

INFLUENCIA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN LA MUERTE SÚBITA



Universidad Zaragoza

**DIRECTORA: DIANA MARTÍNEZ TELLO
ALUMNA: MARÍA TERESA DEL OLMO LÓPEZ**

ÍNDICE.

•	Introducción.	3
•	Resumen – Abstract.	5
•	Objetivos.	6
•	Material y métodos.	6
•	Resultados.	7
•	Conclusiones.	28
•	Bibliografía.	29

INTRODUCCIÓN.

La miocardiopatía hipertrófica es una cardiopatía cuyo origen ha estado sujeto a controversia.

Aunque hay referencias previas de informes de autopsias, la primera descripción sistematizada de la miocardiopatía hipertrófica fue realizada por Dr. Robert Donald Teare en 1958, un anatomopatólogo del hospital St. George de Londres que hizo la primera descripción histórica de esta enfermedad. Señaló como características particulares de esta miocardiopatía el patrón asimétrico de la hipertrofia ventricular sin dilatación de cavidades cardíacas, la extraña alineación de los haces musculares miocárdicos, la variabilidad en el tamaño de los miocardiocitos, su asociación a la muerte súbita y la incidencia familiar. Esto fue apoyado por el cirujano Sir Russell Brock en la misma época.^[1]

En los años ochenta, John Goodwin y colaboradores en Estados Unidos, pusieron de relieve que la miocardiopatía hipertrófica era la etiología más frecuente de la muerte súbita inesperada en deportistas de competición.^[1]

Esta entidad pasó a definirse por sus características morfológicas como enfermedad primaria del músculo cardíaco caracterizada por un ventrículo hipertrófico, pero no dilatado y en ausencia de cualquier otra patología que pueda producir tal grado de hipertrofia (hipertensión arterial, estenosis aórtica...).^[1]

El papel genético en la patogénesis de la miocardiopatía hipertrófica tomó un papel relevante a raíz de los hallazgos de la Dra. Seidman en 1990 descubriendo la transmisión de una mutación autosómica dominante de la cadena pesada de la β -miosina (β -MHC), la principal proteína contráctil del sarcómero, la cual, demuestra que basta un cambio en un nucleótido del gen MYH7 que codifica esta proteína para provocar la enfermedad. Por lo que actualmente se ha modificado de nuevo la definición de la enfermedad primaria del músculo cardíaco producida por mutación de los genes que codifican las proteínas del sarcómero con amplia variación fenotípica.^[1]

Esta definición incluso puede quedar obsoleta en los próximos años, pues recientemente se han descrito mutaciones que afectan a proteínas que intervienen en la producción de energía de la célula miocárdica, sobre todo a nivel mitocondrial, y que producen un fenotipo idéntico a las mutaciones que afectan a las proteínas del sarcómero. Algunos autores proponen modificar

la definición de miocardiopatía hipertrófica para incluir a todas las mutaciones que afecten a la eficiencia energética del miocardio. ^[1]

Se desconoce la prevalencia exacta de la enfermedad, aunque se cifra en el 0,1% de la población general y en 0,5 % de la población cardiópata. ^[2]

La mitad de casos son asintomáticos, debutando en la mayoría de ocasiones con dolor torácico, palpitaciones o síncope no filiado. En el 6% de los pacientes, el cuadro clínico puede aparecer con muerte súbita, sobre todo en pacientes jóvenes menores de 30 años, y en la mayoría de las ocasiones durante la práctica de algún deporte que requiera un intenso ejercicio físico. El diagnóstico precoz adquiere gran importancia, la sospecha clínica sobre este grupo de pacientes y el estudio familiar de parientes de pacientes afectados son las dos vías fundamentales de detección. ^[2]

Esto no quiere decir que la única causa de una muerte súbita sea la miocardiopatía hipertrófica. Se calcula que el 12,5% de las defunciones que se producen de forma natural son muertes súbitas y, de éstas, el 88% son de origen cardíaco. ^[3]

De hecho, del total de casos de muerte súbita de origen cardíaco, el 80-85% ocurre en pacientes con cardiopatías isquémicas aunque estos casos suelen ocurrir en personas mayores expuestas a factores de riesgo cardiovascular tales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y tabaquismo. ^[3]

Solo un 10-15% de las muertes súbitas cardíacas ocurren en pacientes que presentan una cardiopatía estructural, tales como en la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía dilatada, y son estos casos los que suelen ocurrir en jóvenes y deportistas. ^[3]

También cabe mencionar que en menos del 5-10% de las ocasiones, las causas de la muerte súbita cardíaca se dan en pacientes con cardiopatías congénitas arritmogénicas, donde el corazón es estructuralmente normal pero presenta fallos eléctricos. Las enfermedades cardíacas asociadas a estos episodios de muerte súbita son, principalmente, el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo, pero no debemos olvidar el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. ^[3]

RESUMEN - ABSTRACT.

Resumen.

La miocardiopatía hipertrófica es la causa de muchas muertes súbitas en gente joven, sobre todo deportistas de alto rendimiento, por eso ha tomado gran importancia.

Los corazones con miocardiopatía hipertrófica tienen una macroscopía parecida a una hipertrofia simple pero con más tamaño y con un patrón asimétrico porque predomina la hipertrofia septal. La microscopía demuestra una desestructuración de las fibras miocárdicas con aumento de las fibras de colágeno.

El papel que juega la genética ha sido el descubrimiento más importante porque se relaciona con las características macroscópicas y microscópicas de esta patología, diferenciándola de una hipertrofia miocárdica por esfuerzo y fundamentalmente por su estrecha relación con la muerte súbita.

Palabras clave: miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita e hipertrofia miocárdica simétrica.

Abstract.

Hypertrophic cardiomyopathy is the cause of many sudden deaths in young people, especially high performance athletes, so it has become very important.

Hearts with hypertrophic cardiomyopathy have a similar macroscopy a simple hypertrophy but with more size with an asymmetrical pattern because prevails septal hypertrophy. Microscopy shows a dislocation of the myocardial fibers with increased collagen fibers.

The role of genetics has been the most important discovery because it is related to the macroscopic and microscopic characteristics of this disease, distinguishing it from myocardial hypertrophy effort and mainly through close association with sudden death.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, symmetric myocardial hypertrophy.

OBJETIVOS.

La estrecha relación existente entre la miocardiopatía hipertrófica y la muerte súbita, fundamentalmente en jóvenes asintomáticos y principalmente en deportistas ha hecho que esta patología haya sido siempre inquietante.

Hemos considerado que podría ser interesante hacer una revisión bibliográfica sobre el tema después de conocer el reciente trabajo dirigido en el 2014 por los doctores Carlos López-Otín y Xose S. en el que han descrito en 8 familias, siete variantes adicionales del gen FLNC que codifica la proteína sarcomérica filamina C y su correlación entre la miocardiopatía hipertrófica y la muerte súbita. ^[4]

Con este estudio intentamos encontrar cómo esas mutaciones influyen directamente en el miocardio, modificándolo e hipertrofiándolo, y al mismo tiempo intentar aclarar por qué la hipertrofia miocárdica desarrollada en estos pacientes es diferente de la hipertrofia cardíaca habitual que se desarrolla en hipertensos o personas con estenosis valvulares.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica y la utilización de artículos encontrados en diferentes libros y revistas científicas desde el año 2000, buscando como palabras clave: “miocardiopatía hipertrófica”, “muerte súbita” e “hipertrofia miocárdica simétrica”, con la finalidad de encontrar los avances que han ido surgiendo hasta el momento actual sobre la histopatología de la miocardiopatía hipertrófica desde su descubrimiento en los años 50. Se han utilizado fundamentalmente revistas de cardiología, artículos de pubmed y libros de anatomía patológica.

En este trabajo se busca extraer las conclusiones más precisas posibles sobre el diagnóstico anatomopatológico de esta enfermedad y sus posibles correlaciones con la genética familiar, que hasta hace pocos años se desconocía.

RESULTADOS.

Para llegar a entender los cambios que se producen estructuralmente en un corazón en un paciente con miocardiopatía hipertrófica hay que comprender primero el funcionamiento normal de un corazón sano, y los posibles mecanismos compensadores que pueden llevar al corazón a cambiar su estructura para adaptarse ante un estrés biomecánico y así adaptar su función a las necesidades sistémicas. Antes se pensaba que la miocardiopatía hipertrófica solo era una compensación que hacía el corazón ante una sobrecarga como es el caso del deporte de alto rendimiento, para contrarrestar el gran esfuerzo que debe realizar ese corazón, pero ahora con los descubrimientos de los cambios genéticos que pueden alterar la estructura de dichos corazones y su relación con la muerte súbita, se ha abierto un nuevo campo de estudio.

De las cuatro cavidades cardíacas, los atrios muestran una pared delgada, en contraste con los ventrículos, especialmente el izquierdo, que muestra una masa tres veces mayor que el derecho. La superficie interna de todas las cavidades está recubierta por tejido conectivo denominado endocardio, el cual cubre hasta las válvulas. La capa externa formada por tejido conectivo se denomina epicardio. El músculo cardíaco también es conocido como miocardio y ocupa la capa media. En particular, el miocardio ventricular está dispuesto en una serie de hojas que se solapan y se originan de la base fibrosa (anillo auriculoventricular), y que se denominan músculos bulboespirales y sinoespirales (Foto 1), cuyas hojas más superficiales se orientan de base a punta del corazón y las más profundas se orientan en forma circunferencial. ^[5]

La arquitectura de los ventrículos está determinada por la presión que manejan. El ventrículo izquierdo de los humanos es de forma conífera, con paredes más gruesas en comparación con el ventrículo derecho, que si bien maneja el mismo volumen, lo hace a presiones más bajas. El septum interventricular sirve de sostén, mientras la pared libre del ventrículo derecho comprime suavemente para expulsar su contenido. Esta zona en particular es la que más nos va a interesar ya que es la que más cambios sufre en un remodelado por miocardiopatía hipertrófica. ^[5]

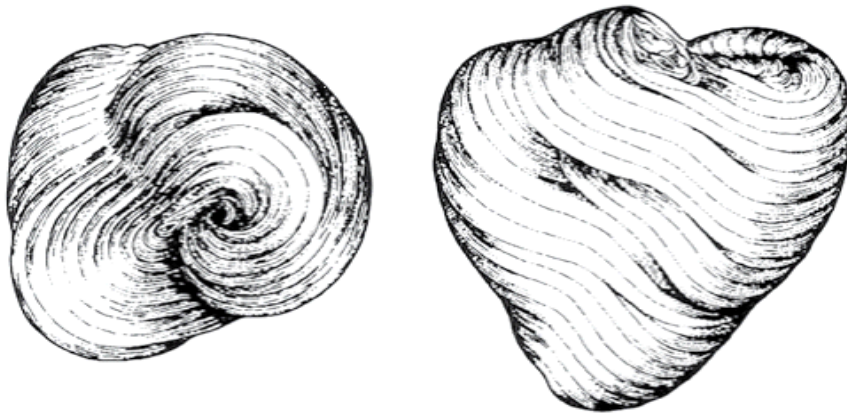


Foto 1. *Músculo cardíaco bulboespiral y sinoespiral.* ^[5]

El concepto de remodelado hace referencia a los cambios que sufre el corazón por estar sometido a un estrés biomecánico. Este estrés es una situación que se crea en una de las circunstancias siguientes: cuando el corazón está sometido a una sobrecarga mecánica (por ejemplo: en un paciente con hipertensión arterial o con estenosis aortica), cuando está comprometida la perfusión del músculo cardíaco (por ejemplo en un paciente con cardiopatía isquémica), cuando está disminuida la cuantía de miocardio funcionante (por ejemplo en un paciente que ha sufrido un infarto previo) y cuando la composición química de los cardiomiocitos es anormal (por ejemplo en las miocardiopatías de origen genético, como la miocardiopatía hipertrófica y algunas formas de miocardiopatía dilatada idiopática). Todas estas circunstancias desencadenan una serie de respuestas que inicialmente provocan una hipertrofia miocárdica y preservan la función cardíaca. Sin embargo, algunas de esas respuestas también pueden remodelar la estructura del miocardio y comprometer su función, desarrollándose entonces una insuficiencia cardíaca.^[6]

La microscopía de un corazón sano está constituida por diferentes células (foto 2)^[5]:

- A) Miocitos, la gran mayoría de las células de trabajo tanto en aurículas como en ventrículos.
- B) Células de Purkinje, que son las especializadas en la conducción del impulso eléctrico.
- C) Células transicionales en la unión Purkinje-músculo y en los tractos internodales atriales, que a diferencia de las de Purkinje no constituyen un haz como tal, sino vías preferenciales de conducción.
- D) Las células nodales en el nodo sinusal (Keith & Flack) responsables de la actividad de marcapaso, y las del nodo atrioventricular (Aschoff-Tawara) encargadas de la conducción de atrios a ventrículos.

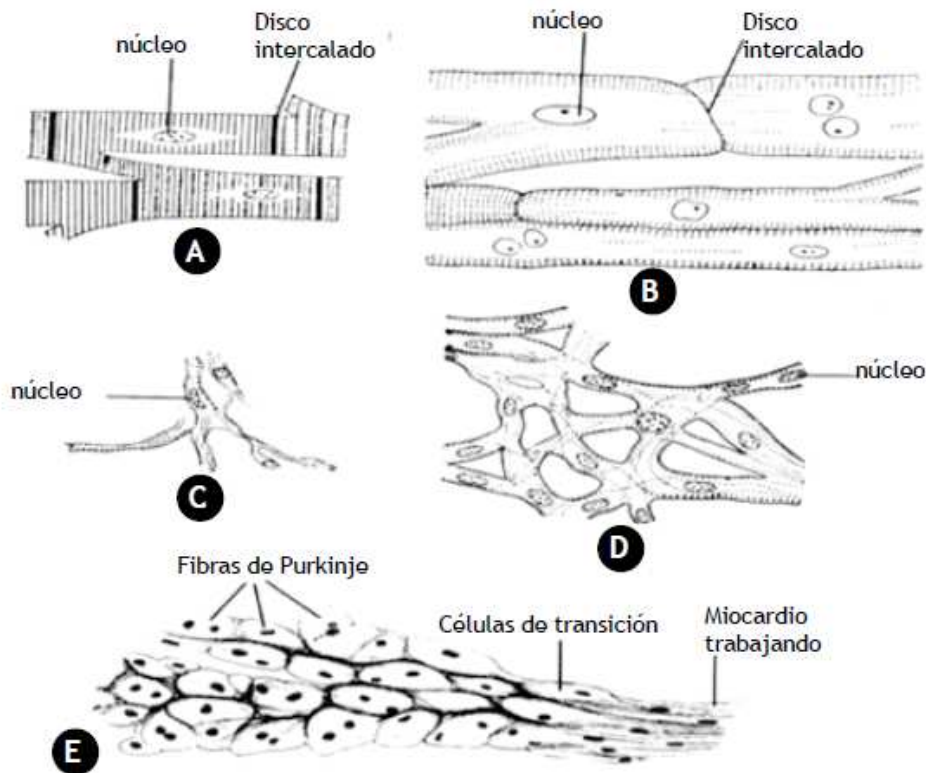


Foto 2. Tipos de células miocárdicas. *a)* De trabajo, *b)* de Purkinje, *c)* sinusales, *d)* atrioventriculares y *e)* transicionales. ^[5]

Las células de trabajo contienen una gran cantidad de miofibrillas y mitocondrias y 2 sistemas distintos: el sistema transversal tubular y el retículo sarcoplásmico que constituyen el 90% del volumen celular, el resto es el citosol y el núcleo. Las células de Purkinje tienen menor cantidad de miofibrillas (20%) y mayor citoplasma con abundante glucógeno), pues están más adaptadas al metabolismo anaeróbico que al oxidativo. Las células nodales carecen de miofibrillas. ^[5]

Las miofibrillas se dividen en delgadas (actina) y gruesas (miosina); están ordenadas en forma geométrica de manera que las delgadas se deslicen por las gruesas, produciendo el acortamiento de la sarcómera o la unidad morfológica fundamental. Los miocitos están unidos por los discos intercalares que además de servir como anclaje, funcionan como transmisores del impulso cardíaco de célula a célula. ^[5]

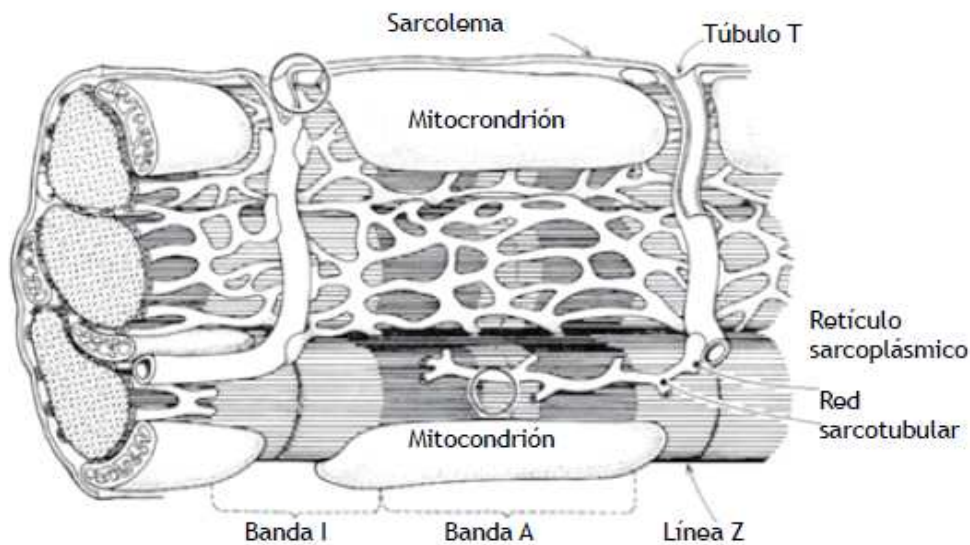


Foto 3. Ultraestructura. El sistema de túbulos T permite hacer llegar el estímulo al interior de la célula, y se pone en contacto con el retículo sarcoplásmico para liberar calcio de cisterna. La mitocondria provee la energía (ATP). ^[5]

La hipertrofia cardíaca puede ser fisiológica (desarrollo corporal, ejercicio) y patológica. Las causas para la hipertrofia patológica pueden ser por causa mecánica o sobrecarga (lo más frecuente), hormonal (de crecimiento, tiroides), genética o secundaria a estimulación específica (inflamación, infecciones, tóxicos, neoplasia). La sobrecarga puede ser de presión o sistólica y, de volumen, porque no sólo actúa en la diástole sino que afecta todo el ciclo cardíaco. ^[5]

La sobrecarga de presión al actuar sólo en una parte del ciclo cardíaco, induce cambios ciertamente distintos a la sobrecarga de volumen. Desde el punto de vista de ultraestructura, se ha documentado que existe una mayor proporción de discos intercalares, lo que permite no sólo una mayor sujeción de fibras sino también un mayor número de mitocondrias de menor tamaño, lo que explica algunos cambios en comportamiento metabólico y electrofisiológico. Existen vías de señalamiento que convergen en componentes específicos de la maquinaria intracelular para incrementar las proteínas contráctiles dentro de la sarcómera, como son los factores de transcripción de acetiltransferasas y deacetilasas que modifican la fosforilación con lo que se produce un aumento de la contracción miocárdica compensatoria. ^[5]

La hipertrofia del miocardio ventricular es el resultado, fundamentalmente, del aumento del tamaño de los cardiomiocitos, debido al incremento de su contenido en proteínas y ribosomas. El patrón de hipertrofia varía según el contexto etiológico en el que se produce. Así, en la sobrecarga de presión las proteínas del sarcómero que se están sintetizando en exceso se agrupan en paralelo, por lo que los cardiomiocitos crecen en grosor y el ventrículo crece de manera concéntrica, con lo que aumenta el cociente grosor de la pared/diámetro de la cámara ventricular. Por otra parte, en la sobrecarga de volumen las nuevas proteínas sarcoméricas se agrupan en serie, con lo que los miocitos crecen en longitud y el ventrículo crece excéntricamente, disminuyendo el cociente grosor de la pared/diámetro de la cámara ventricular. Ambos tipos de hipertrofia posibilitan que el estrés sistólico de la pared y el volumen de expulsión del ventrículo izquierdo se mantengan dentro de los límites de la normalidad. ^[6]

La orientación de las fibras es un factor importante en el desarrollo de tensión. El miocardio normal tiene doble unión entre miocitos en un extremo con una orientación aproximadamente a 45°-60°. La distensión de las fibras al aumentar la precarga disminuye el ángulo de orientación (hacia 20°-30°), lo que se traduce en mayor fuerza al contraerse. ^[5]

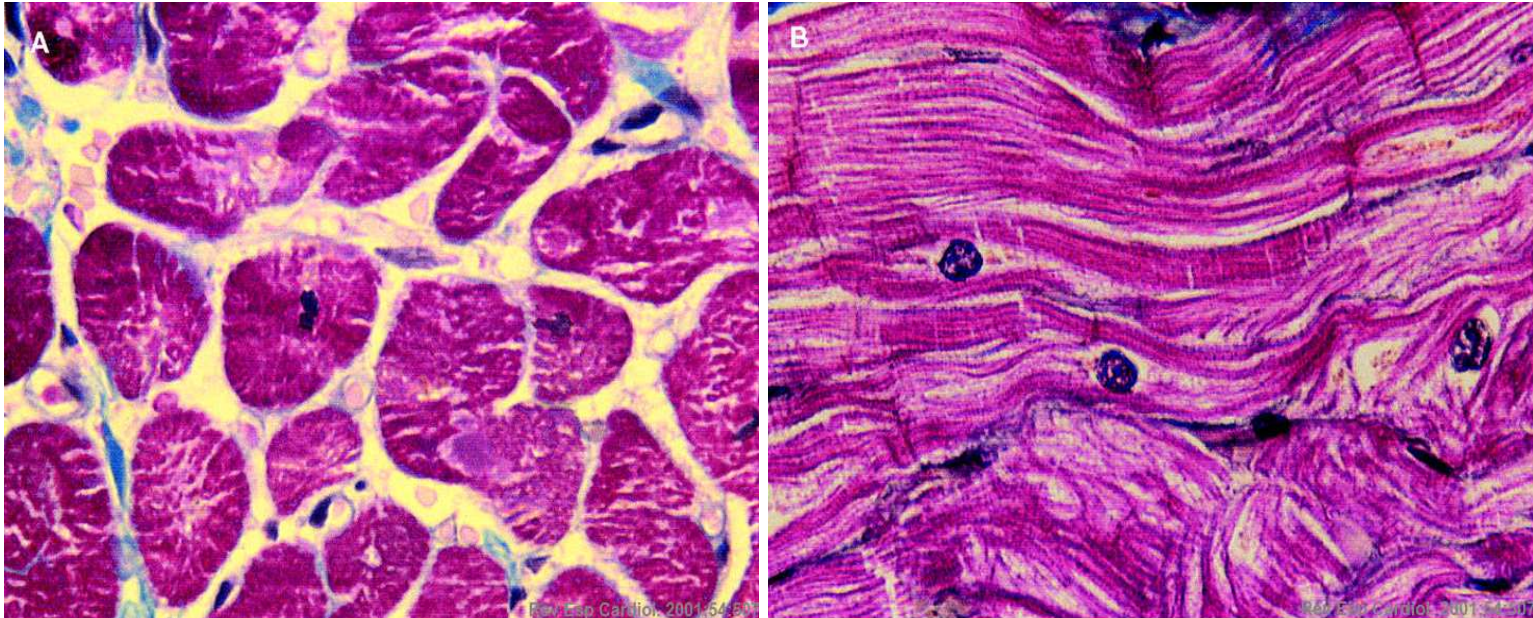


Foto 4. Aumento del tamaño de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de dos pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. A: aumento del grosor de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia concéntrica. B: aumento de la longitud de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia excéntrica (tinción de hematoxilina-eosina). ^[6]

Recientemente se ha propuesto como hipótesis de trabajo que la transición de la hipertrofia compensadora a la disfunción ventricular progresiva está mediada por la disminución del número de cardiomiocitos debido al incremento de su muerte celular programada o apoptosis. De hecho, se ha demostrado un incremento de la apoptosis de los cardiomiocitos en el miocardio sometido a estrés biomecánico que desarrolla insuficiencia cardíaca. Todavía no están suficientemente aclarados los mecanismos inductores de la apoptosis de los cardiomiocitos en esas miocardiopatías. Se ha propuesto que la apoptosis podría ser un mecanismo compensador para eliminar cardiomiocitos hipertrofiados o cardiomiocitos que se están replicando en respuesta a un estrés biomecánico muy importante. Otra posibilidad es que la apoptosis represente el fallo de los mecanismos de supervivencia de los cardiomiocitos sometidos a estrés biomecánico. ^[6]

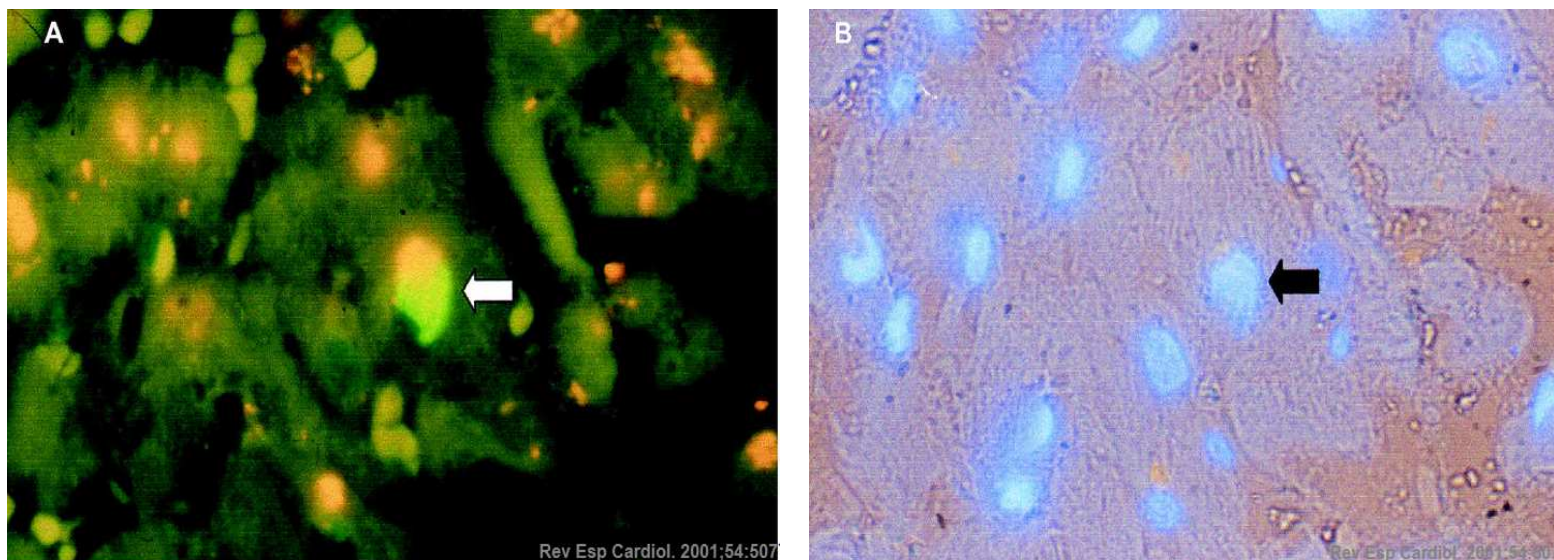


Foto 5. Apoptosis en el miocardio de un paciente hipertenso con hipertrofia ventricular izquierda. A: el túnel pone de manifiesto la presencia de una célula con el núcleo teñido, lo que traduce la presencia de fragmentación del ADN. B: la microscopia convencional pone de manifiesto que se trata de un cardiomiocito con el citoplasma típicamente estriado. ^[6]

Por otro lado, junto a los cambios del componente cardiomiocitario, en el remodelado del miocardio se producen cambios en otros componentes que conducen a su fibrosis. A diferencia de la fibrosis reparativa (con la típica morfología de cicatrices microscópicas) que reemplaza los cardiomiocitos desaparecidos por necrosis, la fibrosis del remodelado se caracteriza por un patrón morfológico típico perivascular-intersticial. ^[6]

En efecto, en condiciones de estrés biomecánico, los fibroblastos cardíacos se estimulan e incrementan la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno tipo I y tipo III. Pero para que se produzca la acumulación de fibras de colágeno que caracteriza la fibrosis de remodelado es preciso que a una mayor síntesis de colágeno fibrilar se asocie una menor degradación del mismo. En este sentido se ha descrito que la actividad de la colagenasa miocárdica se halla anormalmente inhibida en animales con hipertensión o con isquemia y fibrosis del miocardio. Diversas evidencias sugieren que la angiotensina II estimula a los fibroblastos e inhibe la colagenasa en el miocardio, por lo que se ha propuesto que este péptido desempeña un papel crítico en el desarrollo de la fibrosis que caracteriza al remodelado miocárdico. ^[6]

La fibrosis altera la arquitectura del miocardio ventricular izquierdo, facilitando su heterogeneidad anatómica y comprometiendo la unidad sincitial de sus células contráctiles, lo que propicia el desarrollo de disfunción sistólica. Además, la acumulación de fibras de colágeno tipo I y tipo III incrementa la rigidez de la pared ventricular, lo que puede comprometer su distensibilidad y facilitar la aparición de disfunción diastólica. Por cualquiera de ambas vías, la fibrosis miocárdica es un determinante importante de la transición de la hipertrofia compensadora a la insuficiencia cardíaca. ^[6]

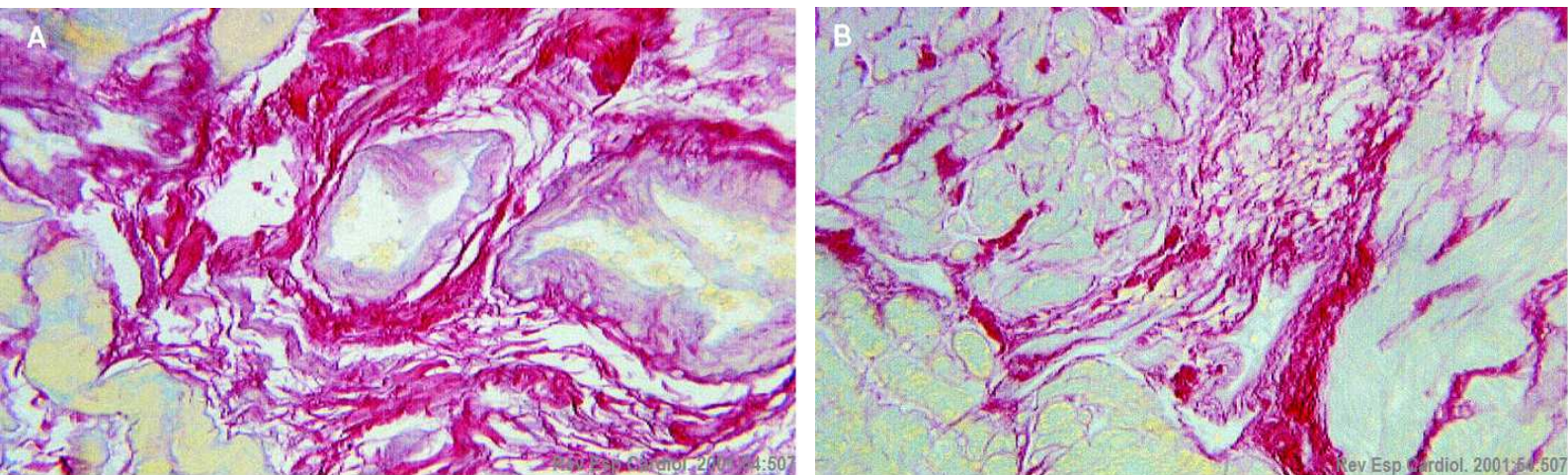


Foto 6. Fibrosis del intersticio miocárdico de un paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca. A: presencia de grandes masas perivasculares de fibras de colágeno (teñidas de rojo con la tinción de rojo Sirio). B: las fibras de colágeno surcan el intersticio miocárdico alterando su arquitectura normal y rompiendo la unidad sincitial de los cardiomiocitos. ^[6]

Puesto que hemos considerado que la miocardiopatía hipertrófica es una patología causada por un estrés biomecánico al que es sometido ese corazón, ahora debemos pasar a determinar los factores que hacen que esa hipertrofia miocárdica sea diferente a una hipertrofia por otras patologías que también causan estrés miocárdico como son la hipertensión o un infarto.

Respecto a los patrones macro y microscópicos de la miocardiopatía hipertrófica se han descrito varios, debidos a sus diversas etiologías. Gracias a los avances de la biología molecular de la última década conocemos con cierto detalle la etiología de la miocardiopatía hipertrófica. Se han descrito más de 150 mutaciones que afectan a genes que codifican 9 proteínas contráctiles del sarcómero (por lo que también es conocida como enfermedad del sarcómero), no sólo de proteínas motoras como la miosina, sino también de proteínas de las moléculas reguladoras de la troponina I y T (TnI y TnT), o de proteínas estructurales, como las proteínas gigantes titina, que mantienen unidas las fibras en sentido axial con el disco Z y la proteína C de unión a la miosina (MyBPC) que las une en sentido transversal. También se han descrito mutaciones que afectan a la producción mitocondrial de ATP que producen un fenotipo idéntico al de la miocardiopatía hipertrófica. ^[7]

TABLA 1. Mutaciones causales de la miocardiopatía hipertrófica

Genes con mutaciones causales	Cromosoma/Locus	N.º exones	N.º mutaciones	Frecuencia relativa en población ²	Frecuencia relativa en centro médico ⁷	Penetrancia de la hipertrofia
Filamento grueso						
β-MHC	14q1	40	> 100	35-50%	25%	95%
CLE	3p	7	2	< 1%	2,5%	
CLR	12q23-24,3	6	4	< 1%	< 1%	
Proteínas moduladoras						
TnT	1q3	17	11	15-20%	4%	75%
TnI	19p13	8	6	< 1%	4%	
α-tropomiosina	15q2	15	4	< 5%	< 5%	
Proteínas estructurales						
MyBPC	11q11	37	21	15-20%	26%	Baja
α-actina	15q11		2	¿		
Titina	2q31			¿		

β-MHC: cadena pesada de la β-miosina; CLE y CLR: cadenas ligera esencial y reguladora de la miosina; MyBPC: proteína C de unión de la β-miosina; TnT y TnI: troponinas T e I.

Tabla 1. Resumen algunas características de los 9 genes causales. ^[7]

PRODUCTO DEL GEN	RIESGO DE MUERTE SÚBITA	OBSERVACIONES
Cadena pesada de β -miosina	Elevado	El grado de hipertrofia es paralelo al riesgo de muerte súbita
Proteína C de unión a la miosina	Bajo	Curso clínico benigno, hipertrofia progresiva de comienzo tardío
Troponina T	Elevado	Riesgo elevado de muerte súbita, hipertrofia escasa-nula
Troponina I	Elevado	Variedad apical de la MCH, los pacientes ancianos tienen de vez en cuando manifestaciones similares a la miocardiopatía dilatada
Tropomiosina α	Elevado	Buen pronóstico general, gran variabilidad fenotípica
Cadena ligera 1 de la miosina	Bajo	Engrosamiento de los músculos papilares
Cadena ligera 2 de la miosina	Bajo	Engrosamiento de los músculos papilares
Actina	Bajo	Algunas mutaciones producen también MCD
Cadena pesada de la miosina α	Bajo	Variedad rara de inicio tardío
Titina	-	Solo se ha publicado en un paciente

Tabla 2. Comparación de las mutaciones con la variabilidad clínica.^[8]

*Cadena pesada de la β -miosina: La mutación más frecuente. Causa aproximadamente el 40% de los casos de miocardiopatía hipertrófica. Su locus se encuentra en el cromosoma 14. Hay formas malignas como la mutación val606met con alta incidencia de muerte súbita y otras benignas, como la mutación Arg403Gln.^[7]

*Troponina T: Causa aproximadamente el 15% de los casos. Se han descrito más de 8 mutaciones diferentes localizadas en el cromosoma 1. Es la mutación de peor pronóstico por alta incidencia de la muerte súbita, incluso con ligera o indetectable hipertrofia.^[7]

*Proteína C de fijación de la miosina: Causa aproximadamente el 15% de los casos. Localizada en el cromosoma 11.^[7]

* α -Tropomiosina: Su mutación supone menos del 5% de los casos. Se localiza en el cromosoma 15. Se han descrito 3 alelos.^[7]

**Cadena esencia de la β -miosina: Causa menos del 1% de los casos. Localizada en el cromosoma 3.^[7]*

**Cadena reguladora de la β -miosina: Causa menos del 1% de los casos. Se localiza en el cromosoma 12.^[7]*

**Troponina I: Causa menos del 1% de los casos. Se localiza en el cromosoma 19.^[7]*

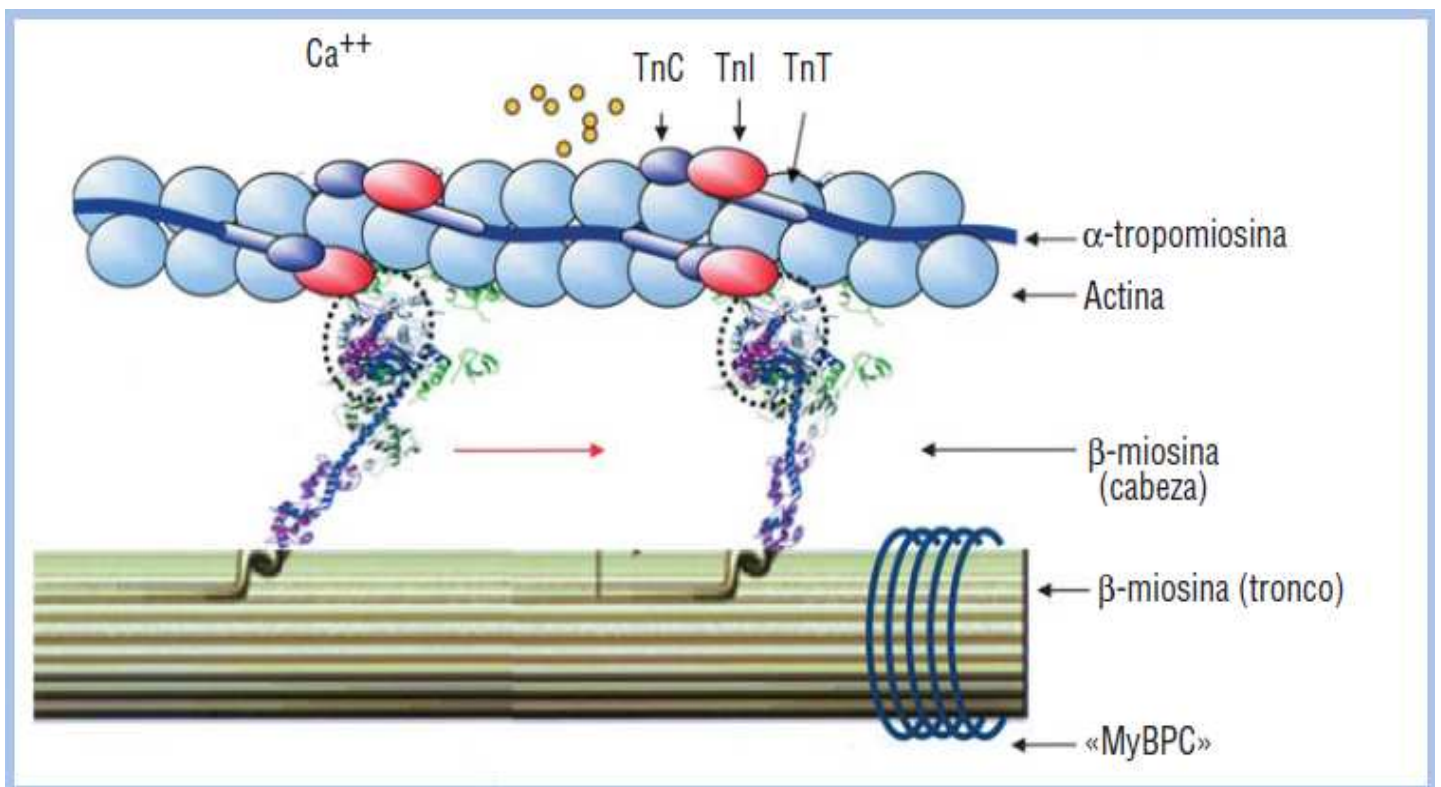


Foto 7. Esquema de las proteínas contráctiles del sarcómero. Muestra el filamento delgado de actina (doble collar de perlas) con el complejo tropomiosina-troponina dispuesto a lo largo de su surco (troponinas T [TnT], I [TnI] y C [TnC] y α -tropomiosina), que inhibe la interacción de la cabeza de la miosina con la actina. El filamento grueso está formado por un haz de 400 moléculas de β -miosina (unidas por la proteína C de unión a la miosina [MyBPC]), cuyas cabezas motoras (2 por molécula) interactúan con la actina, en el momento en que el Ca^{++} se une a la TnC y libera la inhibición. La flecha roja indica el movimiento de flexión de la cabeza y el cuello (60°) que desplaza el filamento grueso.^[7]

La gran heterogeneidad genética ofrece una primera explicación a la diversidad de manifestaciones clínicas que presenta la enfermedad, en términos de la importancia de la hipertrofia o la propensión a la muerte súbita y su pronóstico. Aunque las correlaciones genotipo/fenotipo son todavía imprecisas, dado que el número de familias estudiadas es todavía limitado, pueden distinguirse de manera esquemática 3 formas clínicas ^[7]:

- La *forma clásica* debida habitualmente a una mutación de la **β-MHC**, que da lugar a una hipertrofia casi siempre masiva, de predominio septal, que se detecta precozmente (en la pubertad) y tiene una tendencia notable a la muerte súbita. ^[7]

- La que se asocia con la **TnT**, que tiene especial tendencia a la muerte súbita y escasa hipertrofia. ^[7]

- Las de la **MyBPC**, en las que la aparición de la hipertrofia es muy tardía y la evolución benigna. ^[7]

Ello explica que la sensibilidad diagnóstica del ecocardiograma (grosor del tabique o la pared libre del ventrículo izquierdo ≥ 13 mm) puede ser adecuada para la detección de hipertrofia en pacientes con mutaciones de la **β-MHC**, pero escasa en otras variantes de **MCH**, como la **TnT** y la **MyBPC**, en las que la hipertrofia es poco aparente o más tardía. También abre una nueva puerta para la detección precoz de factores de riesgo para una muerte súbita. ^[7]

La penetrancia de estas mutaciones es incompleta, alrededor del 70%, y dependiente de la edad. En los menores de 30 años, el fenotipo de miocardiopatía hipertrófica sólo se presenta en el 55% de los portadores, pero en mayores de 50 años ya está presente en el 95% de los casos. ^[7]

También varía según el gen afectado y es influenciada por el sexo. Así, con independencia de la edad, se muestra en el 77% de los hombres, pero sólo en el 58% de las mujeres portadoras.

Otras circunstancias, como el desarrollo de hipertensión arterial, pueden modificar su expresión fenotípica. ^[7]

En cuanto a los mecanismos de la hipertrofia, se están barajando varias hipótesis, que no tienen por qué ser totalmente excluyentes.^[7]

La hipótesis de la “Hipertrofia maladaptativa” defiende que la hipertrofia en estos miocardios es la respuesta compensadora destinada a aumentar la fuerza contráctil para contrarrestar el déficit funcional causado por una mutación en una proteína contráctil. Es un mecanismo similar al de la hipertrofia adaptativa del estrés biomecánico gracias a estímulos como la distensión mecánica del miocito y la activación neurohumoral simpática del sistema renina-angiotensina circulante o local, o de las citocinas. Pero los estudios experimentales que analizan la velocidad o la fuerza de contracción no han podido demostrar de manera consistente ningún déficit funcional. Al contrario, la mayoría de los trabajos sugieren un aumento de la potencia de la fibra muscular mutante, lo que pone en duda la validez de esta hipótesis como mecanismo unitario de la miocardiopatía hipertrófica y surgen otras hipótesis.

El estudio de la Dra. Seidman realizado en ratones transgénicos y comprobado en muestras de biopsia cardíaca humana en pacientes con miocardiopatía hipertrófica que expresan la “Mutación Arg403Gln de la β -MHC” muestra que existe un aumento en la velocidad de contracción de la actina in vitro y de la actividad enzimática ATP_{asa}. Esto confirma un aumento significativo de la contractilidad en los pacientes que tienen esta mutación. También comprobaron que el defecto funcional más destacado y temprano del miocardio es el enlentecimiento de la relajación de este, lo que hace pensar que esta enfermedad es una enfermedad de la diástole.

Más tarde T. Kraft y B. Brenner realizaron un estudio a partir de la biopsia de un músculo gemelo de un individuo con la “Mutación Arg723Gly de la β -MHC (Mutación Barcelona)” también llamada “Mutaciones del dominio del convertidor” que ha aportado nuevos datos a este tema. Detectaron una disminución de la sensibilidad al calcio en las fibras que contienen esta mutación (a la misma concentración de calcio, generan menos fuerza, por lo que es necesario aumentar la concentración de calcio para alcanzar el mismo nivel). Por tanto se deduce que este aumento de la fuerza contráctil de la fibra muscular no es una alteración primaria, sino un mecanismo compensador a expensas de un aumento del calcio disponible en el sarcómero.

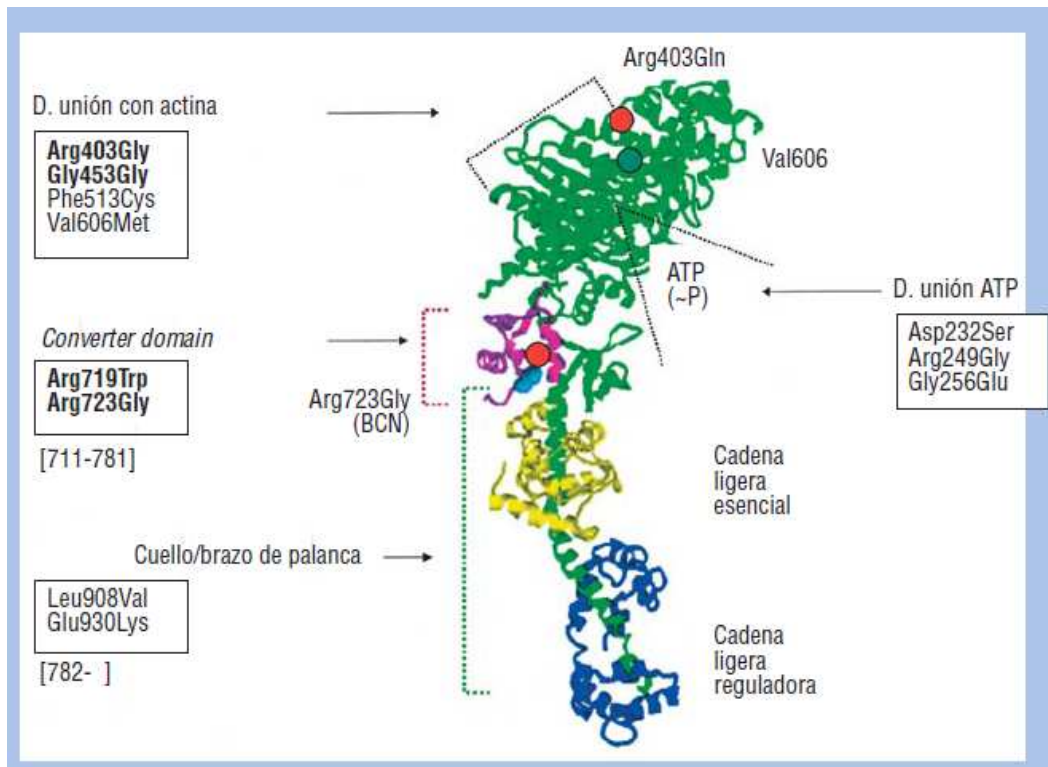


Foto 8. Diagrama de cintas de la estructura de la cabeza motora/hidrolítica de la β -miosina, el motor molecular del corazón. En verde, la cabeza y el cuello o brazo de palanca (α -helix), unidos por la pequeña zona del convertidor en rojo-púrpura. Los círculos rojos señalan la localización de la mutación Arg403Gln en el borde de la zona de unión con la actina y de la Arg723Gly (mutación Barcelona) en el «convertidor», respectivamente. Adosadas al cuello o brazo de palanca (en verde), aparecen las cadenas ligeras esencial (en amarillo) y reguladora (en violeta). En recuadro, las mutaciones más conocidas y en negrita las más graves.^[7]

Por otro lado se han llevado a cabo estudios que han descrito una serie de alteraciones del calcio intracelular que avalan esta hipótesis. Un ejemplo es el estudio de la hipótesis “Hipertrofia maladaptativa” que sugiere que la hipertrofia es un efecto colateral del aumento del calcio en el aparato contráctil. El calcio desempeña un doble papel fisiológico en el miocito: uno es el de aumentar la contractilidad, y otro es que a su vez es también un poderoso estímulo de la cascada de señales intracelulares que potencian la síntesis proteica y por tanto causa hipertrofia.

Estudios recientes han descrito una serie de hipótesis sobre “Alteraciones de la movilización del calcio intracelular”. En el modelo de rata transgénica se ha comprobado un atrapamiento del calcio en las fibras contráctiles por anomalías en los canales de calcio, lo que disminuye la disponibilidad de calcio en el resto de los compartimentos del mioplasma.

El estudio del metabolismo del miocardio en pacientes con MCH sugiere que la contracción en presencia de proteínas defectuosas ocasionaría un aumento excesivo del consumo energético (de ATP) en detrimento de otras funciones como la de bomba de calcio dependiente de la ATP que consume mucha energía. Esta hipótesis del “Compromiso energético” explicaría el defecto de la recaptación del calcio del sarcómero, el deterioro de la función diastólica y el descenso del calcio del retículo sarcoplásmico.

La fisiopatología de esta enfermedad queda aún poco aclarada, pero se han observado características definitorias anatomopatológicas de la miocardiopatía hipertrófica. Se basan en:

Las características **MACROSCÓPICAS**:^[9]

- Hipertrofia de las paredes ventriculares con diferentes patrones:
 - o Patrón simétrico (concéntrica).
 - o Patrón asimétrico:
 - I: Parte anterior del septo.
 - II: Septo anterior y posterior.
 - III: Septo y segmentos anterolaterales (El más frecuente en nuestro medio).
 - IV: Patrones atípicos (apical, posterior...).
- Dilatación de las aurículas.
- Áreas de fibrosis en la pared ventricular (donde golpea la valva mitral anterior en el tabique).
- Anomalías de la válvula mitral: elongación de las valvas, excursión sistólica anterior de la valva anterior con contacto con el septo y, a veces, inserción anormal de los músculos papilares en las valvas (sin cuerdas tendinosas).
 - Heterogeneidad y variabilidad de la expresión morfológica entre los miembros de una misma familia.
- Banda o membrana subaórtica fibrosa.



Foto 9. Corazón con miocardiopatía hipertrófica que pesa 900 g. Se observa una hipertrofia masiva de tabique interventricular dos veces mayor a la pared libre del ventrículo.^[10]



Foto 10. Hipertrofia asimétrica de la porción anterior del tabique interventricular con aspecto fasciculado del miocardio en una miocardiopatía hipertrófica.^[11]

Otra característica particular de la miocardiopatía hipertrófica es la variabilidad de fenotipos que pueden presentar estos pacientes, incluso cada pariente de la misma familia puede presentar un fenotipo distinto. Por ahora, los conocidos son ^[12]:

-HIPERTROFIA SEPTAL ASIMÉTRICA: Probablemente la fase inicial de la enfermedad. Es el dato que, con mayor frecuencia, se encuentra en los familiares de pacientes ya diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica.

-MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA: Hipertrofia generalizada del septo, sobre todo de la parte superior, con o sin hipertrofia de paredes libres que provoca una disminución de la cavidad ventricular izquierda.

-MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA MESOVENTRICULAR: Hipertrofia del septo medio.

-MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA APICAL: Hipertrofia del septo bajo. Forma poco frecuente. Presenta ondas T negativas gigantes en V3-V4 en el ECG y cavidad ventricular izquierda en forma de corazón de naipe en la angiografía. Suele tener un curso clínico benigno.

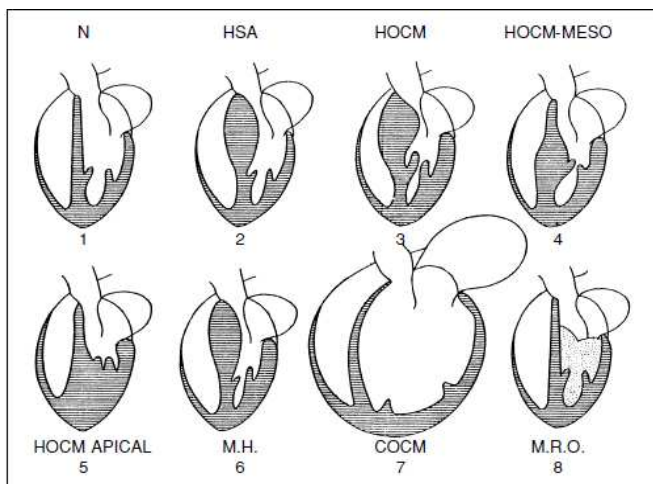


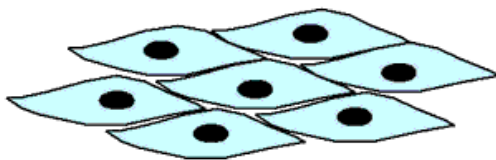
Foto 11. Clasificación de las miocardiopatías.^[12]

1. Normal.
2. Hipertrofia septal asimétrica.
3. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
4. Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia septal-meso-ventricular.
5. Miocardiopatía hipertrófica apical.
6. Miocardiopatía hipertrófica generalizada.
7. Miocardiopatía dilatada
8. Miocardiopatía restrictiva.

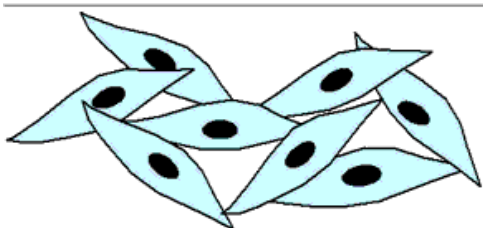
Las características **MICROSCÓPICAS**:^[9]

- Desorganización de las células musculares cardíacas y de las miofibrillas. No es patognomónico pero sí lo es la proporción. En la miocardiopatía hipertrófica supera el 25% de las miofibrillas mientras que en otras cardiopatías es inferior al 1%. No existe correlación entre el grado de hipertrofia y el grado de desorganización porque ésta se puede apreciar tanto en los segmentos hipertrofiados como en los que no lo están. Puede causar arritmias por anisotropía.
- Aumento de la cantidad del tejido conectivo intersticial (fibrosis).
- Alteración de las arterias coronarias intramurales (sobre todo las septales) con engrosamiento de la pared y reducción de la luz.
- Hallazgos recientes en la matriz de colágeno de pacientes con miocardiopatía hipertrófica han puesto en evidencia dos tipos de alteraciones:
 - o a) fibrosis difusa secundaria a la acumulación exagerada de fibras en el intersticio y en el espacio perivascular, porque en esa localización su síntesis predomina sobre su degradación, y
 - o b) disrupción excesiva de la red de colágeno que rodea a cada cardiomiocito (endomisio) y a grupos de cardiomiocitos (perimisio) porque la degradación de fibras predomina sobre la síntesis en el entorno cardiomiocitario.

En estudios clínicos efectuados en estos pacientes se ha observado que la fibrosis se asocia con la disfunción diastólica, y la disrupción con la disfunción sistólica. Sin embargo, las relaciones entre las alteraciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras y no pueden contemplarse aisladas de posibles alteraciones de otros componentes de la matriz extracelular que también influyen en la rigidez de la cámara ventricular durante la diástole (la fibronectina) o la contractilidad sistólica del miocardio (las integrinas).^[13]



Estructura normal del músculo cardíaco



Miocardio desestructurado

Foto 12. Muestra el desarreglo estructural del miocardio en una MCH.^[14]

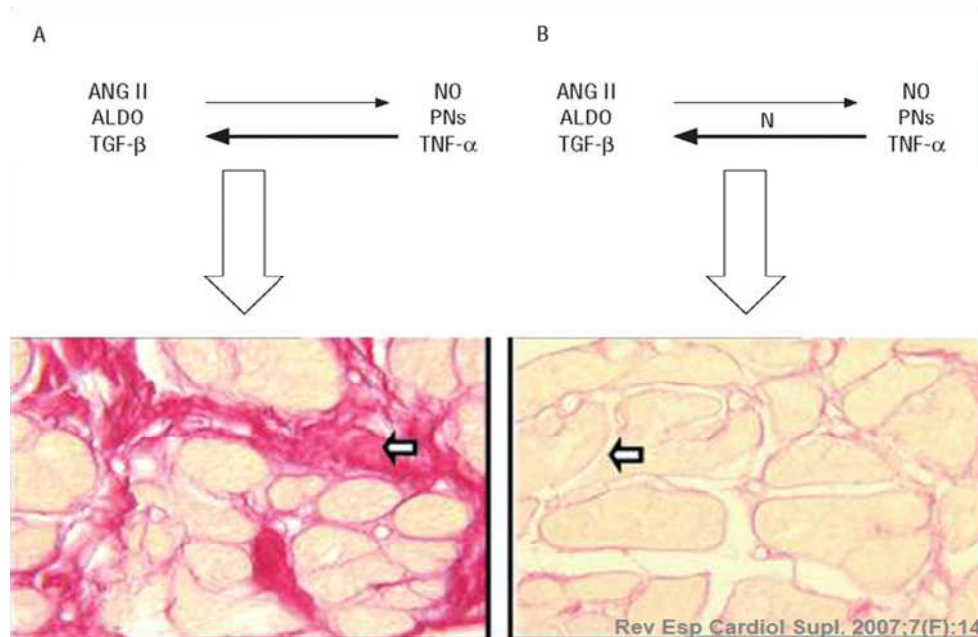


Foto 13. Desequilibrio entre los principales factores estimuladores de la síntesis y el depósito de fibras de colágeno (angiotensina, aldosterona, factor de crecimiento transformante beta) y los principales factores estimuladores de la degradación y la disrupción de la fibras de colágeno (óxido nítrico, péptidos natriuréticos, factor de necrosis tumoral alfa) en áreas de miocardio con fibrosis intersticial (señalada con la flecha en la microfotografía del panel A) o con disrupción endomisial (señalada con la flecha en la microfotografía del panel B). ANG II: angiotensina; ALDO: aldosterona; TGF- β : factor de crecimiento transformante β ; NO: óxido nítrico; PNs: péptidos natriuréticos; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .^[13]

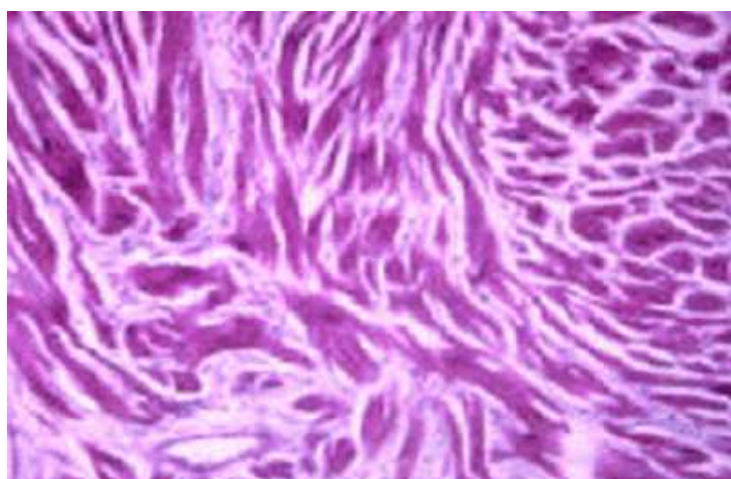


Foto 15. Desarreglo celular y fascicular con una marcada fibrosis en microscopía de miocardiopatía hipertrófica.^[10]

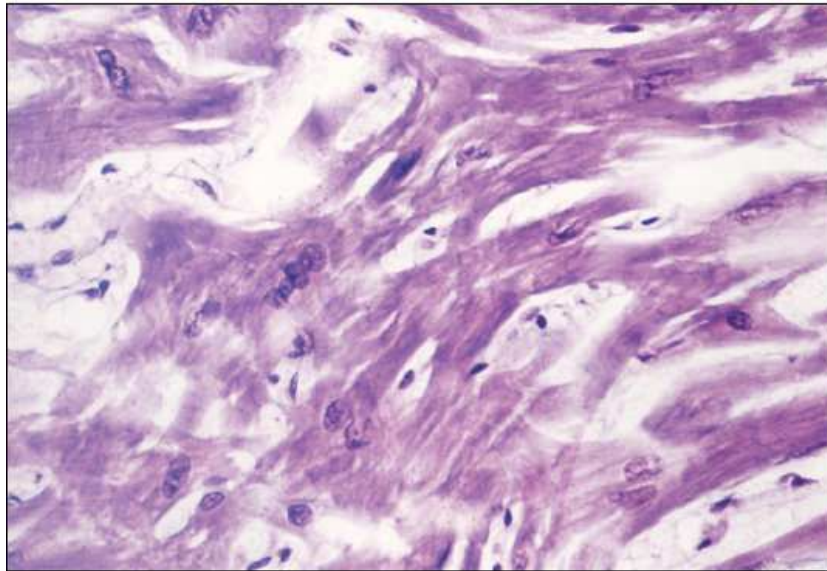


Foto 16. Fibras miocárdicas anormalmente ramificadas y desordenadas en un corazón con Miocardiopatía Hipertrófica (tricromico de Masson. MO, 40x).^[11]

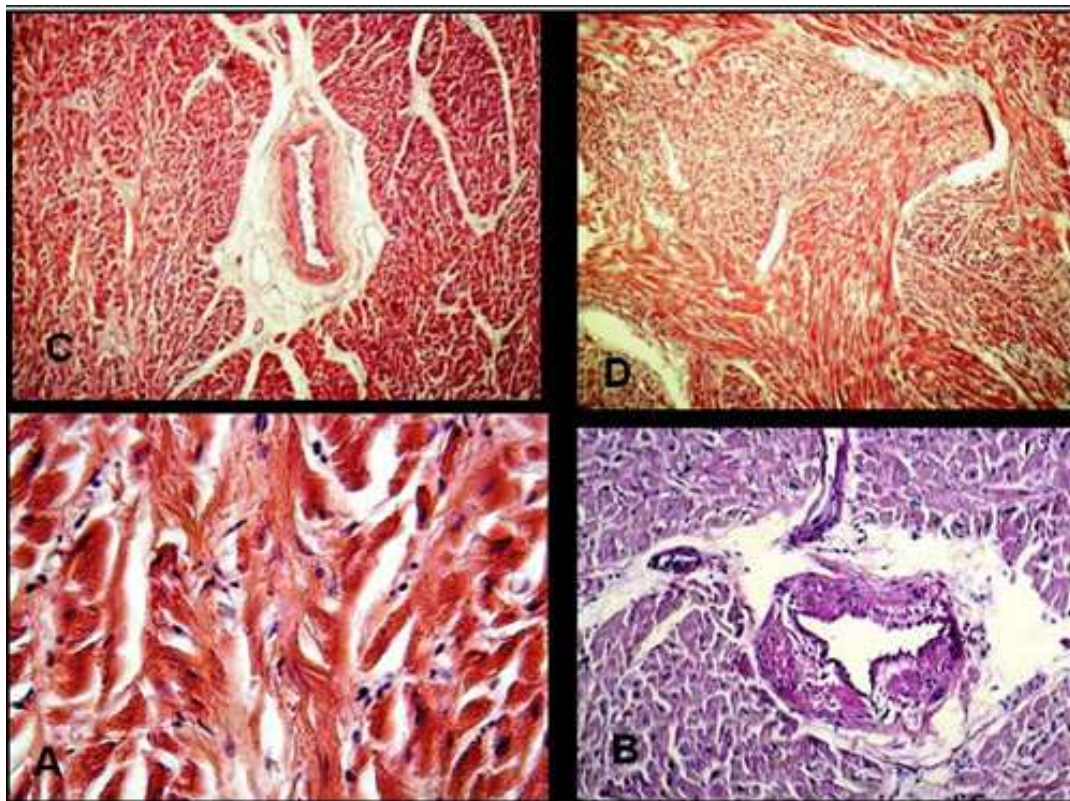


Foto 17.A- Vista panorámica del miocardio ventricular izquierdo mostrando severo “desarreglo muscular” tanto de haces como de fibras miocárdicas. H&E x100. B- Detalle de la anterior. H&E x400. C- Arteria intramiocárdica con engrosamiento de su pared y extenso edema subintimal. H&E x200. D-Idem anterior. Hematoxilina fosfotúngstica x200.^[15]



Foto 18. El aspecto histológico muestra desorganización, hipertrofia extrema y ramificaciones peculiares de los miocitos, así como la fibrosis intersticial característica.^[16]

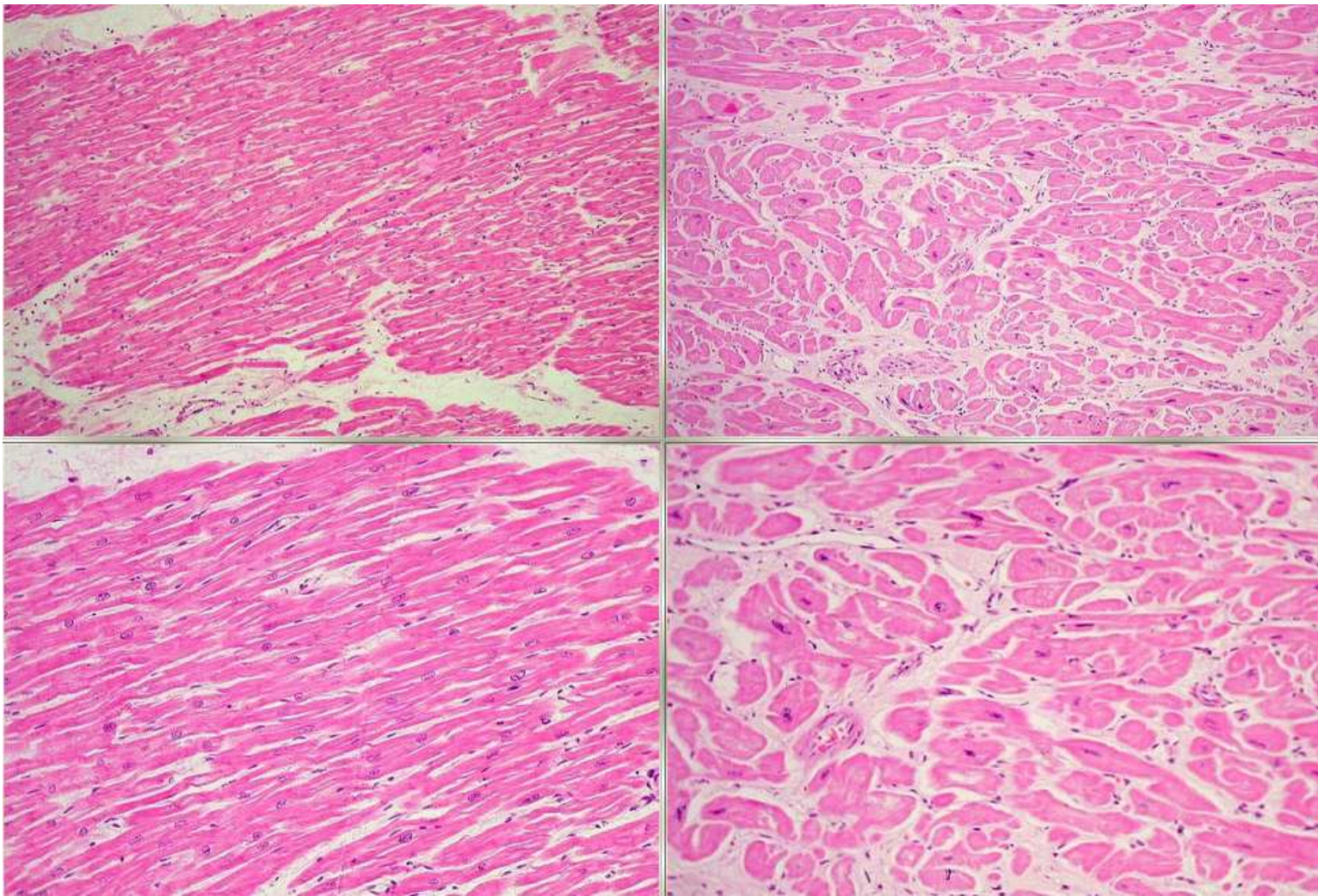


Foto 19. A la izquierda 2 histologías de miocardio normal, con cardiomiocitos de tamaño normal dispuestos en paralelo y con poco tejido conjuntivo intersticial. A la derecha 2 muestras de miocardiocitos hipertróficos dispuestos en varias direcciones con una marcada fibrosis intersticial típico de la miocardiopatía hipertrófica.^[17]

Queremos destacar por ultimo un estudio realizado a partir del Registro Nacional de la Minneapolis Heart Institute Foundation que demostró que el mayor número de las muertes en deportistas se atribuyeron a miocardiopatía hipertrófica, con espesores parietales del ventrículo izquierdo de 23 ± 5 mm en relación al resto de deportistas que presentaron espesores parietales de entre 13-15 mm. En los pacientes con espesores parietales del ventrículo izquierdo < 20 mm, asintomáticos y no deportistas, sin ninguno de los vaticinadores de riesgo referidos, la probabilidad de muerte súbita es similar a la de la población general, por lo que se los considera de bajo riesgo. Este estudio lleva a la conclusión de que las diferencias entre un atleta con miocardiopatía hipertrófica y uno con hipertrofia miocárdica residen en los antecedentes familiares, el fallo diastólico y el diagnóstico genético propios de la miocardiopatía hipertrófica.^[18]

Tabla 2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y EL CORAZÓN DE ATLETA	
Miocardiopatía hipertrófica	Corazón de atleta
Antecedentes familiares	No
Disfunción diastólica (doppler mitral)	Llenado diastólico normal
Diámetro telediastólico <45 mm	Diámetro telediastólica >45 mm
Diagnóstico genético	Regresa al dejar de entrenar

Foto20. Cuadro comparativo corazón de un atleta y con un paciente con miocardiopatía hipertrófica.^[9]

CONCLUSIONES.

1. Las diferencias macroscópicas entre un corazón hipertrofiado y otro con miocardiopatía hipertrófica pueden ser difíciles de detectar, son diferencias poco apreciables como es la correlación entre el peso cardíaco y el peso corporal y la asimetría de la hipertrofia de las paredes cardíacas. Otra característica propia de la miocardiopatía hipertrófica es la banda o membrana subaórtica fibrosa, que nunca se observa en los hipertensos.
2. En cuanto al punto de vista microscópico, el desarreglo celular y fascicular de los cardiomiocitos es clave para el diagnóstico, junto con la fibrosis excesiva.
3. Cabe destacar la importancia que ha tenido el conocimiento de la genética con respecto a esta patología puesto que se están estudiando las distintas mutaciones que pueden provocar la variabilidad de manifestaciones dentro de esta misma patología.
4. La posibilidad de una muerte súbita debido a una miocardiopatía hipertrófica depende no tanto de padecer la enfermedad, sino más bien de la mutación genética que tiene ese paciente. Estos conocimientos aún se están investigando, por ahora solo hay teorías posibles al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] William J McKenna^a, Srijita Sen-Chowdhry^b. “De Teare a nuestros días: una odisea de cincuenta años en la miocardiopatía hipertrófica, un paradigma en la lógica del proceso de descubrimiento”. *RevEspCardiol*. Vol.61, (2008), p. 1239-1244.
- [2] Parra Rodriguez, J. C.; RamirezGavira, R. M. y LopezTellez, A.. “Miocardiopatía hipertrófica: a propósito de un caso”. *Medifam* [online].vol.13, n.2. (2003). p. 55-58.
- [3] Chugg S.S. “Epidemiology of Sudden Cardiac Death”. *RevEspCardiol*.Vol.13, Num.Supl, (2013), p.2-6.
- [4] Valdés-Mas et al. “Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy”. *Nat Commun*. 2014 Oct 29;5:5326. doi: 10.1038/ncomms6326. PubMed PMID: 25351925.
- [5] J. Águila-Marín. “Ventricular hypertrophy. Part I”. *Revista de Medicina e Investigación*.Vol 01 Num 01, (2013), p.25-30.
- [6] Javier Díez et al. “Respuestas del miocardio al estrés biomecánico”. *RevEspCardiol*. Vol 54 Num 04, (2001), p.54:507-15.
- [7] Francisco Navarro López. “Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas”. *RevEspCardiol*. Vol 57 Num.Supl.1 (2004), p57(Supl 1):22-32.”
- [8] Rubin. “Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en medicina”. En: Rubin. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill interamericana, 2006, p524-525.
- [9] Isaac Lacambra Blasco et al. “Miocardiopatía hipertrófica”. *Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología*. Vol 6 Num 4, (2001).
- [10] Claudia de Suárez et al. “Miocardiopatía Hipertensiva versus Miocardiopatía Hipertrófica: conceptos y aspectos morfológicos”. *Vitae*. (2002). Disponible en: <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=83&n=3362>
- [11] M.P. Suárez Mier. “Anabolicandrogenicsteroids.Cardiovascular adverse effects.Suddenunexpecteddeath”.*Cuadernos de Medicina Forense* (2001) N°26.
- [12] P. Zarco. “Devenir conceptual de la miocardiopatía hipertrófica”. En: *Monocardio*. 2ª época, Vol 2 Num 2. Madrid: Aula médica ediciones, 2000, p91-101.
- [13] Javier Beaumont et al. “Avances en cardiopatía hipertensiva. Mecanismos de remodelado implicados en la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardiaca”. *RevEspCardiol*. Vol 7, NumSupl. (2007), p.14-21.
- [14] *Miocardiopatía hipertrófica* [on line]. El portal sanitario de la Región de Murcia. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=64191&idsec=1200#investigaciones>
- [15] Marcelo D. Benassi, Adriana D’ Adario, Enrique Sciandro, José Milei.”Hypertrophiccardiomyopathy”. *RevFedArgCardiol* 2011; 40 (4)

^[16] Dra. Aydée Burgos Fleitas, Dra. María Stella CiconoGarcía, Dra. Graciela González Bogado, Dr. Carlos Vega López. “Miocardiopatía hipertrófica: Revisión”. *Revista de Posgrado de la Cátedra Via Medicina*. 2001. N° 106; p 13-18.

^[17] “Cardiomiopatía hipertrófica vs miocardio normal”. Sitio didáctico de la UNICAMP disponible en <<http://anatpat.unicamp.br/lamcard14.html>>

^[18] Martin Ibarrola. “Hipertrofia ventricular izquierda en deportistas: “la zona gris””. *Electrofisiología y arritmias*, (2012); 5: 97-105.