



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza



# TRABAJO FIN DE GRADO

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA CARDIACA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

*RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH  
IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY*

Autor

**Andrés Ederra Galé**

Director

**Dr. Pablo Revilla Martí**

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza  
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Curso académico 2022 / 2023



# ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....	2
INTRODUCCIÓN .....	4
Justificación clínica .....	5
OBJETIVOS .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
Estrategia de búsqueda .....	6
Identificación y selección de los estudios .....	7
RESULTADOS .....	7
Características relacionadas con el aumento de riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.....	7
Marcadores de riesgo tradicionales .....	8
Nuevos modificadores de riesgo .....	12
Potenciales factores pronósticos .....	14
Estratificación del riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.....	17
Estrategia tradicional de múltiples marcadores de riesgo .....	18
Modelo europeo de predicción cuantitativa de riesgo de la ESC .....	18
Modelo americano de marcadores de riesgo individuales de la AHA/ACC .....	19
Prevención de muerte súbita cardiaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica .....	20
Fármacos antiarrítmicos y terapias de reducción septal .....	20
Implante de desfibrilador automático implantable .....	21
Restricción de ejercicio .....	21
DISCUSIÓN.....	22
Elección de modelo de estratificación de riesgo.....	22
Decisión de tratamiento con desfibrilador automático implantable.....	26
CONCLUSIONES .....	28
LIMITACIONES DEL TRABAJO Y SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS FUTUROS.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO .....	34

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

### RESUMEN

**Introducción:** La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente y la principal causa de muerte súbita cardíaca (MSC) en personas jóvenes. En las últimas décadas, el implante profiláctico del desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes seleccionados ha conseguido reducir notablemente la incidencia anual de muerte relacionada con MCH.

**Objetivo:** El objetivo principal de esta revisión es identificar a los pacientes con MCH que se beneficiarían del implante de DAI en prevención primaria. Para ello analizaremos tanto los marcadores de riesgo como los distintos modelos de estratificación del riesgo de MSC en la MCH.

**Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda sistemática en la base de datos de *Pubmed* (2018-2023) donde 25 artículos cumplían los criterios de inclusión. Además, se han revisado las guías clínicas de las principales asociaciones de cardiología y otras referencias de gran interés obteniendo un total de 41 publicaciones.

**Resultados:** Los marcadores que han demostrado ser predictores independientes del riesgo de MSC en pacientes con MCH son: edad temprana, taquicardia ventricular no sostenida, grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI), historia familiar de MSC, síncope no explicado, diámetro de la aurícula izquierda, obstrucción del tracto de salida del VI, realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca, aneurisma apical del VI y disfunción sistólica del VI. Otros marcadores prometedores (mutaciones genéticas, patrones de electrocardiograma o biomarcadores séricos) requieren más estudios que determinen su utilidad. De acuerdo con los marcadores establecidos, existen dos modelos principales de estratificación de riesgo: el modelo europeo de riesgo cuantitativo de 2014, que indica la prevención con DAI a partir de un riesgo de MSC  $\geq 6\%$  en 5 años; y el modelo americano de marcadores individuales de riesgo de 2020, que recomienda el implante profiláctico de DAI en presencia de  $\geq 1$  marcador de riesgo.

**Conclusiones:** Aunque ambos modelos presentan un poder de discriminación moderado, el modelo americano de 2020 presenta mayor sensibilidad gracias a la inclusión de nuevos modificadores de riesgo, identificando a más pacientes que se beneficiarían del implante de DAI.

## **ABSTRACT**

**Background:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited heart disease and the leading cause of sudden cardiac death (SCD) in young people. In recent decades, prophylactic implantation of implantable cardioverter defibrillator (ICD) in selected patients has achieved a marked reduction in the annual incidence of HCM-related death.

**Aims:** The main objective of this review is to identify patients with HCM who would benefit from ICD implantation in primary prevention. Thus, we will analyze both risk markers and different models of risk stratification of SCD in HCM.

**Material and methods:** A systematic search was conducted in the Pubmed database (2018-2023) resulting in 25 articles that met the inclusion criteria. In addition, clinical guidelines of the main cardiology associations and other highly relevant references were reviewed, obtaining a total of 41 publications.

**Results:** The markers that have proven to be independent predictors of SCD risk in HCM patients are: young age, nonsustained ventricular tachycardia, left ventricular (LV) wall thickness, family history of SCD, unexplained syncope, left atrial diameter, LV outflow tract obstruction, late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance, LV apical aneurysm, and LV systolic dysfunction. Other promising markers (genetic mutations, electrocardiogram patterns, or serum biomarkers) require further studies to support their utility. According to the established markers, there are 2 main risk stratification models: the 2014 European quantitative risk calculator, which recommends prevention with ICD in case of SCD risk  $\geq 6\%$  in 5 years; and the 2020 American model of individual risk markers, which recommends prophylactic ICD implantation in the presence of  $\geq 1$  risk marker.

**Conclusions:** Although both models exhibit moderate discriminatory power, the 2020 American model has higher sensitivity due to the inclusion of new risk modifiers. As a result, it identifies more patients who would benefit from ICD implantation.

## **PALABRAS CLAVE:**

Desfibrilador automático implantable, Miocardiopatía hipertrófica, Muerte súbita cardíaca.

## **KEYWORDS:**

Hypertrophic cardiomyopathy; Implantable defibrillators; Sudden cardiac death.

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente. Presenta distribución mundial y una prevalencia en la población general que varía entre 1:200 y 1:500. No se han encontrado diferencias entre razas ni sexos, aunque se diagnostique más en hombres que en mujeres. (1,2,3,4,5)

Las principales guías la definen como una enfermedad caracterizada por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (GPVI) en un paciente en el cual se identifica una variante genética relacionada con la enfermedad o cuya etiología permanece desconocida tras descartar otras condiciones (ver *Tabla 1 del anexo*) causantes de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). (1,2,6)

Entre el 30% y el 60% de los pacientes presentan una variante genética identificable patogénica o probablemente patogénica de los genes que codifican las proteínas estructurales cardíacas de los sarcómeros, siendo más prevalentes en aquellos más jóvenes al diagnóstico o con historia familiar de MCH. Estas mutaciones presentan una herencia autosómica dominante con alta penetrancia, pero la edad a la cual se expresa la enfermedad es variable. Los dos genes más frecuentemente implicados son los que codifican la cadena pesada de la beta miosina (MYH7) y la proteína fijadora de miosina C3 (MYBPC3), identificados en el 70% de los pacientes con estudio genético positivo. El resto de los genes (TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1) cuentan por separado con una pequeña proporción de los pacientes (1%-5%). Entre todos ellos, se han reconocido alrededor de 1.500 variantes. (1,2)

Se piensa que estas variantes sarcoméricas son las responsables de las características histopatológicas (ver *Tabla 2 del anexo*) halladas en las autopsias de los pacientes con MCH: el *disarray* de los miocardiocitos, la hipertrofia de las miofibrillas, las alteraciones de la microvasculatura intramural y el aumento de la fibrosis intersticial, que dan lugar a un ventrículo rígido con disfunción diastólica vulnerable a la aparición de arritmias ventriculares (AV) malignas. (1,7) De todos modos, en gran proporción de los pacientes no se encuentra evidencia genética de la enfermedad, lo que sugiere la posibilidad de que existan otros mecanismos fisiopatológicos además de la alteración de las proteínas sarcoméricas. (1)

El diagnóstico clínico se basa en la obtención de imágenes cardíacas con ecocardiografía transtorácica (ETT) o resonancia magnética cardiovascular (RMC) que muestren un GPVI máximo telediastólico  $\geq 15$  mm en ausencia de otra enfermedad cardíaca, sistémica o metabólica que pueda explicarlo. No obstante, una hipertrofia más limitada (13-15 mm) podría ser diagnóstica en familiares de un paciente con MCH o en casos con test genético positivo. (1,2,6,8,9)

La historia natural de la MCH puede ser muy variable incluso entre los miembros de la misma familia con la misma mutación genética. Se puede comportar como una enfermedad asintomática lentamente progresiva con una esperanza de vida normal sin necesidad de tratamiento. En ocasiones, pueden aparecer distintos síntomas como disnea, angina de esfuerzo, palpitaciones, mareos y síncope. Sin embargo, según los resultados de las cohortes, se estima que hasta el 30-40% de pacientes con MCH sufrirán eventos adversos (Ver *Tabla 3 del anexo*). (1,2,9)

En la mayoría de estudios, la mortalidad anual de la MCH es del 1-2%, aunque con las estrategias de manejo actuales se podría reducir hasta el 0,5%. (2)

La fibrilación auricular (FA) y la insuficiencia cardíaca (IC), cuya incidencia aumenta con la edad, son los componentes dominantes de la carga de enfermedad y constituyen la principal causa de mortalidad en ancianos (25% y 22% respectivamente). (2,9,10) Sin embargo, la mayoría de las muertes relacionadas con MCH en  $\leq 60$  años ocurren de forma repentina asociada en su mayoría a AV. Así, desde su descripción en los años 60, la gran trascendencia de la MCH recae sobre su complicación más notable y temida: la muerte súbita en los más jóvenes. (1,4,5,10)

### Justificación clínica

La MCH es la principal causa de muerte súbita cardíaca (MSC) en jóvenes  $< 35$  años, (1,5,8) definida como “muerte natural repentina de etiología presuntamente cardíaca que ocurre una hora después del inicio de los síntomas en casos presenciados o en 24 horas desde la última vez que fue visto vivo cuando no es presenciado”. (2) La causa más frecuente de MSC en pacientes con MCH son las AV malignas, que incluyen a la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular (TV/FV). (11) La complejidad de su manejo radica en que es un evento impredecible que sucede con mayor frecuencia en un perfil clínico poco revelador: personas jóvenes sin signos o síntomas de alarma, cuya media de edad se sitúa en la década de los 40 años. (4,7)

En los primeros estudios que se realizaron, la tasa de mortalidad por MSC en pacientes con MCH alcanzaba el 5-7% al año. (1) Afortunadamente, el implante del desfibrilador automático implantable (DAI) ha dado paso a una nueva era en la prevención de la MSC, gracias a su capacidad de tratar AV malignas (3%-4% por año). (4,5,12) Hoy en día, la mejora del manejo diagnóstico-terapéutico ha aumentado la supervivencia con buena calidad de vida, (1) siendo el implante de DAI el principal responsable de la sorprendente reducción ( $> 10$  veces) de la incidencia anual de muerte relacionada con MCH a alrededor del 0.2%-0.5% por año. (3,4,9)

Estos resultados han motivado la investigación de las características de estos pacientes que los hacen especialmente susceptibles a eventos fatales entre el amplio espectro clínico de la enfermedad, desarrollando estrategias de estratificación del riesgo de MSC que permitan identificar a los pacientes con MCH de alto riesgo subsidiarios de prevención con el implante de un DAI profiláctico. (1,4,5,12)

En la actualidad, estas estrategias todavía no están del todo aclaradas, (2,5) pues la naturaleza heterogénea de la enfermedad conlleva la infradetección de algunos fenotipos de MCH sin marcadores de riesgo convencionales, lo cual podría tener importantes implicaciones pronósticas, persistiendo sin identificar un pequeño subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de MSC que se beneficiarían del implante de DAI. (7)

### OBJETIVOS

Entre los propósitos de esta revisión se encuentra, en primera instancia, la revisión de los marcadores de riesgo, tanto tradicionales como emergentes, que han demostrado cierta asociación con el riesgo de MSC.

Así, el objetivo principal es mostrar la validez de los modelos predictivos de estratificación de riesgo de MSC utilizados en la identificación a los pacientes con MCH que se beneficiarían del implante de DAI en prevención primaria (*Tabla 1*).

*Tabla 1. Pregunta PICO*

PREGUNTA PICO		
<b>PACIENTE</b>	Paciente con diagnóstico de MCH	
<b>INTERVENCIÓN</b>	Presencia de predictores de riesgo/alto riesgo de MSC	Implantación DAI
<b>COMPARACIÓN</b>	Ausencia de predictores de riesgo/ bajo riesgo de MSC	No implantación DAI
<b>RESULTADOS</b>	Incidencia de MSC/descargas apropiadas de DAI	

MCH = Miocardiopatía hipertrófica; MSC = Muerte súbita cardíaca; DAI = Desfibrilador automático implantable

Finalmente, se pretende orientar la toma de decisión de tratamiento DAI basada en el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta las posibles complicaciones del dispositivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda

Hemos llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura guiados por las pautas de la Declaración PRISMA<sup>1</sup>. En primer lugar, en marzo de 2023 realizamos una búsqueda en la base de datos de *Pubmed* (*Tabla 2*).

*Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Pubmed*

Nº	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	REGISTROS
#1	(( <b>"Cardiomyopathy, Hypertrophic"</b> [Mesh]) AND <b>"Death, Sudden, Cardiac"</b> [Mesh]) AND <b>"Defibrillators, Implantable"</b> [Mesh] Filters: <b>Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, English, Spanish, from 2018/3/1 - 2023/3/1</b>	<b>33</b>

Los descriptores utilizados fueron: “Cardiomyopathy, Hypertrophic AND Death, Sudden, Cardiac AND Defibrillators, Implantable”. Se filtraron todos los artículos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) guía, meta-análisis, revisión sistemática o narrativa, ensayo clínico, estudio multicéntrico o estudio observacional; 2) publicado en los últimos 5 años 3) texto disponible en inglés o español; 4) población a estudio mayor de 18 años con diagnóstico de MCH sin presentar otra patología concomitante; y 5) resultados se ajustaban a los objetivos (referidos anteriormente en la *Tabla 1*).

A continuación, se consultaron las guías vigentes de las principales sociedades científicas de cardiología tanto europeas (ESC, por sus siglas en inglés *European Society of Cardiology*) como americanas (AHA/ACC, por sus siglas en inglés *American College of Cardiology/American Heart Association*), incluyendo sus recomendaciones junto con la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (ver *Ilustración 1 del anexo*).

También se revisaron aquellos artículos especialmente relevantes citados en los estudios más significativos de los encontrados, siempre que cumplieran los criterios de inclusión.

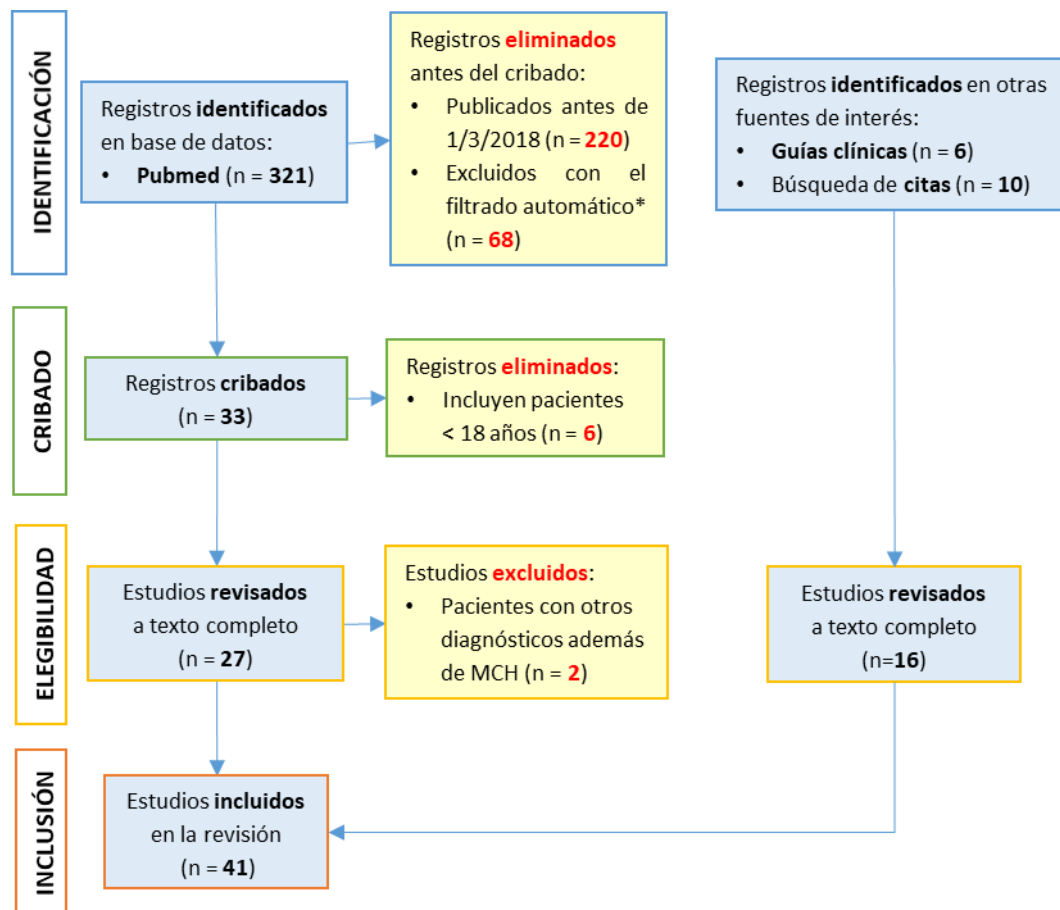
<sup>1</sup> Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71



## Identificación y selección de los estudios

Como se especifica en la Figura 1, en la base de datos obtuvimos 33 publicaciones potencialmente relevantes. Tras el cribado, eliminamos 6 de ellas por no cumplir el criterio de edad de los pacientes. Evaluamos la elegibilidad de los 27 restantes además de las 16 publicaciones identificadas en la búsqueda de citas, excluyendo a 2 estudios por incluir pacientes con otros diagnósticos además de MCH (ver *Tabla 4* del anexo). Finalmente, se han incluido en esta revisión un total de 41 publicaciones, 6 de las cuales son guías clínicas.

Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA 2020



\*Filtros de Pubmed: ensayo clínico, guía clínica, meta-análisis, estudio multicéntrico, estudio observacional, ensayo clínico aleatorizado, revisión, revisión sistemática, ingles, español.

## RESULTADOS

### Características relacionadas con el aumento de riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

A lo largo de los años, numerosos estudios observacionales retrospectivos en pacientes con MCH han identificado distintas características que parecen estar asociadas de forma independiente con un riesgo aumentado de AV potencialmente mortales y MSC. (1,5,12) A continuación, se detallan tanto los factores de riesgo de MSC (*Tabla 3*) más frecuentemente citados a lo largo de la historia de la MCH, como los identificados más recientemente. (7)

Tabla 3. Características relacionadas con el aumento de riesgo de MSC en la MCH

MARCADORES DE RIESGO TRADICIONALES	NUEVOS MODIFICADORES DE RIESGO	POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS
Historia personal previa de TV/FV o MSC Edad temprana TVNS Grosor máximo de pared de VI Historia familiar de MSC Síncope no explicado Diámetro aurícula izquierda Obstrucción tracto de salida del VI RAPA con ejercicio	Realce tardío de gadolinio extenso en RMC Aneurisma apical del VI Disfunción sistólica	Mutaciones genéticas Fibrosis mediante mapeo T1 y entropía en RMC Fibrilación auricular Terapia de reducción septal Electrocardiograma Deformación longitudinal global Biomarcadores Obstrucción medioventricular Prueba de esfuerzo

DAI = Desfibrilador automático implantable; MCH = Miocardiopatía hipertrófica; MSC = Muerte súbita cardiaca; RAPA = Respuesta anormal de presión arterial; RMC = Resonancia magnética cardiaca; TV/FV = Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular; TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida; VI = Ventrículo izquierdo

### Marcadores de riesgo tradicionales

#### Historia personal previa de arritmias ventriculares malignas o muerte súbita cardiaca

Los pacientes con MCH que sobreviven a un episodio de MSC o AV maligna (TV/FV) son el grupo de más alto riesgo, con una probabilidad de recurrencia del 41% en 5 años. (6,8) La tasa anual de eventos en este grupo tratado con DAI es de 10.6% por año. Debido a su excelente valor predictivo positivo (VPP), su indicación en prevención secundaria rara vez plantea un dilema clínico (Tabla 4). (2,6,7)

Tabla 4. Recomendación de implante de DAI en prevención secundaria (Guía AHA/ACC 2020) (2)

INDICACIÓN DE DAI	MARCADOR DE RIESGO
<b>1, B</b> – Se recomienda	MSC, FV, TV sostenida no toleradas hemodinámicamente
<b>2a, C</b> – Debería considerarse	TV monomorfa sostenida tolerada hemodinámicamente

DAI = Desfibrilador automático implantable; FV = Fibrilación ventricular; TV = Taquicardia ventricular

### Edad temprana

Mientras parece no haber diferencias en las tasas de MSC según el sexo, (4) la edad temprana parece ser un fuerte predictor independiente del aumento de riesgo de MSC en la MCH. Varios estudios han encontrado riesgo incrementado de MSC en los más jóvenes, (3) especialmente en <35 años, en quienes parecen tener más importancia otros factores de riesgo como las TVNS, la HVI grave y el síncope inexplicado. (6) El registro multicéntrico de 4591 pacientes con MCH de Ho CY et al. (10) recalca que la edad temprana al momento del diagnóstico fueron fuertes predictores de eventos adversos. En este estudio, los pacientes jóvenes con MCH (de 20 a 29 años) tuvieron una mortalidad 4 veces mayor que su mismo grupo de edad en la población general de los Estados Unidos. Además, se observó que el 26% de los pacientes que recibieron un diagnóstico temprano (< 40 años) habían sufrido AV malignas al llegar a los 60 años, lo que representa el 77% del total de eventos experimentados por todos los pacientes. En cambio, otro estudio de 428 pacientes con MCH de ≥ 60 años encontró que el riesgo de MSC en ellos es muy bajo (0.2%/año), incluso en presencia de factores de riesgo (7,8). Estos resultados recalcan la necesidad de incorporar predicciones de riesgo específicas por edad en la toma de decisiones clínicas de prevención primaria con DAI.

### Taquicardias ventriculares no sostenidas

La detección de episodios de TVNS (*Tabla 5*) prolongados y/o recurrentes en Holter o monitorización ambulatoria continua con electrocardiograma (ECG) durante 24-48 horas constituye un factor predictor independiente de riesgo de MSC (HR 2.4), con 4 veces más riesgo en pacientes jóvenes ( $\leq 30$  años). (1,2) Por otro lado, las TVNS inducidas por el ejercicio, pese a ser infrecuentes, también se asociarían con mayor riesgo de MSC (HR 2.82). (2,13)

*Tabla 5. Definición de TVNS en las guías vigentes*

<b>ESC 2014 (6)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 3</math> latidos ventriculares consecutivos a <math>\geq 120</math> lpm durante <math>&lt; 30</math> segundos</li></ul>
<b>AHA/ACC 2020 (1)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 3</math> latidos ventriculares consecutivos</li><li>• <math>\geq 1</math> racha prolongada de <math>\geq 10</math> latidos a un ritmo de <math>&gt; 130</math> lpm</li></ul>

Lpm = Latidos por minuto

En la exploración clínica, episodios prolongados de palpitaciones frecuentes pueden traducir importantes AV, especialmente cuando se asocian a deterioro del nivel de consciencia, pero siempre requerirán su objetivación mediante monitorización ambulatoria con ECG. Se detectan TVNS en el 20-30% de los pacientes, su prevalencia aumenta con la edad y se correlaciona con el GPVI y el realce tardío de gadolinio (RTG) en la RMC. (6) Su fiabilidad pronóstica como factor de riesgo probablemente es mayor cuando se asocia a otros marcadores, especialmente un RTG extenso. (1) Así, debemos tener cuidado al utilizar TVNS como factor de riesgo aislado dado su bajo VPP y la dificultad a la hora de estandarizar la duración del periodo de monitorizado. (13)

Por otro lado, la relación entre la duración, frecuencia o tasa de TVNS y el pronóstico de MCH sigue siendo incierto. Por un lado, las guías AHA 2020 recalcan que lo más apropiado sería conceder una mayor relevancia a la TVNS como marcador del riesgo cuando los episodios son especialmente frecuentes ( $\geq 3$ ), prolongadas ( $\geq 40$  latidos) y rápidas ( $\geq 200$  lpm), pues son más predictivos de descarga apropiada de DAI; mientras que el impacto de TVNS más cortas y aisladas en el riesgo de MSC parece ser menor. (1,8) En contraposición, las guías ESC 2014 y 2022 refieren que, aunque sea algo intuitivo y hay datos que apunten en esa dirección, esta distinción todavía no está validada. (2,6,7)

### Grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo

La gravedad y la extensión de la HVI medida por ETT o RMC están asociadas con el riesgo de MSC. Algunos estudios indican que el mayor riesgo de MSC se encuentra en pacientes con HVI masiva, definida como un GPVI máximo de  $\geq 30$  mm, pero hay pocos datos en pacientes con hipertrofia extrema ( $\geq 35$  mm). (6) Asimismo, otros estudios han demostrado que la relación entre el aumento absoluto del GPVI y el riesgo de MSC es continua y directa (*Tabla 6*), de modo que los pacientes con un engrosamiento moderado (20-30 mm) también presentan mayor riesgo de MSC en comparación con aquellos con una hipertrofia más leve ( $< 20$  mm). (13) De hecho, la mayoría de los eventos de MSC ocurren en pacientes sin HVI masiva, por lo que la ESC la incluye en su algoritmo como variable cuantitativa. (4,6,8)

*Tabla 6. Tasa de incidencia de MSC en función del GPVI en pacientes con MCH (13)*

<b>GPVI (milímetros)</b>	<b><math>\leq 15</math></b>	<b>16-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b><math>\geq 30</math></b>
<b>Tasa de incidencia de MSC (por 1000 personas-año)</b>	<b>0</b>	<b>2.6</b>	<b>7.4</b>	<b>11</b>	<b>18.2</b>

GPVI = Grosor de pared del ventrículo izquierdo; MSC = Muerte súbita cardíaca

Gabriella Captur et al. (14) encontraron que la medida del GPVI máximo como biomarcador de imagen es muy complicada debido a varios factores: 1) la medida no está estandarizada, 2) hay mucha variabilidad intra e interobservador y entre ETT y RMC (error estándar de  $\approx 5$  mm), 3) la medida es menos fiable conforme aumenta la hipertrofia y 4) al aplicar los resultados a una cohorte multicéntrica utilizando el algoritmo de riesgo de MSC a 5 años de la ESC, la variabilidad del GPVI estimado con la ETT ( $\approx 20\%$ ) podría conducir a una toma de decisión inapropiada en cuanto al implante de DAI en 1 de cada 7 pacientes con MCH.

Así, la nueva estrategia de la ACA/AHA tiene en cuenta la incertidumbre y posible error de la medición disminuyendo el valor umbral y considerando aquellos con 28-29 mm como si midieran  $\geq 30$  mm. De todos modos, estos datos dejan claro que existe mucho margen de mejora y que no debemos fiarnos exclusivamente de ninguna característica aislada de la enfermedad como el GPVI máximo. (1,14)

### Historia familiar de muerte súbita cardiaca

Pese a haberse reconocido la agregación familiar de eventos de MSC, existe cierta controversia en la relación entre la historia familiar de MSC y el riesgo individual del paciente; debido fundamentalmente a las diferencias en la definición (*Tabla 7*) de este factor predictor. La mayoría de los estudios utilizan el umbral de 40-50 años y consideran únicamente a los familiares de primer grado (FPG) (8)

*Tabla 7. Definición de historia familiar de MSC según las guías vigentes*

<b>Ambas guías</b>	Antecedente de MSC en $\geq 1$ FPG con MCH independientemente de la edad
<b>ESC 2014 (6)</b>	Antecedente de MSC en $\geq 1$ FPG $< 40$ años
<b>AHA/ACC 2020 (1)</b>	Antecedente de MSC en $\geq 1$ familiares de segundo grado $\leq 50$ años (considerar si $\geq 2$ familiares de tercer grado $\leq 50$ años)

FPG = Familiar de primer grado; MCH = Miocardiopatía hipertrófica; MSC = Muerte súbita cardiaca

Mientras que varios estudios de análisis multivariante no fueron capaces de demostrar una asociación significativa entre la historia familiar de MSC y la MSC, muchos otros lo sugieren como predictor independiente, con una tasa de eventos de 2.2/100 personas-año en ausencia de otros factores de riesgo. (13)

### Síncope no explicado

El síncope es un síntoma inespecífico, a menudo de etiología benigna, con un amplio diagnóstico diferencial. (8) Aparece en el 15-25% de los pacientes con MCH, en quienes la etiopatogenia del síncope es multifactorial, debido tanto a AV inestables como a la alteración hemodinámica primaria (obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo) o la alteración de mecanismos de control vascular. (13)

Los que se asocian con mayor riesgo de MSC son el síncope sospechoso de etiología arrítmica (especialmente en los más jóvenes) y el síncope no explicado, es decir, un episodio de pérdida de conciencia cuya causa es indeterminada después de una evaluación llevada a cabo adecuadamente por un facultativo sanitario con experiencia. (15) De este modo, siempre se debe estudiar el mecanismo subyacente al síncope ya que el implante de DAI únicamente previene de aquellos provocados por AV. (7,15,16,17)

También es importante la cronología del síncope: los episodios en los 6 meses previos a la evaluación pueden ser más predictivos, con casi 5 veces más riesgo de MSC (HR 4.89); mientras que aquellos que ocurren  $\geq 5$  años antes de la evaluación no están significativamente asociados con ningún aumento de riesgo de MSC (HR 0.38). (6,8,13)

En el metanálisis de G. Mascia et al. (15) que incluye publicaciones relevantes desde 1973 a 2021, se informó de síncope en el 15.8% de los 21791 pacientes con MCH observados. Los eventos arrítmicos potencialmente mortales ocurrieron en 2.6% de los pacientes no sincopados y en el 7.7% de los pacientes sincopados durante un seguimiento medio de 5.6 años. El síncope se consideró no explicado en el 91% de los casos y, globalmente, la presencia de síncope se asoció con 2 veces más riesgo de MSC (RR 1.99).

#### Diámetro de la aurícula izquierda

Diversos estudios han encontrado una asociación positiva entre el tamaño de la aurícula izquierda (AI) y la MSC. En el análisis multivariable de supervivencia se determinó que el tamaño de la AI evaluado con el ETT en modo M estaba asociado de forma independiente con la MSC como variable continua con un RR de 1.03/mm. (13)

Posteriormente, otros estudios establecieron que esta asociación podría estar determinada por la presencia de FA, para la cual la tensión y el volumen de la AI tenía una buen VPP, refinando la estratificación de riesgo en pacientes con tamaño de AI normal. (6,7)

#### Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Numerosos estudios han demostrado que la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI), definida por un gradiente del TSVI (GTSVI)  $\geq 30$  mmHg en reposo, es un factor pronóstico independiente y modificable que se asocia de forma significativa con un aumento del riesgo de FA, ictus y MSC. (6,7,9)

Maron et al. demostraron que la probabilidad de MSC era significativamente mayor en los pacientes con OTSVI. Sin embargo, la diferencia absoluta en la incidencia anual de MSC entre pacientes con y sin OTSVI era pequeña (1.5% vs 0.6%) y todavía menor si no presentaban otro factor de riesgo (0.37%). De este modo, la OTSVI obtuvo una sensibilidad del 95% pero un bajo VPP (7%-9%). (7,18,19)

Posteriormente, en el análisis multivariante de una cohorte de 917 pacientes con MCH seguidos durante una media de 5 años si observaron que la OTSVI era un predictor independiente con 2.4 veces más riesgo de eventos de MSC. Sin embargo, otros estudios siguen sin mostrar diferencias en la supervivencia entre ambos grupos, por lo que se necesitan afinar la valoración de este factor. (13)

En cualquier caso, parece ser que la OTSVI considerada como variable continua es un factor de riesgo modificable del riesgo de MSC, cuya reducción por terapias de reducción septal (TRS) podría reducir el riesgo de MSC. (19)

### Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio

La guía ESC define a la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio (RAPA) como la incapacidad de aumentar la presión arterial (PA) sistólica en  $\geq 20$  mmHg desde el reposo hasta el pico del ejercicio o una disminución de  $\geq 20$  mmHg desde la presión máxima. (6)

Aproximadamente un tercio de los adultos con MCH tienen una RAPA al ejercicio. Es más frecuente en pacientes jóvenes y/o con historia familiar de MCH o MSC. Así, su presencia se ha asociado con un incremento en el riesgo de MSC en pacientes  $< 50$  años (con OR de 4,5 y VPP de 14-15%) mientras que se desconoce su significación pronóstica en  $> 40$  años. (6,7) En un estudio de 161 pacientes con MCH seguidos prospectivamente durante una media de 44 meses, aquellos con RAPA presentaron más eventos de MSC que aquellos sin ella (15% vs. 3%) otorgándole una sensibilidad y especificidad del 75% y 66% respectivamente. (13)

Los avances en la estratificación de riesgo de MSC con la aparición de nuevos parámetros han contribuido a su eliminación como factor de riesgo en ambas guías internacionales. De todos modos, su alto VPN de 97% indica que su ausencia es potencialmente útil para reafirmar el bajo riesgo del paciente en ausencia de otros factores de riesgo de MSC. (7)

### Nuevos modificadores de riesgo

#### RTG extenso en RMC

En la actualidad, existe una amplia evidencia que demuestra que la presencia de fibrosis miocárdica extensa cuantificada de forma no invasiva con RTG en RMC está relacionada con un aumento del riesgo de MSC, independientemente de su localización y distribución. Esta fuerte relación entre el RTG y la TVNS en pacientes con MCH respalda la teoría de la fibrosis como principal sustrato vulnerable a la actividad de reentrada y, en consecuencia, origen estructural de AV potencialmente mortales y eventos adversos en la MCH. (1,2,7,8,18)

Algunos estudios han propuesto un umbral de extensión del RTG  $\geq 15\%$  de la masa del VI que representa el incremento significativo del riesgo de en adultos (dos veces mayor riesgo de MSC en 5 años comparado con pacientes sin RTG extenso). (4,7,8)

En un estudio multicéntrico con 1293 pacientes con MCH con bajo riesgo arritmico (60% ningún factor de riesgo y 32% un solo factor de riesgo) seguidos durante una media de 3.3 años, el RTG fue un predictor independiente de MSC, existiendo una relación lineal entre la extensión del RTG y el riesgo de MSC (Tabla 8). Por tanto, la valoración cuantitativa de la extensión del RTG seguramente sea más útil clínicamente, ya que hasta el 70% de los pacientes con MCH presentan cierto grado de RTG en la RMC, aunque no lleguen al 15%. Igualmente, un metaanálisis que incluyó una población mayor de 2993 pacientes con MCH, demostró rigurosamente el poder predictivo del RTG en la MSC con una OR de 3.41. Tanto la presencia como la extensión del RTG supuso un fuerte predictor independiente de MSC en pacientes con MCH. (4,7,13)

Tabla 8. Tasa de incidencia de MSC en función de la extensión del RTG en pacientes con MCH (7)

Extensión RTG (%)	0	$\leq 10$	11-19	$\geq 20$
Tasa de incidencia de MSC (por 1000 personas-año)	4	10	18	24

MSC = Muerte súbita cardíaca; RTG = Realce tardío de gadolinio

Al compararlo con el modelo de estratificación de riesgo de la ESC, no solo los de mayor riesgo en 5 años tenían mayor extensión del RTG, sino que la extensión del RTG obtuvo un mejor valor predictivo para la estimación de eventos arrítmico mayores que el propio modelo de la ESC, identificando subgrupos de alto riesgo con *score* < 6% y de bajo riesgo con *score* > 20%. (7)

Un análisis multicéntrico retrospectivo de una cohorte de 898 pacientes con MCH realizado por Freitas et al. (20) sugiere que, pese al pequeño tamaño de su muestra y el modesto número eventos, la cantidad de RTG tiene un mayor valor pronóstico que las dos herramientas vigentes de estratificación de riesgo clínico y sus componentes individuales, pues el uso de RTG reclasificaría correctamente a una proporción significativa de pacientes (índice de reclasificación neta  $\approx 0,40$ ).

De todos modos, esta aparente superioridad de LGE sobre las puntuaciones de riesgo clínico no significa que estas deban ser abandonadas o reemplazadas por este marcador de imagen, sino que será la integración de factores de riesgo clínicos junto con la cantidad de RTG lo que dará los mejores resultados. (17)

Como desventaja, es difícil definir el umbral ya que existen varios métodos utilizados para cuantificar el RTG que pueden mostrar distintos resultados, sin llegar a un acuerdo de cuál es el óptimo. (1,2) Por tanto, a pesar de demostrar ser un predictor independiente de MSC en la MCH, todavía debe ser validado en estudios prospectivos de mayor tamaño para integrarse completamente en los algoritmos de toma de decisiones clínicas. (9,17)

En este sentido, aunque las guías AHA/ACC 2020 ya incluyan el  $\text{RTG} \geq 15\%$  como marcador principal de riesgo, las guías ESC 2022 sostienen que su valor predictivo todavía no está claro, pero reconocen que mejora la estratificación de riesgo en presencia de otros factores de riesgo, por lo que posiblemente jueguen un importante papel en futuras versiones de su modelo. (2,8)

### Aneurisma apical del VI

Los aneurismas apicales del VI consisten en una dilatación del ápex del VI que se acompaña de acinesia/discinesia y adelgazamiento de la pared con un anillo cicatricial transmural. (4,7,21) El desarrollo de técnicas de imagen cardiovascular avanzadas como la RMC y su incorporación a la práctica rutinaria ha supuesto un aumento en la identificación de estos pacientes, previamente infra diagnosticados con el ETT. De hecho, un estudio de 2021 (21) lo identificó en 18.3% de los pacientes con MCH observados.

Su importancia recae en su asociación con una mayor incidencia anual de eventos adversos cardiovasculares (10.15%), incluyendo MSC arrítmica, descarga apropiada de DAI, ictus tromboembólico, IC progresiva y muerte. (7) Las tormentas eléctricas ( $\geq 3$  descargas/24 horas) aunque poco comunes en la MCH (0.2%) también se asociaron con este marcador. (4)

Durante muchos años se ha debatido si las aneurismas apicales del VI podrían ser un factor independiente de riesgo de MSC. Gracias a la RMC con contraste se ha comprobado que muchos aneurismas tienen un anillo cicatricial que suele asociar extensas áreas de fibrosis miocárdica, sirviendo de sustrato arritmogénico por mecanismo de reentrada de AV malignas. En este subgrupo de pacientes, la ablación miocárdica del anillo fibroso aneurismático ha demostrado ser muy efectiva a la hora eliminar las TV sostenidas recurrentes. (4,21)



En el meta-análisis de Papanastasiou. et al. (21) que incluía 2832 pacientes con MCH, concluyeron que su presencia resulta un factor pronóstico significativo, ya que aquellos con aneurisma tuvieron 4.67 veces más riesgo de MSC que los que no la tenían, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 2.30 a 9.48. Además, observaron que las descargas apropiadas de DAI por TV/FV fueron más frecuentes en pacientes con aneurisma del VI que en aquellos con otros marcadores tradicionales de riesgo de MSC.

En cuanto al tamaño absoluto del aneurisma, se ha demostrado que los pacientes con un aneurisma apical > 4 cm tienen mayor probabilidad de presentar un evento adverso, pero todavía se desconoce si el tamaño debería guiar la decisión de implantar una DAI. Por tanto, se recomienda considerar su presencia como marcador de riesgo independientemente del tamaño. (21)

#### Disfunción sistólica

Aunque los pacientes con MCH típicamente tengan valores de fracción de eyección del VI (FEVI) preservada, algunos acaban desarrollando disfunción sistólica del VI con la llamada MCH terminal, definida por una FEVI < 50%; la cual está asociada con eventos adversos, incluyendo un aumento de riesgo de MSC. (4,8)

#### Potenciales factores pronósticos

Existen pacientes con MCH que, a pesar de no presentar los factores de riesgo establecidos, presentan un riesgo significativo de sufrir MSC, lo que ha motivado la búsqueda de marcadores adicionales para mejorar los modelos de riesgo actuales y ayudar en la toma de decisiones clínicas. (22) A continuación, se desarrollan ciertos predictores de riesgo que están siendo estudiados por su presunta relación con mayor riesgo de MSC basada en una evidencia todavía poco consistente.

#### Mutaciones genéticas

En la actualidad, el desarrollo de las pruebas genéticas en pacientes con MCH y su paulatina implementación en la práctica clínica habitual ha contribuido al estudio de las variantes sarcoméricas como potencial marcador de riesgo de MSC.

Varios pequeños estudios encontraron una mayor tasa de MSC y otras complicaciones de la MCH en aquellos pacientes con mutaciones en MYH7, MYBPC3 o ambas en heterocigosis. Incluso se ha hablado de que la MCH tenga un componente de anticipación genética, con edad de inicio precoz y mayor gravedad en generaciones sucesivas. (7,9)

Un metaanálisis de 2018 que incluyó 7675 pacientes con MCH (23) describió una incidencia de MSC del 0.4% en aquellos sin mutaciones (SARC-) frente al 5%, 11% y 17% en aquellos con mutaciones en MYBPC3, MYH7 y TNNT2, respectivamente; concluyendo que la incidencia de MSC fue significativamente mayor en pacientes con estas mutaciones sarcoméricas ( $p < 0.01$ ). De hecho, parece ser que las mutaciones en el gen TNNT2 podrían ser responsables del grave *disarray* de los miocitos y una alta incidencia de MSC en pacientes más jóvenes con penetrancia clínica de MCH baja. (22)



La gran cohorte multicéntrica de Ho CY et al. (10) identificó una variante sarcomérica patogénica o probablemente patogénica (SARC+) en el 46% de 4591 pacientes con MCH. En comparación los pacientes SARC-, los pacientes con una variante SARC+ presentaron un inicio de enfermedad más temprano y una progresión clínica más grave. Además, estos presentaron mayor riesgo de resultados adversos, con una *hazard ratio* (HR) de 2.20 (IC95%: 1.89-2.54,  $p < 0.001$ ), y de AV, con una HR de 2.83 (IC95%: 2.07-3.87,  $P < 0.001$ ) que todavía era mayor en presencia de  $\geq 2$  variantes SARC+. De este modo, los autores sugieren que debería incorporarse a la evaluación del pronóstico individual de los pacientes con MCH.

En contraposición, la marcada heterogeneidad en la penetrancia de estas mutaciones y la falta de explicación de los mecanismos moleculares que provocan las manifestaciones fenotípicas de la MCH contribuyen a que haya poca evidencia que respalde el uso de pruebas genéticas para identificar pacientes con MCH con alto riesgo de MSC. (7,22) Por tanto, las guías actuales mantienen que las variantes patogénicas de los genes sarcoméricos no predicen de manera fiable el pronóstico del individuo con MCH ni el tratamiento de TV con DAI. (4,5) En consecuencia, hasta que exista más evidencia disponible, no se deberían considerar marcadores de riesgo de MSC. (22)

#### Fibrosis mediante mapeo en T1 y entropía en la RMC

El RTG permite cuantificar la fibrosis miocárdica focal mediante la comparación con tejido sano, por lo que no detecta bien la fibrosis difusa. En este caso, el recientemente desarrollado mapeo en T1 post-contraste prolongado permite, junto con el elevado volumen extracelular, sugerir la presencia de fibrosis miocárdica difusa, que es un predictor de TVNS y MSC recuperada en adultos con MCH. (24) Recientemente, también se ha aplicado la medida de la entropía para evaluar la heterogeneidad de las lesiones fibróticas, que también ha mostrado ser un indicador independiente de riesgo de AV. (22,25)

#### Fibrilación auricular

La FA puede ser un marcador de enfermedad avanzada, manifestación del remodelado electroanatómico. En un estudio, la presencia de FA, particularmente de nueva aparición, demostró estar significativamente asociada con un incremento en la incidencia de eventos relacionados con MCH, incluyendo MSC. (26) La detección y tratamiento tempranos de la FA podría conducir a una evaluación de riesgo más completa de la MSC en pacientes con MCH. (22)

#### Terapia de reducción septal

No se ha clarificado cómo las TRS (tanto la miectomía como la ablación) influyen en el riesgo de MSC individual, pero en teoría podría reducirse teniendo en cuenta que la OTSVI suponía un factor de riesgo de AV. Tampoco se sabe si el GTSVI postprocedimiento y el GPVI es suficiente para calcular el nuevo riesgo a 5 años ya que los algoritmos de estratificación de riesgo no se han probado en estos pacientes. No obstante, se ha visto que aquellos portadores de DAI en prevención de MSC que se someten a una TRS muestran una tasa muy baja de descargas apropiadas tras el tratamiento efectivo. (19)

En cuanto a las técnicas, varios estudios demuestran que las tasas de MSC tras la miectomía son bajas, pero el riesgo de MSC tras la ablación septal con alcohol (ASA) es más controvertido, pues la cicatriz miocárdica producida podría ser sustrato de eventos arrítmicos futuros. Sin embargo, el limitado número de eventos arrítmicos no permiten confirmar esta hipótesis. (7,19)

#### Patrones anormales de ECG

Recientemente, se ha visto que los marcadores de la dispersión de la repolarización ventricular como el intervalo Tpe y la ratio Tpe/QTc son más largos y más altos, respectivamente, en pacientes con MCH que en los controles. Además, en el análisis multivariable se asociaron de forma significativa con mayor riesgo de AV malignas. También la negatividad de la ventana electromecánica (intervalo entre la onda Q y el cierre de la válvula aórtica menos el intervalo QT) parece ser un factor de riesgo independiente para AV potencialmente mortales. (22)

En otros estudios, varios patrones demostraron ser predictores independientes de riesgo al asociarse de forma significativa con eventos de MSC: mayor amplitud de la onda T, un patrón de pseudo-infarto de miocardio con elevación del segmento ST, una duración del QRS  $\geq 120$  MSC y baja amplitud del QRS, la fragmentación del QRS en  $\geq 3$  territorios, la duración del QTc  $\geq 460$  MSC, y la presencia de microalternancia de la onda T. (4,7,11,22) No obstante, las limitaciones de estos estudios (pequeño tamaño, corto seguimiento, toma de antiarrítmicos, ausencia de RMC...) hacen que sea necesario confirmar los resultados con una muestra mayor.

De hecho, esta falta de evidencia sólida sobre su utilidad probablemente sea la razón por la que las guías actuales no tienen en cuenta ningún marcador electrocardiográfico. De todos modos, dada la utilidad histórica del ECG en la predicción del riesgo arritmogénico, no se descarta que forme parte del futuro modelo de estratificación de riesgo en pacientes con MCH. (7) Para ello, será necesario continuar las investigaciones con estudios prospectivos y un mayor número de pacientes, ya que se requiere mucha más evidencia para definir el papel de las anomalías en la repolarización en la predicción de MSC en la MCH.

#### Deformación longitudinal global

La deformación longitudinal global (DLG) es un signo muy sensible de disfunción sistólica del VI que la FEVI que se reduce en pacientes con MCH, incluso en estadios tempranos con FEVI preservada. Así, la DLG del VI detectada por *feature tracking* en la RMC se ha visto asociada significativamente con un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos, incluyendo IC, AV y MSC, suponiendo un fuerte predictor independiente de la terapia apropiada con DAI. (9,22)

#### Biomarcadores

Se han estudiado varios biomarcadores en la MCH implicados en las vías de señalización de la inflamación, la hipertrofia y la fibrosis. Sin embargo, únicamente los péptidos natriuréticos, como marcadores de estrés de la pared, han sido asociados con los síntomas de IC, la gravedad de la hipertrofia, la fibrosis, el remodelado cardíaco y las imágenes de disfunción del VI. Concretamente, un nivel elevado de péptido natriurético cerebral (BNP) se asoció con la MSC o la combinación de TV malignas y MSC. (27)

El péptido BNP N-terminal (NT-proBNP) resultó un predictor independiente de la MSC, y en pacientes con MCH se correlacionó significativamente con la fibrosis detectada por RTG en la RMC. (7,28)

#### Obstrucción medioventricular

De forma novedosa, Elliott et al. (18) sugirieron que la obstrucción medioventricular (OMV) cuantificada por el gradiente de presión intraventricular izquierda (GPII) también podría ser un potencial predictor de MSC y AV malignas. En su estudio de 60 pacientes con MCH en prevención primaria con DAI encontraron que la mitad de los pacientes cumplían los criterios de GPII basal elevado, definido como un pico instantáneo  $\geq 30$  mmHg en reposo. Estos pacientes presentaron un mayor riesgo de MSC o descargas apropiadas de DAI, estadísticamente significativo en combinación con TVNS (HR 6.31, IC95% 1.36–29.25,  $p = 0.02$ ). Por tanto, concluyeron que un GPII basal  $\geq 30$  mmHg también podría ser un modificador de riesgo para la MSC en pacientes con MCH, pero requeriría reproducir los resultados en una muestra mucho mayor.

#### Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Se han publicado varios estudios mostrando que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar podría mejorar el manejo y la estratificación de riesgo en los pacientes con MCH, identificando un valor de la pendiente de ventilación-producción de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ )  $> 31$  como la única variable de la prueba de esfuerzo que podría asociarse de forma independiente con la MSC y podría mejorar el modelo europeo de riesgo, especialmente en casos de MCH clasificados en riesgo bajo-intermedio con *score*  $< 4\%$ . (7,29) En un meta-análisis de 2021 (30) que incluía 11.672 pacientes con MCH, el consumo máximo de oxígeno promedio ( $VO_{2max}$ ) fue significativamente menor en los pacientes con muerte cardiovascular combinada que en los que sobrevivieron ( $-6,20$  mL/kg/min; IC del 95%,  $-7,95$  a  $-4,46$ ;  $p < 0,01$ ). Una vez más, se requieren más estudios para confirmar estas teorías. (7)

#### Estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

La eficacia probada del DAI en el tratamiento de AV potencialmente mortales ha motivado el desarrollo de distintas estrategias de estratificación de riesgo de MSC recogidas en los algoritmos de manejo diagnóstico-terapéutico de las guías de MCH que han imperado en la literatura durante los últimos 20 años. (1,4)

- 2003 - Consenso ACC/ESC de MCH
- 2011 - Guías AHA/ACC de MCH
- 2014 - Guías ESC de MCH (6) y modelo *HCM Risk-SCD* (31)
- 2017 - AHA/ACC/HRS (32)
- 2019 - Actualización de guías AHA/ACC de 2011 (5)
- 2020 - Guías AHA/ACC (1)
- 2022 - Guías ESC de manejo de AV y prevención de MSC (2)

### Estrategia tradicional de múltiples marcadores de riesgo

Hace más de dos décadas, la indicación de DAI se basaba en la presencia de  $\geq 2$  parámetros clínicos binarios que se iban identificando a lo largo del tiempo: TVNS, GPVI máximo  $\geq 30$ mm, historia familiar de MSC, síncope inexplicable y RAPA al ejercicio. (1)

En las guías de 2003, todos factores de riesgo tenían el mismo peso y el perfil de riesgo resultaba de la suma de todos los presentes en el paciente. La aproximación de las guías de 2011 fue similar, excepto que las TVNS y la RAPA al ejercicio solo se consideraban si al menos uno de los otros factores de riesgo estaba presentes. (7)

### Modelo europeo de predicción cuantitativa de riesgo de la ESC

En 2014, O'Mahony et al. (31) utilizaron los resultados de un estudio longitudinal de cohortes multicéntrico y retrospectivo de 3675 pacientes ( $> 16$  años sin TV/FV previas ni enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la MCH) para desarrollar y validar un innovador modelo estadístico predictivo de riesgo de MSC al que llamaron *HCM Risk-SCD* (por sus siglas en inglés, *Hypertrophic Cardiomyopathy Risk-Sudden Cardiac Death*).

Consiste en una ecuación de regresión logística (ver *Ecuación 1 del anexo*) que incluye siete variables que se han asociado con incremento de riesgo de MSC en al menos un análisis multivariante publicado; lo cual excluye la RAPA como marcador de riesgo por su débil capacidad predictiva. De este modo, se siguen teniendo en cuenta varios parámetros clásicos binarios (TVNS, historia familiar de MSC y síncope inexplicable) a los que se añade la edad. También se considera la influencia del remodelado cardíaco en el riesgo de MSC, incluyendo como variables continuas: GPVI, gradiente de TSVI, y diámetro de AI. (5,6,7,31) Como resultado, proporciona una estimación cuantitativa del riesgo individualizado de MSC a 5 años, que facilita la decisión de implantación de DAI en adultos (ver *Ilustración 2 del anexo*). (1,2,4,31)

La colección de datos publicados del modelo HCM Risk-SCD se ha utilizado para construir tres categorías de riesgo establecidas por consenso. (6) De este modo, se estratifica a los pacientes en 3 subgrupos para recomendación de DAI (*Tabla 9*): bajo riesgo ( $< 4\%$  en 5 años - no se considera DAI); riesgo intermedio ( $4-6\%$  en 5 años - se podría considerar DAI) y alto riesgo ( $\geq 6\%$  en 5 años -debería considerarse DAI). (5)

Así mismo, para facilitar su uso en la práctica clínica, elaboraron una herramienta en línea (disponible en: <https://doc2do.com/MCH/webMCH.html>) que calcula, a partir de las variables mencionadas, el porcentaje de riesgo de MSC en 5 años y la recomendación pertinente (ver *Ilustración 3 del anexo*). (6,31,34)

La puntuación de riesgo obtenida puede que ayude a los pacientes a entender su riesgo de MSC de forma cuantitativa, útil para la toma de decisión compartida. No obstante, dado que cada uno lo puede valorar de distinta manera, no se recomienda que este sea el único parámetro determinante para la decisión de implante de DAI. (1)

Así mismo, cabe destacar que el riesgo estimado mediante esta herramienta de 2014 no tiene en cuenta el impacto de los nuevos marcadores de riesgo de MSC como son la disfunción sistólica (FEVI < 50%), el aneurisma apical del VI, el RTG extenso en RMC o la presencia de una o múltiples mutaciones sarcoméricas. Inicialmente, el impacto de  $\geq 1$  de estos nuevos marcadores de riesgo en un paciente individual con MCH en su estimación de riesgo a 5 años aún era indeterminado, pero en la última actualización en 2022 (*Tabla 9*) recomiendan que deberían ser considerados especialmente en aquellos pacientes con riesgo calculado de MSC en 5 años bajo o intermedio. (1,2)

*Tabla 9. Recomendación de implante de DAI según nivel de evidencia y fuerza de recomendación (guía ESC 2022) (2)*

INDICACIÓN DE DAI	RIESGO MSC EN 5 AÑOS*	NUEVOS MODIFICADORES DE RIESGO
<b>2a, B</b> Debería considerarse	<b>Alto</b> ( $\geq 6\%$ )	
	<b>Intermedio</b> ( $\geq 4$ y $< 6\%$ )	+ $\geq 1$ <ul style="list-style-type: none"> <li>– RTG <math>\geq 15\%</math> de la masa del VI</li> <li>– FEVI <math>&lt; 50\%</math></li> <li>– Aneurisma apical de VI</li> <li>– Respuesta anormal de la PA</li> <li>– Mutación sarcomérica patogénica</li> </ul>
<b>2b, B</b> Podría considerarse	Intermedio ( $\geq 4$ y $< 6\%$ )	
	Bajo ( $< 4\%$ )	+ $\geq 1$ <ul style="list-style-type: none"> <li>– RTG <math>\geq 15\%</math> de la masa del VI</li> <li>– FEVI <math>&lt; 50\%</math></li> <li>– Aneurisma apical de VI</li> </ul>

\*Estimado mediante calculadora HCM Risk-SCD (31).

DAI = Desfibrilador automático implantable; FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MSC = Muerte súbita cardíaca; PA = Presión arterial; RTG = Realce tardío de gadolinio; VI = Ventrículo izquierdo

### Modelo americano de marcadores de riesgo individuales de la AHA/ACC

Según las guías AHA/ACC de 2020, los factores de riesgo individual más predictivos de eventos de MSC en adultos (*Tabla 10*) son: síncope reciente inexplicado probablemente no neurocardiogénico, historia familiar de MSC relacionada con MCH, episodios de TVNS prolongados y/o recurrentes en Holter o monitorización ambulatoria prolongada, HVI masiva (GPVI  $\geq 30$  mm), RTG difuso y extenso ( $\geq 15\%$  de la masa del VI), IC terminal con disfunción sistólica y aneurisma apical de VI con cicatrización regional. Todos ellos considerados de forma binaria. (4,5,6,12,22,31,34)

De acuerdo con los resultados de los estudios que guiaron la actualización de las guías AHA/ACC en 2020 (1), se estableció que la presencia de uno o más marcadores de riesgo conocidos de MCH, considerados como relevantes y mayores dentro del perfil general de un paciente diagnosticado clínicamente, puede ser suficiente para considerar la prevención primaria con DAI (*Tabla 10*; ver *Ilustración 4 del anexo*). (4,5,12,22)

Existen otras tres variables que pueden ser utilizadas de forma selectiva para apoyar la decisión de DAI en algunos pacientes con  $\geq 1$  de los otros marcadores de riesgo, pero no pueden considerarse de forma aislada para la recomendación de DAI ya que no hay suficiente evidencia. Estas son: RAPA al ejercicio, OTSVI (GTSVI  $\geq 50$  mmHg en reposo) y RTG moderado. Por otro lado, se considerarían escenarios de riesgo ambiguos aquellos definidos por un RTG difuso, enfermedad de arterias coronarias, ASA previa o un marcado GTSVI. (4,5)

Tabla 10. Recomendación de implante de DAI según nivel de evidencia y fuerza de recomendación (guía AHA/ACC 2020) (1)

INDICACIÓN DE DAI	MARCADORES DE RIESGO
<b>2a, B-NA</b> Debería considerarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>HISTORIA FAMILIAR DE MSC:</b> MSC definitiva o probablemente atribuible a MCH en <math>\geq 1</math> familiar de primer grado o familiares cercanos de <math>\leq 50</math> años</li> <li>– <b>HVI MASIVA:</b> GPVI <math>\geq 30</math> mm en cualquier segmento del VI (28-29 mm según cardiólogo responsable)</li> <li>– <b>SÍNCOPE INEXPLICADO RECIENTE:</b> especialmente <math>&lt; 6</math> meses, descartando síncope neurocardiogénico o por OTSVI.</li> <li>– <b>ANEURISMA APICAL DEL VI,</b> independientemente de su tamaño</li> <li>– <b>DISFUNCIÓN SISTÓLICA:</b> FEVI <math>&lt; 50\%</math></li> </ul>
<b>2b, B-NA</b> Podría considerarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>RTG EXTENSO:</b> RTG cuantificado por RMC <math>\geq 15\%</math> de masa del VI</li> <li>– <b>TVNS</b> en la monitorización ambulatoria</li> </ul>

\*En  $> 60$  años, manejo individualizado por bajo riesgo de MSC

DAI = Desfibrilador automático implantable; FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPVI = Grosor de pared del ventrículo izquierdo; MSC = Muerte súbita cardíaca; OTSVI = Obstrucción de tracto de salida del ventrículo izquierdo; RTG = Realce tardío de gadolinio; TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida; VI = Ventrículo izquierdo

## Prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

### Fármacos antiarrítmicos y terapias de reducción septal

Las iniciativas para prevenir la MSC jóvenes con MCH se remontan a la era pre-DAI donde se recomendaba la administración de agentes farmacológicos, inicialmente betabloqueantes. (4) En la actualidad, no hay ninguna evidencia de que los fármacos antiarrítmicos cambien la historia natural de la MCH. (2,4) Puede que la amiodarona aumente el umbral de FV, mientras la disopiramida y los betabloqueantes son eficientes en el control de síntomas y la OTSVI, pero no han demostrado ser efectivos en la reducción del riesgo de MSC. (1) Por tanto, aunque algunos facultativos continúan recomendando la profilaxis con betabloqueantes a pacientes con MCH asintomática para proteger de la MSC, las guías establecen que los antiarrítmicos solo deberían considerarse en aquellos con AV recurrentes y sintomáticas o activación recurrente y sintomática del DAI (recomendación 2a, C). (1,2,4)

En cuanto a las TRS en la MCH obstructiva (MCHO), existe cierta evidencia que señala que la TRS efectiva en pacientes sintomáticos puede reducir el riesgo de MSC. (7) En un estudio de la Clínica Mayo con 518 pacientes con MCHO (289 operados y 229 no operados), la miectomía demostró aumentar la supervivencia en 10 años (99% vs. 89%). Asimismo, en la Clínica de Cleveland, durante el seguimiento de pacientes con MCH clasificados según el modelo *HCM risk-SCD*, se vio que la miectomía se asociaba con una reducción del riesgo de MSC en pacientes con riesgo esperado intermedio o alto, pues la mortalidad por MSC observada en esos pacientes fue  $< 4\%$  a los 5 años. Una tendencia similar se vio tras la ASA, con menores tasas de MSC (0.6%/año) en pacientes de alto riesgo. Esta intervención resultó menos efectiva que la miectomía (GTSVI restante es mayor) y mostró más dependencia de marcapasos por complicaciones en la conducción, pero no se encontraron diferencias ni en la mortalidad a largo plazo ni en la incidencia de MSC. (19) De todos modos, otros estudios en pacientes con MCHO muestran indicios de que aquellos medianamente sintomáticos tratados médicamente tuvieron una supervivencia global y relacionada con MCH similar a aquellos tratados de forma invasiva. (7)

Por tanto, la baja reducción absoluta de riesgo (resultante de la reducción del GTSVI) no justifica la realización de estrategias invasivas que resuelvan la OTSVI en un paciente asintomático. Es decir, ni la miectomía quirúrgica ni la ASA están recomendadas en pacientes con OTSVI con el único objetivo de reducir el riesgo de MSC. (2,19) Según las guías, pueden considerarse para reducir el gradiente TSVI y mejorar los síntomas en pacientes en los que el tratamiento médico está contraindicado, no es bien tolerado o es inefectivo (recomendación 2b, C). (1,2,6)

### Implante de desfibrilador automático implantable

Dado el complejo sustrato arritmogénico de la enfermedad, la prevención efectiva de MSC con DAI ha sido un determinante mayor de la disminución global del riesgo al reducir diez veces la tasa de mortalidad relacionada con la MCH (de 6% al año en la era pre-DAI a 0,5% en la actualidad). (4)

Recientemente, se han reportado el tratamiento de episodios de TV/FV con DAI en pacientes con MCH con una tasa del 5% al año. (4) En una cohorte de 486 pacientes con MCH de alto riesgo en tratamiento con DAI, 94 (19%) sufrió tratamiento apropiado con DAI de TV/FV en prevención primaria durante una media de  $6.4 \pm 4.7$  años, es decir, una tasa de descargas del 3.7%/año. (12)

El tiempo desde el implante profiláctico hasta la primera intervención apropiada del mismo puede ser altamente variable, con prolongados periodos de inactividad (4,33): de 5 a 9 años en un tercio de los pacientes y  $\geq 10$  años en otro tercio (que llega hasta los 17 años). (4,27) La actividad precoz del DAI (3-6 meses post-implante) ocurre solo en el 10-15% de los pacientes, sobre todo en aquellos en prevención secundaria. (4,5) El subtipo de arritmia ventricular más frecuente tras la implantación del DAI tanto en prevención primaria como secundaria es la TVMSC y la estimulación anti-taquicárdica es exitosa en el 69-76.5% de los episodios. (2)

Cabe destacar que la MCH tratada con DAI cursa de forma diferente a otras cardiopatías adquiridas (como la cardiopatía isquémica en el anciano) en las que, en el primer año tras una intervención del aparato, suelen experimentar una transformación a síntomas de fallo cardíaco incapacitantes o MSC por arritmias con notable carga de morbimortalidad y hospitalización. (4,12) En la enfermedad que nos atañe, hasta el 85% de los previamente asintomáticos no sufren cambios clínicos en los siguientes  $5.9 \pm 4.9$  años tras la descarga, y la supervivencia post-DAI libre de mortalidad por MCH es del 100%, 97% y 92% a los 1, 5 y 10 años. Esto se debe posiblemente a que los pacientes con MCH suelen ser jóvenes con menos comorbilidades. Así, el DAI resulta más costo-efectivo en la MCH, teniendo en cuenta tanto las vidas salvadas como la expectativa de vida ajustada por calidad. (4,12)

### Restricción de ejercicio

La MCH es la causa aislada más común de MSC en deportistas jóvenes en los Estados Unidos, responsable de alrededor de un tercio de los casos. (9) En consecuencia, tradicionalmente se ha considerado al ejercicio intenso como factor de riesgo modificable de MSC, desaconsejando la participación en deportes de competición o de alto rendimiento a los pacientes con MCH, especialmente cuando tienen factores de riesgo para MSC y/o LVOTO, excluyendo únicamente a portadores de una mutación sarcomérica sin expresión clínica. (4,6,9)



Sin embargo, dado que las AV inducidas por el ejercicio son raras y la mayoría de descargas apropiadas de DAI ocurren en ausencia de taquicardia o esfuerzo físico; estudios más recientes sugieren que, en pacientes con MCH sin marcadores de riesgo, no existe asociación entre las AV y el ejercicio, independientemente de su intensidad. En este sentido, según las guías vigentes se podría considerar la participación en ejercicio de alta intensidad en adultos asintomáticos con MCH sin marcadores de riesgo (recomendación 2b, C). (2)

## DISCUSIÓN

### Elección de modelo de estratificación de riesgo

El objetivo de predecir con precisión eventos súbitos aislados en pacientes aparentemente sanos que padecen una compleja enfermedad hereditaria conlleva que la decisión de tratamiento con DAI en los pacientes con MCH continúe siendo un desafío. (4) Así, la estratificación de riesgo de MCH sigue en constante desarrollo, condicionada por la aparición de nuevos marcadores de riesgo y actualizaciones de los modelos de predicción en consonancia con la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas como la RMN y los estudios genéticos.

En primer lugar, mientras los factores predictivos de riesgo iban siendo aceptados, la controversia surgió respecto al número absoluto de marcadores necesarios para definir un paciente con un riesgo inaceptable que sea candidato para la implantación de DAI. (4)

Hace dos décadas, los expertos recomendaban tener en cuenta la presencia de 5 factores de riesgo no invasivos; siendo necesarios al menos dos de ellos para identificar a un paciente como alto riesgo y justificar la implantación de un DAI. (4,6) Sin embargo, esta estrategia fue cuestionada por los resultados donde una proporción significativa de pacientes se beneficiarían de DAI (40-60%) a pesar de tener un único marcador de riesgo conocido. (4,5,12) Además, se vio que los casos de MSC no eran más frecuentes en pacientes con  $\geq 2$  marcadores de riesgo que en aquellos con  $\geq 1$ . (1,6,31,34,35) Otras limitaciones de estos modelos fueron: 1) estimaban el riesgo relativo y no absoluto; 2) no tenía en cuenta las diferencias en el tamaño del efecto de los factores de riesgo individuales y 3) algunos factores de riesgo, como el GPVI, se valoraban como variables binarias a pesar de asociarse con un aumento continuo en el riesgo. En consecuencia, estos algoritmos discriminaban modestamente entre pacientes de alto y bajo riesgo. (6)

Por estas razones, la aproximación de múltiples marcadores de riesgo quedó obsoleta en Europa a favor del modelo matemático *HCM risk-SCD*. (1,6,8,31,34,35). En 2014, O'Mahony et al. (31) desarrollaron y validaron internamente un modelo de predicción de riesgo de MSC basada en una cohorte multicéntrica de 3675 pacientes con MCH seguidos una mediana de 5.7 años. Seguidamente fue incluida de forma preferente en las guías ESC, donde se aconsejaba indicar DAI en aquellos con  $> 6\%$  de riesgo de MSC en 5 años y considerarlo en aquellos con riesgo entre 4 y 6%. (6,29)

Desde entonces, se han realizado varios estudios externos de validación en distintos centros y poblaciones de todo el mundo (29,34,35,36) que lo han convertido en el primer modelo de predicción de riesgo de MSC en pacientes con MCH validado externamente.



Sin embargo, los resultados son en ocasiones contradictorios: algunos estudios confirman el valor positivo del modelo mientras que otros no apoyan su uso. (29)

Al aplicarse en una muestra independiente, resultó ser más preciso por presentar una mayor discriminación en la predicción de la MSC (estadístico C = 0.69; IC95%: 0.68-0.71) comparado con el modelo convencional de varios factores de riesgo (estadístico C = 0.54; IC95%: 0.51-0.56). Se demostró que por cada 16 DAI implantados en pacientes con un riesgo de MSC a 5 años  $\geq 4\%$ , potencialmente se salvaría a 1 paciente de la MSC a los 5 años. (31)

Recientemente, O'Mahony et al. (34) se propusieron validar este modelo en una cohorte geográficamente diversa con 3703 pacientes procedentes de 14 centros de Estados Unidos, Europa, Este Medio y Asia. Sus resultados (muy similares a los de la *Tabla 11*) respaldan las recomendaciones de la ESC de 2014, destacando la utilidad del *HCM Risk-SCD* para evitar implantes de DAI innecesarios en pacientes de bajo riesgo ( $< 4\%$ ) y el mayor beneficio/riesgo de implantar DAI en aquellos con un riesgo estimado de  $\geq 6\%$ , en los que el número necesario a tratar (NNT) para salvar la vida a 1 paciente de este grupo es 13. En cuanto al riesgo intermedio, el estudio sugiere que la mayoría podría manejarse de forma conservadora, pero el DAI podría prevenir alguna MSC, especialmente en aquellos con riesgo  $\geq 5\%$ .

Los resultados del trabajo anterior añadieron estos resultados a un meta-análisis (35) incluyendo a 7291 pacientes de 6 estudios de validación y, según el riesgo calculado con *HCM risk-SCD*, afinaron la incidencia de los eventos finales de MSC (*Tabla 11*).

*Tabla 11. Incidencia de eventos de MSC según riesgo en 5 años calculado con HCM Risk-SCD (35)*

RIESGO MSC 5 AÑOS	< 4%	4-6%	$\geq 6\%$ .
INCIDENCIA REAL DE EVENTOS DE MSC	1.01% (IC95% 0.52-1.61)	2.43% (IC95% 1.23-3.92)	8.4% (IC95% 6.68-10.25)

MSC = Muerte súbita cardíaca

Por otro lado, Jie Wang et al. (29) realizaron un meta-análisis de 13 estudios publicados de Asia, Europa, Norte América y Sud América y los resultados fueron: una moderada capacidad de discriminación con los valores umbrales recomendados de 4% y 6% con tendencia a un menor rendimiento en la predicción en Norte-América que en otras regiones; una excelente especificidad y VPN basado en todos los estudios de validación incluidos; y una pobre sensibilidad y VPP cuando se utiliza el valor umbral de 6% para la identificación de los pacientes con alto riesgo. De este modo, teóricamente se está dejando a un subgrupo de pacientes con MCH de alto riesgo clasificados erróneamente como intermedio-bajo riesgo y, por tanto, desprotegidos sin DAI y vulnerables a la MSC. (4)

Los expertos de la ESC (31) aclaran que la intención del modelo propuesto no es categorizar a los pacientes en grupos simplistas de alto o bajo riesgo con estrategias terapéuticas predefinidas, sino aprovechar el carácter cuantitativo del *score* para tratar el riesgo de MSC como un continuum interpretado dentro del contexto clínico de cada paciente. Es decir, si bien un riesgo de MSC a 5 años de  $\geq 4\%$  identifica al 71% de los pacientes que tuvieron un evento final de MSC, este nivel de riesgo puede tener diferentes implicaciones en un paciente de 20 años sin comorbilidades significativas en comparación con un paciente de 70 años con comorbilidades importantes.

Algunos facultativos encuentran útil la estimación de riesgo absoluto de mortalidad a 5 años en la toma de decisión compartida, aunque no se sabe con certeza hasta qué punto los pacientes se sienten cómodos personalizando e incorporando pequeñas estimaciones anuales de MSC en su decisión de DAI. (4,6,8,31,34)

Entre sus limitaciones, el uso del modelo europeo se debe ajustar a aquellos pacientes con características similares a los del estudio cohorte en el que está validada. Por tanto, no se debe aplicar a pacientes  $\leq 16$  años, deportistas de élite ni individuos con enfermedades metabólicas o infiltrativas.

Tampoco tiene en cuenta el GTSVI inducido por ejercicio ni el efecto de las TRS por lo que debería usarse con precaución en estos pacientes. (2,6,31) No obstante, hace unos años se realizó un seguimiento de 844 pacientes con MCH tratados con ASA (37) demostrando que el modelo *HCM Risk-SCD* podía utilizarse para la predicción de riesgo de MSC en estos pacientes de forma precisa, con una ligera sobreestimación de riesgo especialmente en los de mayor riesgo. Durante el seguimiento a largo plazo (media de 6.5  $\pm$  4.2 años) destacaron como predictores de MSC el máximo GPVI  $> 30$  mm anterior a la ASA y el síncope después de la ASA, con una alta especificidad, pero una baja sensibilidad al compararse con otros modelos de predicción.

Por último, como la relación entre el GPVI máximo y el riesgo de MSC en 5 años es continua no lineal, el riesgo calculado suele ser menor en pacientes con HVI grave por lo que el modelo debería utilizarse con cuidado en pacientes con  $\geq 35$  mm. (2,6,31)

En general, los investigadores piensan que la adición de nuevos marcadores de riesgo como el RTG al modelo europeo actual, podría garantizar la mejora del poder de predicción de MSC en la MCH. (29)

De manera paralela a este desarrollo europeo, en América se optó por las estrategias de prevención primaria basadas en  $\geq 1$  marcador de riesgo aislado no cuantitativo de los 5 propuestos en las guías AHA/ACC de 2011, mejorados en 2019 (5) -con la eliminación de la RAPA y la incorporación de los 3 nuevos marcadores de riesgo- y reiterados en 2020 (1). Esta última mostró una mejor discriminación (área bajo la curva (AUC) 0.71; IC95% 0.56-0.87;  $p < 0.001$ ) que las guías de la ACCF/AHA de 2011 (AUC 0.52; IC95% 0.37-0.67;  $p = 0.76$ ) o las guías de la ESC de 2014 (AUC 0.68; IC95% 0.54 a 0.81;  $p = 0.02$ ). (22)

Actualmente, varios estudios clínicos retrospectivos que incluyen miles de pacientes con MCH en riesgo aportan evidencia concluyente de que la aplicación de estas estrategias resultó de forma fiable en el tratamiento de episodios TV/FV por el dispositivo con una frecuencia de 3%-4% al año (5,12); ascendiendo al 10% al año en el caso de prevención secundaria tras un paro cardíaco.

En 2019, Martin S. Maron et al. (5) dirigieron un estudio prospectivo desde el instituto Tufts de MCH que incluyó a una cohorte de 2094 pacientes con MCH evaluados entre 2001 y 2017 con un seguimiento medio de 4.7 años. Utilizando la estrategia previa de la AHA/ACC 2011 junto con la inclusión de los marcadores de riesgo más recientes, se pautó la prevención primaria con DAI en 527 pacientes, de los cuales el DAI se activó de manera apropiada para tratar una TV/FV en el 15.6% (número absoluto (n) = 82). De los 82 pacientes tratados con DAI:

- El 65% (n = 53) se pautaron basándose en un solo marcador de riesgo principal, siendo los más frecuentes el síncope inexplicado, la historia familiar de MSC por MCH, TVNS múltiple y/o prolongada, HVI masiva y aneurisma apical de VI.
- El 35% (n = 29) presentaba más de un marcador.
- Los marcadores de riesgo recientes fueron asociados a intervención de DAI en el 26% de los pacientes (n = 21): aneurisma apical del VI (n=12), IC terminal (n=6) y RTG extenso (n=3).
- El 29% (n = 24) recibió varias descargas.
- 4 tuvieron tormentas arrítmicas (todos ellos con aneurisma apical de VI).

El periodo desde el implante hasta la primera intervención de DAI se extendió en un rango de 0.2 a 16 años (media de 5.2 años) y la probabilidad acumulada a 5 años de descarga apropiada de DAI fue de 10.5% (IC 95%, 8.0-13.5). Por otro lado, solo el 0,3% de los pacientes no seleccionados para DAI murieron de forma repentina (n = 5; 49 veces menos) incluyendo 2 pacientes con marcadores de riesgo que rechazaron la recomendación de DAI y 1 que tenía aneurisma apical del VI (por lo que hoy en día se habría indicado el DAI). Es decir, solo 2 de los 2094 pacientes estudiados (0.2%) sufrió una MSC sin tener ningún factor de riesgo, un porcentaje similar al esperado en la población general. En el análisis estadístico, esta estrategia tuvo una alta sensibilidad en la predicción de los eventos de MSC (87-95%) pero fue menos específica en la identificación de los pacientes sin eventos de MSC (78%). (5)

Al aplicar el *HCM Risk-SCD* de forma retrospectiva a esta misma cohorte (*Tabla 12*), se encontró que el modelo europeo habría resultado mucho menos sensible (34%). De hecho, entre los 91 pacientes con eventos de MSC (intervención apropiada de DAI, MSC y PCR resucitada):

- Solo el 34% (n = 31) fueron identificados como alto riesgo y hubieran sido tratados con DAI profiláctico.
- El 42% (n = 38) fueron identificados como bajo riesgo, lo cual directamente habría excluido la recomendación de DAI.

En otras palabras, de los pacientes a los que se les implantó DAI basándose en los marcadores de riesgo individuales de la AHA/ACC y que padecieron TV/FV terminadas por DAI, solo un tercio habría sido identificado según la ESC como el riesgo suficiente para justificar la prevención con DAI ( $\geq 6\%$  en 5 años) dejando desprotegidos de la MSC sin DAI al 66% de los pacientes con AV.

*Tabla 12. Comparación de la validez de los modelos de estratificación de riesgo (5)*

	AHA/ACC actualizadas 2019 (estudio prospectivo)		HCM Risk-SCD 2014 (análisis retrospectivo)	
			Medio y alto riesgo <sup>a</sup> :	Alto riesgo <sup>b</sup> :
<b>Estadístico C</b>	<b>0.81</b> (0.77-0.85)		<b>0.74</b> (0.69-0.80)	
<b>Sensibilidad</b>	Predicción: <b>87%</b> (79-93)	Intención <sup>c</sup> : <b>95%</b> (89-99)	<b>34%</b> (24-44)	<b>58%</b> (47-69)
<b>Especificidad</b>	<b>78%</b> (76-80)		<b>92%</b> (91-94)	<b>81%</b> (79-82).
<b>NNT</b>	<b>6.6</b> (5.5-8.2)		<b>10.3</b> (7.8-15.3)	

<sup>a</sup> Asume que se implanta DAI en todos pacientes con riesgo intermedio o alto del *HCM Risk-SCD* de la ESC ( $\geq 4\%$  en 5 años)

<sup>b</sup> Asume que se implanta DAI solo en pacientes con riesgo alto en *HCM Risk-SCD* de la ESC ( $\geq 6\%$  en 5 años)

<sup>c</sup> En intención a tratar, que se calcula como si los 2 pacientes de alto riesgo que murieron de forma repentina tras rechazar la recomendación con DAI hubieran recibido un tratamiento apropiado con DAI. NNT = Número necesario a tratar

\* Entre paréntesis se detalla el intervalo de confianza (IC95%)

La ventaja del *HCM Risk-SCD* es que se asocia con relativamente mayor especificidad, con la intención de reducir el número de implantes en pacientes de bajo riesgo que probablemente no sufrirán una MSC, evitando así la sobreutilización de DAI y las complicaciones que conlleva. (4,6,9,31,34) Sin embargo, la mayoría de investigadores están dispuestos a aceptar cierto grado de sobretratamiento considerando el potencial salvavidas del tratamiento con DAI. (4,5)

En definitiva, la estrategia mejorada de la AHA/ACC resultó ser un modelo no muy específico con un poder discriminativo limitado, pero con una gran sensibilidad que le permitió predecir prospectivamente la aparición de eventos de MSC en casi todos los pacientes con MCH en riesgo, lo que resultó en la implantación profiláctica de DAI y la prevención de considerables eventos arrítmicos catastróficos en esta población. (5,29)

La principal fortaleza del marcador de riesgo individual es la flexibilidad inherente a la misma, que permite modificar selectivamente la estratificación de riesgo de forma paralela a la evolución de la práctica clínica, incorporando así los nuevos marcadores de alto riesgo emergentes como la IC terminal, los aneurismas apicales del VI y el RTG extenso. De forma conjunta, estos marcadores de riesgo se asociaron con  $\geq 25\%$  de las descargas apropiadas de DAI; (5,38) hecho que podría explicar que la sensibilidad del *HCM Risk-SCD* (que no incluye estos marcadores) resulte casi tres veces menor que la conseguida por el modelo de la ACC-AHA. (4,5,7,29,36)

En este sentido, el reciente estudio internacional multicéntrico longitudinal y prospectivo de E.J. Rowin et al. (38) observó que el 30% de los pacientes con tratamiento del dispositivo recibieron el implante de DAI únicamente o en parte debido a la presencia de  $\geq 1$  de los marcadores de riesgo de RMC, equiparando la incidencia de descargas apropiadas en este grupo de pacientes con aquellos de alto riesgo con más factores de riesgo establecidos. En esta cohorte, casi dos tercios de los pacientes con descargas apropiadas de DAI presentaron riesgo bajo e intermedio según la ESC y podrían haber quedado desprotegidos sin DAI. Entre aquellos de bajo riesgo, el 40% presentaban marcadores de riesgo basados en la RMC no incluidos en la fórmula de la ESC. Por tanto, los marcadores relacionados con la RMC parecen ser los mayores determinantes de las diferencias de sensibilidad identificadas entre las estrategias de predicción de MSC de la ACC y la ESC.

### Decisión de tratamiento con desfibrilador automático implantable

Una vez estratificado el riesgo de MSC del paciente, la decisión de indicar la prevención primaria con DAI depende del balance entre el beneficio de protección frente a la MSC y el riesgo de complicaciones relacionadas con el dispositivo. Esto resulta complicado debido a la baja tasa de eventos de MSC observada en la enfermedad, sumada a la relativa juventud de los pacientes al diagnóstico, cuyo periodo de riesgo de complicaciones de DAI puede extenderse durante décadas. (1,4)

Una revisión de 98 estudios entre 1985 y 2020 con 70510 pacientes con MCH (3) mostró que la incidencia de MSC en los últimos años en esta población ha disminuido hasta el 0,32%/año. Como se ha mencionado anteriormente, alrededor del 15% de los pacientes con DAI en prevención primaria desarrolla una AV maligna tratada por el dispositivo, lo cual concuerda con su bajo NNT. (5,29)

En este sentido, es importante destacar que el aparente exceso de DAI no siempre representa implantes innecesarios. Como se ha visto, en el estudio de Maron et al. (5) una gran proporción de las descargas ocurrieron más de 5 años tras el implante (hasta los 16 años). Considerando este lapso de tiempo entre la implantación y la primera intervención, los investigadores piensan que el porcentaje de descargas apropiadas podría ascender hasta el 20%-25% en 10 o más años de observación clínica. (5,38)

A pesar de su evidente eficacia, este tratamiento no está exento de inconvenientes. En el mismo estudio referido, de los 527 DAI implantados, 85 (16.1%) tuvieron complicaciones del dispositivo (2.1% por año). Las más frecuentes fueron descargas inapropiadas (n=61), rotura de electrodo (n=21) e infección (n=14). Otras complicaciones más raras son la trombosis venosa, hemorragia y neumotórax. (4,5,6,12)

En cuanto al tipo de dispositivo, 483 (91.7%) recibieron DAI transvenoso (DAI-T) y 44 (8.3%) DAI subcutáneo (DAI-S). (5) El claro predominio de uno sobre otro se debe a que, hasta la aprobación del DAI-S en 2012, el DAI-T ha sido la opción principal para la prevención de la MSC durante más de 20 años. Hoy en día, la gran eficacia del DAI-S para el tratamiento de las TV/FV es comparable a la del DAI-T, especialmente en la población de pacientes con MCH, que suelen ser jóvenes sin indicación de marcapasos en los que se prefiere el DAI-S para evitar la implantación permanente de un electrodo intravenoso y el riesgo de complicaciones a largo plazo que conlleva. (39,40)

Jin-Jun Liang et al. (40) llevaron a cabo en 2018 un estudio prospectivo de 172 pacientes en el que compararon los resultados de ambos dispositivos. Durante un seguimiento promedio de 23 meses, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, ni en las tasas de descargas, ni en las complicaciones relacionadas con el dispositivo. La única diferencia encontrada fue que el grupo con DAI-S tuvo una mayor sobresensado de onda T que el grupo DAI-T, constituyendo la causa principal de descargas inapropiadas. En cambio, una cohorte internacional multicéntrica de pacientes con MCH y DAI-S (39) refirió que las descargas inapropiadas, presentadas en el 5.7% de los pacientes, se debieron en mayor frecuencia a taquicardia sinusal en el contexto del ejercicio. Por tanto, los autores recomiendan encarecidamente realizar una evaluación preimplantación del DAI-S con ejercicio para excluir a los pacientes que son vulnerables al sensado inadecuado de la onda T.

Respecto al resto de complicaciones, mientras la tasa de infección del bolsillo fue similar en ambos; tanto la bacteriemia, como la endocarditis o el mal funcionamiento por fractura del electrodo fueron exclusivas del grupo DAI-T. Estas infecciones graves del DAI-T requieren retirada inmediata del dispositivo con el riesgo que conlleva. En cambio, el DAI-S está asociado con menos complicaciones mayores que requieran reintervención (hasta el 25% de las infecciones se tratan sin retirar el implante). (40,41)

Por último, hay poca evidencia de que los DAI en pacientes adultos con MCH afecten significativamente el bienestar psicológico y físico. En algunas cohortes, los pacientes con intervención de DAI refirieron cierto aumento de la ansiedad por la aparición de futuras descargas, pero sin afectar al bienestar psicológico general ni la calidad de vida. (12)

En definitiva, la mejor forma de evitar las complicaciones del DAI es optimizar la estratificación de riesgo (7) y evitar utilizarlo en pacientes que no se vayan a beneficiar de su tratamiento (Tabla 13).

La toma de decisión debe ser orientada no solo por el riesgo estimado, sino también por el razonamiento del médico, teniendo en cuenta la edad y la salud general del paciente, factores socioeconómicos y el impacto psicológico del tratamiento; así como la opinión del paciente correctamente informado de los beneficios y limitaciones del implante del DAI, siendo lo suficientemente flexibles para incluir escenarios no contemplados por el modelo de riesgo. (4,6)

Tabla 13. Recomendaciones de no implantar DAI

GUÍA	RECOMENDACIONES DE NO IMPLANTAR DAI (3, B-NA)
ESC 2014 (6)	Cuando el <b>riesgo estimado</b> de MSC a 5 años es <b>&lt; 4%</b> y no hay otras características clínicas con potencial importancia pronóstica
AHA/ACC 2020 (1)	En pacientes con MCH <b>sin factores de riesgo</b> o con el único propósito de participar en competiciones deportivas

MCH = Miocardiopatía hipertrófica; MSC = Muerte súbita cardíaca

## CONCLUSIONES

La MCH es una enfermedad cardíaca hereditaria cuya consecuencia más temida es la MSC, un evento repentino fatal típico de pacientes jóvenes asintomáticos. Debido a la generalización de la prevención primaria de estos eventos mediante DAI, se ha puesto el foco en la validación de los marcadores de riesgo que podrían predecir la aparición de MSC en estos pacientes. Además de los clásicamente establecidos, cabe destacar el peso creciente de los nuevos marcadores de riesgo evaluados mediante RMC (RTG, aneurisma apical del VI y disfunción sistólica) y la identificación de otros potenciales marcadores de riesgo cuya evidencia todavía es poco consistente.

Actualmente, existen dos modelos de estratificación de riesgo de MSC predominantes en la literatura que presentan un moderado poder de discriminación (estadístico C  $\approx$  0.7). Por un lado, el modelo de la ESC de 2014 (*HCM Risk-SCD*) destaca por su excelente especificidad, reduciendo la indicación de implantes en pacientes de bajo riesgo a expensas de una sensibilidad limitada, dejando a un subgrupo de pacientes de alto riesgo desprotegidos sin DAI. Por otro lado, el modelo de la AHA/ACC de 2020 incluye nuevos modificadores de riesgo responsables de un notable aumento de sensibilidad, identificando hasta el 95% de los pacientes que desarrollarán AV potencialmente mortales, persistiendo cierta posibilidad de sobretratamiento.

Globalmente, quizás esté más extendido este último pues los clínicos suelen aceptar la posibilidad de implante potencialmente innecesario de DAI si con ello consiguen el objetivo principal que es la prevención de la MSC.

En cualquier caso, independientemente del modelo elegido, la recomendación definitiva a favor o en contra del implante de DAI se debe basar en el abordaje individual de cada paciente, teniendo en cuenta el balance entre el riesgo estimado de MSC, las cada vez menos frecuentes complicaciones del DAI y, no menos importante, la voluntad del paciente adecuadamente informado.

## LIMITACIONES DEL TRABAJO Y SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS FUTUROS

En la evaluación de la calidad de la evidencia sobre el tratamiento con DAI, se debe tener en cuenta que apenas existen ECA debido a la baja tasa general de eventos, además de las connotaciones éticas que supone aleatorizar la prevención en los pacientes en riesgo de MSC. Por tanto, la mayoría de las recomendaciones de las guías clínicas se basan en revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios de cohortes, estrictamente retrospectivos hasta 2014, con la aparición de algunos estudios prospectivos a partir de entonces. Igualmente, la evidencia actual sobre los potenciales factores de riesgo, basada en pequeños estudios observacionales, todavía se considera insuficiente, por lo que no están incluidos en los algoritmos de estratificación de riesgo, aunque podrían mejorar su capacidad predictiva.

Una de las principales limitaciones del trabajo se encuentra en la comparación de los modelos de riesgo debido a la cronología de aparición de cada uno de ellos. La mayoría de estudios de validación externa revisados comparan el *HCM Risk-SCD* de 2014 de la ESC con el modelo de marcadores de riesgo individuales de la AHA/ACC 2020, otorgándole cierta ventaja a este último que, al ser más reciente, ya incluye los nuevos modificadores de riesgo probados en los últimos años (RTG  $\geq$  15%, FEVI  $<$  50% y aneurisma apical de VI). Quizás los resultados estarían más igualados si estos estudios de validación tuvieran en cuenta las recomendaciones actualizadas de la ESC 2022, donde se ha visto que contemplaban tanto estos marcadores como la presencia de mutaciones sarcoméricas patogénicas.

Finalmente, los resultados del tratamiento con DAI pueden estar sobreestimados. Por un lado, la mayoría de datos de descarga inapropiada se basan en programas tradicionales de DAI con breves intervalos de detección y bajo umbral de discriminación, lo cual conlleva muchos falsos positivos. (7) Igualmente, también se debe tener en cuenta que no todas las descargas apropiadas de DAI son medidas salvadoras, pues puede haber algunos episodios de TV tratados por DAI que en su ausencia habrían terminado de forma espontánea (5,18)

En definitiva, pese a que exista mucha evidencia al respecto, todavía falta camino por recorrer en la identificación de factores de riesgo y la demostración de su capacidad predictiva de MSC en pacientes con MCH, así como la actualización de las estrategias de estratificación de riesgo, con el objetivo de que ningún paciente con MCH sufra una MSC gracias a su prevención con DAI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *J Am Coll Cardiol*. **2020**;76(25):e159–240.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. **2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death** Developed by the task force for the management of patients with death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the. *Eur Heart J*. **2022**;1–130.
3. Abdelfattah OM, Martinez M, Sayed A, ElRefaei M, Abushouk AI, Hassan A, et al. Temporal and Global Trends of the Incidence of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. **2022**;8(11):1417–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.07.012>
4. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MSC. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Hear Rhythm* [Internet]. **2021**;18(6):1012–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.019>
5. Maron MSC, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. **Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy**. *JAMA Cardiol*. **2019**;4(7):644–57.
6. 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). *Eur Heart J*. **2014**;35(39):2733–79.
7. Marrakchi S, Kammoun I, Bennour E, Laroussi L, Kachboura S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*. **2020**;45(1):50–64.
8. Cadrin-Tourigny J, Tadros R. Predicting Sudden Cardiac Death in Genetic Heart Disease. *Can J Cardiol*. **2022**;38(4):479–90.
9. Goff ZD, Calkins H. Sudden death related cardiomyopathies - Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. **2019**;62(3):212–6.
10. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation*. **2018**;138(14):1387–98.
11. Özyılmaz S, Püşüroğlu H. Assessment of the relationship between the ambulatory electrocardiography-based micro T-wave alternans and the predicted risk score of sudden cardiac death at 5 years in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. **2018**;20(3):165–73.



12. Maron BJ, Casey SA, Olivotto I, Sherrid M V., SeMSCarian C, Autore C, et al. Clinical Course and Quality of Life in High-Risk Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* **2018**;11(4):1–9.
13. Iwai S. Sudden Cardiac Death Risk Stratification and the Role of the Implantable Cardiac Defibrillator. *Cardiol Clin.* **2019**;37(1):63–72.
14. Captur G, Manisty CH, Raman B, Marchi A, Wong TC, Ariga R, et al. Maximal Wall Thickness Measurement in Hypertrophic Cardiomyopathy: Biomarker Variability and its Impact on Clinical Care. *JACC Cardiovasc Imaging.* **2021**;14(11):2123–34.
15. Mascia G, Crotti L, Groppelli A, Canepa M, Merlo AC, Benenati S, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* **2022** Jun;357:88–94.
16. Assaf A, Theuns DAMJ, Michels M, Roos-Hesselink J, Szili-Torok T, Yap SC. Usefulness of insertable cardiac monitors for risk stratification: current indications and clinical evidence. *Expert Rev Med Devices [Internet].* **2023**;20(2):85–97. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2171862>
17. Brignole M, Cecchi F, Anastasakis A, Crotti L, Deharo JC, Elliott PM, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *Int J Cardiol [Internet].* **2023**;370(October 2022):330–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.10.153>
18. Yazaki K, Suzuki A, Shiga T, Minami Y, Arai K, Ashihara K, et al. Left intraventricular pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy patients receiving implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *BMC Cardiovasc Disord [Internet].* **2021**;21(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01910-0>
19. Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Matiakis M, Melnyk H, Mavrogeni S, et al. Review on sudden death risk reduction after septal reduction therapies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* **2019**;24(3):359–66.
20. Freitas P, Ferreira AM, Arteaga-Fernández E, De Oliveira Antunes M, Mesquita J, Abecasis J, et al. The amount of late gadolinium enhancement outperform MSC current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Magn Reson.* **2019**;21(1):1–10.
21. Papanastasiou CA, Zegkos T, Karamitsos TD, Rowin EJ, Maron MSC, Parcharidou D, et al. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol [Internet].* **2021**;332:127–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.056>
22. Park YM. Updated risk assessments for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Korean J Intern Med.* **2023**;38(1):7–15.
23. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* **2018** Jan;107(1):30–41.

24. O'Hara RP, Binka E, Prakosa A, Zimmerman SL, Cartoski MJ, Abraham MR, et al. Personalized computational heart models with T1-mapped fibrotic remodeling predict sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Elife*. **2022** Jan;11.
25. Ye Y, Ji Z, Zhou W, Pu C, Li Y, Zhou C, et al. Mean Scar Entropy by Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Is Associated With Ventricular Arrhythmias Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. **2021**;8:758635.
26. Liao M-T, Wu C-K, Juang J-MJ, Lin T-T, Wu C-C, Lin L-Y. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac arrest in patients with hypertrophic cardiomyopathy - A nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*. **2021** Apr;34:100802.
27. Siriwardena M, Bagai A, Delgado D, Ross HJ, Rozenblyum E, Rakowski H, et al. Prognostic Implications of Point-of-Care and Serial B-type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol [Internet]*. **2018**;122(8):1421–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.007>
28. Wu G, Liu J, Wang S, Yu S, Zhang C, Wang D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. **2021** Oct;107(19):1576–83.
29. Wang J, Zhang Z, Li Y, Xu Y, Wan K, Chen Y. Variable and Limited Predictive Value of the European Society of Cardiology Hypertrophic Cardiomyopathy Sudden-Death Risk Model: A Meta-analysis. *Can J Cardiol [Internet]*. **2019**;35(12):1791–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.004>
30. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. **2021** May;10(11).
31. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. **A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD)**. *Eur Heart J*. **2014**;35(30):2010–20.
32. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. **2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the He. Hear Rhythm**. **2018** Oct;15(10):e73–189.
33. Rowin EJ, Burrows A, Madias C, Estes NAM, Link MSC, Maron MSC, et al. Long-Term Outcome in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy After Primary Prevention Defibrillator Implants. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. **2020**;13(10):E008123.
34. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International external validation study of the 2014 European society of cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. **2018**;137(10):1015–23.
35. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M, et al. Effectiveness of the 2014 european society of cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. **2019**;105(8):623–31.

36. Choi YJ, Kim HK, Lee SC, Park JB, Moon I, Park J, et al. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in the Asians. *Heart*. **2019**;1–6.
37. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Hansen PR, Seggewiss H, et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace*. **2018**;20(F12):f198–203.
38. Rowin EJ, Maron MSC, Adler A, Albano AJ, Varnava AM, Spears D, et al. Importance of newer cardiac magnetic resonance–based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: An international multicenter study. *Hear Rhythm* [Internet]. **2022**;19(5):782–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.017>
39. Nazer B, Dale Z, Carrassa G, Reza N, Ustunkaya T, Papoutsidakis N, et al. Appropriate and inappropriate shocks in hypertrophic cardiomyopathy patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: An international multicenter study. *Hear Rhythm*. **2020**;17(7):1107–14.
40. Liang JJ, Okamura H, Asirvatham R, Schneider A, Hodge DO, Yang M, et al. Comparative outcomes of subcutaneous and transvenous cardioverter-defibrillators. *Chin Med J (Engl)*. **2019**;132(6):631–7.
41. Vamos M, Healey JS, Wang J, Connolly SJ, Mabo P, Van Erven L, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: A SIMPLE substudy. *Hear Rhythm*. **2018** Mar;15(3):386–92.

# ANEXO:

## ÍNDICE DEL ANEXO

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	34
INTRODUCCIÓN .....	35
MATERIAL Y MÉTODOS .....	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
BIBLIOGRAFÍA ANEXO .....	41

### ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>AHA/ACC</b> = American College of Cardiology/American Heart Association	<b>MCHO</b> = Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
<b>AI</b> = Aurícula izquierda	<b>MS</b> = Muerte súbita
<b>ASA</b> = Ablación septal con alcohol	<b>MSC</b> = Muerte súbita cardíaca
<b>AV</b> = Arritmias ventriculares	<b>NNT</b> = Número necesario a tratar
<b>BNP</b> = Péptido natriurético cerebral	<b>NT-proBNP</b> = BNP N-terminal
<b>DAI</b> = Desfibrilador automático implantable	<b>OMV</b> = Obstrucción medioventricular
<b>DAI-S</b> = DAI subcutáneo	<b>OTSVI</b> = Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
<b>DAI-T</b> = DAI transvenoso	<b>PA</b> = Presión arterial
<b>DLG</b> = Deformación longitudinal global	<b>RAPA</b> = Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio
<b>ECG</b> = Electrocardiograma	<b>RMC</b> = Resonancia magnética cardiovascular
<b>ESC</b> = European Society of Cardiology	<b>RTG</b> = Realce tardío de gadolinio
<b>ETT</b> = Ecocardiografía transtorácica	<b>SARC +</b> = Variante sarcomérica patogénica/probablemente patogénica
<b>FA</b> = Fibrilación auricular	<b>SARC -</b> = Paciente sin mutaciones detectadas
<b>FEVI</b> = Fracción de eyección del VI	<b>TRS</b> = Terapias de reducción septal
<b>FPG</b> = Familiares de primer grado	<b>TV/FV</b> = Taquicardia ventricular y fibrilación ventricular
<b>GPII</b> = Gradiente de presión intraventricular izquierda	<b>TVNS</b> = Taquicardia ventricular no sostenida
<b>GPVI</b> = Grosor de la pared del ventrículo izquierdo	<b>VE/VCO<sub>2</sub></b> = Pendiente de ventilación-producción de dióxido de carbono
<b>GTSVI</b> = Gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo	<b>VI</b> = Ventrículo izquierdo
<b>HR</b> = Hazard Ratio	<b>VO<sub>2</sub>max</b> = Consumo máximo de oxígeno promedio
<b>HVI</b> = Hipertrfia del ventrículo izquierdo	<b>VPP</b> = Valor predictivo positivo
<b>IC</b> = Insuficiencia cardíaca	
<b>IC95%</b> = Intervalo de confianza al 95%	
<b>MCH</b> = Miocardiopatía hipertrófica	

## INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (1,2)

Enfermedades sistémicas metabólicas y síndromes multiorgánicos	Causas de HVI secundaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RASopatías</li> <li>• Miopatías mitocondriales</li> <li>• Enfermedades por depósito lisosomal</li> <li>• Glucogenosis</li> <li>• Enfermedad de Fabry</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Hemocromatosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corazón de atleta</li> <li>• Cardiopatía hipertensiva</li> <li>• Estenosis valvular o subvalvular en corazón izquierdo</li> <li>• Infarto anteroapical</li> <li>• Miocardiopatía de estrés.</li> </ul>

Tabla 2. Sustrato electrofisiológico de la enfermedad (3)

Características histopatológicas	Consecuencia fisiopatológicas
<p><b>Amplia desorganización de los miocitos y miofibrillas hipertróficas</b></p> <p><b>Aumento de la fibrosis focal y/o intersticial</b></p>	<p>Distorsión arquitectura celular → remodelado adverso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez mecánica y disfunción diastólica</li> <li>• Arritmias cardíacas por reentrada ventricular.</li> </ul>
<p><b>Anormalidades de la microvasculatura intramural</b></p>	<p>Isquemia miocárdica silente de bajo grado → cicatrices</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias cardíacas por reentrada ventricular</li> </ul>

Tabla 3. Eventos adversos de la miocardiopatía hipertrófica (1,2)

EVENTOS ADVERSOS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas progresivamente limitantes debido a consecuencias fisiopatológicas de la MCH:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OTSVI dinámica</li> <li>○ Disfunción diastólica</li> <li>○ Insuficiencia mitral</li> <li>○ Isquemia miocárdica</li> <li>○ Arritmias</li> <li>○ Disfunción autonómica</li> </ul> </li> <li>• Síntomas de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica</li> <li>• Fibrilación auricular con riesgo de ictus tromboembólico</li> <li>• Muerte súbita cardíaca</li> </ul>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Ilustración 1. Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación

NIVEL (CALIDAD) DE EVIDENCIA <sup>†</sup>	CLASE (FUERZA) DE LA RECOMENDACIÓN
<b>NIVEL A</b>	<b>CLASE 1 (FUERTE)</b> Beneficio >>> Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia de alta calidad<sup>‡</sup> a partir de más de 1 ECA</li> <li>Metaanálisis de ECA de alta calidad</li> <li>Uno o más ECA corroborados mediante estudios de registro de alta calidad</li> </ul>	Frases sugeridas para las recomendaciones por escrito: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda</li> <li>Está indicado / es útil/eficaz/beneficioso</li> <li>Debe realizarse/administrarse/otro</li> <li>Frases de eficacia comparativa<sup>†</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento/estrategia A se recomienda/está indicado con preferencia al tratamiento B</li> <li>El tratamiento A se debe elegir antes que el tratamiento B</li> </ul> </li> </ul>
<b>NIVEL B-R</b> (Aleatorizado)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia de calidad moderada<sup>‡</sup> a partir de 1 o más ECA</li> <li>Metaanálisis de ECA de calidad moderada</li> </ul>	
<b>NIVEL B-NR</b> (No aleatorizado)	<b>CLASE 2a (MODERADA)</b> Beneficio >> Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia de calidad moderada<sup>‡</sup> a partir de 1 o más estudios no aleatorizados, bien ejecutados y bien diseñados, estudios observacionales o estudios de registro</li> <li>Metaanálisis de dichos estudios</li> </ul>	Frases sugeridas para las recomendaciones por escrito: <ul style="list-style-type: none"> <li>Es razonable</li> <li>Puede ser útil/eficaz/beneficioso</li> <li>Frases de eficacia comparativa<sup>†</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento/estrategia A probablemente se recomiende/esté indicado con preferencia al tratamiento B</li> <li>Es preferible elegir el tratamiento A antes que el tratamiento</li> </ul> </li> </ul>
<b>NIVEL C-LD</b> (Datos limitados)	<b>CLASE 2b (DÉBIL)</b> Beneficio ≥ Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios observacionales o de registro aleatorizados o no aleatorizados con limitaciones de diseño o ejecución</li> <li>Metaanálisis de dichos estudios</li> <li>Estudios fisiológicos o farmacodinámicos en sujetos humanos</li> </ul>	Frases sugeridas para las recomendaciones por escrito: <ul style="list-style-type: none"> <li>Puede/podría ser razonable</li> <li>Es posible que se considere/podría considerarse</li> <li>La utilidad/eficacia se desconoce/no está clara/es dudosa o no está bien establecida</li> </ul>
<b>NIVEL C-EO</b> (Opinión experta)	<b>CLASE 3: Sin beneficio (MODERADA)</b> Beneficio = Riesgo (Generalmente, utilice solo el NdE A o B)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Consenso de opinión experta basado en la experiencia clínica</li> </ul>	Frases sugeridas para las recomendaciones por escrito: <ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda</li> <li>No está indicado / es útil/eficaz/beneficioso</li> <li>No debe realizarse/administrarse/otro</li> </ul>
<p>La CdR y el NdE se determinan de forma independiente (cualquier CdR se puede emparejar con cualquier NdE).</p> <p>Una recomendación con un NdE C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las directrices no dan lugar a ensayos clínicos. Aunque no están disponibles ECA, puede que exista un consenso clínico muy claro de que una prueba o tratamiento concreto resulta útil o eficaz.</p> <p>* Se debe especificar el desenlace o resultado de la intervención (un desenlace clínico mejorado o una mayor precisión del diagnóstico o una mayor información de pronóstico).</p> <p>† En el caso de recomendaciones de eficacia comparativa (solo CdR 1 y 2a: NdE A y B), los estudios que respaldan el uso de verbos comparadores deben involucrar comparaciones directas de los tratamientos o estrategias que se están evaluando.</p> <p>‡ El método de evaluación de la calidad está en evolución, lo que incluye la aplicación de herramientas de clasificación estandarizadas, ampliamente utilizadas y preferiblemente de evidencias validadas; y para revisiones sistemáticas, la incorporación de un Comité de Revisión de Evidencias.</p> <p>CdR indica clase de recomendación: EO: opinión experta; LD: datos limitados; NdE: nivel de evidencia; NR: no aleatorizado; R: aleatorizado; y ECA: ensayo controlado aleatorizado.</p>	<b>Clase 3: Daño (FUERTE)</b> Riesgo > Beneficio
	Frases sugeridas para las recomendaciones por escrito: <ul style="list-style-type: none"> <li>Potencialmente nocivo</li> <li>Provoca daño</li> <li>Se asocia con una morbilidad/mortalidad excesiva</li> <li>No debe realizarse/administrarse/otro</li> </ul>

### EN RESUMEN:

GRADO DE RECOMENDACIÓN	
<b>1</b>	SE RECOMIENDA
<b>2a</b>	DEBERÍA CONSIDERARSE
<b>2b</b>	PODRÍA CONSIDERARSE
<b>3</b>	NO ESTÁ INDICADO

Tabla 4. Razones de exclusión de artículos cribados

ARTÍCULO EXCLUÍDO	RAZÓN EXCLUSIÓN
Thirty-year outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy based on the type. Tsuda E, et al. J Cardiol. <b>2022</b> . PMID: 35961804 Review	Pacientes < 18 años
Sex differences in clinical outcomes for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the USA: a retrospective observational study of administrative claims data. Butzner M, et al. BMJ Open. <b>2022</b> . PMID: 35264369 Free PMC article.	MCH obstructiva y resultados no se ajustan a objetivos del trabajo
The Risk of Sudden Death in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. Norrish G, et al. Heart Fail Clin. <b>2022</b> . PMID: 34776087 Review.	Pacientes < 18 años
Cost-effectiveness of in-home automated external defibrillators for children with cardiac conditions associated with risk of sudden cardiac death. Haag MB, et al. Heart Rhythm. <b>2020</b> . PMID: 32234558	Pacientes < 18 años
Implantable cardioverter defibrillators in patients with electrical heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: data from the German device registry. Frommeyer G, et al. Clin Res Cardiol. <b>2020</b> . PMID: 31367999	MCH con trastorno del sistema eléctrico
A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. Norrish G, et al. Europace. <b>2019</b> . PMID: 31155643 Free PMC article	Pacientes < 18 años
Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: An international multicenter study. Balaji S, et al. Heart Rhythm. <b>2019</b> . PMID: 31026510	Pacientes < 18 años
Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. Alexander PMA, et al. Circulation. <b>2018</b> . PMID: 29490994 Free article.	Pacientes < 18 años

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ilustración 2. Algoritmo de riesgo y recomendación de DAI de la guía ESC 2014 (4)

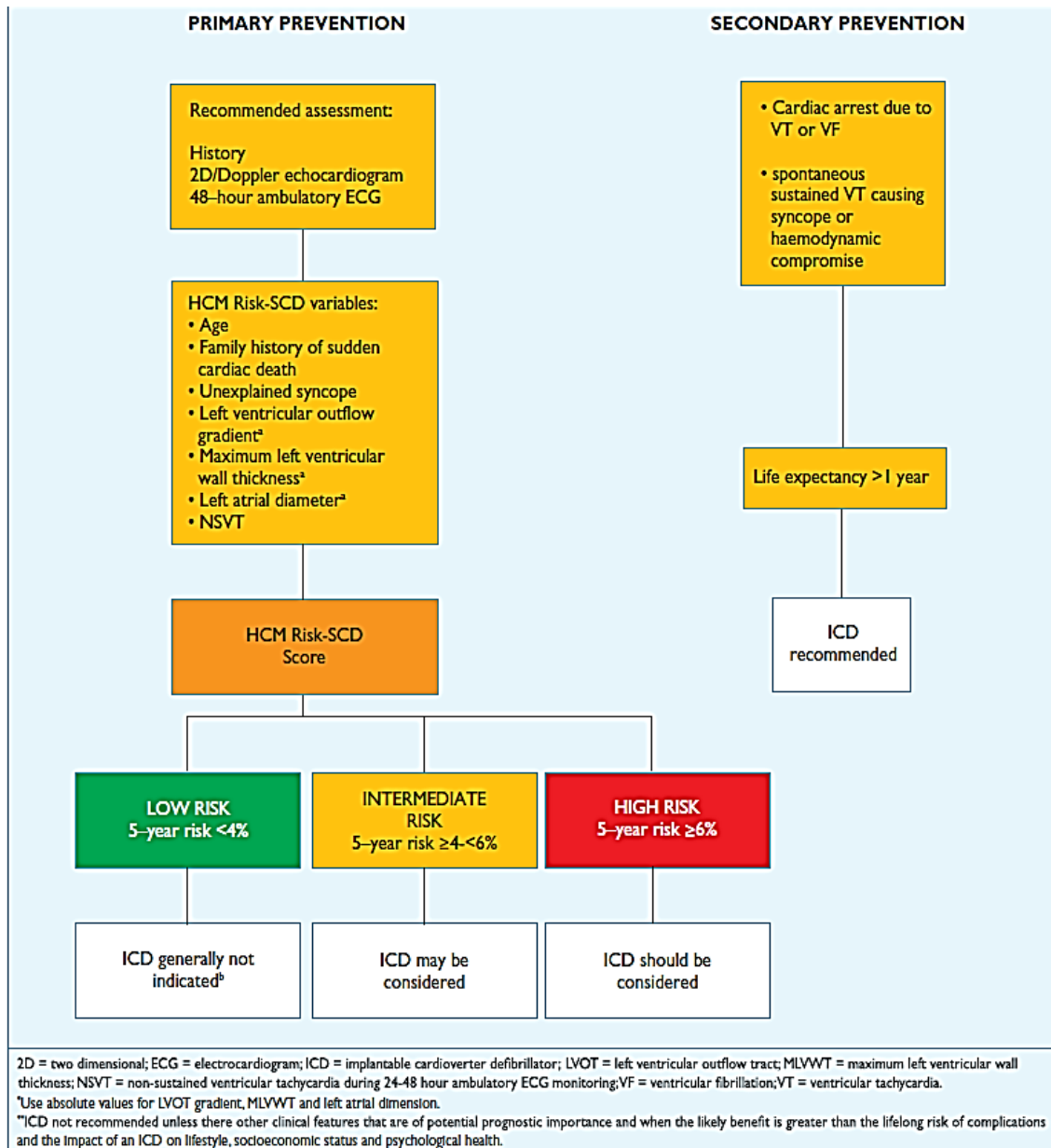
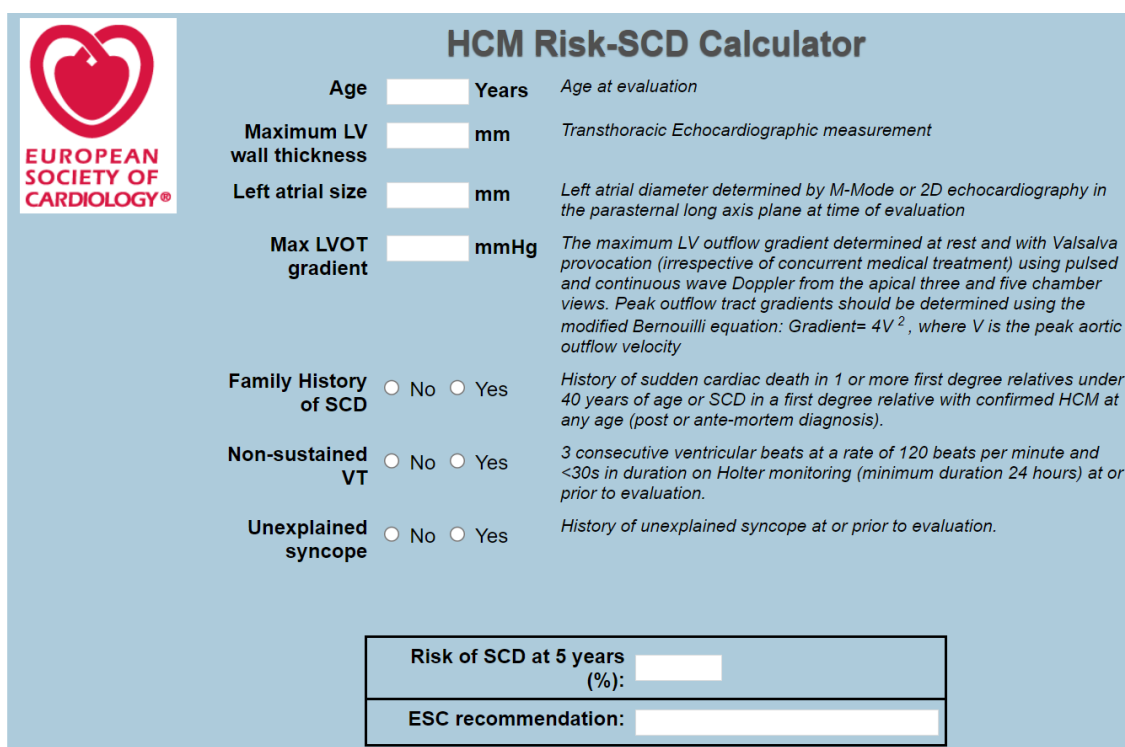




Ilustración 3. Captura de pantalla de la herramienta online HCM Risk-SCD (5)



### HCM Risk-SCD Calculator

**Age**  **Years**

**Maximum LV wall thickness**  **mm**

**Left atrial size**  **mm**

**Max LVOT gradient**  **mmHg**

**Family History of SCD** ☐ No ☐ Yes

**Non-sustained VT** ☐ No ☐ Yes

**Unexplained syncope** ☐ No ☐ Yes

*Age at evaluation*

*Transthoracic Echocardiographic measurement*

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

*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*

*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).*

*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.*

*History of unexplained syncope at or prior to evaluation.*

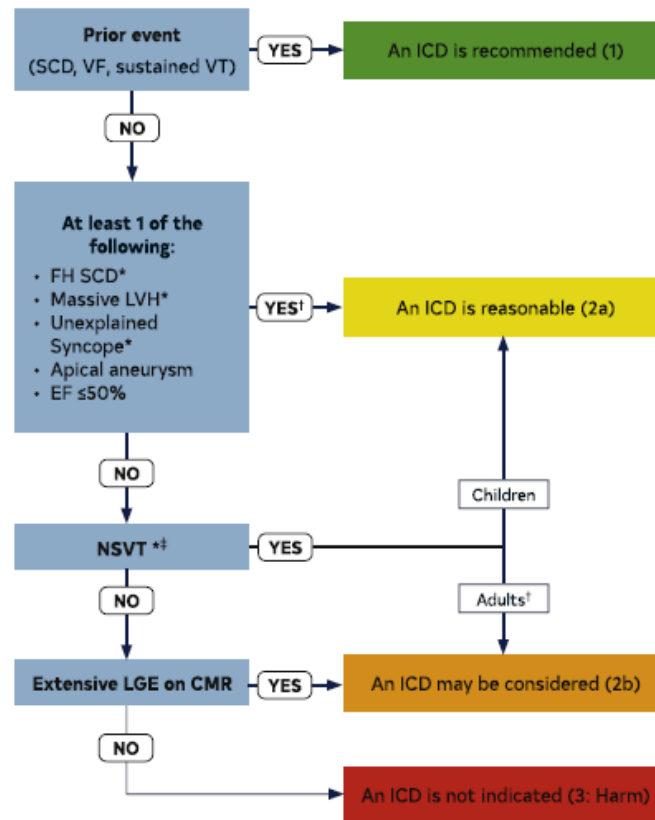
**Risk of SCD at 5 years (%)**

**ESC recommendation:**

Ecuación 1. Fórmula de estimación de riesgo de la calculadora de riesgo HCM Risk-SCD (5)

La **probabilidad de MSC a 5 años**=  $1 - 0,998 \exp(\text{índice pronóstico})$ , donde el índice pronóstico=  $[0,15939858 \times \text{grosor máximo de la pared (mm)}] - [0,00294271 \times \text{grosor máximo de la pared al cuadrado (mm}^2)] + [0,0259082 \times \text{diámetro auricular izquierdo (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo del tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo o durante maniobra de Valsalva (mm Hg)}] + [0,4583082 \times \text{antecedentes familiares de MSC}] + [0,82639195 \times \text{NSVT}] + [0,71650361 \times \text{síncope inexplicado}] - [0,01799934 \times \text{edad en la evaluación clínica (años)}]$ .

Ilustración 4. Algoritmo de riesgo y recomendación de DAI de la guía ACC/AHA 2020 (1)



Colors correspond to the Class of Recommendation in Table 2. \*ICD decisions in pediatric patients with HCM are based on ≥1 of these major risk factors: family history of HCM SCD, NSVT on ambulatory monitor, massive LVH, and unexplained syncope. †In patients >16 years of age, 5-year risk estimates can be considered to fully inform patients during shared decision-making discussions. ‡It would seem most appropriate to place greater weight on frequent, longer, and faster runs of NSVT. CMR indicates cardiovascular magnetic resonance; EF, ejection fraction; FH, family history; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LGE, late gadolinium enhancement; LVH, left ventricular hypertrophy; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; SCD, sudden cardiac death; VF, ventricular fibrillation; and VT, ventricular tachycardia.

## BIBLIOGRAFÍA ANEXO

1. 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. *J Am Coll Cardiol*. **2020**;76(25):e159–240.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the. *Eur Heart J*. **2022**;1–130.
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. *Hear Rhythm* [Internet]. **2021**;18(6):1012–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.019>
4. 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). *Eur Heart J*. **2014**;35(39):2733–79.
5. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. **2014**;35(30):2010–20.