

Estratificación del riesgo de muerte súbita en un caso de miocardiopatía hipertrófica con fragmentación del complejo QRS

Dres. Oscar Pedemonte, Federico Ferrando-Castagnetto, Alicia Torterolo, Roberto Ricca-Mallada, Lic. NC Pablo Marichal

Palabras clave: INFORMES DE CASO
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO
MUERTE SÚBITA
CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Key words: CASE REPORTS
RISK STRATIFICATION
DEATH SUDDEN
CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una entidad de base genética caracterizada por un aumento del grosor parietal miocárdico sin causa aparente⁽¹⁾. Constituye una cardiopatía congénita muy frecuente y la principal causa de muerte súbita (MS) en atletas menores de 35 años⁽²⁾, con una prevalencia estimada en 0,2%. Se presenta en un espectro anátomo-clínico y pronóstico muy variable, que va desde un grosor parietal del ventrículo izquierdo (VI) casi normal hasta una hipertrofia masiva, y desde casos con pronóstico similar a la población general hasta individuos jóvenes asintomáticos que debutan con un desenlace fatal. Se diagnostica mediante la detección de un aumento en el grosor del VI ≥ 15 mm en uno o más segmentos que no puede explicarse únicamente por condiciones de sobrecarga; aunque en los familiares de primer grado con MCH inequívoca el grosor parietal requerido para confirmar el diagnóstico es aún menor⁽¹⁾. Si bien mucho se ha avanzado en la caracterización precisa de su genética, anatomía y fisiopatología, la detección oportuna y exacta de aquellos pacientes con MCH en mayor

riesgo de evolución desfavorable sigue siendo un desafío clínico.

Describimos el caso de un hombre joven asistido en la policlínica de MCH del Centro Cardiovascular Universitario que exhibía importante fragmentación del QRS en el electrocardiograma (ECG), individualizando precozmente la estratificación de riesgo de MS con los aportes de un score de riesgo de reciente validación.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 21 años, sedentario, fumador intenso, exconsumidor de cocaína. No relata cifras elevadas de presión arterial (PA). Como antecedentes familiares destacaba la noción de padre, tío y hermano portadores de MCH, motivo por el cual concurre a control cardiológico ambulatorio. No presentaba antecedentes de MS en la familia. Mientras deambulaba presentó un episodio de pérdida brusca y transitoria de conocimiento, de escasos minutos, con recuperación *ad integrum*, precedido de dolor precordial. Hasta entonces el paciente manifestaba episodios ocasionales de palpitaciones

Cátedra de Cardiología. Centro Cardiovascular Universitario. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Óscar Pedemonte, J. F. Zubillaga 1123 bis, Apto. 601, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: oscar984_2@hotmail.com

Recibido Dic 9, 2015; aceptado Mar 12, 2016.

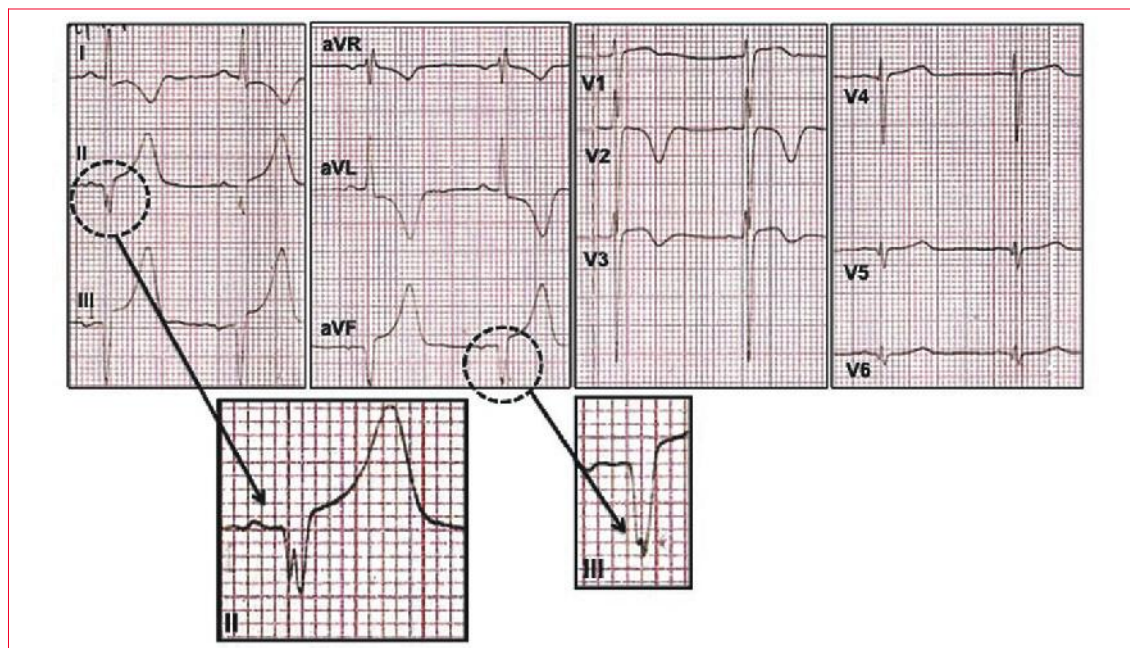


Figura 1. Trazado ECG de superficie. Ritmo sinusal a 60 cpm, PR=140 ms, duración QRS=90 ms, signos de hipertrofia ventricular izquierda (puntuación Romhilt-Estes=8) y fragmentación del QRS en DII-aVF (círculos punteados). Hay morfología de bloqueo fascicular anterior izquierdo con complejos QS en DII-DIII-aVF, supradesnivel-ST en cara inferior e inversión profunda de las ondas T en DI, aVL, V2 y V3, QTc (fórmula de Bazett) = 420 ms.

rápidas, breves, en reposo. Examen clínico en la emergencia: paciente lúcido, eupneico, buen estado nutricional, con hematoma palpebral izquierdo. Al examen cardiovascular central no se palpaba el latido apexiano, ritmo regular de 60 cpm, S1 y S2 de tonalidad normal, soplo en mesocardio de intensidad II/VI (Levine) sin irradiaciones, que no se modificaba con la maniobra de Valsalva. Al examen vascular periférico, PA: 125/80 mmHg, pulsos simétricos normales, ausencia de ingurgitación yugular. Los campos pulmonares estaban libres y el examen neurológico era normal. El ECG basal de 12 derivaciones mostraba ritmo sinusal y marcadas alteraciones en la depolarización y repolarización ventricular (figura 1). La curva de biomarcadores de lesión miocárdica (TnI) fue negativa y el resto de la analítica de laboratorio fue normal.

El ecocardiograma transtorácico (ECO) detectó un ventrículo izquierdo (VI) de dimensiones normales con severa hipertrofia asimétrica a predominio septal y anterior en sus segmentos basal y medio (grosor máximo del septum = 27 mm), fracción de eyección del VI (FEVI) = 57% (método elipsoide), contractilidad sectorial normal, patrón de llenado del VI pseudonormal, diámetro auricular izquierdo = 35 mm, área auricular izquierda = 21,7 cm², cavidades derechas normales. La válvula mitral era morfológicamente normal, con cuerdas tendinosas elongadas y movimiento anterior sistólico de la valva anterior (figura 2) asociado a insuficiencia mitral

leve a moderada, con *jet* excéntrico hacia la pared posterior. No se detectó gradiente subvalvular aórtico con las maniobras de sensibilización.

La resonancia nuclear magnética cardíaca (RMC) mostró un VI de dimensiones normales con marcada hipertrofia a predominio de los segmentos septal anterior y medio (grosor máximo = 27,6 mm, relación septum/pared posterior = 3,4), FEVI = 70%, aurícula izquierda y cavidades derechas de tamaño normal y realce tardío de distribución típica (figura 3).

Durante el monitoreo Holter, el paciente permaneció asintomático, detectándose ritmo sinusal con frecuencia cardíaca promedio de 73 cpm, escasa extrasístolia supraventricular, ausencia de taqui y bradiarritmias. En la prueba ergométrica en cicloergómetro (protocolo de Astrand) alcanzó una erogación metabólica de 12 mets (CF = IA), con respuesta presora y cronotrópica adecuada, asintomático. No se detectaron modificaciones dinámicas en el soplo sistólico durante el esfuerzo ni se registraron arritmias. Durante su permanencia en sala el paciente no reiteró el episodio sincopal ni manifestó otra sintomatología cardiovascular.

Comentarios

Describimos el caso de un hombre joven con familiares portadores de MCH que consulta por síncope precedido de dolor torácico, situación clínica que su-

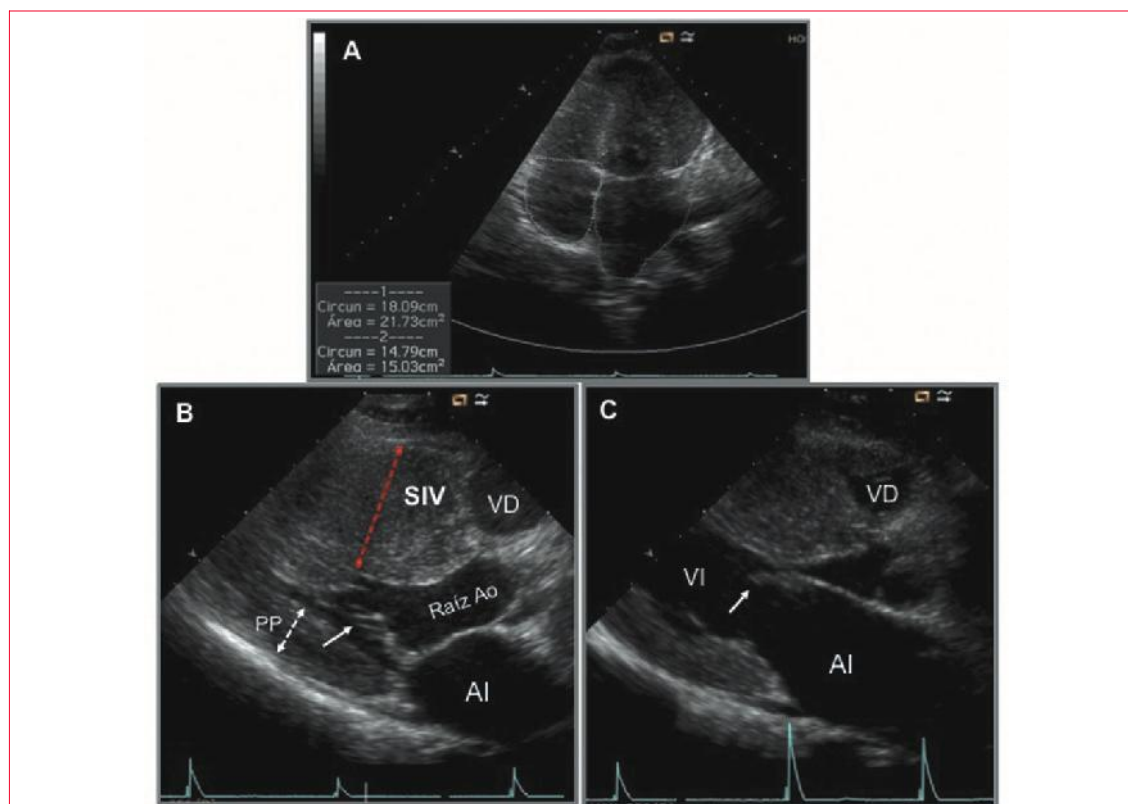


Figura 2. Imágenes de la ECO. En el enfoque apical de cuatro cámaras (panel A) se observa auriculomegalia izquierda leve (área = 21,7 cm²). El enfoque paraesternal eje largo (paneles B y C) muestra movimiento anterior sistólico mitral (flechas blancas en B y C). El septum anterior mide 27 mm (flecha punteada roja) y la pared posterior 10 mm (flecha punteada blanca). AI: aurícula izquierda. SIV: septum interventricular anterior. Raíz Ao: raíz aórtica. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

giere la etiología cardiovascular del mismo. Sabiendo que en el 60% de los casos la MCH responde a una causa genética de transmisión autosómica dominante, más comúnmente a una o varias mutaciones en los genes que codifican proteínas sarcoméricas, planteamos que el paciente sea portador de una MCH. Los pacientes con MCH que presentan obstrucción al tracto de salida del VI suelen exhibir un soplo eyectivo en toda el área precordial que suele aumentar con la disminución en la precarga al VI inducida por las maniobras de Valsalva y cuclillas-bipedestación⁽²⁾. En nuestro caso no se confirmó el comportamiento dinámico del soplo.

El análisis pormenorizado del ECG de superficie es clave en el diagnóstico de la MCH^(2,3). En efecto, el ECG se altera hasta en 90% de los pacientes con MCH, lo que lo convierte en una herramienta útil de tamizaje⁽⁴⁻⁶⁾. En este caso se registraron complejos QRS fragmentados de elevado voltaje, inversión de ondas T en proyección lateral y morfología QS inferior con supradesnivel-ST (figura 1). En ausencia de bloqueo de rama, la fragmentación se define como la presencia de una onda R adicional (R') o muescas (*notch*) en el punto más bajo de la onda R o

la onda S, o la presencia de más de una onda R' en dos derivaciones contiguas, que se corresponden con un territorio de irrigación coronaria. Diversos hallazgos experimentales y estudios de correlación con imágenes confirman que se trata de una manifestación eléctrica de la fibrosis miocárdica localizada⁽⁷⁻¹¹⁾ y, por lo tanto, podría ser un marcador de eventos clínicos adversos como taquiarritmias ventriculares, MS o desarrollo de disfunción ventricular⁽¹¹⁻¹³⁾. Sin embargo, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no incluyen estos hallazgos ECG en la estratificación de riesgo⁽¹⁾. Las alteraciones en la repolarización ventricular son los hallazgos más comunes en la MCH (80%), seguidas de los signos de hipertrofia del VI (50%)^(3,4). Las ondas Q estrechas y profundas de distribución inferior, un hallazgo menos frecuente^(4,6), se deben a la ausencia de oposición de fuerzas eléctricas en las áreas de miocardio hipertrofiado^(6,7). Debe subrayarse que, aunque el ECG es anormal en la mayoría de los casos, ningún hallazgo es altamente específico de la enfermedad ni adquiere valor pronóstico. Asimismo, el grado de hipertrofia en el ECG se correlaciona débilmente con la magnitud de

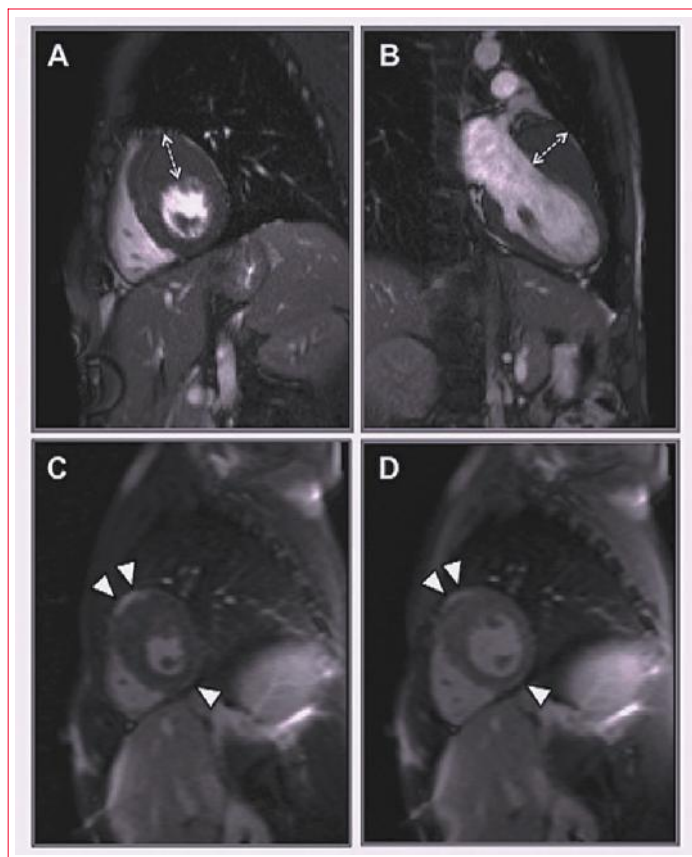


Figura 3. Imágenes de la RMC. En (A) y (B) se aprecia marcada hipertrofia de distribución septal anterior (segmentos medio y basal), donde el espesor parietal alcanza 27,6 mm (flechas blancas punteadas). No se identificaron alteraciones valvulares significativas ni obstrucción dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo. En (C) y (D) se observa realce tardío difuso en el área de hipertrofia y, predominantemente, en la zona de inserción de ambos ventrículos a nivel septal anterior (puntas de flechas blancas).

la hipertrofia por técnicas de imagen^(7,10) y no es útil para diferenciar las formas obstructivas de las no obstructivas⁽⁴⁾.

La RMC es una técnica más precisa que el ECO en la valoración estructural y funcional de la MCH, aportando información adicional al utilizar medios de contraste paramagnéticos que localizan y cuantifican los fenómenos de hipertrofia y fibrosis miocárdica^(7-9,14). El fenotipo descrito, con hipertrofia asimétrica anteroseptal, es el más frecuente (75%)⁽¹⁴⁾. En comparación con el ECO, la RMC visualiza mejor las regiones anterolateral y apical del VI y caracteriza en mayor detalle el aparato valvular mitral, definiendo precisamente la causa de la obstrucción dinámica del VI⁽¹⁵⁾. Esta técnica se torna imprescindible cuando el diagnóstico no resulta claro con base en los hallazgos ultrasonográficos, como en la cardiopatía hipertensiva, valvular o la hipertrofia fisiológica del “corazón de atleta”^(6,14). Típicamente, la RMC detecta realce tardío en las zonas de hipertrofia y en los puntos de inserción del VI con el ven-

trículo derecho^(8,9,14,15). En los últimos años se han estudiado en detalle los patrones de realce tardío en la MCH, en un intento por vincular su extensión y topografía con la aparición de eventos graves. Sin embargo, las evidencias disponibles se derivan de pocos estudios extensos cuyos resultados están limitados por sesgos de selección-referencia y diferencias en los protocolos de escaneo y la cuantificación del realce tardío^(1,14-17). Aunque estos hallazgos sugieren una predisposición a las arritmias ventriculares y la MS en los sujetos con realce más extenso, las guías de práctica clínica de la ESC no incluyen su extensión en la estratificación de riesgo⁽¹⁾.

El registro Holter y la prueba ergométrica graduada son técnicas accesibles y de bajo coste que cumplen un rol importante en la estratificación de riesgo^(1,2); en el caso descrito no detectaron marcadores de riesgo elevado.

El enfoque terapéutico de la MCH se focaliza en dos grandes objetivos: tratar los síntomas y prevenir la MS. Este último punto obliga a estratificar precozmente el riesgo individual de MS en todos y cada uno de los casos. Tradicionalmente, los factores de alto riesgo incluían el grosor parietal máximo >30 mm, la taquicardia ventricular no sostenida, el síncope de causa no aclarada, los antecedentes familiares de MS y la respuesta hipotensora al esfuerzo^(1,2). La disponibilidad de algunos scores de riesgo representa un aporte novedoso y de potencial utilidad práctica en la estratificación temprana de la MCH. Estos scores son fácilmente accesibles al lado del paciente, están disponibles en dispositivos portátiles y tienen en cuenta varios factores de riesgo que son integrados como variables continuas y no dicotómicas, lo cual podría graduar mejor su peso individual. Dentro de estos scores destaca el MHC RISK-SCD, un modelo de predicción validado por O'Mahony y colaboradores en un gran estudio de cohortes retrospectivo⁽¹⁸⁾. Esta herramienta permite estimar individualmente el riesgo de MS a cinco años basado en los marcadores tradicionales y en otras variables hasta ahora no consideradas como el gradiente de obstrucción al tracto de salida del VI, las dimensiones de la aurícula izquierda y la edad. El puntaje obtenido por el score estratifica el riesgo individual de MS en tres categorías: bajo (riesgo de MS a los cinco años <4%), moderado (4%-6%) y alto (>6%). Su uso ha demostrado mejores beneficios en aquellos pacientes con uno o más factores de riesgo clásicos, disminuyendo la tasa de implantes de cardio-desfibrilador automático (DAI) innecesarios, pero mantiene un bajo poder predictivo en la subpoblación de pacientes sin ningún factor de riesgo clásico, en quienes se observa el 30% de las MS. Sin embar-

HCM Risk-SCD Calculator

Age 21 Years Age at evaluation

Maximum LV wall thickness 27 mm Transthoracic Echocardiographic measurement

Left atrial size 35 mm Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient 2 mmHg The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient = $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD ☒ No ☐ Yes History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).

Non-sustained VT ☒ No ☐ Yes 3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.

Unexplained syncope ☒ No ☐ Yes History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%): 5.89

ESC recommendation: ICD may be considered

Figura 4. Estimación de riesgo utilizando el MHC RISK-SCD SCORE. El riesgo de MS a los cinco años estimado mediante la calculadora digital MHC RISK-SCD SCORE (disponible por la Sociedad Europea de Cardiología en: <http://www.doc2-do.com/hcm/webHCM.html>) es de 5,89%. Se incluyó el mínimo gradiente de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (2 mmHg).

go, el MHC RISK-SCD SCORE aún no ha sido validado en pacientes menores de 16 años, deportistas de elite, pacientes sometidos a miectomía ventricular/ablación septal con alcohol o con enfermedades metabólicas infiltrativas. Con base en sus resultados, la más reciente recomendación de la ESC define una indicación de implante de DAI, Clase IIa, nivel de evidencia B, en los pacientes de riesgo elevado⁽¹⁾. En este caso, el MHC RISK-SCD al diagnóstico predijo un riesgo moderado de MS a los cinco años (5,89%), aunque muy cercano al riesgo elevado (figura 4). Razonando con base en los marcadores pronósticos tradicionales^(1,2), el riesgo de MS está marcado principalmente por la presencia de síncope de causa no aclarada en un sujeto joven. En este contexto clínico, las guías de la Asociación Americana de Cardiología (2011) señalan que el implante de DAI representaría una alternativa “razonable”⁽¹⁹⁾. En este caso se procedió al implante tras adicionar el riesgo asociado a la edad temprana y la fragmentación del QRS al peso pronóstico moderado (cerca no a elevado) sugerido por el score MHC RISK-SCD. Tanto la detección de factores de riesgo adicionales como los aportes pronósticos diferenciales de los nuevos scores versus la consideración exclusiva de los marcadores más tradicionales merecen ser evaluados mediante estudios prospectivos.

El procedimiento de implante de DAI se realizó sin complicaciones. Hasta la fecha, el paciente permanece asintomático y mantiene una calidad de vida normal, recibiendo tratamiento con agentes be-

tabloqueantes. No se han detectado arritmias malignas ni descargas en los controles telemétricos usuales del DAI.

Conclusiones

Reportamos el caso de un joven con MCH asimétrica anteroseptal que se presentó con síncope y marcadas alteraciones en el ECG, entre las que destaca la fragmentación del complejo QRS, un hallazgo asociado a la presencia de fibrosis miocárdica de potencial valor pronóstico. Estratificamos precozmente el riesgo de MS como moderado, con base en las recomendaciones internacionales y el MHC RISK-SCD SCORE. En este contexto clínico, decidimos proceder al implante de un DAI como medida de prevención primaria razonable. Aun disponiendo de modernas técnicas de imagen y nuevos scores de riesgo confiables al lado del paciente, el perfil evolutivo impredecible de la MCH a menudo dificulta la toma de decisiones terapéuticas.

Bibliografía

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35(39):2733-79.

2. **Maron BJ.** Miocardiopatía hipertrófica. En: Libby P, Bonow R Maan D et al. Braunwald Heart diseases, 8va edición, España, Elsevier, 2009;p.1763-73.
3. **Harmon KG, Zigman M, Drezner JA.** The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol* 2015;48(3):329-38.
4. **Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, et al.** Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978;58:402-408.
5. **Pelliccia A, Di Paolo FM, Corrado D, Buccolieri C, Quattrini FM, Pisicchio C, et al.** Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. *Eur Heart J* 2006;27(18):2196-200.
6. **Perez Riera AR, Barbosa Barros R.** Hypertrophic cardiomyopathy: value of electrocardiogram for the diagnosis of different types and for differential diagnosis with athlete's heart. *Rev Fed Arg Cardiol* 2015;44(1):12-24.
7. **Dumont CA, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernandez X, Peteiro J, et al.** Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006;27(14):1725-31.
8. **Song BG, Yang HS, Hwang HK, Kang GH, Park YH, Chun WJ, et al.** Correlation of electrocardiographic changes and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy detected by cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Cardiol* 2013;36(1):31-5.
9. **Grall S, Biere L, Clerfond G, Mateus V, Prunier F.** ECG characteristics according to the presence of late gadolinium enhancement on cardiac MRI in hypertrophic cardiomyopathy *Open Heart* 2014; 5;1(1):e000101.
10. **Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zeno-vich AG, Maron BJ.** Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96(2):270-5.
11. **Kawasaki T, Harimoto K, Honda S, Sato Y, Yamano M, Miki S, et al.** Notched QRS for the assessment of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2015;79(4):847-53.
12. **Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, et al.** Electrocardiographic QRS fragmentation as a marker for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(10):1081-7.
13. **Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, et al.** Fragmented QRS predicts heart failure progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2015;79(1):136-43.
14. **To AC, Dhillon A, Desai MY.** Cardiac Magnetic Resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(10):1123-37.
15. **Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I, et al.** Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3):220-8.
16. **Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M.** Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370-377.
17. **O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al.** Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 867-874.
18. **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); Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. *Eur Heart J* 2014;35(30):2010-20.
19. **Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al.** 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e783-e831.