldwell JH. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: a case report and literature review. *Clin Cardiol*. 2001;24(1): 2–8.
83. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350(9071): 127–133.
84. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84(5): 476–482.
85. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J*. 1980;44(4): 433–443.
86. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4): 655–670.
87. Braunwald E, Morrow AG, Cornell WP, Aygen MM, Hilbish TF. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Med*. 1960;29(6): 924–945.
88. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(11): 1312–1316.

89. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30: Suppl 4:3-119.
90. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995;92(7): 1680–1692.
91. Klues HG, Leuner C, Kuhn H. Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3): 527–533.
92. Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion: in vitro studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1989;13(6): 1438–1448.
93. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation*. 1991;84(3): 1188–1197.
94. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001;104(2): 128–130.
95. Wigle ED, Wilansky S. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Failure*. 1987;3: 82–93.
96. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation*. 1984;69(1): 190–196.
97. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1993;22(1): 318–325.
98. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J. Clin. Invest*. 1991;87(3): 1023–1031.
99. Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, Bacharach SL, Frederick TM, Green MV. Regional left ventricular asynchrony and impaired global left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(5): 1108–1116.
100. Inoue T, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Sakai Y, Fujito T, et al. Global and regional abnormalities of left ventricular diastolic filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1991;14(7): 573–577.
101. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, Maurizio AR, Palma G, Ceriati R, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(12): 4268–4272.
102. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3): 230–233.

103. Takemura G, Takatsu Y, Fujiwara H. Luminal narrowing of coronary capillaries in human hypertrophic hearts: an ultrastructural morphometrical study using endomyocardial biopsy specimens. *Heart*. 1998;79(1): 78–85.
104. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, Androulakis AE, Mellas P, Kelepeshis GA, et al. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97(14): 1342–1347.
105. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart*. 2002;87(2): 169–176.
106. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ, et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *Am J Cardiol*. 1983;51(8): 1386–1391.
107. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol. Rev*. 2002;82(4): 945–980.
108. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu. Rev. Physiol*. 2003;65: 45–79.
109. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(7): 517–529.
110. Hill JA. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(8): 316–322.
111. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336(11): 775–785.
112. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281(7): 650–655.
113. Ciró E, Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Epstein SE. Relation between marked changes in left ventricular outflow tract gradient and disease progression in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1984;53(8): 1103–1109.
114. Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, Leachman RD. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(2): 288–294.
115. 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(1): 123–129.
116. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363(9424): 1881–1891.
117. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6): 709–714.

118. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6): 667–672.
119. 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(2): 130–132.
120. 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(1): 214–219.
121. Charron P, Forissier JF, Amara ME, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, et al. Accuracy of European diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Int J Cardiol*. 2003;90(1): 33–38.
122. Hagège AA, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard G, Bonne G, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 1998;19(3): 490–499.
123. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3): 480–487.
124. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5): 882–888.
125. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8): 858–864.
126. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child*. 1984;59(10): 971–975.
127. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res*. 1974;35(2): suppl II:179–195.
128. Cecchi F, Olivotto I, Monteregeggi 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(6): 1529–1536.
129. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol*. 1993;72(12): 970–972.
130. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989;320(12): 749–755.
131. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;90(6): 2743–2747.

132. Shapiro LM, Zezulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis. Five year experience of a district general hospital. *Br Heart J*. 1983;50(6): 530–533.
133. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RHM, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18): 1915–1928.
134. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4): 405–412.
135. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(10): 1118–1126.
136. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7): 2212–2218.
137. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(21): 2517–2524.
138. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357(9254): 420–424.
139. Maron BJ, Estes NAM, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107(23): 2872–2875.
140. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11): 1064–1075.
141. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*. 1982;65(7): 1388–1394.
142. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation*. 1992;86(3): 730–740.
143. 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(6): 1283–1288.
144. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6): 1596–1601.
145. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1979;59(5): 866–875.
146. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5): 697–704.



147. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5): 873–879.
148. 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(2): 252–257.
149. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J*. 1981;46(2): 168–172.
150. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;82(6): 774–778.
151. Kofflard MJM, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6): 987–993.
152. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(21): 2599–2605.
153. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010;12(3): 313–321.
154. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47(3): 532–538.
155. 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(9): 2987–2991.
156. Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD, Epstein SE. ‘Malignant’ hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol*. 1978;41(7): 1133–1140.
157. D’Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabrò P, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(11): 1311–1318.
158. Elliott P, Gimeno J, Tomé M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(24): 3073–3074.
159. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106(10): 1481–1486.
160. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30): 2010–2020.

161. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4): 295–303.
162. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2007;28(21): 2583–2588.
163. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(2): 182–190.
164. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*. 2012;9(1): 57–63.
165. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301(12): 1253–1259.
166. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6): 484–495.
167. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(17): 1406–1411.
168. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(19): 2342–2348.
169. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119(13): 1703–1710.
170. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(15): 1541–1549.
171. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9): 1687–1713.
172. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24): 2761–2796.
173. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99(8): 534–541.

174. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(5): 757–764.
175. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J.* 1970;32(6): 804–811.
176. Stenson RE, Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol.* 1973;31(6): 763–773.
177. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation.* 1968;38(5): 846–858.
178. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Hemodynamic effects. *Circulation.* 1979;60(6): 1201–1207.
179. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1983;4 Suppl F: 57–65.
180. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1983;67(2): 413–420.
181. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation.* 1985;72(4): 853–864.
182. Friart A, Stamatakis L, Philippart C. Doppler evaluation of left ventricular filling: effect of verapamil on non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1990;11(9): 839–844.
183. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1981;64(3): 437–441.
184. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8): 1251–1258.
185. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with  $\beta$ -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4): 694–702.
186. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(6): 1279–1285.
187. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014;100(6): 465–472.
188. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38): 2893–2962.

189. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52(1): 88–102.
190. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111(16): 2033–2041.
191. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1): 157-64.
192. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(1): 195-206; discussion 206-208.
193. Schönbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(5): 1207–1214.
194. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3): 470–476.
195. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(1): 127–133.
196. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128(3): 209–216.
197. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(16): 2080–2087.
198. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy--the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(9): 503–512.
199. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(12): 864–873.
200. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(5): 561–570.
201. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4): 234–243.

202. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1998;98(22): 2415–2421.
203. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1): 225–229.
204. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(5): 347–355.
205. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Asher CR, Popović ZB, Greenberg NL, et al. Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction interventions. *Am J Cardiol*. 2004;93(2): 171–175.
206. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8): 823–834.
207. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(9): 1080–1087.
208. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2): 97–104.
209. McDonald KM, Maurer B. Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;68(1): 108–110.
210. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation*. 1992;85(6): 2149–2161.
211. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;339(8805): 1318–1323.
212. Tascón JC, Kabbani Z, Albarrán A, Carnero A, Rodríguez J. Impact of electric cardiac stimulation on ventricular function and the natural history of patients with myocardial pathology. *Rev Esp Cardiol*. 1996;49(8): 598–608.
213. Jurado Román A, Montero Cabezas JM, Rubio Alonso B, García Tejada J, Hernández Hernández F, Albarrán González-Trevilla A, et al. Sequential Atrioventricular Pacing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: An 18-year Experience. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4): 377–383.
214. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2): 435–441.
215. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J*. 1997;18(8): 1249–1256.

216. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999;99(22): 2927–2933.
217. Jayatilake I, Doolan A, Ingles J, McGuire M, Booth V, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93(9): 1192–1194.
218. Woo A, Monakier D, Harris L, Hill A, Shah P, Wigle ED, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93(9): 1044–1045.
219. O’Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98(2): 116–125.
220. Schinkel AFL, Vriesendorp PA, Sijbrands EJG, Jordaens LJLM, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5): 552–559.
221. O’Mahony C, Lambiase PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, et al. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2012;14(5): 724–733.
222. Cha Y-M, Gersh BJ, Maron BJ, Boriani G, Spirito P, Hodge DO, et al. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(5): 483–487.
223. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterliński M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8): 883–889.
224. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95(9): 709–714.
225. Rogers DPS, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(5): 507–513.
226. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8): 891–975.
227. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze PC, Farr M, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(4): 568–574.

228. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2008;101(3): 387–392.
229. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5): 574–579.
230. Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1978;58(3 Pt 1): 402–408.
231. Biagini E, Pazzi C, Olivotto I, Musumeci B, Limongelli G, Boriani G, et al. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(3): 432–439.
232. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3): 229–233.
233. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernandez X, Peteiro J, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27(14): 1725–1731.
234. Delcrè SDL, Di Donna P, Leuzzi S, Miceli S, Bisi M, Scaglione M, et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* 2013;167(3): 1038–1045.
235. Sherrid MV, Cotiga D, Hart D, Ehlert F, Haas TS, Shen W-K, et al. Relation of 12-lead electrocardiogram patterns to implanted defibrillator-terminated ventricular tachyarrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009;104(12): 1722–1726.
236. McKenna WJ, Borggreffe M, England D, Deanfield J, Oakley CM, Goodwin JF. The natural history of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: an electrocardiographic study. *Circulation.* 1982;66(6): 1233–1240.
237. Maron BJ, Wolfson JK, Ciró E, Spirito P. Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1983;51(1): 189–194.
238. Romhilt DW, Estes EH. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75(6): 752–758.
239. Ryan MP, Cleland JG, French JA, Joshi J, Choudhury L, Chojnowska L, et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1995;76(10): 689–694.
240. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J.* 1998;19(9): 1377–1382.
241. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Hayashi K, Kiyama M, et al. Chronologic electrocardiographic changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin 1 mutation. *Am Heart J.* 2002;143(2): 289–293.

242. Kariv I, Sherf L, Solomon M. Familial cardiomyopathy; with special consideration of electrocardiographic and vectorcardiographic findings. *Am. J. Cardiol.* 1964;13: 734–749.
243. Van Dam RT, Roos JP, Durrer D. Electrical activation of ventricles and interventricular septum in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1972;34(1): 100–112.
244. Maron BJ. Q waves in hypertrophic cardiomyopathy: a reassessment. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2): 375–376.
245. 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(6): 1086–1102.
246. Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. *Jpn Heart J.* 1976;17(5): 611–629.
247. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol.* 1979;44(3): 401–412.
248. Morris JJ, Estes EH, Whalen RE, Thompson HK, McIntosh HD. P-WAVE ANALYSIS IN VALVULAR HEART DISEASE. *Circulation.* 1964;29: 242–252.
249. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37(2): 161–186.
250. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(3): 572–580.
251. Gubner R, Ungerleider H. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med.* 1943;72: 196–209.
252. Rodríguez Padial L. Usefulness of total 12-lead QRS voltage for determining the presence of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1991;68(2): 261–262.
253. Romhilt DW, Estes EH. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75(6): 752–758.
254. Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011;32(9): 1114–1120.
255. Debonnaire P, Katsanos S, Joyce E, VAN DEN Brink OVW, Atsma DE, Schalijs MJ, et al. QRS Fragmentation and QTc Duration Relate to Malignant Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(5): 547–555.



256. Jouven X, Hagege A, Charron P, Carrier L, Dubourg O, Langlard JM, et al. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2002;88(2): 153–157.
257. Gray B, Ingles J, Medi C, Semsarian C. Prolongation of the QTc interval predicts appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapies in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2): 149–155.
258. Yanagisawa-Miwa A, Inoue H, Sugimoto T. Diurnal change in QT intervals in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;67(16): 1428–1430.
259. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21): 2495–2501.
260. Lorgis L, Cochet A, Chevallier O, Angue M, Gudjoncik A, Lalande A, et al. Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2014;30(2): 204–210.
261. Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, Tolleson WJ. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. *Circulation*. 1969;39(4): 531–539.
262. Lesh MD, Spear JF, Simson MB. A computer model of the electrogram: what causes fractionation? *J Electrocardiol*. 1988;21 Suppl: S69-73.
263. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*. 1985;72(3): 596–611.
264. Kang K-W, Janardhan AH, Jung KT, Lee HS, Lee M-H, Hwang HJ. Fragmented QRS as a candidate marker for high-risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(8): 1433–1440.
265. Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, et al. Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(10): 1081–1087.
266. Pennacchini E, Musumeci MB, Conte MR, Stöllberger C, Formisano F, Bongioanni S, et al. Electrocardiographic evolution in patients with hypertrophic cardiomyopathy who develop a left ventricular apical aneurysm. *J Electrocardiol*. 2015;48(5): 818–825.
267. Ozeke O, Ertan C, Keskin G, Deveci B, Cay S, Ozcan F, et al. Association of ST elevation with apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67(5): 434–439.
268. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(12): 1727–1731.
269. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS, Allan Larsen L, Vuust J, Kjeldsen K, et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res*. 2003;57(2): 347–357.

270. Konno T, Shimizu M, Ino H, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, et al. Phenotypic differences between electrocardiographic and echocardiographic determination of hypertrophic cardiomyopathy in genetically affected subjects. *J Intern Med.* 2005;258(3): 216–224.
271. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008;117(17): 2184–2191.
272. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006;296(10): 1249–1254.
273. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3): 329–337.
274. Hofmann M, Bauer R, Handrock R, Weidinger G, Goedel-Meinen L. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail.* 2005;11(7): 523–528.
275. Elhendy A, Hammill SC, Mahoney DW, Pellikka PA. Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(8): 1082–1088.
276. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3): 398–405.
277. Bongianni S, Bianchi F, Migliardi A, Gnani R, Pron PG, Casetta M, et al. Relation of QRS duration to mortality in a community-based cohort with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(3): 503–506.
278. Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A, Huang DT, Polonsky B, McNitt S, et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(12): 1343–1348.
279. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2010;7(1): 74–80.
280. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4(11): 1385–1392.
281. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 2008;118(17): 1697–1704.
282. Femenía F, Arce M, Van Grieken J, Trucco E, Mont L, Abello M, et al. Fragmented QRS as a predictor of arrhythmic events in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;38(3): 159–165.
283. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7: 353–370.

284. Poole-Wilson PA. History, definition and classification of heart failure. *Heart Failure 1*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 269–277.
285. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4): 459–467.
286. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11): 976–981.
287. Mirvis DM, Golberger AL. Electrocardiography. *Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. eds. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Saunders, Philadelphia, USA: Elsevier; 2005. p. 107–147.
288. Konno T, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Uchiyama K, et al. Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of preclinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Eur Heart J*. 2004;25(3): 246–251.
289. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11): 982–991.
290. Gironi G, Ferrari M, Brugi A. [The positive 'giant' T waves in the precordial leads: their frequency and significance in a study made on 7118 tracings]. *Folia Cardiol*. 1966;25(5): 215–243.
291. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7): 1089–1093.
292. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2008;118(14): 1497–1518.
293. Feinstein AR. Clinical biostatistics XXXI. On the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(1): 104–116.
294. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17): 2227–2232.

295. Núñez L, Gimeno-Blanes JR, Rodríguez-García MI, Monserrat L, Zorio E, Coats C, et al. Somatic MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNT2 and TNNI3 mutations in sporadic hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;77(9): 2358–2365.
296. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Sabater M, García-Molina E, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96(24): 1980–1984.
297. Sabater-Molina M, Saura D, García-Molina Sáez E, González-Carrillo J, Polo L, Pérez-Sánchez I, et al. A Novel Founder Mutation in MYBPC3: Phenotypic Comparison With the Most Prevalent MYBPC3 Mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(2): 105–114.
298. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hummel M, Hammann J, Wollnik B, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2): 322–330.
299. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, Senyuva M, Werner U, Raible J, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2003;64(4): 339–349.
300. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13): 1203–1212.
301. Konno T, Nagata Y, Teramoto R, Fujino N, Nomura A, Tada H, et al. Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;117(3): 443–449.
302. Chen X, Zhao T, Lu M, Yin G, Xiangli W, Jiang S, et al. The relationship between electrocardiographic changes and CMR features in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30 Suppl 1: 55–63.
303. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*. 2013;99(24): 1800–1811.
304. San Román I, Navarro M, Martínez F, Albert L, Polo L, Guardiola J, et al. Unclassifiable arrhythmic cardiomyopathy associated with Emery-Dreifuss caused by a mutation in FHL1. *Clin Genet*. 2016;90(2): 171–176.
305. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sørensen KM, Jensen M, Larsen LA, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat*. 2009;30(3): 363–370.
306. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Baba Y, Hirota T, Hayato K, et al. Genetic screening and double mutation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2011;75(11): 2654–2659.
307. Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, Dauphin C, Jouk PS, Da Costa A, et al. Prevalence and spectrum of mutations in a cohort of 192 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet*. 2010;53(5): 261–267.
308. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and Clinical Implication of Double Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy: Revisiting the Gene-Dose Effect. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2).

- 
309. Haukilahti MAE, Eranti A, Kenttä T, Huikuri HV. QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification. *Front Physiol.* 2016;7: 653.
310. Napodano M, Tarantini G, Ramondo A, Cacciavillani L, Corbetti F, Marra MP, et al. Myocardial abnormalities underlying persistent ST-segment elevation after anterior myocardial infarction. *J Cardiovasc Med.* 2009;10(1): 44–50.
311. Ichida M, Nishimura Y, Kario K. Clinical significance of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy patients: the role of diagnostic electrocardiography. *J Cardiol.* 2014;64(4): 265–272.
312. Hardarson T, De la Calzada CS, Curiel R, Goodwin JF. Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 1973;2(7844): 1462–1467.

