

CURSO BIANUAL
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

CICLO 2023-2024

TEMA: “ROL DE LA RESONANCIA CARDÍACA EN
LA VALORACIÓN DE RIESGO DE MUERTE
SÚBITA EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA”

Número de inscripción: 9

Año: 2024

ÍNDICE	
INTRODUCCIÓN	3
METODOLOGÍA	4
DESARROLLO	5
DEFINICIÓN	5
HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA	5
ETIOLOGÍA	7
FISIOPATOLOGÍA	8
OBSTRUCCIÓN AL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO E INSUFICIENCIA MITRAL	8
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	9
ISQUEMIA MIOCÁRDICA	9
DISFUNCIÓN AUTÓNOMA	9
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	9
DIAGNÓSTICO	10
ELECTROCARDIOGRAMA	10
ECOCARDIOGRAMA	11
RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA	13
PRUEBAS GENÉTICAS	13
ALGORITMO DIAGNÓSTICO	15
TRATAMIENTO	15
MUERTE SÚBITA CARDÍACA	17
SUSTRATO ARRÍTMICO	17
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	17
SCORE DE RIESGO	17
ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA	19
REALCE TARDIO DE GADOLINIO	19
MAPA DE DISPERSIÓN DEL REALCE TARDÍO DE GADOLINIO	23
RADIÓMICA DEL REALCE TARDÍO DE GADOLINIO	24
T1 MAPPING Y FRACCIÓN DE VOLUMEN EXTRACELULAR	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIÓN	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
TABLAS Y FIGURAS	36
AGRADECIMIENTOS	42

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía genética más frecuente y la principal causa de muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes jóvenes.¹ Entendemos como MSC a aquella muerte que se produce de manera natural e inesperada y de causa inexplicable o presumiblemente cardíaca.² Debemos considerar a la prevención primaria como un pilar fundamental en la terapéutica. Sin embargo, las primeras estrategias de tratamiento, que involucraban a fármacos de la familia de los betabloqueantes, y/o bloqueantes de canales de sodio, no lograron demostrar un beneficio en pacientes que no hayan sufrido un evento. Tal es así, que fueron perdiendo protagonismo hasta la aparición del cardio desfibrilador implantable (CDI), que generó un cambio de paradigma. En este contexto, es de suma importancia recalcar la necesidad de evaluar y estratificar correctamente a los pacientes para definir quienes tienen indicación precisa de colocación de CDI y quienes no. Esto es sumamente relevante ya que se estarían evitando tanto eventos adversos relacionados con la colocación de un CDI (descargas inapropiadas, hemorragia venosa, fractura de cables, e infecciones) como costos innecesarios tratando a pacientes que, no se beneficiarían de su implante.³

Actualmente en la Argentina contamos con diferentes *scores* de riesgo de MSC en pacientes con MCH: el consenso argentino de 2016⁴, el algoritmo americano de 2020 de la *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)*⁵ y la guía europea de 2023⁶. A pesar de tratarse del mismo subgrupo de pacientes, es interesante destacar que se observan grandes discrepancias entre cada documento que merecen la pena discutir.

Está claro que existen controversias entre las diferentes sociedades científicas a la hora de definir el tratamiento de estos pacientes. Por ello, esta monografía se centrará en la discusión de los pacientes con MCH, haciendo énfasis en el rol de la prevención primaria, sobre todo el rol de la resonancia cardíaca para cuantificar la fibrosis miocárdica mediante diferentes técnicas, buscando responder algunas de las siguientes preguntas: ¿Por qué se estableció como punto de corte 15% de realce tardío con gadolinio como predictor de MSC? ¿Qué técnica es más conveniente para cuantificar la fibrosis miocárdica? Además del RTG, ¿Qué otros métodos por imágenes podrían ser útiles para valorar el riesgo de MSC?

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica fue realizada principalmente utilizando el motor de búsqueda de internet. Los buscadores más utilizados fueron Scielo, Schoolar Google y PubMed. Las palabras claves que utilizadas fueron las siguientes: hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, risk stratification, ventricular tachycardia, implantable cardioverter-defibrillator, cardiovascular magnetic resonance. Los artículos seleccionados fueron otorgados por la biblioteca de la institución donde el autor de dicho texto se desempeña como profesional.

DESARROLLO

DEFINICIÓN

La MCH se define como el aumento del espesor o la masa de la pared del ventrículo izquierdo (con o sin hipertrofia del ventrículo derecho), que no se explica únicamente por anomalías de la carga.⁷

Para establecer un diagnóstico clínico de MCH en pacientes adultos, se requiere técnicas de imágenes como ecocardiografía o resonancia magnética cardiovascular (RMC) que evidencie un espesor telediastólico máximo $\geq 15\text{mm}$ en cualquier parte del ventrículo izquierdo (VI), en ausencia de otra causa de hipertrofia en adultos.⁵

HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La estratificación del riesgo de MSC ha experimentado una evolución a lo largo de la historia. En el 2003 las guías de la *American College of Cardiology/Sociedad Europea de Cardiología (ACC/ESC)*⁸ proponían una estrategia de estratificación de riesgo basada en la presencia de múltiples factores, siendo necesarios un mínimo de 2 para identificar a los pacientes en riesgo y justificar la colocación de un CDI; cuanto mayor era el número de factores de riesgo mayor era el riesgo de MSC. Luego, esta estrategia fue cuestionada dado que se observó una proporción significativa de descargas efectivas del CDI (40-60%) en pacientes con un solo factor de riesgo, motivo por el cual la ESC abandonó el enfoque de múltiples factores de riesgo para la toma de decisiones con respecto a implantar un CDI. En el 2011 la *ACC/AHA*⁹ publican la guía para diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica, la cual plantea que ante la presencia de uno o más factores de riesgo se considere el implante del CDI. Este enfoque, tuvo importantes limitaciones, ya que calcula el riesgo relativo y no el absoluto y además no tuvo en cuenta el diferente efecto de los factores de riesgo individuales. Posteriormente, la Sociedad Europea de Cardiología en 2014¹⁰ propuso un score de riesgo basado en una fórmula matemática que estima el riesgo de MSC a 5 años teniendo en cuenta siete variables. Este score recibió como crítica su baja sensibilidad para detectar a pacientes en riesgo de MSC³.

En 2016, se publica el Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la MCH⁴, que adopta el modelo de riesgo de predicción de la ESC, pero para definir mejor a los pacientes de riesgo intermedio, incluyó variables para tener en cuenta como la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio en menores de 40 años, evidencia de extensa fibrosis por RMC y mutaciones genéticas de alto riesgo, y ante la presencia de alguna de ella considerar el implante de CDI.

En 2020 la guía *AHA/ACC*⁵, le da mayor relevancia al uso de la RMC sobre todo en pacientes de riesgo intermedio-bajo, y tiene en cuenta predictores como el realce tardío con gadolinio, la presencia de aneurisma apical y Fey menor al 50%, lo que permitió aumentar su sensibilidad. De esta manera, estableció que la presencia de uno o más factores de riesgo era suficiente para considerar indicar un CDI como prevención primaria de MSC. La crítica que recibió este modelo fue su baja especificidad, lo que conlleva a una sobre indicación de CDI como prevención primaria, generando un aumento de las complicaciones asociada a dicho dispositivo.³

Debido a las discrepancias de ambos modelos, la guía europea de prevención de muerte súbita 2022² propone una nueva estratificación para tratar de equiparar ambos modelos. Esta guía propone un modelo similar a la guía *AHA/ACC* 2020 pero incorpora la presencia de una o varias mutaciones sarcoméricas, RTG $\geq 15\%$ de la masa del VI, disfunción sistólica del VI y el aneurisma apical como predictores de MSC en pacientes con riesgo intermedio de MSC, para considerar el CDI como prevención primaria de MSC. Wang *et al.*¹¹ al comparar el modelo de la ESC 2014 con el modelo ESC 2022, observó que el modelo ESC 2022 funcionó mejor con una sensibilidad mejorada. Recientemente, la guía ESC 2023 sobre miocardiopatías⁶, no recomienda utilizar el criterio de la presencia de variantes sarcoméricas, el aneurisma apical o la respuesta hipotensora al ejercicio para guiar las decisiones sobre implantar un CDI en la prevención primaria de personas con una puntuación de riesgo de MSC baja o intermedia, y solamente recomienda utilizar la presencia de RTG $>15\%$ y la Fey $<50\%$ para considerar un CDI en pacientes con riesgo de MSC bajo o intermedio.

Actualmente, contamos con tres scores de riesgo de MSC. El publicado por el consenso argentino en 2016 que se asemeja al europeo siendo más restrictivos a la hora de indicar un CDI como prevención primaria de MSC. El algoritmo americano de la *AHA/ACC* 2020 que incorpora variables individuales y la sola presencia de una de ellas establece la indicación de CDI. Por otro lado, el score europeo publicado en la guía de miocardiopatías 2023 que toma el valor individual de cada una de sus variables otorgándoles un peso relativo y que a su vez incorpora otros elementos condicionantes como el RTG $>15\%$ y la Fey $<50\%$ para considerar un CDI en pacientes de riesgo de MSC bajo o intermedio.

En cuanto a la epidemiología, la prevalencia de MCH depende si se consideran casos asintomáticos o sintomáticos. En casos asintomáticos, se ha informado una prevalencia de 1:500. Esta información se basa en datos recopilados originalmente hace más de 20 años en el estudio de cohorte CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young*

Adult), en el cual la prevalencia se basó en estudios ecocardiográficos de población en los que una proporción sustancial de sujetos afectados no presentaban un reconocimiento clínico. Sin embargo, los avances en la MCH, sobre todo la comprensión del sustrato molecular y genético subyacente permitió que la prevalencia alcanzada fuera mayor si se realizaban test genéticos a los asintomáticos, alcanzando una cifra de 1:200 y, por lo tanto, 2,5 veces más que la reportada en estudio CARDIA.

Las pruebas genéticas permitieron identificar a familiares asintomáticos, lo que permitió detectar un subgrupo nuevo de pacientes conocidos como “genotipo positivo-fenotipo negativo” (G+ P-). Estos sujetos G+ P- no eran identificables ni estaban presentes en estudios como CARDIA. El estatus G+ P- aumentaría considerablemente la prevalencia de la MCH.

La prevalencia informada de MCH sintomática es de 1:3000. Una incidencia mucho menor que la informada en estudios poblacionales sistemáticos basados en diagnóstico ecocardiográfico. Esta observación respalda la opinión de que muchos pacientes con MCH no son diagnosticados a lo largo de su vida¹²

La distribución de la MCH es igual por sexo, con una mayor prevalencia en la etnia afroamericana^{5,13}

ETIOLOGÍA

En la mitad de los casos, la MCH se considera una enfermedad mendeliana con herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable.

Presentar un patrón de herencia autosómica dominante significa que, la sola presencia de un alelo mutado es suficiente para desarrollar la enfermedad, y las probabilidades de transmitir la mutación a los hijos de ambos sexos son del 50%.

El concepto de penetrancia incompleta hace referencia a que existen pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo, es decir portadores de una variante causal pero que no manifiestan la enfermedad. Por otro lado, el concepto de expresividad variable se refiere a que entre aquellos pacientes que expresan la enfermedad existe una gran variabilidad en la edad de aparición y la gravedad de esta. Existen casos esporádicos, que se explican por mutaciones “de novo” (ninguno de los progenitores es portador de la mutación); en estas circunstancias, la variante puede ser transmitida a la descendencia (hijos) del caso índice, mientras que la probabilidad de que sus hermanos estén afectados se reduce casi a 0. En hasta un 60% la enfermedad es causada por mutaciones en genes sarcoméricos. Un 5-10% es originada por otras anomalías genéticas y no genéticas, entre ellas trastornos metabólicos (enfermedad de Anderson-

Fabry, enfermedad de Danon, la enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad $\gamma 2$ de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato), trastornos mitocondriales, trastornos neuromusculares (ataxia de Friedrich, distrofia muscular del gen FHL-1), trastornos endocrinos y amiloidosis cardíaca. En un 30-40% de los casos, no es posible identificar una mutación causal, pero esto no descarta el diagnóstico ni la base genética y heredable de la enfermedad.

Existen ocho genes sarcoméricos (ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT3, TNNT2 y TPM1) que se denominan genes centrales, y constituyen la evidencia más consistente como causantes de la MCH. También existen pruebas sólidas de causalidad en tres genes: PLN, FLNC, ALPK3 y pruebas de moderada causalidad en cinco genes: CSRP3, TNNT1, ACTN2, JPH2 y FHOD3. Los dos genes más comunes son MYH7 y MYBPC3, identificados en el 70% de los pacientes con variante positiva.

En 2015, el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular (ACMG/AMP) clasificaron a las variantes genéticas en cinco clases: benigna, probablemente benigna, variante de significado desconocido (VUS), probablemente patógena (PP) y patógena (P). El fenómeno de reclasificación hace referencia a que las variantes genéticas pueden cambiar con el tiempo y ser reclasificadas¹⁴

FISIOPATOLOGÍA

OBSTRUCCIÓN AL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO E INSUFICIENCIA MITRAL

La obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) se define por la presencia de un gradiente máximo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) ≥ 30 mmHg. Existen dos formas de OTSVI, la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular. La obstrucción subaórtica, ocurre por el movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior mitral y por efecto Venturi provoca su apoyo sobre el tabique ventricular durante la mesosístole generando insuficiencia mitral (IM). Se ha observado alargamiento de las valvas en sujetos que tienen una mutación asociada a la MCH pero que aún no han desarrollado engrosamiento, lo que sugiere que el alargamiento mitral es una expresión fenotípica primaria de la MCH. La OTSVI es sensible a la carga y contractilidad ventricular. Por lo tanto, pueden ser necesarias maniobras de provocación en pacientes con gradientes máximos de reposo bajos o ausentes (es decir, < 30 mm Hg) para provocar la presencia de OTSVI¹⁵

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

La disfunción diastólica esta mediada por alteraciones en la relajación ventricular debido a un retardo en la recaptación del calcio citosólico liberado durante la sístole. Este mecanismo se da por un consumo excesivo de energía llevado a cabo por la miosina “normal”, este consumo compite con la demanda energética de la bomba calcio ATPasa dependiente del retículo sarcoplasmático (SERCA), generando un retardo en la recaptación del calcio citoplasmático, lo cual produce una relajación ventricular retardada. Además, la fibrosis y la hipertrofia aumentan la rigidez del miocárdico disminuyendo la distensibilidad ventricular y generando a lo largo del tiempo un aumento en las presiones de llenado ventricular, con el consecuente incremento en la presión de enclavamiento pulmonar^{4,16}.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Presenta una frecuencia del 30-80%⁴ Ocurre principalmente por disfunción microvascular con alteración de la reserva de flujo coronario, incluso sin presentar estenosis coronaria epicárdica. La disfunción microvascular ocurre por varios mecanismos, entre ellos: enfermedad de pequeños vasos, densidad reducida de vasos pequeños, y compresión extravascular. Otros mecanismos implicados en la patogénesis, es la presencia de OTSVI y de puentes miocárdicos (ver Figura N°1). La OTSVI, produce hipoperfusión coronaria y mayor demanda de oxígeno, ya que se requiere un mayor trabajo miocárdico para superar la obstrucción¹⁷

DISFUNCIÓN AUTÓNOMA

La prevalencia de disfunción autónoma es del 25%. Una de las manifestaciones es la incapacidad de aumentar la presión arterial sistólica durante el ejercicio en al menos 20mmHg o una caída de la presión arterial sistólica >20mmHg desde el valor máximo obtenido^{5,18} Esta respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio puede deberse por dos motivos: 1) compromiso del llenado del VI secundario a taquicardia con la incapacidad de mantener un volumen sistólico adecuado. 2) caída de las resistencias vascular periférica por un reflejo anormal del mecanorreceptor ventricular que produce una inhibición del tono simpático en los vasos de resistencia¹⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución de la sintomatología es heterogénea y algunos pacientes son asintomáticos por largos periodos de tiempo. Dentro de los síntomas más característicos se encuentra la disnea de esfuerzo, dolor precordial, presíncope y síncope, que generalmente se dan en pacientes con un VI no dilatado con función sistólica

conservada y se deben principalmente a disfunción diastólica e isquemia miocárdica y OTSVI⁴

DIAGNÓSTICO

Lo primero que se debe establecer es un diagnóstico clínico, a través de la RMC o de la ecocardiografía, para establecer el fenotipo de miocardiopatía. El diagnóstico clínico requiere que se cumplan los criterios diagnósticos.²⁰

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Adultos: requiere un espesor de la pared del VI $\geq 15\text{mm}$ en cualquier segmento miocárdico que no se explique únicamente por las condiciones de carga. Los espesores de la pared (13 a 14mm) requieren la presencia de antecedentes familiares, hallazgos genéticos o patrones de electrocardiográficos claramente anormales.

Niños: requiere un espesor de la pared del VI superior a 2 desviaciones estándar por encima de la media prevista (puntuación $z > 2$).

Familiares: el diagnóstico clínico de MCH en familiares adultos de primer grado se basa en la presencia de un espesor de la pared del VI $\geq 13\text{mm}$ ⁶

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) es anormal en el 95% de los casos de MCH⁴. Se recomienda realizarlo en la primera visita ante la sospecha de una miocardiopatía y debe repetirse siempre que haya un cambio en los síntomas en pacientes con un diagnóstico establecido⁶. Las alteraciones electrocardiográficas que sugieren MCH son signos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), alteraciones en el segmento ST-T y la onda T, ondas Q patológicas, complejos QRS fragmentados (fQRS). Existen diferentes criterios diagnósticos para evaluar la HVI, entre ellos el índice de Cornell (puntuación positiva $\geq 2,8\text{mV}$ para hombres y $\geq 2\text{mV}$ para mujeres), el índice de Sokolow-Lyon (puntuación positiva $\geq 3,5\text{mV}$) y la puntuación de Romhilt-Estes (4 puntos para HVI probable y ≥ 5 puntos para HVI definitiva). Todos presentan alta especificidad, pero difieren en la sensibilidad. La presencia de fibrosis miocárdica puede afectar el voltaje de los complejos QRS y de esta manera los criterios de HVI determinados por el índice de Sokolow-Lyon y el índice de Cornell pierden sensibilidad. La puntuación de Romhilt-Estes fue el criterio de HVI más sensible con un 75% de sensibilidad, ya que es independiente de la extensión de la fibrosis, y a diferencia de los otros índices, considera no solo criterios de voltaje, sino también anomalías del ST-T, características de la onda P, desviaciones del eje a la izquierda, duración del QRS y deflexiones intrínsecas

retardadas. Los complejos fQRS se definieron como la presencia de una onda R adicional (R'), muescas de la onda R o muescas en el nadir de la onda S en dos derivaciones contiguas en pacientes con una duración de QRS <120 ms. El patrón de tensión se definió como una depresión del segmento ST descendente ≥ 1 mm con una onda T asimétrica invertida opuesta al eje QRS en al menos dos derivaciones contiguas. Ambos patrones se asociaron a mayor cantidad de fibrosis en la RMC, mientras que el índice de Cornell fue un predictor negativo de fibrosis miocárdica ($p < 0,0001$). El patrón de tensión fue un predictor independiente de masa ventricular izquierda ($p < 0,0001$)²¹.

ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía bidimensional y el Doppler sigue siendo el principal método de imagen en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de MCH.

El criterio diagnóstico es la presencia de HVI que debe ser ≥ 15 mm en alguna región ventricular. Deben evaluarse todos los segmentos del VI desde la base al ápex y la pared ventricular derecha. La presencia de hipertrofia ventricular asimétrica definida como una relación septum/pared posterior $\geq 1,3$ está fuertemente relacionada con el diagnóstico de MCH, aunque también puede observarse en otras hipertrofias patológicas.⁴

En determinadas ocasiones se observa hipertrofia aislada de los músculos papilares definida como un espesor diastólico mayor a 11 mm. Se cree que la hipertrofia aislada del músculo papilar podría representar un subtipo de MCH localizada o bien representar los estadios iniciales de una MCH. En estos casos, es útil la RMC para detectar sitios de hipertrofia subdiagnosticados con la ecocardiografía, sobre todo a nivel apical o anterolateral²².

Es importante diferenciar la hipertrofia fisiológica del deportista de la MCH. Orienta hacia MCH, la presencia de disfunción diastólica, falta de regresión de la HVI después del cese del ejercicio, falta de dilatación del VI, gradientes provocables del TSVI, disincronía intraventricular²³ Existe un grupo de pacientes que están en la llamada zona gris, es decir presentan un espesor de la pared septal entre 12-16 mm. En estos casos, la presencia de un valor de $> 0,6$ del grosor parietal relativo (espesor septal + pared posterior/diámetro diastólico) pudo identificar a los pacientes con MCH que presentaban espesores entre 12-16 mm con un área bajo la curva de 0.97²⁴ El Doppler también es útil para diferenciar la hipertrofia fisiológica de la patológica, ya que las alteraciones del Doppler tisular preceden al desarrollo de la hipertrofia en la MCH. Se vio que, a nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda $Sa < 13$ cm/s y una onda $e' < 14$ cm/s tienen 100% de sensibilidad con especificidades del 93% y 90%, respectivamente, para identificar a los individuos con mutación positiva sin HVI²⁵

Baratta *et al.*²⁶ demostraron en su estudio publicado en la Revista Argentina de Cardiología en el 2007, que el empleo del *strain rate* sistólico (SRS) permite diferenciar formas de hipertrofia del VI. En este estudio se vio que el menor valor de SRS se evidencia en pacientes con MCH, esta variable permite establecer un nivel de corte de $0,35\text{seg}^{-1}$ en la identificación de esta patología con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 85% (área bajo la curva de 0,93).

El Doppler es de utilidad para determinar la presencia de OTSVI. La presencia de un gradiente máximo en reposo $\geq 30\text{mmHg}$ se considera MCH obstructiva. Hay pacientes que presentar OTSVI latente, es decir solo durante las maniobras que cambian las condiciones de carga. Por este motivo, a todos los pacientes se les debe realizar un ecocardiograma Doppler durante maniobra de Valsalva en sedestación y semisupinación y luego en posición erecta si no se provoca gradiente. Ante la OTSVI, puede generarse insuficiencia mitral por movimiento anterior sistólico. Determinar el mecanismo de reflujo de la IM debe ser preciso, para determinar si la miectomía o la ablación septal con alcohol son suficientes para mitigar el reflujo o se requiere corregir alguna alteración primaria de la válvula mitral. La orientación del jet de regurgitación puede orientarnos al mecanismo de la IM. Un jet que se dirige hacia inferior y lateral orienta a MAS, en cambio un jet de dirección central o de orientación anterior debe hacernos sospechar una anomalía primaria de la válvula mitral¹⁰

En cuanto a la función diastólica, se recomienda evaluar varias variables, entre ellas la relación $E/e' > 14$, el volumen de la AI indexado $> 34\text{ ml/m}^2$, la velocidad pico de regurgitación tricúspidea con el Doppler continuo $> 2,8\text{ m/s}$ y la velocidad de la onda A reversa en las venas pulmonares (duración Ar-A $\geq 30\text{ ms}$). Si la mitad de estas variables mencionadas están presentes, se trata de una disfunción diastólica grado II. La disfunción diastólica grado III está presente en un patrón de llenado mitral restrictivo (relación $E/A \geq 2$, tiempo de desaceleración de la onda E $\leq 150\text{ ms}$) y velocidad anular e' reducida (septal $< 7\text{ cm/s}$, lateral $< 10\text{ cm/s}$)²⁷

Dentro la evaluación de la función sistólica, lo más frecuente es una Fey normal a hiperdinámica (55% a $>70\%$), y cuando aparece una Fey $< 50\%$ indica disfunción sistólica del VI, la cual se asocia a mayor mortalidad por todas las causas y trasplante cardíaco. Los parámetros de deformación son más sensibles que la Fey para detectar disfunción sistólica. Un valor de *strain* longitudinal global (GLS) -16% es predictor independiente de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares sostenidas, mortalidad por todas las causas y desarrollo de fibrilación auricular²⁸ Wabich *et al.*²⁹ demostró que la tensión longitudinal segmentaria, en vez del GLS (con un valor

de corte -12,5%) es más sensible para detectar RTG en la RMC. Esto permitiría seleccionar mejor que pacientes requieren RMC para estratificar el riesgo.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Existen ciertas ventajas de la RMC sobre la ecocardiografía para establecer el diagnóstico y estratificar el riesgo de MSC. Estas ventajas son las siguientes: 1) mayor precisión en la medición del espesor del septum interventricular; 2) identificar áreas de hipertrofia del VI que a veces no se visualizan por ecocardiografía; 3) identificar alteraciones como las criptas miocárdicas y valvas mitrales alargadas y dilatadas, presentes en portadores de mutaciones sarcoméricas pero sin HVI; 4) cuantificar la masa y función del VI; 5) mejorar la estratificación del riesgo de MSC al identificar la extensión del RTG y la presencia de aneurismas apicales. Por todo lo mencionado, se establece que la RMC con contraste es un componente primordial fuertemente recomendado con una clase de recomendación I nivel de evidencia B, tanto para el consenso argentino del 2016 de diagnóstico y tratamiento de MCH⁴, la guía *AHA/ACC* 2020 como para la guía ESC 2023 sobre miocardiopatías²⁰ (ver Figura N°2)

El RTG tiene una alta prevalencia en la MCH, algunos estudios lo estiman entre el 60% y 70%³⁰ Según el patrón de distribución del RTG podemos establecer diagnósticos diferenciales. En la MCH, el patrón de RTG es intramiocárdico en parches con máxima expresión en el miocardio hipertrofiado y en los sitios de unión anterior y posterior del ventrículo derecho²⁰ La ausencia de RTG puede ayudar a diferenciar la MCH de la hipertrofia fisiológica del deportista, sin embargo, en los deportistas jóvenes o con formas leves de MCH, el RTG puede estar ausente. En estos casos, un periodo de desacondicionamiento físico que logre una disminución de los espesores parietales mayor de 2mm apoyaría el diagnóstico de corazón del deportista³¹.

Reconocer la MCH en pacientes con hipertensión arterial sistémica de larga evolución es un inconveniente frecuente, sobre todo cuando el espesor máximo del VI esta entre 13 a 18mm, lo que es compatible con ambas enfermedades. En estos casos, los indicios que orientan a MCH son: 1) movimiento anterior sistólico 2) espesor septal anterior máximo ≥ 18 mm; 3) patrones de hipertrofia del VI que afectan predominantemente al ápex, la pared libre anterolateral o el tabique posterior. El RTG en la hipertensión arterial sistémica es inespecífico, en cualquier segmento, y no es subendocárdico²⁰

PRUEBAS GENÉTICAS

Lo primero que debe realizarse es un diagnóstico fenotípico sobre el tipo de miocardiopatía. Una vez realizado el diagnóstico fenotípico de MCH, se deben realizar las pruebas genéticas en el caso índice. Se inicia con pruebas genéticas de primera

línea, que son aquellas que incluyen panel para genes con evidencia sólida de ser causantes de la enfermedad. Los paneles de genes incluyen 8 genes sarcoméricos (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3 y ACTC1). Con estas pruebas de primera línea, se identifican el 30% de los casos esporádicos y el 60% de los casos familiares con herencia autosómica dominante. Si existiera la sospecha de alguna fenocopia de MCH, pueden incluirse a las pruebas de primera línea los genes asociados de las fenocopias. Si las pruebas genéticas de primera línea no revelan la variante causal, puede realizarse una secuenciación del exoma, siempre y cuando informando que el rendimiento diagnóstico es bajo. Hasta en un 40% de los pacientes con MCH no se logra identificar la variante sarcomérica y no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Si con las pruebas genéticas se logra identificar la variante del gen responsable, se deberá informar la patogenicidad de esa variable. Solamente cuando se haya identificado una variante P o PP en el paciente índice, será posible iniciar pruebas genéticas en cascadas a familiares de primer grado, dirigidas a esa mutación hallada en el caso índice. En una situación donde el familiar de primer grado haya fallecido, las pruebas en cascadas se realizarán en familiares de segundo grado del paciente índice. Las pruebas en cascadas tienen el objetivo de detectar a familiares que aún no tienen un fenotipo positivo pero que podrían ser portadores de la variante genética. Cuando en los familiares se detecten variantes P o PP deberán someterse a examen clínicos y de imágenes a intervalos regulares. En los familiares de primer grado que no se detecte la variante genética responsable de la enfermedad, pueden ser dados de alta del seguimiento clínico. En caso de que no se realizara el estudio genético en el caso índice, se debería seguir a todos los familiares de primer grado con exámenes clínicos y de imágenes a intervalos regulares. El hallazgo de una VUS en un caso índice no debería desencadenar un estudio familiar en cascada, en ocasiones se realiza para lograr la “segregación”, es decir, permitir la interpretación de la patogenicidad de la VUS según los hallazgos en otros miembros de la familia. En estas circunstancias, hay que comunicar a los familiares que no se trata de una prueba diagnóstica, sino que su utilidad es para determinar la patogenicidad de la VUS³²

Si bien el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas es bajo para detectar mutaciones sarcoméricas, termina siendo un modelo costo efectivo, porque en aquellos familiares en los cuales no se detectó la variante genética responsable de la enfermedad, pueden ser dados de alta sin seguir generando gastos en estudios complementarios. Jodie *et al.*³³ demostraron que es rentable la incorporación de pruebas genéticas en el tratamiento de las familias con MCH en comparación con el enfoque tradicional de seguimiento clínico periódico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

A través de la historia clínica, síntomas y antecedentes familiares, surge la sospecha de una miocardiopatía. Con la RMC y/o la ecocardiografía, se establece el diagnóstico clínico de un fenotipo de miocardiopatía. Establecido el diagnóstico fenotípico de miocardiopatía, se deben realizar las pruebas genéticas para poder determinar la etiología de la miocardiopatía en el caso índice. (ver Figura N°3). Hecho el diagnóstico, es útil establecer el perfil clínico. (ver Figura N°4). Estos perfiles clínicos, tienen importancia pronóstica y nos va a determinar el camino terapéutico que van a seguir nuestros pacientes. Los perfiles son dinámicos y están sujetos a cambios con el tiempo. La combinación de los distintos perfiles solamente se da en un 10% de los pacientes²⁰

TRATAMIENTO

Si bien no es el objetivo de esta monografía revisar en profundidad el tratamiento farmacológico de la MCH, se mencionarán los distintos tipos de tratamiento en la actualidad.

En aquellos pacientes sintomáticos con OTSVI, el tratamiento de primera línea son los betabloqueantes no vasodilatadores. La disopiramida o verapamilo/diltiazem son de segunda línea en caso de persistir sintomáticos o haya contraindicaciones para betabloqueantes. Recientemente, Dybro *et al.*³⁴ publicaron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa de manera integral el efecto clínico de los betabloqueantes en pacientes sintomáticos con MCH obstructiva. El estudio demostró que el tratamiento con metoprolol redujo la OTSVI en reposo, durante el ejercicio y después del ejercicio, junto con una mejoría en los síntomas y la calidad de vida. Pueden utilizarse los diuréticos de asa o tiazídicos a dosis bajas para aliviar la disnea causada por la OTSVI, evitando la hipovolemia.

Como novedad en el tratamiento, surgen los inhibidores de la miosina adenosina trifosfatasa (ATPasa) que actúan reduciendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina, disminuyendo la contractilidad y el consumo energético del miocardio. En el EXPLORER - HCM *trial*⁶⁵ en MCH obstructiva sintomática, el mavacamten redujo el gradiente del TSVI a <30mmHg y mejoro la capacidad del ejercicio a clase funcional I de la NYHA (*New York Heart Association*) en comparación con placebo en pacientes con clase funcional II-III de la NYHA y FEy > 55%, con buen perfil de seguridad. Luego, un segundo estudio, VALOR- HCM *trial*⁶⁶, observo que el mavacamten redujo la necesidad de indicación de terapias de reducción septal. Aficamten, otro fármaco perteneciente a los inhibidores de la miosina adenosina trifosfatasa (ATPasa), demostró

en el REDWOOD-HCM *trial*³⁷ reducir la OTSVI y los niveles de péptidos natriuréticos en pacientes adultos con MCH obstructiva sintomática.

Los inhibidores de la miosina adenosina trifosfatasa son considerados según la guía ESC 2023 sobre miocardiopatías como tercera línea de tratamiento en la MCH obstructiva sintomática cuando el tratamiento médico óptimo con betabloqueantes, antagonistas cálcicos y/o disopiramida sean ineficaces o mal tolerados. No deben usarse con disopiramida, pero pueden coadministrarse con betabloqueantes o antagonistas del calcio. Además, posiblemente estén indicados en pacientes que tienen indicación de terapia de reducción septal (TRS) pero desean evitar o retrasar la cirugía o no tienen acceso⁶. La aplicación de Mavacamten en la práctica clínica requerirá el genotipado del citocromo CYP2C19 para definir la dosis adecuada, un estrecho seguimiento con ecocardiografía para la titulación, con especial atención a la fracción de eyección del VI y la evaluación de la respuesta al tratamiento³⁸.

En cuanto al tratamiento farmacológico para la MCH sintomática no obstructiva, el estudio MAVERICK-HCM³⁹ evaluó la seguridad y eficacia del mavacamten. Se observó una reducción estadísticamente significativa de los niveles de NT-PROBNP y de troponina I, lo que indica una disminución del estrés de la pared del miocardio. Este estudio no tuvo poder estadístico para detectar un beneficio clínico como lo refleja el consumo de oxígeno o la clase funcional de la NYHA. Tampoco hubo una mejoría de los síntomas según lo evaluado por el Cuestionario de Cardiomiopatía de *Kansas City*.

En un estudio de extensión, MAVERICK-LTE, se observó que el mavacamten a largo plazo (120 semanas) fue bien tolerado y mostro una reducción sostenida de los niveles de NT-PROBNP. Los resultados demostraron que el mavacamten a largo plazo se asoció con mejoras sostenidas en los gradientes del TSVI en reposo y con Valsalva, en el índice de volumen de la AI, y en la relación E/e' promedio. Se encuentra en marcha el ensayo de fase 3 (ODYSSEY-HCM, NCT05582395) que evalúa la eficacia clínica de este fármaco en la MCH no obstructiva⁴⁰

Actualmente, se encuentra en desarrollo un ensayo clínico de fase 1b (*MyPeak-1*), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la infusión de TN-201, que es la primera terapia génica en suministrar el gen MYBPC3 funcional utilizando como vector un adenovirus. En estudios preclínicos, una dosis única reestableció los niveles normales de la proteína C3 fijadora de miosina. El ensayo tiene como objetivo inscribir al menos 6 pacientes con diagnóstico de MCH sintomática no obstructiva asociada a MYBPC3.

El tratamiento invasivo del TSVI (reducción septal con miectomía quirúrgica o ablación con alcohol) debe ser considerado para pacientes con OTSVI I ≥ 50 mmHg y síntomas

graves (clase funcional III-IV de la *NYHA*) y/o síncope recurrente de esfuerzo o inexplicable a pesar de un tratamiento médico óptimo. También puede ser considerado en pacientes con síntomas leves (clase funcional II de la *NYHA*) y regurgitación mitral relacionada con MAS, fibrilación auricular o dilatación de la aurícula izquierda de moderada a grave⁶

Es importante destacar la alta incidencia de fibrilación auricular (FA) y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) que conlleva esta patología. La puntuación *CHA2DS2-VASc* no se ha probado en pacientes con miocardiopatías, y la evidencia retrospectiva en MCH sugiere que funciona de manera subóptima con respecto a la predicción de ACV, por lo cual ante la aparición del primer episodio de FA debería ser una indicación de anticoagulación de por vida independientemente del valor de la puntuación *CHA2DS2-VASc*⁴¹

MUERTE SÚBITA CARDÍACA

SUSTRATO ARRÍTMICO

El sustrato arrítmico es multifactorial. Existe una arquitectura desorganizada de los miocitos, anomalías microvasculares que disminuyen el flujo coronario provocando isquemia miocárdica, cuya cascada final es el desarrollo de fibrosis de reemplazo. La fibrosis se convierte en el circuito de reentrada de las arritmias ventriculares que llevan a la MSC y a nivel apical del VI lleva a un adelgazamiento de la pared con el desarrollo de aneurismas apicales que representan un nuevo mecanismo de reentrada con taquicárdica ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV). Como protagonista también aparece la disfunción autonómica, la cual está presente en hasta un 30% de los pacientes. Se cree que la disfunción autonómica podría ser el modulador de episodios de taquicardia sinusal que preceden a la TV/FV como un posible mecanismo de eventos arritmogénicos durante el ejercicio intenso.³

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

SCORE DE RIESGO

Con la introducción del CDI, se logró reducir la mortalidad a una tasa muy baja de 0.5% anual (más de 10 veces menor que en la era anterior al CDI). Tanto el consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la MCH⁴, como las guías americanas⁵ y europeas⁶, coinciden en utilizar predictores clínicos e imagenológicos. Los predictores clínicos incluyen, la historia familiar de muerte súbita, el síncope inexplicable y la presencia de taquicardia ventricular no sostenida. Luego se encuentran aquellos que dependen de estudios imagenológicos, como el espesor máximo de la pared del VI, el

tamaño de la aurícula izquierda (AI), el gradiente en el TSVI, y actualmente, la disfunción sistólica del VI ($Fey \leq 50\%$), la presencia de aneurisma apical y el $RTG \geq 15\%$ ⁴²

En prevención primaria de MSC existen dos grandes vertientes internacionales para estratificar el riesgo de MSC. Por un lado, la guía de la *AHA/ACC* 2020 que está a favor de la indicación de un CDI ante la presencia de un predictor de riesgo mayor, como: historia familiar de MSC, síncope inexplicable, múltiples episodios de TV no sostenida (TVNS), HVI masiva más $\geq 30\text{mm}$, aneurisma apical, $RTG \geq 15\%$ de la masa del VI, y fracción de eyección del VI $<50\%$).

Por otro lado, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹⁰, respalda la indicación de un CDI en presencia de múltiples predictores de riesgo. En el 2014, las directrices de la ESC introdujeron una fórmula matemática en una ecuación de regresión logística que incluye variables que resultaron ser predictores independientes de MSC en al menos un análisis multivariado de supervivencia y que permite hacer una estimación cuantitativa individualizada del riesgo de MSC a 5 años. Este modelo de calculadora surge a través de un estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo y multicéntrico de 3675 pacientes, el *HCM-Risk-SCD*⁴³. En dicho estudio, la puntuación *HCM-Risk-SCD* se compone de siete predictores, de los cuales cuatro son considerados marcadores de riesgo convencionales, y tuvieron una asociación previa independiente de MSC. Estos marcadores son: el síncope inexplicable, la HVI masiva (espesor máximo de pared de $\geq 30\text{mm}$), antecedentes familiares de MSC relacionada con la MCH y la TVNS. El modelo matemático resultó ser un buen predictor en pacientes con más de 1 factor riesgo convencional, lo que le confiere alta especificidad y así evitar implantar CDI innecesarios, pero demostró una predicción subóptima en pacientes sin factores de riesgo que representan un tercio de las MSC, lo que le confiere una baja sensibilidad. Según la puntuación *HCM-Risk-SCD* se establecen tres categorías de riesgo de MSC a 5 años: bajo ($<4\%$: CDI no indicado), intermedio ($4\%-6\%$: CDI podría considerarse) o alto ($\geq 6\%$: se debe considerar el uso de CDI). Este modelo no fue estudiado y por lo tanto no debería ser utilizado en pacientes menores a 16 años, atletas de elite, individuos con fenocopias (enfermedad de Fabry) y casos sindrómicos (síndrome de Noonan). También hay que destacar ciertas limitaciones como es el caso de resultados paradójicos observado con HVI extremas $\geq 35\text{mm}$ los cuales tuvieron una tasa de MSC muy baja, esto puede deberse a que la población de pacientes con hipertrofias extremas es muy reducida. Otra de las limitaciones fue la baja representación en pacientes mayores de 65 años que apenas están incluidos el estudio del cual surge la fórmula matemática. El modelo tampoco tiene en cuenta a los pacientes con OTSVI inducida

exclusivamente por el ejercicio ni el efecto de la miectomía o la ablación septal con alcohol y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

El enfoque de la Guía AHA/ACC de 2020⁵ para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, propone una estrategia de predictores de riesgo mayores. Esta guía 2020 de la AHA/ACC con respecto a la Guía ACC/AHA de 2011 para el diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica, eliminó como predictor de riesgo mayor al tamaño de la AI, la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio y el gradiente al TSVI e incorporó el RTG $\geq 15\%$ de la masa del VI, aneurisma apical del VI, y disfunción sistólica con Fey $< 50\%$. El tamaño de la AI medido en modo M era considerado como predictor de riesgo en la guía AHA/ACC 2011 ya que dos estudios habían demostrado una asociación entre el riesgo de MSC y el tamaño de la AI^{44,45}. No hay datos sobre la asociación de MSC y el área o volumen de la AI. La respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio (RAPAE) puede estar relacionada a MSC en pacientes menores de 40 años, esto solamente se observó en dos estudios que mostraban una asociación univariada entre la RAPAE y la MSC^{46,47}. Sin embargo, Elliot *et al.*⁴⁸ en un estudio multivariado no logró demostrar que la RAPAE se asocie a un incremento de la MSC en menores de 40 años. Con respecto a la presencia del gradiente al TSVI, Elliot *et al.*⁴⁸ demostró en el análisis multivariado que la OTSVI fue un predictor independiente de MSC/descargas del CDI, con 2,4 veces más de riesgo ($P = 0,003$, IC95 %: 1,4 - 4,4). Sin embargo, el papel de la OTSVI como predictor de mayor riesgo de MSC es controversial, y se desconoce si el tratamiento pudiera llegar a disminuir el riesgo de MSC⁴²

ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

REALCE TARDIO DE GADOLINIO

El RTG es un indicador de fibrosis miocárdica, la cual se cree que es el sustrato arritmogénico de las arritmias ventriculares. Por lo que, desde el punto de vista fisiopatológico es que se ha planteado al RTG como un predictor de MSC³

Chan *et al.*⁴⁹ fue el primero que estableció el punto de corte de 15% de RTG. Observó en una cohorte de 1293 pacientes con MCH, durante un seguimiento de 3,3 años que el riesgo de MSC aumentó de manera continua con respecto a la extensión del RTG. La extensión del RTG fue un fuerte predictor de eventos de MSC, ya que el aumento del 10% del RTG se asociaba con un aumento del 40% en el riesgo relativo de MSC independientemente de la edad del paciente ($P = 0,002$). La extensión del RTG siguió siendo un predictor significativo de eventos de MSC, incluso después de excluir a pacientes con Fey $< 50\%$ ($P = 0,002$). A su vez, el porcentaje de RTG fue el predictor

más fuerte de eventos de MSC en comparación con cada uno de los factores de riesgo convencionales (antecedentes familiares de MSC, síncope inexplicable, HVI masiva o TVNS) con un valor de $P \leq 0,001$ para cada comparación. Además, entre el subgrupo de pacientes con MCH considerados de bajo riesgo, el RTG $\geq 15\%$ de la masa ventricular izquierda identificó un riesgo 2 veces mayor de eventos de MSC con una probabilidad estimada de eventos de MSC de 6 % a los 5 años y la ausencia de RTG se asoció con un menor riesgo de eventos de MSC ($P = 0,02$). En este estudio, la técnica para cuantificar el RTG fue el método de cuantificación visual.

El metaanálisis publicado por Mentias *et al.*⁵⁰ estableció como punto de corte un RTG del 15% de la masa del VI y planteó la hipótesis en la cual este valor de RTG pueda añadir un valor pronóstico adicional en pacientes con MCH con riesgo bajo ($< 4\%$ a 5 años) o intermedio (4-6% a 5 años) y Fey conservada. El cálculo de riesgo de MSC se realizó según el modelo de la AHA/ACC 2011 y el score de riesgo de la ESC 2014. El método para cuantificar el RTG fue el de 6 desviaciones estándar (DE). Se evidenció que los pacientes con RTG $< 15\%$ de la masa del VI tuvieron un excelente pronóstico libre de eventos a los 5 años. Sin embargo, el riesgo de MSC y descargas apropiadas del CDI se incrementó cuando el RTG era $> 15\%$. Se establecieron varios grupos predefinidos: pacientes sin OTSVI, con OTSVI sin ser sometidos a miectomía, y con OTSVI sometidos a miectomía. Se observó dentro de toda la muestra del estudio, una proporción significativamente mayor de pacientes con RTG $\geq 15\%$ tuvieron un evento compuesto primario a largo plazo (MSC y/o descargas apropiadas del CDI) en comparación con aquellos en quienes el RTG fue $< 15\%$ ($p < 0,001$). Cuando se analizaron por separado los pacientes con y sin obstrucción no sometidos a miectomía el punto de corte del 15% se mantuvo, pero en el subgrupo en el que se realizó miectomía, el corte a partir del cual el riesgo de eventos aumentaba era de RTG $> 25\%$. Esto sugiere un efecto positivo de la miectomía en la modulación del efecto adverso del RTG en los eventos y nos permite hacernos reflexionar si se debiera ampliar la indicación de cirugía para modificar el curso de la enfermedad y no solo considerarla como tratamiento sintomático como se plantea en las guías de prácticas clínicas.

Un metaanálisis de 5 estudios, llevado a cabo por Weng *et al.*⁵¹ incluyó una gran muestra de pacientes, con un total de 2993 y un seguimiento promedio de 3.7 años, en el cual se identificó de manera robusta que tanto la presencia como extensión del realce tardío es un predictor independiente de riesgo para MSC. El incremento de riesgo de MSC según la presencia de RTG es del 3.41 Odds Ratio (OR) (IC95% 1.97 - 5.94; $p < 0.001$). El riesgo asociado a la extensión del realce ajustado por las características basales es de Hazard ratio (HR) 1.36 veces el riesgo basal por cada aumento del 10% de VI

reemplazado por RTG (IC95% 1.10 – 1.69, $p=0.005$). Demuestra que la presencia de RTG identifica un grupo de mayor riesgo por encima de predictores de riesgo clásicos incluidos en las guías como la OTSVI, TV en holter de 24 Hs y el espesor de pared >30mm. Identifica que el grupo de pacientes con MCH de mayor riesgo es aquél con un RTG >15% del total de masa ventricular izquierda.

Posteriormente, Todiere *et al.*⁵² publicaron un estudio multicéntrico con 354 pacientes, con un seguimiento a 3,3 años cuyo objetivo era evaluar el papel pronóstico del RTG en pacientes con un riesgo intermedio-bajo de MSC según las directrices de la ESC. El método utilizado para cuantificar el RTG fue el de ≥ 6 DE. Los criterios de valoración principal eran eventos cardíacos graves (MSC, paro cardíacos reanimados, TV sostenida, y descargas apropiadas de CDI). La presencia de RTG $\geq 10\%$ fue seleccionada como el mejor umbral para predecir eventos cardíacos graves con un área bajo la curva (AUC) 0,74, especificidad 82%, y sensibilidad 73%. Cuando se analizaron las curvas de supervivencias de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con extensión del RTG $\geq 10\%$ tenían peor pronóstico que aquellos con menor extensión ($p<0,0001$). El riesgo estimado a 5 años de un episodio cardíaco grave fue del 2,5 % (IC95%: 0,8 a 4,2) en pacientes con una extensión del RTG <10 % y del 23,4 % (IC95 %: 10,2 a 36,5) para aquellos con una extensión del RTG ≥ 10 %. En el análisis univariado, sujetos con mayor volumen telediastólico del VI, extensión del RTG $\geq 10\%$, mayores dimensiones de la AI, e HVI extrema, están significativamente relacionados con mayor incidencia de muerte cardíaca. Cuando se realizó el análisis de regresión logística, el RTG $\geq 10\%$ fue el único predictor independiente de eventos arrítmicos malignos y mortalidad (HR 8,8; IC95% 2,03-37,8; $p<0,0001$). Los eventos cardíacos graves pasaron del 3% al 14% en pacientes con una puntuación de riesgo intermedio y del 2% al 26% en aquellos con puntuación de riesgo bajo al utilizar como predictor el RTG $\geq 10\%$. De esta manera, el estudio permitió reclasificar a los pacientes de riesgo intermedio-bajo según la ESC a riesgo alto.

En el año 2021, Greulich *et al.*⁵³ publicaron el primer estudio con un seguimiento a largo plazo de 10 años cuyo objetivo era evaluar el papel del RTG en la estratificación de riesgo de MSC en comparación con la puntuación de riesgo de la ESC y los factores de riesgo mayores de la AHA/ACC. El método utilizado para cuantificar el RTG fue ≥ 2 DE. Se estimó el riesgo de MSC a 5 años en base a las directrices de la ESC 2014 y todos fueron de bajo riesgo. Utilizaron como punto de corte RTG >5%, y este umbral fue predictor de riesgo de MSC a largo plazo. Se vio que el riesgo aumentaba 12 veces con un valor predictivo negativo (VPN) de 0,98. En el análisis multivariado se vio que, ni el score de riesgo ESC ni ninguno de los factores de riesgo considerados mayores se

asociaron a riesgo de MSC a largo plazo, pero si lo hizo la Fey, el índice de masa del VI indexado y el RTG >5%. Cuando se analizó la supervivencia libre de eventos se vio que los pacientes con RTG >5% sufrían una reducción en la supervivencia libre de eventos de MSC. A los 5 años, los eventos de MSC eran de 2,3%, a los 10 años del 4,8%, y a los 15 años del 15,7% según el riesgo ESC. Observándose un claro aumento del porcentaje de MSC a largo plazo. Además, si agregamos el RTG >5% para estratificar el riesgo, la tasa de eventos de MSC aumenta. A 5 años, la tasa de eventos de MSC aumenta a 5,5%, a 10 años a 13% y a 15 años a 33,3%. Es decir, a los 15 años 1 de cada 3 fallecerá de MSC de los aquellos pacientes que tengan RTG >5%. A su vez, al bajar el punto de corte del RTG a 5%, también se observó una reducción del número necesario a tratar (NNT). El NNT sin tener en cuenta el RTG >5%, es de 54 a los 5 años, 46 a los 10 años y de 24 a los 15 años. Y el NNT teniendo en cuenta el RTG >5%, disminuye a 18 a los 5 años a 7,7 a los 10 años y 3 a los 15 años. El estudio concluye que la utilización del RTG >5% en la estratificación de riesgo de MSC predice eventos de MSC y disminuye el NNT, tanto a mediano como a largo plazo.

Continuando con la teoría de que el RTG representa el sustrato arritmogénico fibrótico, Wang *et al.*¹¹ demostraron que en pacientes de bajo riesgo según *Risk-SCD*, un punto de corte de RTG $\geq 5\%$ se asoció a un riesgo 7 veces mayor de MSC en comparación con pacientes sin RTG o RTG <5%, lo que sugiere que el riesgo de arritmia maligna aumenta significativamente una vez que la cantidad de fibrosis supera el 5%, estos hallazgos coinciden con lo demostrados anteriormente por Greulich *et al.*⁵³ que también defendieron el punto de corte de RTG >5%, para que estos pacientes tengan un monitoreo más estrecho y ser considerados para implante de CDI como prevención primaria de MSC. A su vez, Wang *et al.*¹¹ demostraron que el modelo de la ESC 2022 funciona mejor que el de la ESC 2014, la sensibilidad aumentó del 43,5% al 76,1%, además aumentaron los valores predictivos negativos (VPN) y positivos (VPP). El aumento de los valores predictivos indicó que más pacientes de alto riesgo recibirían correctamente una terapia apropiada con CDI sin dejar a demasiados pacientes de bajo riesgo expuestos a implantes innecesarios.

Una cuestión por considerar es la técnica con la que se cuantifica el RTG, ya que sigue existiendo controversia con la técnica de 2 DE, único método validado frente a la necropsia, aunque todos los métodos tengan una precisión comparable en la predicción de MSC en pacientes con MCH. Harrigan *et al.*⁵⁴ evaluaron cuál era la técnica más reproducible para cuantificar el RTG. Determinaron primero mediante estimación visual la presencia y cantidad de RTG y luego con umbrales de escalas de grises de 2 DE, 4 DE y 6 DE por encima de la intensidad de señal media para el miocardio remoto normal.

Se observó que todos los umbrales de escala de grises se correlacionaron significativamente con la evaluación visual pero el umbral de 6 DE tuvo la correlación más fuerte ($P < 0,0001$) en comparación con los umbrales de 2 DE y 4 DE por encima de la media. A su vez, en comparación con la evaluación visual, el umbral de 6 DE tuvo menos variabilidad intra e interobservador. De esta manera, se determinó que el umbral semiautomático de 6 DE tiene la aproximación más cercana a la extensión de RTG identificada con evaluación visual y es reproducible, por lo que el autor sugiere utilizar dicho método de para cuantificar el RTG en pacientes con MCH.

Kiaos *et al.*⁵⁵ publicaron un metaanálisis, entre los estudios incluidos, dos cuantificaron el RTG por método manual, siete estudios por la técnica de 6 DE, un estudio utilizó la técnica de 4 DE y un estudio utilizó la técnica de 2 DE. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la predicción de la MSC entre estos 4 modelos ($p = 0,443$).

MAPA DE DISPERSIÓN DEL REALCE TARDÍO DE GADOLINIO

Una nueva herramienta de análisis de la RMC es el *score* de dispersión global del realce (GDS). El GDS es un marcador cuantitativo de la textura del RTG que permite determinar su dispersión e irregularidad en la extensión de la fibrosis miocárdica, es decir analiza la señal que tiene la fibrosis en el RTG y determina cuan dispersa esta esa señal y en función de la dispersión de dicha señal se establece un coeficiente de dispersión que logra recategorizar el riesgo, incluso en pacientes con realce escaso o extenso, ya que la cicatriz miocárdica, detectada como RTG, tiene una presentación, intensidad de la señal y distribución diferente en la MCH que es independiente de su extensión global⁵⁶.

Por otra parte, la extensión del RTG por sí solo no tiene en cuenta la heterogeneidad de la escara, que puede ser expresión de las áreas de baja conducción características del sustrato arrítmico. En este sentido, se ha explorado el valor pronóstico de la heterogeneidad de la escara miocárdica por Aquaro *et al.*⁵⁶ en un trabajo prospectivo de 183 pacientes con MCH y riesgo intermedio-bajo de MSC (*score* de riesgo MSC de la ESC a los 5 años $< 6\%$). Dichos pacientes fueron estudiados en el momento del diagnóstico con RMC, estudiando tanto la extensión del realce tardío como la heterogeneidad de la escara mediante una nueva herramienta de análisis que es el *score* de dispersión global del realce (GDS). Tras 6 años de seguimiento ocurrieron un total de 22 eventos (6 MSC, 8 paradas cardíacas recuperadas, 7 descargas apropiadas del CDI y un episodio de TVS). El mejor corte de GDS para predecir eventos fue $GDS > 0,86$. El 96% de pacientes que sufrieron un evento presentaban $GDS > 0,86$ (21

de 22 pacientes). Los pacientes con eventos cardíacos graves utilizaban con menos frecuencia betabloqueantes en el momento del reclutamiento, tenían una fracción de eyección del VI más baja ($P<0,005$), un mayor índice de masa del VI ($P<0,05$) y una extensión del RTG más altos ($P<0,005$) que aquellos sin eventos cardíacos graves. (todas las comparaciones fueron univariadas). El análisis de curva ROC del GDS y su comparación con otros parámetros de imagen muestra una excelente relación de la especificidad y sensibilidad con una gran área bajo la curva, superior a la extensión del realce (AUC 0,89, IC95% 0,86-0,94). Cuando se analizaron las curvas de Kaplan-Meier, se observó que los pacientes con $GDS>0,86$ tenían peor pronóstico que aquellos con GDS más bajo ($P<0,0001$) y, entre los pacientes con una extensión de RTG $\leq 15\%$, aquellos con $GDS>0,86$ tuvieron peor pronóstico que aquellos con $GDS\leq 0,86$. De la misma manera, en el grupo de pacientes con extensión del RTG $>15\%$, la presencia de $GDS>0,86$ se asoció con peor pronóstico. Los pacientes con RTG $\leq 15\%$ tenían un riesgo estimado a 5 años de eventos cardíacos graves de 0% con $GDS\leq 0,86$ y con $GDS >0,86$ era de 32%. De manera similar, pacientes con RTG $>15\%$, aquellos con $GDS \leq 0,86$ tenían un riesgo estimado de MSC a 5 años del 8% que aumentó a 34% en aquellos con $GDS>0,86$. En el análisis de regresión multivariable, se probó al $GDS>0,86$ en diferentes modelos frente a la edad, el tratamiento con betabloqueantes, el índice de masa del VI y la extensión del RTG $>15\%$. En cada modelo, $GDS>0,86$ resultó ser un predictor independiente de eventos cardíacos duros, de manera estadísticamente significativa. (ver Figura N°6)

RADIÓMICA DEL REALCE TARDÍO DE GADOLINIO

La radiómica es una técnica avanzada de análisis de imágenes que se centra en la extracción y cuantificación de una gran cantidad de características cuantitativas y cualitativas de las imágenes. En primer lugar, se adquieren las imágenes de la RMC, luego se extraen características radiómicas que describen la forma, intensidad y textura de estas imágenes. Una vez identificado este conjunto de características, se construye un modelo estadístico que las utiliza como variables predictivas. Estos modelos se generan mediante algoritmos de aprendizaje automático. Posteriormente, los modelos se someten a una validación interna y externa, y en última instancia, pueden integrarse en la práctica clínica para mejorar la precisión del diagnóstico y/o la predicción de resultados⁵⁷.

Ahmed *et al.*⁵⁸ analizaron el valor pronóstico de la radiómica del RTG del miocardio más allá de los modelos de la ESC y de la AHA/ACC para la predicción de riesgo de MSC. Calcularon las características radiómicas del miocardio ventricular izquierdo a partir de imágenes de RTG. Se calcularon 3 radiómicas principales (*PrinRads*). Se produjeron

eventos de MSC en 30 pacientes (2,4%) durante un seguimiento de 49 ± 28 meses. La predicción de riesgos utilizando *PrinRads* dio como resultado estadísticas c más altas que los modelos ESC (0,69 frente a 0,57; $P = 0,02$) y ACC/AHA (0,69 frente a 0,67; $P = 0,75$). Las predicciones de riesgo mejoraron al combinar los 3 *PrinRads* con puntuaciones de riesgo ESC (0,73 frente a 0,57; $P < 0,01$) o ACC/AHA (0,76 frente a 0,67; $P < 0,01$). El índice de reclasificación neta mejoró al combinar los modelos *PrinRads* con ESC (0,25 IC95 %: 0,08-0,43; $P = 0,005$) o ACC/AHA (0,05 IC95 %: -0,07 a 0,16; $P = 0,42$). Un *PrinRad* fue un predictor significativo de riesgo de MSC (HR: 0,57 IC95 %: 0,39-0,84; $P = 0,01$).

T1 MAPPING Y FRACCIÓN DE VOLUMEN EXTRACELULAR

Xu Jing *et al.*⁵⁹ evaluaron la fibrosis miocárdica en pacientes con MCH no obstructiva y sin RTG mediante T1 *mapping* nativo y la fracción de volumen extracelular (VEC). La cohorte incluyó 258 pacientes con MCH y 122 participantes sanos. Se observó que el T1 *mapping* nativo fue más elevado y la fracción VEC fue mayor en los pacientes con MCH en relación con los participantes sanos (T1 nativo medio, $950 \text{ ms} \pm 48$ vs $913 \text{ ms} \pm 46$; VEC medio, $24,5\% \pm 2,8$ vs $23,0\% \pm 2,7$; ambos $P < .001$) (ver Figura N°5). También los valores máximos de T1 y fracción VEC mostraron asociaciones positivas con el índice de masa del VI para toda la cohorte de pacientes con MCH ($p < 0,001$). En el análisis univariado, el T1 *mapping* nativo y la fracción VEC se asociaron a MSC en pacientes que no muestran RTG en la RMC. Dass *et al.*⁶⁰ ya había demostrado previamente que los valores de T1 *mapping* nativo fueron mayores en los segmentos con RTG que en aquellos sin RTG ($p < 0,01$), incluso en segmentos sin RTG los valores de T1 fueron significativamente más altos de lo normal ($P < 0,01$).

En un estudio prospectivo, Qin *et al.*⁶¹ evaluaron 203 pacientes con MCH frente a un grupo control de individuos sanos. El objetivo era evaluar la capacidad del T1 *mapping* nativo para predecir eventos cardiovasculares mayores (MACE). Los pacientes se agruparon en 3 subgrupos de acuerdo con el riesgo de MSC según la calculadora ESC 2014 y las directrices AHA/ACC 2020. El subgrupo 1 tuvo bajo riesgo según ambas sociedades. El subgrupo 2 tuvo resultados contradictorios según las dos sociedades. El subgrupo 3 tuvo alto riesgo por ambas sociedades. Durante el seguimiento, un total de 25 pacientes tuvieron MACE, incluidas 5 muertes cardíacas (3 MSC), 10 colocación de CDI, 2 trasplantes cardíacos, 2 infartos de miocardio y 6 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Las curvas de Kaplan-Meier demostraron que una menor supervivencia libre de MACE se asoció significativamente a un T1 *mapping* nativo global más elevado, un mayor VEC global y un alto riesgo de MSC evaluado por la calculadora ESC 2014 ($p=0,001$). La supervivencia libre de MACE fue significativamente diferente

en cada subgrupo. En el subgrupo 1 (bajo riesgo de MSC) el análisis multivariado demostró que el T1 *mapping* nativo global se asoció de forma independiente con MACE (HR: 1,532; IC95%: 1,221–1,922; $P < 0,001$). En el subgrupo 2, el análisis multivariado reveló que solo la disfunción sistólica terminal se asoció de forma independiente con MACE (HR: 7,942, IC 95%: 1,322–47,707, $P = 0,023$). En el subgrupo 3 (alto riesgo de MSC) cuando se realizó el análisis multivariado, solo la TVNS se asoció de forma independiente con MACE (HR: 9,779, IC del 95 %: 1,953–48,964, $P = 0,006$).

DISCUSIÓN

La estratificación de riesgo de MSC en la MCH es compleja, debido a que es producida por diferentes etiologías, distintas formas de expresión y un sustrato arritmico multifactorial y a veces impredecible con una baja prevalencia en la práctica clínica. Siendo una enfermedad tan heterogénea, no es posible una estratificación inequívoca del riesgo y los enfoques actuales difieren en términos de sensibilidad y especificidad. Por este motivo, podemos considerar a la RMC junto con sus diferentes técnicas, como una herramienta adicional para valorar el riesgo de MSC.

Teniendo en cuenta a la resonancia magnética cardíaca y sus diversas técnicas como pilares fundamentales en la valoración del riesgo de MSC, se destacan el realce tardío con gadolinio, las secuencias de T1 *mapping* y la fracción de volumen extracelular, que proporcionan una caracterización más detallada de la composición y la arquitectura del miocardio. Asimismo, el mapeo de la dispersión del RTG y la radiómica están emergiendo como estrategias prometedoras.

En cuanto al RTG, este método de imagen permite un análisis cualitativo dirigido a focalizar escaras macroscópicas de fibrosis, pero aún sigue existiendo controversias con que método debe ser cuantificada. Si bien todos los umbrales de grises se correlacionaron significativamente con la evaluación visual, el método de 6 DE fue el que tuvo una correlación más fuerte. Podemos considerar que sería apropiado estandarizar un método para evitar situaciones en las cuales el realce tardío con gadolinio esté subestimando o, por el contrario, sobreestimando según el método que se este utilizando.

Chan *et al.*⁴⁹ fue el primero en establecer un punto de corte y demostrar su beneficio, ya que observó que el porcentaje de fibrosis entre el 1% y el 5% no se asoció a un aumento en el riesgo de MSC. Pero si el porcentaje de fibrosis era mayor, el riesgo de MSC aumenta un 40% cada 10% de aumento de la fibrosis miocárdica. En aquellos pacientes considerados de bajo riesgo por los criterios convencionales de MSC, la presencia de 15% de fibrosis fue el punto de corte en la cual se comienza a evidenciar como factor de mal pronóstico, ya que implicaba el doble de riesgo de MSC comparado con los pacientes sin RTG. Es para destacar el estudio de Greulich *et al.*⁵³ donde se evidenció que la utilización del RTG >5% en la valoración de riesgo de MSC predice eventos y disminuye el NNT, tanto a mediano como a largo plazo. Por lo que, podríamos considerar que disminuyendo el punto de corte de RTG >5% podríamos obtener una mayor utilidad pronostica para detectar a los pacientes en riesgo de MSC.

A lo largo de los últimos años ocurrieron importantes avances con respecto a las técnicas de imágenes cardíacas, uno de estos avances es la secuencia T1 *mapping*. Qin *et al.*⁶¹ demostró que en pacientes de bajo riesgo de MSC los valores elevados de T1 *mapping* se asociaron de forma independiente a la aparición de eventos cardiovasculares mayores. Por otro lado, Xu *et al.*⁵⁹ observaron que los valores de T1 *mapping* nativo y la fracción de VEC fueron mayores en ausencia de RTG y tanto el T1 *mapping* nativo como la fracción de VEC se asociaron a eventos de MSC. Con estos hallazgos, podemos considerar que estas secuencias imagenológicas son más sensibles para sugerir la presencia de fibrosis difusa, la cual no es evidenciada por el RTG, entendiendo que, de esta manera estaríamos subestimando el riesgo de MSC de nuestros pacientes. Por lo que, podemos considerar a estas secuencias como una técnica novedosa y prometedora para la valoración del riesgo de MSC, cuya principal limitación actualmente es que se necesitan estandarizar los protocolos de adquisición de dichas secuencias, ya que los valores obtenidos varían según el protocolo utilizado. Por el momento, parece que, estas técnicas podrían desempeñarse como complemento a las secuencias tradicionales de RMC potenciando sus beneficios.

A su vez, otra técnica que emerge como una innovación es el *score* de dispersión global del realce tardío (GDS). Aquaro *et al.*⁵⁶ demostraron que la presencia de un GDS >0,86 se asoció de manera estadísticamente significativa a un mayor riesgo de eventos duros (MSC, parada cardíaca recuperada, descargas apropiadas de CDI y TVS) en pacientes de riesgo intermedio-bajo de MSC. Además, un valor de GDS >0,86 tiene valor pronóstico adicional tanto para pacientes con RTG >15% o <15%, y en aquellos que tienen una RTG <15%, el riesgo a 5 años aumento de un 0% a 32%. Es un hallazgo de gran relevancia clínica, ya que en pacientes de riesgo intermedio-bajo un GDS elevado >0,86 mostro ser predictor independiente de eventos duros entre ellos MSC. Es para destacar que en dicha población fue donde ocurrieron gran parte de los eventos, como se evidenció en el estudio de Maron *et al.*⁶² donde el 91% de los casos de MSC sucedía en pacientes de riesgo intermedio-bajo. Por otro lado, los estudios de Mentias *et al.*⁵⁰ y de Todiere *et al.*⁵², observaron que un número significativo de pacientes con RTG <15% seguía teniendo eventos de MSC. Por lo tanto, contar con una herramienta como lo es el GDS para identificar a pacientes en riesgo de MSC cuando el RTG es menor al 15%, aporta utilidad pronóstica. Ya que, en esta población, los eventos de MSC pasaron de 0% a 32% con un GDS >0,86.

Un área emergente de investigación con potencial prometedor es el análisis radiómico de imágenes obtenidas mediante RMC que tiene como ventajas la capacidad de extraer características no visibles a simple vista, convirtiéndose en una herramienta que permite

una estratificación más precisa del riesgo de MSC. Otra de sus ventajas es que utiliza datos ya existentes, lo que permite una evaluación retrospectiva y prospectiva de grandes cohortes de pacientes con MCH. A su vez debemos considerar como principales limitaciones: la falta de estandarización de los métodos de análisis radiómico y la reproducibilidad de los resultados, la ausencia de validación externa de los modelos estadísticos propuestos y su complejidad computacional.

CONCLUSIÓN

La llegada de medidas efectivas como lo fueron los CDI y los grandes esfuerzos en desarrollar algoritmos de estratificación de riesgo, han logrado disminuir la tasa de MSC en los pacientes con MCH. Sin embargo, sigue existiendo un grupo de pacientes no identificados como de alto riesgo de sufrir un evento con las estrategias actuales. Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar en la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos del riesgo arrítmico, entre los cuales, podemos considerar, las imágenes cardíacas, principalmente la RMC, lograra caracterizar con mayor precisión la fibrosis miocárdica, considerada como un sustrato de arritmias ventriculares.

Podría considerarse en la evaluación inicial del paciente con diagnóstico de MCH, incluir estas nuevas técnicas como así también disminuir el punto de corte de RTG, con el objetivo de realizar una valoración pronostica temprana del riesgo de MSC.

Se necesitan futuras investigaciones prospectivas, aleatorizadas, y multicéntricas para investigar el valor pronóstico de las diferentes técnicas imagenológicas en la MCH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. *Circulation*. 1995;92(4):785–789.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997–4126.
3. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):1012–1023.
4. Anon. Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica-Año 2016 Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):e159–e240.
6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Arbelo E, Barriales-Villa R, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503–3626.
7. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Arbelo E, Barriales-Villa R, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503–3626.
8. 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. In: *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 42. Elsevier Inc.; 2003:1687–1713.
9. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. ACCF/AHA Guideline 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines e783. *Circulation*. 2011;124:783–831.
10. Zamorano JL, 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). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–2779.
11. Jiaxin Wang, Shujuan Yang 1, Xuan Ma 1, Kankan Zhao, Kai Yang, Shiqin Yu, et al. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines. *European Heart Journal*. 2023;44:4782–4792.
12. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivetto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *American Journal of Cardiology*. 2016;117(10):1651–1654.
13. Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the Diagnosis of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Narrative Review of Current Literature. *Cardiology Research and Practice*. 2018;2018.

14. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19).
15. Sherrid M V, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. *The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy A Test in Context*.; 2016.
16. Navarro López Francisco. *Miocardopatía hipertrófica*. Acción Médica; 2009.
17. Coleman JA, Ashkir Z, Raman B, Bueno-Orovio A. Mechanisms and prognostic impact of myocardial ischaemia in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2023;39(10):1979–1996.
18. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):e159–e240.
19. Olivotto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F, et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy Prognostic Value of Systemic Blood Pressure Response During Exercise in a Community-Based Patient Population With Hypertrophic Cardiomyopathy*.; 1999.
20. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372–389.
21. Dohy Z, Vereckei A, Horvath V, Czimbalmos C, Szabo L, Toth A, et al. How are ECG parameters related to cardiac magnetic resonance images? Electrocardiographic predictors of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020;25(5).
22. Ayaka Kobashi; Michihiro Suwa; Takahide Ito; Yoshiaki Otake; Yuzo Hirota; Keishiro Kawamura. Solitary Papillary Muscle Hypertrophy as a Possible Form of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998;62:811–816.
23. Irena Peovska Mitevksa. Focus on echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy - fourth in series. *European Society Cardiology*. 2015;13:1–10.
24. Kansal MM, Lester SJ, Surapaneni P, Sengupta PP, Appleton CP, Ommen SR, et al. Usefulness of two-dimensional and speckle tracking echocardiography in “gray zone” left ventricular hypertrophy to differentiate professional football player’s heart from hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2011;108(9):1322–1326.
25. 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*.; 2001.
26. Sergio Baratta; Demian Chejtman; Horacio Fernandez; Fabian A. Ferroni; Jorge Bilbao; Carol Kotliar; Norberto Marani; Domingo Turri; Alejandro Hita. Valor clínico de la utilización del strain rate sistólico en el estudio de distintas formas de hipertrofia ventricular izquierda. *Revista Argentina de Cardiología*. 2007:368–373.
27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314.
28. Goldie FC, Lee MMY, Coats CJ, Nordin S. Advances in Multi-Modality Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(3).

29. Wabich E, Dorniak K, Zienciuk-Krajka A, Nowak R, Raczak G, Daniłowicz-Szymanowicz L. Segmental longitudinal strain as the most accurate predictor of the patchy pattern late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2021;77(5):475–481.
30. Abraham MR, Abraham TP. Role of Imaging in the Diagnosis, Evaluation, and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2023:1–19.
31. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: Clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *British Journal of Sports Medicine*. 2009;43(9):649–656.
32. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2022;24(8):1307–1367.
33. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98(8):625–630.
34. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(25):2505–2517.
35. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10253):759–769.
36. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(2):95–108.
37. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivetto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(1):34–45.
38. DeVries Hans J., Irs Alar, Hillege L. Hans. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *European Heart Journal*. 2023;44:3492–3494.
39. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(21):2649–2660.
40. Hutt E, Desai MY. Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2024;212:S33–S41.
41. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3601–3609.
42. Maron MS, Rowin E, Spirito P, Maron BJ. Differing strategies for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2023;109(8):589–594.

43. 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). *European Heart Journal*. 2014;35(30):2010–2020.
44. Prinz C, Hering D, Bitter T, Horstkotte D, Faber L. Left atrial size and left ventricular hypertrophy correlate with myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiologica*. 2011;66(2):153–157.
45. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: Identification of High Risk Patients*.; 2000.
46. Maki Sanae, Ikeda Hisao, Muro Aiko, Yoshida Noriko, Shibata Akira, Koga Yoshinori. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(6):774–778.
47. Sadoul Nicolas, Prasad Krishna, Elliot M. Perry, Bannerjee Soma, Frenneaux P. Michael, McKenna J. William. Prospective Prognostic Assessment of Blood Pressure Response During Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(9):2987–2991.
48. Perry M. Elliott*; Juan R. Gimeno; María T. Tome; Jaymin Shah; Deirdre Ward; Rajesh Thaman; Jens Mogensen; and William J. McKenna. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2006;27:1933–1.
49. Raymond H. Chan, Barry J. Maron, Iacopo Olivetto, Michael J. Pencina, Gabriele Egidio Assenza, Tammy Haas R, et al. Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014:484–495.
50. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(8):857–870.
51. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. *Prognostic Value of LGE-CMR in HCM A Meta-Analysis*.; 2016.
52. Todiere G, Nugara C, Gentile G, Negri F, Bianco F, Falletta C, et al. Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Low-to-Intermediate Sudden Cardiac Death Risk Score. *American Journal of Cardiology*. 2019;124(8):1286–1292.
53. Greulich S, Seitz A, Herter D, Günther F, Probst S, Bekeredjian R, et al. Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance outcome study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2021;22(7):732–741.
54. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2011;258(1):128–133.
55. Apostolos Kiaos, Georgios N. Daskalopoulos, Vasileios Kamperidis, Antonios Ziakas, Georgios Efthimiadis. Quantitative Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance and Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis. *American Journal of Cardiology*. 2023.
56. Aquaro GD, Grigoratos C, Bracco A, Proclemer A, Todiere G, Martini N, et al. Late Gadolinium Enhancement-Dispersion Mapping: A New Magnetic Resonance Imaging Technique to Assess Prognosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Low-Intermediate 5-Year Risk of Sudden Death. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(6):E010489.

57. Estabragh-Raisi Zahra, Izquierdo Cristian, Campello M. Victor, Isla-Martin Carlos, Jaggi Akshay, Harvey C. Nicholas, et al. Cardiac magnetic resonance radiomics: basic principles and clinical perspectives. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21:349–356.
58. Ahmed F, Rowin EJ, Jaafar N, Chan HR, Rodriguez J. Radiomics of Late Gadolinium Enhancement Reveals Prognostic Value of Myocardial Scar Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;17:16–27.
59. Xu J, Zhuang B, Sirajuddin A, Li S, Huang J, Yin G, et al. MRI T1 mapping in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation in patients without late gadolinium enhancement and hemodynamic obstruction. *Radiology*. 2020;294(2):275–286.
60. Dass Sairia, Suttie J. José, Piechnik K. Stefan, Ferreira M. Vanessa, Holloway J. Cameron, Banerjee Rajarshi, et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2012;5(6):726–733.
61. Qin L, Min J, Chen C, Zhu L, Gu S, Zhou M, et al. Incremental Values of T1 Mapping in the Prediction of Sudden Cardiac Death Risk in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Comparison With Two Guidelines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8.
62. 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. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(5):757–764.

TABLAS Y FIGURAS

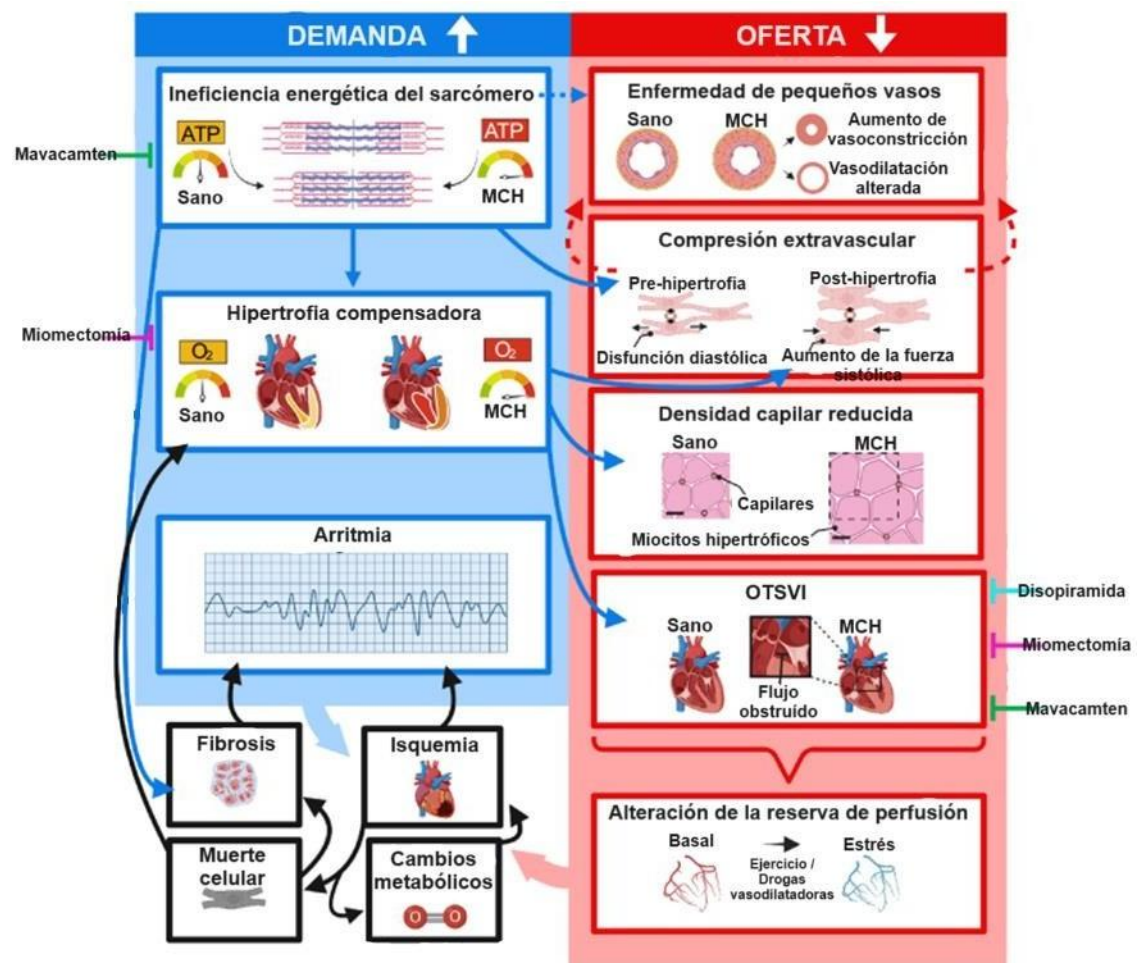


Figura N°1. Mecanismos implicados en la progresión de la isquemia en la MCH.

Fuente: modificado de Coleman JA, Ashkir Z, Raman B, Bueno-Orovio A. Mechanisms and prognostic impact of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Vol. 39, International Journal of Cardiovascular Imaging. Springer Science and Business Media B.V.; 2023. p. 1979–96.

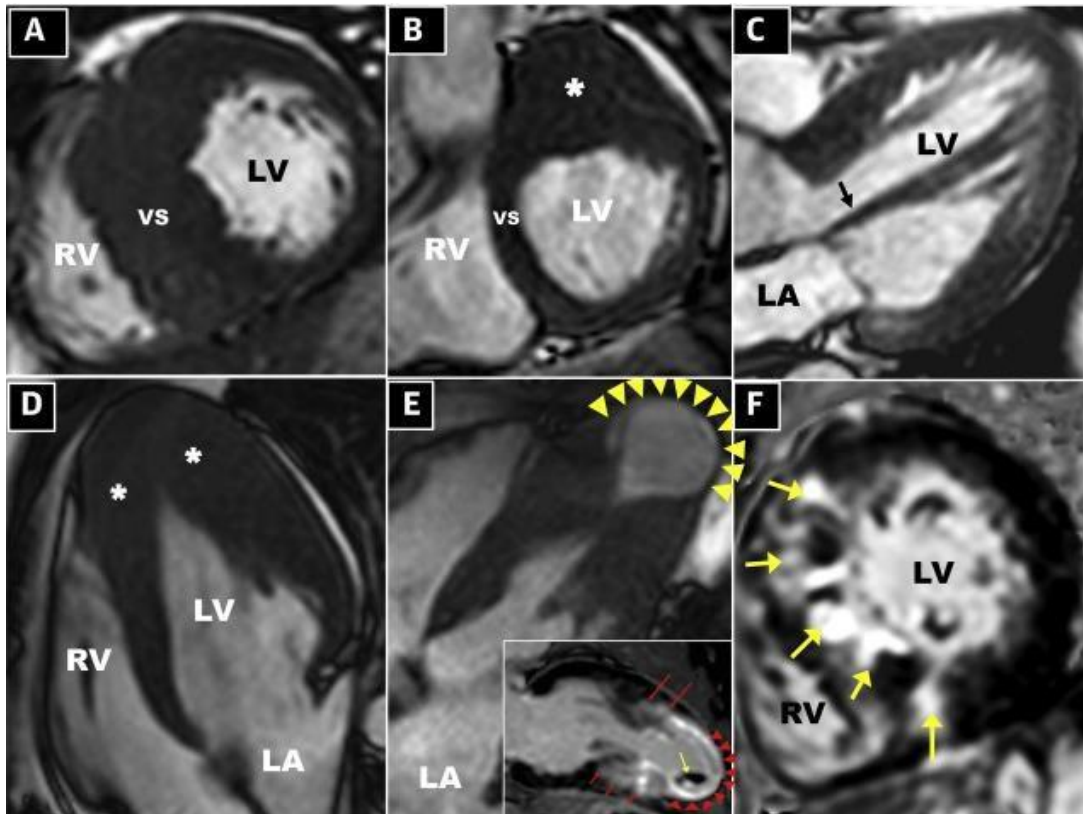


Figura N°2. Resonancia magnética cardíaca en la miocardiopatía hipertrófica.

Espectro morfológico de la MCH, incluidos los fenotipos de alto riesgo. (A) Hipertrofia septal masiva. (B) Hipertrofia confinada a la pared libre anterolateral (asterisco). (C) Inserción anómala del músculo papilar anterolateral (flecha) en la base de la valva mitral anterior. (D) MCH apical con hipertrofia confinada a la cámara distal del VI que muestra un contorno en forma de pala (asteriscos). (E) Aneurisma apical del VI de tamaño mediano y pared delgada (puntas de flecha) asociado con la aposición muscular medioventricular del tabique y la pared libre. (Recuadro) Aneurisma (puntas de flecha rojas) con áreas adyacentes de realce tardío con gadolinio (fibrosis) (flechas rojas pequeñas) y trombo intracavitario (flecha blanca). (F) Realce tardío septal de alta intensidad con gadolinio (flechas).

Fuente: modificado de Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid M V. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372–389.

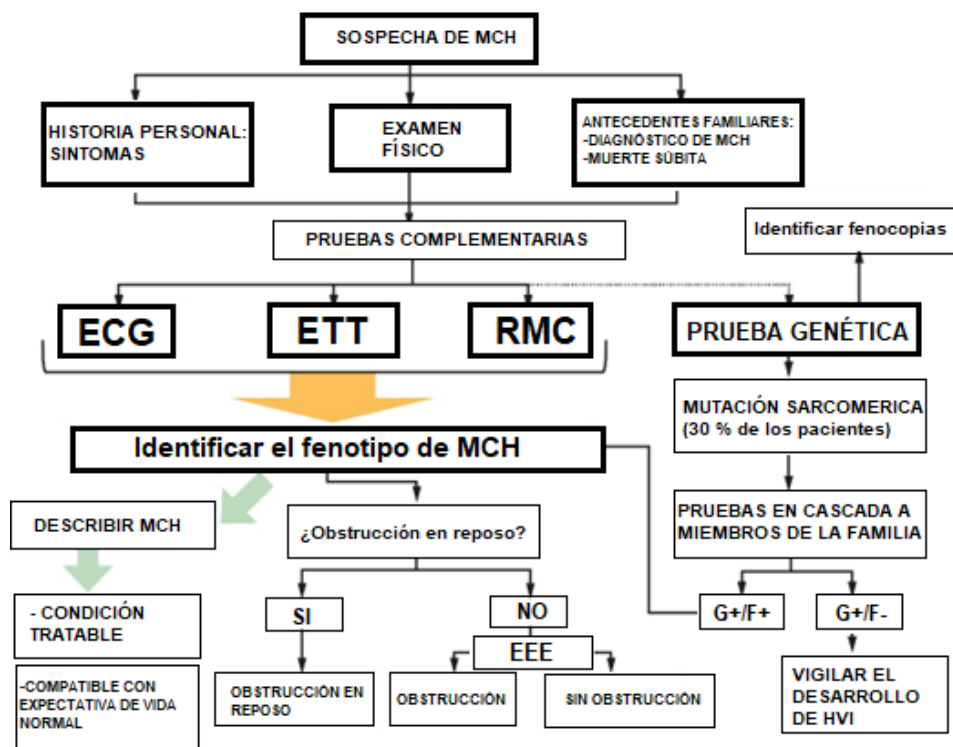


Figura N°3. Recomendación para la evaluación y pruebas clínicas iniciales para pacientes con sospecha de MCH.

Fuente: modificado de Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid M V. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372–389.

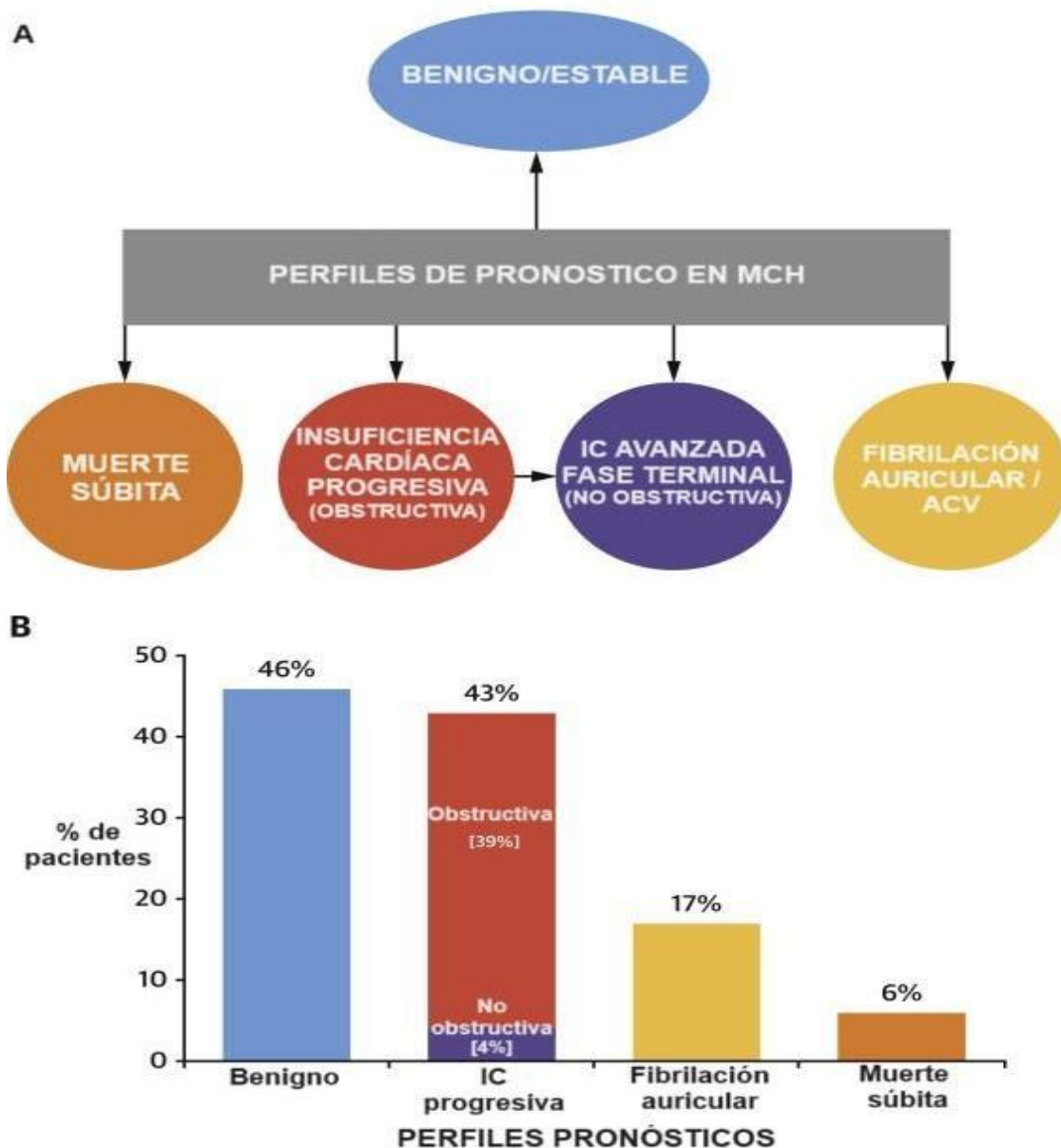


Figura N°4. A) Perfiles clínicos y vías de pronóstico en todo el espectro de la MCH. Los pacientes pueden progresar a lo largo de 1 o más de estas vías de la enfermedad, pero a lo largo de 2 o 3 vías en sólo el 10% de los pacientes. Alternativamente, muchos pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) experimentan un curso benigno y estable sin requerir intervenciones importantes.

B) Frecuencia de vías personalizadas de MCH en una cohorte de 1000 pacientes.

Fuente: modificado de Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid M V. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372–389.

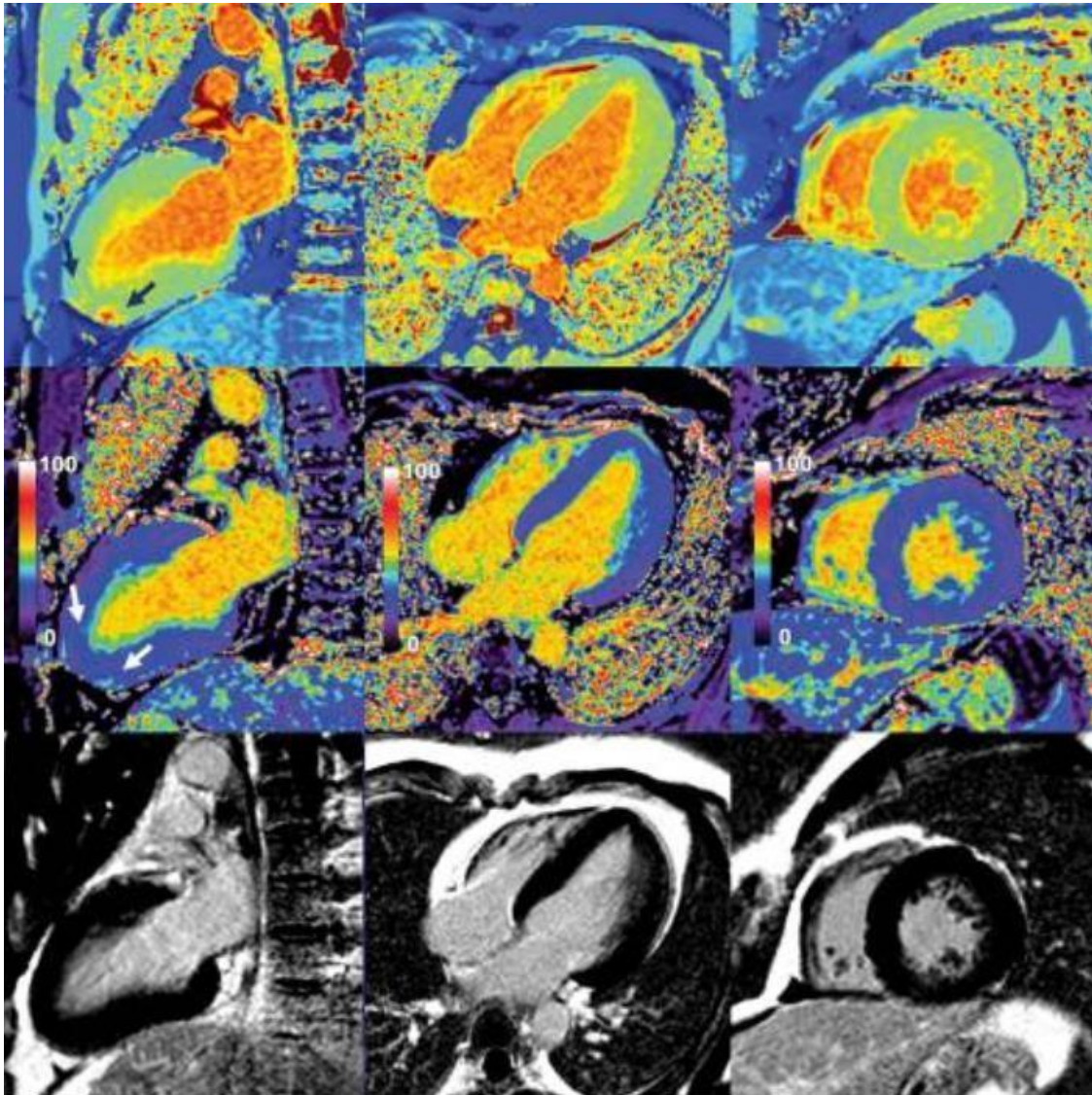


Figura N°5. Imágenes de miocardio en secuencias T1 mapping nativo (fila superior), imágenes de fracción cuantitativa de volumen extracelular (fila central) e imágenes de realce tardío con gadolinio (fila inferior) en un hombre de 33 años con miocardiopatía hipertrófica apical. Las áreas intramiocárdicas irregulares de T1 y VEC elevados se encontraban principalmente en el ápice (flechas blancas). Estos hallazgos sugieren un aumento de la matriz extracelular en áreas hipertrofiadas del miocardio. No se observó ningún RTG evidente en imágenes de RTG convencionales.

Fuente: modificado de Xu J, Zhuang B, Sirajuddin A, Li S, Huang J, Yin G, et al. MRI T1 mapping in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation in patients without late gadolinium enhancement and hemodynamic obstruction. *Radiology*. 2020;294(2):275–286.

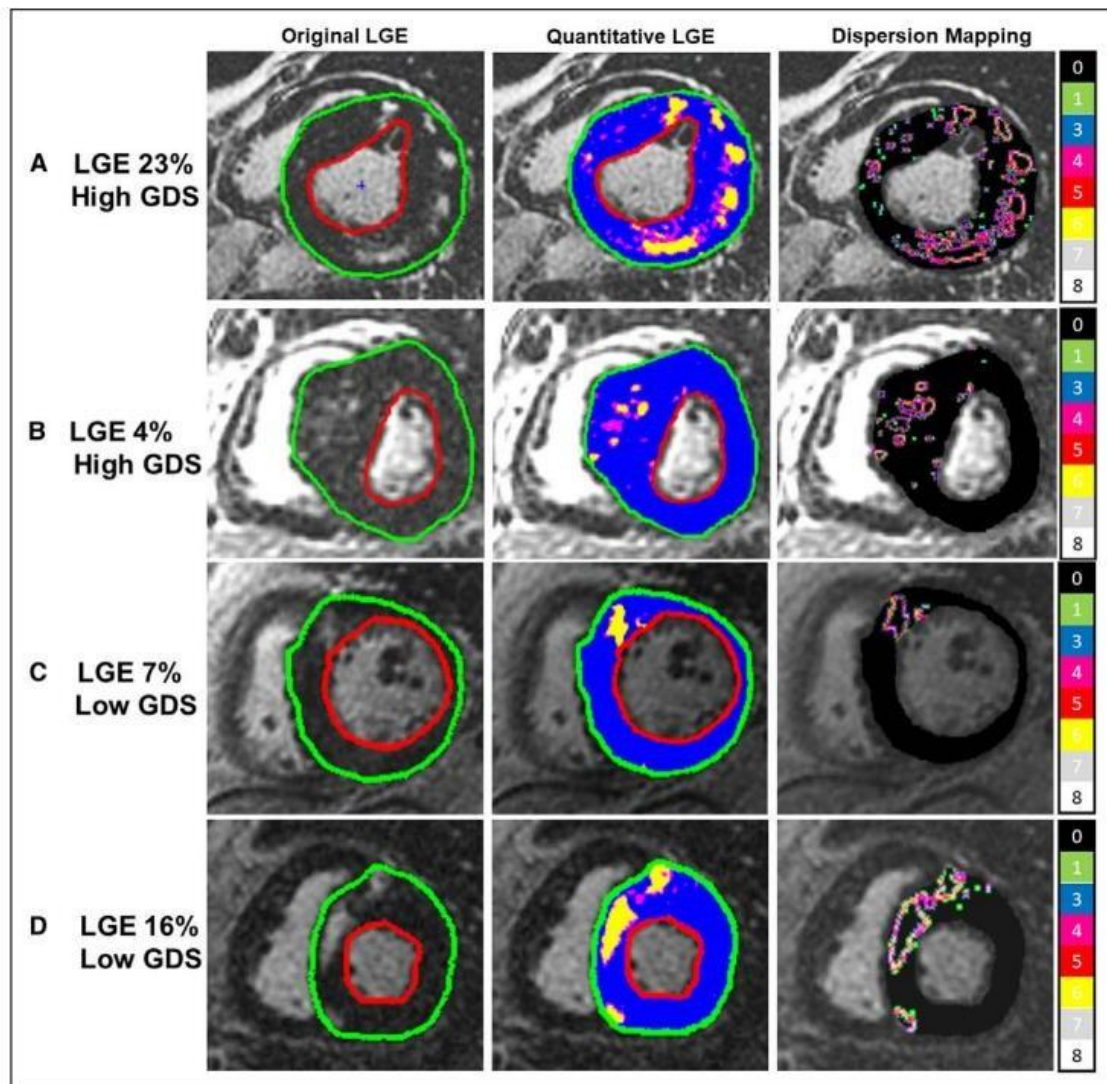


Figura N°6. Ejemplos de mapa de dispersión global en 4 pacientes con MCH.

A la izquierda se muestran las imágenes originales con RTG. En el medio, mapas paramétricos cuantitativos del RTG, que representan el miocardio sin realce en azul, el miocardio con realce leve en rosa y el miocardio con hiperrealce en amarillo. A la derecha se muestra el mapeo de dispersión global, con la respectiva escala cromática de la partitura. En el caso A (RTG alto y puntaje de dispersión global [GDS] bajo) y en C (RTG bajo, GDS bajo) existe una coincidencia entre RTG y GDS. Por el contrario, los casos B (RTG bajo, GDS alto) y D (RTG alto, GDS bajo) tienen un desajuste entre la extensión del RTG y el mapeo de dispersión global.

Fuente: modificado de Aquaro GD, Grigoratos C, Bracco A, Proclemer A, Todiere G, Martini N, et al. Late Gadolinium Enhancement-Dispersion Mapping: A New Magnetic Resonance Imaging Technique to Assess Prognosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Low-Intermediate 5-Year Risk of Sudden Death. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(6): E010489.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de esta monografía. En primer lugar, quiero agradecer al hospital en el cual desempeño mi profesión por brindarme la oportunidad de formarme como médico y por proporcionarme el entorno adecuado para llevar a cabo este trabajo.

Agradezco de manera especial a mi tutor de monografía, por su orientación, paciencia y dedicación. Sus conocimientos y consejos han sido fundamentales para el desarrollo de este proyecto.

También quiero expresar mi gratitud a mis compañeros de residencia, cuyo compañerismo y colaboración han sido una fuente constante de inspiración.

A mi novia, por su comprensión, y apoyo incondicional en cada etapa de este camino académico y personal.

A mi familia, por su amor, y sacrificio constante.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mis pacientes, cuya confianza y colaboración me han permitido crecer profesional y personalmente.

A todos ustedes, muchas gracias.