



Universitat
de les Illes Balears



UNIDAD
CARDIOPATÍAS
GENÉTICAS

Son Llàtzer

HOSPITAL
UNIVERSITARI

TESIS DOCTORAL

2018

**DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y TORSIÓN
VENTRICULAR EN ENFERMOS Y PORTADORES
DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Juana Francisca Núñez Morcillo



Universitat
de les Illes Balears



TESIS DOCTORAL

2018

**Programa de Doctorado en Investigación Traslacional
en Salud Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y TORSIÓN
VENTRICULAR EN ENFERMOS Y PORTADORES
DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Juana Francisca Núñez Morcillo

Director: José Francisco Forteza Albertí

Tutor: Rafael Maria Prieto Almirall

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

A mis padres, María Luisa y Fernando

*“No trato de desmontar completamente las teorías
existentes, solo de especificar y puntualizar el plan general
de la estructura de la pared ventricular del corazón”*

Francesc Torrent i Guasp

Agraïments

En primer lloc voldria agrair a la meva família el seu paper com a principal institució col·laboradora en l'elaboració d'aquest document. A Lluís, la meva meitat sense la qual aquesta investigació no hauria estat possible, per ésser-hi sempre. A les meves filles, Aina i Beth, el meu motor i, paradoxalment, la meva font d'energia. Als meus pares, el meu referent, per mostrar-me el que realment importa en cada moment. A les meves germanes, el meu equip, per compartir tot allò bo i el que no ho és tant.

Als meus mestres en l'ecocardiografia, Dr. Pep Forteza i Dr. Carlos Fernández Palomeque, per mostrar-me tot el que sé, sense oblidar que l'aprenentatge no s'acaba mai. Al Dr. Hugo Conde, amb qui vaig tenir el privilegi d'iniciar-me amb el transductor, per tots els horabaixes compartits davant l'Echopac. Al Dr. Antonio Rodríguez, també mestre, encara que fos més tard.

Als meus companys de la Unitat de Cardiopaties Familiars de Son Llàtzer. Al Dr. Tomàs Ripoll, per crear-la. A la Dra. Yolanda Gómez, per fer-la accessible. A les infermeres del gabinet de cardiologia, per fer-la possible.

A la Dra. Pilar Sanchís del Departament de Suport metodològic i estadístic de l'IdISBa, per la seva paciència i la seva inestimable contribució per a que tots el números cobassin un sentit.

A la Dra. Cristina Gil, per descobrir-me que els fills no són una excusa per aturar, sinó un estímul per continuar.

A tots els malalts amb MCH i a les seves famílies, per haver-me “mostrat el seu cor” de manera totalment desinteressada, sense ells res hauria estat possible. A Rosa Maria Vives, amiga i pacient.

A tots els meus amics, sense noms perquè no vull oblidar-ne cap, per donar-me l'equilibri que me fa funcional.

A la meva professió, per estimular-me cada dia...

Aquesta investigació en fase inicial va rebre el Premi Fundació Mutual Mèdica 2017 al millor projecte de tesi doctoral atorgat per la Fundació Patronat Científic del Il.lustre Col.legi Oficial de Metges de les Illes Balears.



Universitat de les Illes Balears

Dr. Josep Francesc Forteza Albertí

DECLARO:

Que la tesi doctoral que porta per títol **“Deformación miocárdica y torsión ventricular en enfermos y portadores de miocardiopatía hipertrófica”**, presentada per **Joana Núñez Morcillo** per a l'obtenció del títol de doctor, ha estat dirigida sota la meva supervisió i que compleix amb els requisits necessaris per optar al títol de Doctor Internacional.

I perquè quedi constància d'això signo aquest document.

Signatura

Palma de Mallorca, 16 d'Abril de 2018

Abreviaturas

AI	Aurícula Izquierda
ARA2	Antagonista del Receptor de la Angiotensina 2
BAV	Bloqueo Aurículoventricular
BB	Betabloqueantes
CNG	Coronariografía
CMR	<i>Cardiac Magnetic Resonance</i>
ECG	Electrocardiograma
ECA	Enzima Conversor de Angiotensina II
FA	Fibrilación Auricular
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
fps	<i>frames per second</i>
GCS	<i>Global Circumferential Strain</i>
GLS	<i>Global Longitudinal Strain</i>
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IC	Insuficiencia Cardíaca

IECA	Inhibidor Enzima Conversor de Angiotensina
IFG	Índice de Función Global
IM	Insuficiencia Mitral
IT	Insuficiencia Tricúspide
MAPSE	<i>Mitral Annular Plane Systolic Excursion</i>
MCD	Miocardiopatía Dilatada
MCH	Miocardiopatía Hipertrófica
MRA	Antagonista des Receptor Mineralcorticoide
MSC	Muerte Súbita Cardiac
MYBPC3	<i>Myosin Binding Protein C</i>
MYL3	<i>Myosin Light Chain 3</i>
MYH7	<i>Myosin Heavy Chain 7</i>
MWT	<i>Maximal Wall Thickness</i>
OTSVI	Obstrucción Tracto de Salida Ventricular Izquierdo
PIPC	Péptido C Terminal del Colágeno tipo I activado
PS	Postsistólico
RTG	Realce Tardío de Gadolinio
SAM	<i>Systolic Anterior Movement</i>
SR	<i>Strain Rate</i>

STE	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
TCIV	Tiempo de Contracción Isovolumétrica
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
TnIUS	Troponina I Ultra Sensible
TNNI3	<i>Troponin I3</i>
TNNT2	<i>Troponin T2</i>
TPM1	<i>Tropomyosin 1</i>
TRIV	Tiempo de Relajación Isovolumétrica
VD	Ventrículo Derecho
VEC	Volumen Extracelular
VI	Ventrículo Izquierdo
Σ	<i>Strain</i>

Resumen

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía genética más frecuente y constituye la principal causa de muerte súbita en jóvenes. El desarrollo de las técnicas de diagnóstico genético ha cambiado el enfoque de esta entidad. Hace unos años, cuando una persona era diagnosticada de MCH, se estudiaba a sus familiares mediante ecocardiografía en busca del fenotipo de la enfermedad. Dada la variabilidad en la penetrancia, estos controles podían prolongarse por mucho tiempo, en ausencia de signos característicos. En la actualidad, cuando nos hallamos ante un diagnóstico de MCH, realizamos un estudio genético del sujeto probando, lo que nos permite identificar una mutación causal en aproximadamente un 70% de los casos. A continuación, realizamos *screening* de los familiares en busca de esa mutación, de manera que aquellos que no la presentan pueden ser excluidos del seguimiento. Sin embargo, ha creado un problema clínico concomitante, que es el manejo de los portadores, ya que se desconoce cómo van a evolucionar.

En base a ello se investiga la existencia de marcadores que identifiquen de forma precoz a aquellos que desarrollarán el fenotipo de la enfermedad. Las técnicas de imagen (principalmente ecocardiografía y cardiorresonancia) son parte importante de esta valoración y, en la literatura, es posible encontrar algunas alteraciones en portadores, previas a la aparición de la hipertrofia. Todo ello está contribuyendo a cambiar el concepto de “enfermedad” en la MCH, desde una aproximación dicotómica clásica en base a la presencia o no de un determinado grado de hipertrofia, hacia un nuevo concepto de “carga fenotípica”. Desde esta nueva perspectiva de la MCH como una

entidad nosológica en evolución, estas alteraciones podrían contribuir de manera muy importante a la predicción de cambios en el status del individuo portador.

La finalidad del presente estudio es doble. Por una parte identificar la existencia de defectos precoces, fundamentalmente en la deformación miocárdica y la torsión ventricular, mediante ecocardiografía *speckle tracking*, en individuos portadores de una mutación causal para MCH que no han desarrollado expresión fenotípica según los criterios actuales de hipertrofia. Por otra, valorar la existencia de alteraciones en el estudio ecocardiográfico de los enfermos, más allá de la mera presencia de un determinado grado de hipertrofia, con el fin de establecer un perfil fenotípico más completo.

A partir del registro de miocardiopatías familiares de la Fundación Hospital Son Llàtzer, se identificaron pacientes con MCH con una mutación de causalidad conocida para la enfermedad. Ellos constituyeron el primer grupo a estudio y son gen +/- fenotipo + (espesor máximo parietal ≥ 13 mm). Se buscaron familiares en los que se había identificado la misma alteración genética, pero sin el mencionado criterio fenotípico. Estos individuos se conocen como portadores (P) y son genotipo +/- fenotipo -. Se introdujo un tercer grupo (grupo control: C) compuesto por sujetos normales, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y con electrocardiograma sin alteraciones. El primer participante se introdujo en mayo de 2011 y el último en julio de 2017, habiéndose demorado en el tiempo por cuestiones de logística personal. Se incluyeron finalmente 36 pacientes con MCH, 27 portadores asintomáticos y 26 controles sanos. A todos ellos se realizó un estudio ecocardiográfico completo según las actuales recomendaciones de la *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. La adquisición de las imágenes incluyó los planos necesarios para un posterior análisis de Doppler tisular y de *speckle*

tracking. A partir de esta última técnica se realizó una evaluación de la deformación miocárdica longitudinal, radial y circunferencial del ventrículo izquierdo, así como del comportamiento torsional de éste a lo largo de su eje longitudinal. Tras proceder al manejo estadístico de los datos recogidos, hemos analizado y comparado el perfil de los 3 grupos que constituyen nuestra muestra. Los resultados obtenidos serán expuestos y discutidos a lo largo de los próximos capítulos.

Resum

La miocardiopatia hipertròfica (MCH) és la cardiopatia genètica més freqüent i constitueix la principal causa de mort sobtada en joves. El desenvolupament de les tècniques de diagnòstic genètic ha canviat l'enfocament d'aquesta entitat. Fa uns anys, quan una persona era diagnosticada de MCH, s'estudiava els seus familiars mitjançant ecocardiografia a la recerca del fenotip de la malaltia. Donada la variabilitat en la penetrància, aquests controls podien perllongar-se per molt de temps, en absència de signes característics. En l'actualitat, quan ens trobam davant un diagnòstic de MCH, realitzam un estudi genètic del subjecte provant, la qual cosa ens permet identificar una mutació causal en aproximadament un 70% dels casos. A continuació, realitzam *screening* dels familiars cercant aquesta mutació, de manera que aquells que no la presenten poden ser exclosos del seguiment. Amb tot, això ha creat un problema clínic concomitant que és el maneig dels portadors, ja que es desconeix com evolucionaran.

Sobre la base d'això s'investiga l'existència de marcadors que identifiquin de forma precoç aquells que desenvolupassin el fenotip de la malaltia. Les tècniques d'imatge (principalment ecocardiografia i cardiorresonància) són part important d'aquesta valoració i, en la literatura, és possible trobar algunes alteracions en portadors, prèvies a l'aparició de la hipertròfia. Tot això està contribuint a canviar el concepte de “malaltia” en la MCH, des d'una aproximació dicotòmica clàssica basada en la presència o no d'un determinat grau d'hipertròfia, cap a un nou concepte de “càrrega fenotípica”. Des d'aquesta nova perspectiva de la MCH com una entitat nosològica en evolució, aquestes alteracions podrien contribuir de manera molt important a la predicció de canvis en el status de l'individu portador.

La finalitat del present estudi és doble. D'una banda identificar l'existència de defectes precoços, fonamentalment en la deformació miocardiàca i la torsió ventricular, mitjançant ecocardiografia *speckle tracking*, en individus portadors d'una mutació causal per a MCH que no han desenvolupat expressió fenotípica segons els criteris actuals d'hipertrofia. Per una altra, valorar l'existència d'alteracions en l'estudi ecocardiogràfic dels malalts, més enllà de la mera presència d'un determinat grau d'hipertrofia, amb la finalitat d'establir un perfil fenotípic més complet.

A partir del registre de miocardiopaties familiars de la Fundació Hospital Son Llàtzer, es varen identificar pacients amb MCH amb una mutació de causalitat coneguda per a la malaltia. Ells varen constituir el primer grup a estudi i són gen +/- fenotip + (espessor màxim parietal ≥ 13 mm). Es varen buscar familiars en els quals s'havia identificat la mateixa alteració genètica, però sense l'esmentat criteri fenotípic. Aquests individus es coneixen com a portadors (P) i són genotip +/- fenotip -. Es va introduir un tercer grup (grup control: C) compost per subjectes normals, asimptomàtics des del punt de vista cardiovascular i amb electrocardiograma sense alteracions. El primer participant es va introduir el maig de 2011 i l'últim el juliol de 2017, havent-se demorat en el temps per qüestions de logística personal. Es varen incloure finalment 36 pacients amb MCH, 27 portadors asimptomàtics i 26 controls sans. A tots ells es va realitzar un estudi ecocardiogràfic complet segons les actuals recomanacions de l'*American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. L'adquisició de les imatges va incloure tot el necessari per a una posterior anàlisi de Doppler tissular i de *speckle tracking*. A partir d'aquesta última tècnica es va realitzar una avaluació de la deformació miocardiàca longitudinal, radial i circumferencial del ventricle esquerre, així com del comportament torsional d'aquest al llarg del seu eix longitudinal. Després de procedir al maneig estadístic de les dades recollides, hem

analitzat i comparat el perfil dels 3 grups que constitueixen la nostra mostra. Els resultats obtinguts seran exposats i discutits al llarg dels propers capítols.

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease and is the leading cause of sudden death in young people. The development of genetic diagnostic techniques has changed the focus of this entity. A few years ago, when a person was diagnosed of HCM, their relatives were studied by echocardiography searching for the phenotype of the disease. Given the variability in penetrance, these controls could linger for a long time, in the absence of characteristic signs. Nowadays, when a diagnosis of HCM is done, we perform a genetic study of the probing subject, allowing us to identify a causal mutation in approximately 70% of the cases. Then, we perform screening of family members looking for that mutation, so that those who do not present it may be excluded from the follow-up. However, a concomitant clinical problem is created, which is the management of carriers, since it is unknown how they will evolve.

On this basis, the existence of markers that identify at an early stage those who develop the disease phenotype is investigated. Imaging techniques (mainly echocardiography and cardiac magnetic resonance) are important part of this assessment and, in the literature, it is possible to find some alterations in carriers, prior to the appearance of hypertrophy. This is helping to change the concept of "disease" in the MCH, from a classical dichotomous approach based on the presence or not of a certain degree of hypertrophy, towards a new concept of "phenotypic burden". From this new perspective of the MCH as a nosological entity in continuous evolution, these alterations could contribute very significantly to the prediction of changes in the carrier status.

The purpose of this study is twofold. On one side, to identify early defects, especially in myocardial deformation and ventricular torsion by echocardiography "speckle tracking", in HCM carriers that have not developed phenotypic expression according to the current hypertrophy criteria. On the other side, to assess the existence of alterations in the echocardiographic study of patients, beyond the mere presence of a certain degree of hypertrophy, in order to establish a more complete phenotypic profile.

From the family cardiomyopathies register of the *Fundación Hospital Son Llàtzer*, patients with HCM and a known causal mutation were identified. They were the first group of study and are gen + / phenotype + (maximal wall thickness ≥ 13 mm). We searched for relatives with the same genetic alteration identified, but without the mentioned phenotypic criteria. These individuals are called carriers (P) and are genotype + / phenotype. It was introduced a third group (control group: C) composed of normal, asymptomatic subjects from the cardiovascular point of view and with electrocardiogram without alterations.

The first participant was introduced in May 2011 and the last in July 2017, having been delayed in time by personal logistics issues. Finally 36 patients with HCM, 27 asymptomatic carriers and 26 healthy controls were included. All they had a complete echocardiographic study according to the current recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

The images acquisition included the necessary views for a subsequent analysis by tissue Doppler and Speckle Tracking. From this last technique, an assessment of the longitudinal, circumferential and radial myocardial strain of the left ventricle was done, as well as the torsional behaviour along its longitudinal axis. After proceeding to the statistical management of the collected data, we have analysed and compared the profile

of the 3 groups that constitute our sample. The results obtained will be exposed and discussed throughout the next few chapters.

Índice general

1- Introducción

1.1 Aspectos generales

1.1.1 Definición	26
1.1.2 Etiología	26
1.1.3 Anatomopatología	27
1.1.4 Epidemiología	29
1.1.5 Diagnostico	
1.1.5.1 Electrocardiograma	30
1.1.5.2 Ecocardiograma	31
1.1.5.3 Resonancia magnética	33
1.1.5.4 Test genético	36
1.1.6 Cuadro clínico general	38
1.1.6.1 Dolor torácico	39
1.1.6.2 Insuficiencia cardíaca	39
1.1.6.3 Síncope	40
1.1.7 Tratamiento de los síntomas (en ausencia de OTSVI)	
1.1.7.1 Insuficiencia cardíaca	40

1.1.7.2 Angina	41
1.1.8 Obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo	41
1.1.8.1 Tratamiento farmacológico	41
1.1.8.2 Tratamiento invasivo	42
1.1.8.2.1 Cirugía	42
1.1.8.2.2 Ablación septal con alcohol	43
1.1.9 Fibrilación auricular	43
1.1.10 Muerte súbita cardíaca	44
1.2 Valoración ecocardiográfica de la función ventricular	
1.2.1 Valoración bidimensional	46
1.2.2 Imagen Doppler Tisular	50
1.2.3 Deformación miocárdica	
1.2.3.1 <i>Strain</i> TDI	54
1.2.3.2 <i>Strain</i> 2D	56
1.2.4 Torsión Ventricular	60
1.3 Valoración ecocardiográfica de la función ventricular en la MCH.....	66
2- Objetivos	81
3- Metodología	
3.1 Selección de la muestra	82

3.2 Material y equipo	83
3.3 Ecocardiograma	83
3.3.1 Imagen bidimensional	84
3.3.2 Imagen Doppler color	87
3.3.3 Imagen Doppler Tisular	89
3.3.4 Imagen <i>speckle tracking</i>	
3.3.4.1 Deformación miocárdica	90
3.3.4.1.1 <i>Strain</i> longitudinal	91
3.3.4.1.2 <i>Strain</i> circunferencial	91
3.3.4.1.3 <i>Strain</i> radial	92
3.3.4.2 Torsión ventricular	93
3.4 Comparaciones	96
3.5 Análisis estadístico	97

4- Resultados

4.1 Enfermos (MCH)	98
4.1.1 Imagen bidimensional	98
4.1.2 Doppler mitral	99
4.1.3 Doppler tisular	99
4.1.4 <i>Strain</i>	

4.1.4.1	<i>Strain</i> longitudinal	100
4.1.4.2	<i>Strain</i> circunferencial	100
4.1.4.3	<i>Strain</i> radial	101
4.1.5	Torsión ventricular	102
4.2	Portadores	102
4.2.1	Imagen bidimensional	103
4.2.2	Doppler mitral	103
4.2.3	Doppler tisular	104
4.2.4	<i>Strain</i>	
4.2.4.1	<i>Strain</i> longitudinal	104
4.2.4.2	<i>Strain</i> circunferencial	105
4.2.4.3	<i>Strain</i> radial	106
4.2.5	Torsión ventricular	106
4.3	Controles	107
4.3.1	Imagen bidimensional	107
4.3.2	Doppler mitral	108
4.3.3	Doppler tisular	108
4.3.4	<i>Strain</i>	
4.3.4.1	<i>Strain</i> longitudinal	109

4.3.4.2 <i>Strain</i> circunferencial	109
4.3.4.3 <i>Strain</i> radial	110
4.3.5 Torsión ventricular	111
4.4 Comparación MCH vs portadores	111
4.4.1 Imagen bidimensional	112
4.4.2 Doppler mitral	112
4.4.3 Doppler tisular	113
4.4.4 <i>Strain</i>	
4.4.4.1 <i>Strain</i> longitudinal	115
4.4.4.2 <i>Strain</i> circunferencial	116
4.4.4.3 <i>Strain</i> radial	117
4.4.5 Torsión ventricular	118
4.4.6 Regresión logística	119
4.5 Comparación portadores vs controles	120
4.5.1 Imagen bidimensional	120
4.5.2 Doppler mitral	121
4.5.3 Doppler tisular	121
4.5.4 <i>Strain</i>	
4.5.4.1 <i>Strain</i> longitudinal	123

4.5.4.2 <i>Strain</i> circunferencial	124
4.5.4.3 <i>Strain</i> radial	125
4.5.5 Torsión ventricular	126
4.5.6 Regresión logística	127
5- Discusión	129
5.1 Rasgos epidemiológicos	130
5.2 Dimensiones cardíacas	133
5.3 Doppler mitral y Doppler tisular	139
5.4 Deformación miocárdica	146
5.5 Torsión ventricular	157
6- Conclusiones	169
7- Bibliografía	171

1-Introducción

1.1-Aspectos generales

1.1.1-Definición

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por un incremento en el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, en presencia de una cavidad no dilatada, que no se explica únicamente por la existencia de anomalías en las condiciones de carga¹.

Es una importante causa de enfermedad y muerte en todas las edades, aunque la muerte súbita de jóvenes, entre ellos deportistas, es el peor componente de su historia natural. Se caracteriza por una marcada heterogeneidad en cuanto a expresión clínica, historia natural y pronóstico, lo que representa un reto para el clínico².

1.1.2-Etiología

La MCH se hereda como un rasgo mendeliano autosómico dominante causado por mutaciones en genes que codifican para proteínas cardíacas sarcoméricas. Como resultado se producen alteraciones a nivel contráctil, estructural o en la regulación de funciones. El mecanismo por el cual una mutación causal produce hipertrofia no está totalmente resuelto. Se han propuesto hipótesis interesantes, como la de Marian, quien postula que en la MCH existe un déficit contráctil primario del miocito que actúa como estímulo para la expresión de factores tróficos en el corazón, que conducirían al desarrollo de la hipertrofia y la fibrosis intersticial³.

En la mayoría de los casos, las mutaciones afectan a los genes que codifican para la cadena pesada de la beta-miosina (MYH7: *Myosin Heavy Chain 7*), la primera identificada, la proteína C ligada a la beta miosina (MYBPC3: *Myosin Binding Protein C*) y la troponina T (TNNT2: *Troponin T2*). Con menor frecuencia se alteran la troponina I (TNNI3: *Troponin I3*), la cadena alfa-1 de la tropomiosina (TPM1: *Tropomyosin 1*) y la cadena ligera de la miosina (MYL3: *Myosin Light Chain 3*). En una minoría de casos pueden hallarse mutaciones a nivel de la titina, alfa-actina y cadena pesada de la alfa miosina. Existe una importante diversidad debido a la variabilidad intragénica, con un gran número de mutaciones identificadas, la mayoría de las cuales son *missense* (sustitución de un aminoácido por otro)^{1,2}.

1.1.3-Anatomopatología

Los principales rasgos histológicos de la MCH han sido descritos a partir de observaciones necrópsicas. La arquitectura miocárdica del ventrículo está desorganizada. Los miocitos son hipertróficos, con núcleos grandes e hiper cromáticos y con morfologías anómalas de bordes angulados. Se alinean mediante múltiples conexiones intercelulares alineadas de forma caótica, apareciendo típicas configuraciones en espiga o en molino, que constituyen el característico *disarray*⁴. Las arterias coronarias intramurales presentan paredes engrosadas por aumento del colágeno íntimomedial, con estrechamiento concomitante de la luz. La desproporción entre masa miocárdica y circulación genera isquemia que conduce a la muerte del miocito y reparación en forma de cicatriz. La desorganización de la arquitectura celular, la cicatrización miocárdica y el aumento de la matriz colágena intersticial constituyen probablemente el sustrato arritmogénico, predisponiendo a una peligrosa inestabilidad

eléctrica que es probable origen de la taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (principales mecanismos implicados en la muerte súbita)⁵. (fig 1)

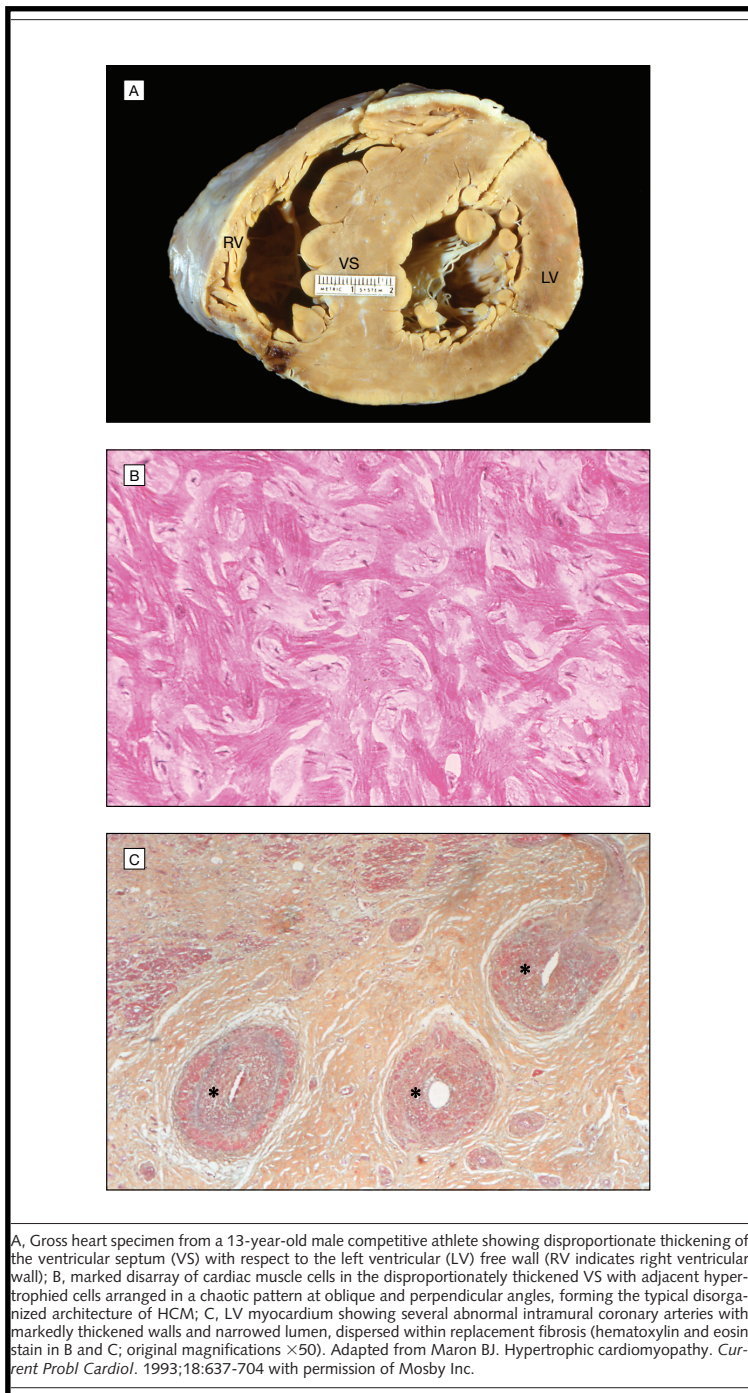


Figura 1: Rasgos histológicos de la MCH²

1.1.4-Epidemiología

Se considera la enfermedad monogénica más frecuente con una prevalencia de 1:500 (0.2%) para individuos con expresión fenotípica. No obstante, estos datos proceden del estudio *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)* publicado en 1995^{6,7}. Fue un estudio de cohortes longitudinal que investigó la influencia del estilo de vida y otras variables en la evolución de los factores de riesgo coronario en adultos jóvenes. En él se realizó ecocardiograma bidimensional convencional a 4111 individuos de entre 23-35 años, mostrando los datos previamente mencionados. Esta prevalencia estimada fue corroborada posteriormente por otros estudios realizados en EEUU, China, Japón y África Este. Sin embargo, ha habido muchos avances en la MCH desde la publicación de estos estudios, especialmente en lo que concierne a su sustrato molecular y genético, así como al desarrollo de nuevas técnicas de imagen más sensibles. En base a ello cabe pensar que la MCH pueda estar infradiagnosticada⁸. Una de las vías más interesantes para revalorar la prevalencia de la MCH se centra en el descubrimiento de su base molecular, con la consiguiente implementación del diagnóstico genético en los últimos años. Se han identificado al menos 12 genes y más de 1500 mutaciones que afectan a proteínas cardíacas sarcoméricas o relacionadas con el sarcómero, que resultan críticas para la función contráctil del corazón⁹. En 2012 Seidman y colaboradores publicaron un interesante estudio en el que incluyeron 3600 sujetos procedentes de las cohortes del *Framingham Heart Study* y del *Jackson Heart Study*. El *screening* de las 8 principales mutaciones en proteínas sarcoméricas relacionadas con la MCH identificó una o más variantes sarcoméricas (no sinónimas) en un 11.2%, de las cuales un 0.6% se consideraron causantes de enfermedad según criterios estrictos (*Harvard Partners Criteria*)¹⁰. En base a estos datos la prevalencia mínima de los portadores de MCH sería al menos de 1:200, mayor de la previamente estimada por el estudio *CARDIA*⁷, aunque,

como ampliaremos más adelante, la historia natural de los portadores y su expresión fenotípica es un tema no resuelto.

Aunque la transmisión es autosómica dominante, la mayoría de estudios muestran una mayor afectación en varones. No existe una clara explicación para este hecho y se atribuye a un efecto modificador genético y hormonal¹. (fig 2)

First author (year)	Study design	HCM prevalence % or Incidence/100 000	Mean age at diagnosis (years)	Males (%)
Hada et al 1987 ³	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.17%	47	91%
Codd et al 1989 ⁴	Registry study	0.02%	59	60%
Maron et al 1995 ⁵	Population screened by echocardiography	0.17%	30	71%
Corrado et al 1998 ⁶	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.07%	20	91%
Maron et al 1999 ⁷	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.19% ^a	57 ^a	51% ^a
Nistri et al 2003 ⁸	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.05%	19	Only males were studied
Zou et al 2004 ⁹	Population screened by echocardiography	0.16%	52	69%
Maron et al 2004 ¹⁰	Population screened by echocardiography	0.23%	64	50%
Maro et al 2006 ¹¹	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.19%	55	68%
Ng et al 2011 ¹²	Echocardiography after screening/clinical evaluation	0.005%	19.5	Only males were studied
Lipshultz et al 2003 ¹³	Registry study	0.47/100 000	5.9	N/A
Nugent et al 2005 ¹⁴	Registry study	0.32/100 000	0.47	69

Figura 2- Prevalencia en varones de la MCH¹

1.1.5-Diagnóstico

1.1.5.1-Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones es anormal entre un 75-95% de los casos. Lo habitual es hallar signos de crecimiento ventricular izquierdo, junto a anomalías del segmento ST y/o de la onda T, ondas Q patológicas o anomalías de conducción como el hemibloqueo anterior izquierdo¹¹. Se recomienda su realización en la primera valoración de todos los individuos con MCH o sospecha de la misma, así

como su repetición siempre que existan cambios clínicos. El análisis de largas cohortes de MCH ha mostrado solamente una débil (pero estadísticamente significativa) correlación entre los voltajes del ECG y la magnitud y la distribución de la hipertrofia (coeficientes de 0.3-0.4). Desde el desarrollo del diagnóstico genético, sabemos además que el ECG puede ser anormal previo a la evidencia de hipertrofia en el ecocardiograma, sobretodo en preadolescentes, pero también en algunos adultos de conversión morfológica tardía, como puede ser el caso de algunos portadores de la MYPC3¹².

El ECG es un marcador precoz sensible (pero no específico) para la valoración de familiares¹³. No obstante, podemos encontrar ECG normales en miembros de una familia, identificados como parte de un *screening*, que asocian tan solo hipertrofia ligera y localizada¹².

1.1.5.2-Ecocardiograma

El diagnóstico clínico se realiza habitualmente por la presencia, en el ecocardiograma bidimensional, de un ventrículo hipertrófico y no dilatado en ausencia de hipertensión (HTA), estenosis aórtica o cualquier otra entidad capaz de producir hipertrofia. Por ello, el ecocardiograma es la herramienta más utilizada, eficiente y accesible para establecer el diagnóstico¹⁴. Deben valorarse dimensiones y volúmenes ventriculares, así como determinar la extensión y patrón de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La heterogeneidad estructural de la MCH es considerable, sin poder identificar un único patrón como típico¹⁵. En el 95% de los casos existe una hipertrofia asimétrica con afectación del septo interventricular anterior, pero se puede apreciar también afectación medioventricular, apical (más frecuentemente en japoneses), posterolateral e incluso puede ser concéntrica en un pequeño porcentaje. Durante la adquisición y el análisis de

las imágenes deben extremarse las precauciones para evitar las secciones oblicuas y la inclusión de tejido del ventrículo derecho al medir el espesor septal. La cuantificación de la masa por métodos habituales no se recomienda dada la asimetría de la distribución. Se han propuesto una serie de índices a modo de semicuantificación, como el Score de Maron y Spirito, que se obtiene sumando el espesor máximo en septo, pared lateral, anterior y posterior en el eje corto a nivel mitral y de los músculos papilares¹⁶. No obstante el índice de mayor importancia a nivel clínico es el espesor máximo parietal (*maximal wall thickness: MWT*) a cualquier nivel¹⁴. En adultos el diagnóstico se establece para un MWT ≥ 15 mm en uno o más segmentos del miocardio del VI. En familiares de primer grado de individuos con diagnóstico inequívoco de la enfermedad, un MWT ≥ 13 mm es suficiente¹. Existen además, anomalías asociadas sobretodo a nivel de los músculos papilares (hipertrofia, desplazamiento anterior, inserción anómala en la válvula mitral)^{17,18} o en los velos mitrales (elongación o tejido accesorio)^{19,20}. Otro hallazgo frecuente es la existencia de bandas musculares accesorias a nivel de ventrículo izquierdo²¹. Es importante resaltar, que algunas de estas alteraciones morfológicas pueden ser detectadas ya en portadores de la mutación sin hipertrofia²¹. Aproximadamente un tercio de los pacientes con MCH presentan en reposo movimiento sistólico anterior (SAM) de los velos mitrales, que produce obstrucción al flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI). En otro tercio de los pacientes la OTSVI es latente y debemos usar maniobras de provocación a través de la modificación de las condiciones de carga y de la contractilidad del VI (maniobra de Valsalva en posición no supina, ecocardiograma de estrés preferentemente ejercicio). Por convención, existe OTSVI cuando el gradiente máximo de presión en TSVI es ≥ 30 mmHg y la repercusión hemodinámica es significativa cuando es ≥ 50 mmHg²².

Los pacientes con MCH tienen frecuentemente disfunción diastólica, por lo que es de gran importancia realizar una valoración completa de la misma. Las variables recomendadas para la evaluación son:

- Cociente E/E' (media septal y lateral) > 14
- Volumen indexado de aurícula izquierda (>34 ml/m²)
- Diferencia en la duración entre el reverso atrial de venas pulmonares y la onda A mitral (Ar-A \geq 30 ms)
- Velocidad pico del flujo de insuficiencia tricúspide (medido con Doppler continuo) > 2.8 m/s

En aquellos pacientes que presentan insuficiencia mitral (IM) más que moderada, solo podrán ser utilizados los 2 últimos. Hablaremos de disfunción diastólica grado 1, cuando menos del 50% de las variables se encuentran alteradas. Cuando 3 o 4 superan los puntos de corte, existe disfunción diastólica grado 2, con elevación de la presión en aurícula izquierda. En el caso en que exista patrón diastólico restrictivo: E/A mitral \geq 2, tiempo de desaceleración mitral < 160 ms (aunque a veces si E mitral > 120 puede ser mayor) y reducción de las velocidades Doppler Tisular de anillo (E' septal < 7 cm/s y E' lateral < 10 cm/s²³), la disfunción diastólica tendrá grado 3.

1.1.5.3-Resonancia magnética

Si los recursos locales lo permiten, debe realizarse una resonancia magnética cardíaca (CMR) en la valoración inicial de los pacientes con MCH¹. Resulta de especial utilidad en aquellos pacientes con pobre ventana acústica que limite la calidad del estudio ecocardiográfico. Mejora también la valoración de regiones que, con frecuencia, son de difícil valoración por ecocardiografía, como son la pared anterolateral, el ápex del VI y el ventrículo derecho (VD)²⁴.

La CMR es superior al ecocardiograma en la medición de la masa del VI. No obstante, existen estudios que muestran que ésta puede ser normal en individuos con MCH (hasta un 20%), especialmente en formas asimétricas cuando existen menos de 2 segmentos afectados. Además se correlaciona débilmente con el MWT²⁵. La CMR es también más sensible para la detección de criptas miocárdicas o de anomalías en los músculos papilares, que pueden ser manifestaciones sutiles de la enfermedad en portadores de una mutación²⁶.

La CMR nos permite también valorar la fibrosis. El gadolinio (contraste utilizado en la resonancia magnética) difunde a través del espacio intersticial, pero es incapaz de atravesar las membranas celulares íntegras. En la escara se produce una expansión del volumen extracelular que resulta en acúmulo, retraso en el aclaramiento y persistencia de concentraciones altas de gadolinio a nivel de la misma y en relación al miocardio normal²⁷. Se detecta realce tardío de gadolinio (RTG) en torno a un 60% de los pacientes con MCH (rango 33-86%) que es mesocárdico y parcheado a nivel de áreas hipertróficas y a nivel de la inserción anterior y posterior del VD⁴. La presencia de RTG se ha relacionado con un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo, pero no con la existencia de OTSVI. Este hecho apoyaría la hipótesis de que, en la MCH, la fibrosis esté genéticamente determinada, más que sea una respuesta a la obstrucción²⁸. Al igual que la propia MCH, la fibrosis es un fenómeno progresivo, que puede ser muy rápido, (especialmente en la MCHA, que además presenta con mayor frecuencia RTG) y que se ha relacionado con un empeoramiento funcional²⁹. En un metanálisis, el RTG mostró valor pronóstico en la predicción de eventos adversos cardiovasculares en la MCH (mortalidad cardiovascular, muerte por fallo cardíaco y muerte por cualquier causa)³⁰. No obstante, la evidencia actual no apoya el uso del RTG en la valoración del riesgo de muerte súbita en la MCH¹.

Como se ha insinuado antes, se ha postulado que la fibrosis es un fenómeno fundamental en la MCH y no secundario a la hipertrofia. En estudios con modelos de MCH en ratones se ha visto que los portadores de una mutación sarcomérica presentan activada la formación de matriz extracelular, previa a la aparición de hipertrofia³¹. Otros estudios con humanos muestran la existencia de niveles séricos elevados de biomarcadores de precursores colágenos como el PIPC (propéptido C-terminal del procolágeno tipo I) en portadores de miocardiopatía hipertrófica³².

El RTG presenta importantes limitaciones técnicas para la anulación del miocardio sano cuando la fibrosis es difusa. El T1 *mapping* mide el T1 de la sangre y del miocardio antes y después de la administración de gadolinio, permitiendo detectar un aumento del volumen de distribución del mismo en el caso de anomalías miocárdicas difusas como la fibrosis intersticial, edema miocárdico, inflamación o procesos infiltrativos. Mediante esta metodología, se ha demostrado la existencia de una expansión del volumen extracelular (VEC) no solo en pacientes con MCH sino también en portadores con espesor parietal normal, lo que sugiere que las mutaciones sarcoméricas inducen anomalías miocárdicas, como la fibrosis intersticial, independientemente de la hipertrofia³³. Se ha mostrado la existencia de un aumento del T1 en sujetos con MCH y miocardiopatía dilatada (MCD). El T1 fue mayor en segmentos con RTG que en aquellos sin éste. No obstante, incluso en estos segmentos sin RTG, el valor del T1 fue superior al de los sujetos normales, por lo que el T1 *mapping* podría detectar procesos subyacentes previos a la aparición del RTG³⁴.

La presencia de RTG en pacientes con MCH se ha relacionado también con un aumento de la rigidez aórtica. Ésta se ha mostrado como un importante predictor independiente de evolución cardiovascular, añadido a los factores de riesgo tradicionales, en diferentes ámbitos, como la HTA, diabetes, enfermedad renal avanzada y también en MCH. No

queda muy clara la relación de la fibrosis miocárdica con la rigidez aórtica, pero sí que debe tenerse en cuenta que puede empeorar el funcionamiento del VI y que podría ser un potencial parámetro de estratificación de riesgo^{35,36}.

La isquemia miocárdica es una parte importante de la fisiopatología de la MCH, aunque su valoración no siempre forma parte del manejo habitual. Las anomalías morfológicas de las arteriolas intramiocárdicas representan el sustrato primario para la disfunción microvascular. La CMR de estrés farmacológico (generalmente con adenosina) resulta de gran utilidad en este aspecto. Tras la administración del gadolinio, las secuencias de perfusión de primer paso permiten valorar el flujo miocárdico, en reposo y post-estrés. Además, tras 10-15 min podemos identificar y cuantificar la fibrosis mediante el RTG. Se ha documentado que la alteración del flujo miocárdico es mayor en el endocardio que en el subepicardio y que la anomalía de la perfusión es proporcional al grado de hipertrofia³⁷. De esta manera, la CMR aporta evidencia de que la anomalía en el flujo miocárdico causada por la disfunción microvascular, se relaciona con la muerte de miocitos secundaria a la isquemia y con la reparación en forma de fibrosis³⁸.

1.1.5.4-Test genético

La secuenciación de genes sarcoméricos en la MCH identifica una mutación causal en más del 60% de los casos, siendo la probabilidad mayor en aquellos con historia familiar y menor en sujetos de mayor edad y con rasgos menos característicos. Independientemente del método de secuenciación utilizado, debe incluirse el análisis de los principales genes sarcoméricos (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3). En la actualidad se recomienda la realización de un test genético en individuos que cumplen criterios de MCH, lo que permitirá el análisis en cascada de sus familiares. Cuando en un probando encontramos una mutación causal debemos, en primer lugar,

testar genéticamente a sus familiares y posteriormente realizar una valoración clínica de aquellos que son portadores de la misma¹.

Existen escasos datos en referencia a la historia natural de los portadores que no presentan alteraciones, aunque algunos estudios sugieren un curso benigno³⁹. La trascendencia clínica de las afectaciones leves es también incierta, pero probablemente menor. La muerte súbita cardíaca es rara en sujetos sin hipertrofia, aunque se ha descrito en portadores de mutaciones de la TNNT2^{40,41}.

En portadores menores de 13 años no es habitual encontrar hipertrofia, apareciendo ésta de forma característica durante el crecimiento acelerado de la adolescencia, con expresión morfológica completa entre los 18 y 19 años². Sin embargo, algunos estudios (en portadores de MYBPC3) sugieren un incremento de la penetrancia relacionado con la edad, lo que da a entender que un porcentaje de portadores no afectados puedan desarrollar la miocardiopatía de forma tardía a lo largo de su vida^{42,15}.

La diferente penetrancia y la variabilidad en la expresión fenotípica están influenciadas por factores diferentes de la mutación causal, como pueden ser genes moduladores (variantes en el gen del enzima conversor de la angiotensina I: ECA), hipertensión concomitante o un determinado estilo de vida⁴³.

En el inicio de la biología molecular, estos estudios se restringían a laboratorios de investigación seleccionados, pero en los últimos años se ha incrementado notablemente la disponibilidad de test comerciales que permiten un diagnóstico molecular. En la actualidad se admite que la identificación de mutaciones específicas tiene escaso valor pronóstico en pacientes con MCH. Por ello, su principal rol consiste en la detección de familiares afectados en casos de MCH documentada o para confirmar el diagnóstico en

casos en que las estrategias habituales ofrecen resultados ambiguos, como la hipertrofia fisiológica del atleta¹.

El test genético parece una estrategia óptima para el estudio de familiares afectos, pero la primera condición es la identificación de una mutación causal en el individuo propósito. Este proceso es largo debido a la gran heterogeneidad existente (se han descrito más de 1000 mutaciones en al menos 12 genes que codifican para proteínas del sarcómero o asociadas al mismo). Además es incierto, ya que la identificación se consigue en sólo el 50-70% de los casos^{44,45}. En el 80% de estos, los genes afectos son los de la cadena pesada beta de la miosina (MYH7) y de la proteína C unida a la miosina (MYBPC3). En 2 tercios de los casos se habla de mutaciones “privadas” (descritas en sólo una familia) lo que limita su valor pronóstico y da lugar a la posibilidad de que algunas de las mutaciones identificadas no sean realmente causantes de enfermedad. Estas variantes de “trascendencia desconocida” emergen limitando la relevancia clínica de los hallazgos. El diagnóstico genético ha aportado dilemas importantes que afectan al manejo de los individuos gen +/-fenotipo -, como son: su historia natural, riesgo de muerte súbita, pronóstico general y estrategias de intervención. Tampoco se sabe quién, cómo o cuándo desarrollan hipertrofia. En base a ello se hace necesaria la existencia de nuevas herramientas clínicas que permitan la detección precoz de la MCH⁴⁵.

1.1.6-Cuadro clínico general

La mayoría de los sujetos con MCH están asintomáticos y tienen una esperanza de vida normal. No obstante, algunos pueden desarrollar síntomas, a veces años después de la aparición de las primeras anomalías. Veremos a continuación los síntomas referidos con mayor frecuencia y daremos unas pinceladas sobre su manejo. Por su especial

importancia y particularidad dentro de la MCH, veremos de forma pormenorizada la OTSVI, la fibrilación auricular (FA) y la estimación del riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC).

1.1.6.1-Dolor torácico

Algunos pacientes refieren dolor torácico tanto en reposo como en ejercicio. Entre las causas están la isquemia por disfunción microvascular, estrés de pared u OTSVI, pero también las anomalías coronarias (especialmente puentes intramiocárdicos⁴⁶) y la aterosclerosis coronaria. De forma característica puede exacerbarse tras la ingesta de comidas copiosas o de alcohol^{47,48}. Debemos plantearnos la realización de un TC coronario o una coronariografía invasiva (CNG), ante angina de esfuerzo típica en individuos con perfil de riesgo que lo precisen⁴⁹. También deberemos realizar una CNG en supervivientes de una parada cardíaca, en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas o en aquellos sintomáticos con antecedentes de enfermedad coronaria⁵⁰.

1.1.6.2-Insuficiencia cardíaca

Los síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) son frecuentes a lo largo de la vida de estos pacientes. El empeoramiento de estos se debe a mecanismos fisiopatológicos diferentes, que incluyen la OTSVI (con o sin insuficiencia mitral: IM), o la disfunción diastólica (con FEVI conservada y cavidad sistólica pequeña) o sistólica. En un pequeño porcentaje de casos, progresa a una situación de dilatación del VI, con adelgazamiento de la pared y caída de la FEVI (fase dilatada hipocinética o *burn out*). En estados avanzados es frecuente la presencia de IM o insuficiencia tricúspide (IT) con hipertensión arterial pulmonar (HAP) moderada o severa. La fibrilación auricular (FA) es la principal causa de empeoramiento en cualquiera de estos escenarios⁵¹.

1.1.6.3-Síncope

Las causas del síncope en la MCH son hipovolemia, bloqueo cardíaco completo, disfunción del nodo sinusal⁵², OTSVI o reflejos vasculares anómalos⁵³. Ocasionalmente, las arritmias supraventriculares con rápida respuesta también pueden intervenir. Cuando aparece tras bipedestación prolongada en un entorno de calor, o en situación postprandial, con náuseas y vómitos, debe sospecharse un origen neuromediado. En cambio, cuando sucede durante el ejercicio o tras palpitaciones sugiere un mecanismo cardíaco.

1.1.7-Tratamiento de los síntomas (en ausencia de obstrucción en el tracto de salida ventricular izquierdo)

1.1.7.1-Insuficiencia cardíaca

En pacientes con disnea, que tienen FEVI conservada sin OTSVI, deberemos controlar la frecuencia cardíaca para reducir las presiones diastólicas del VI y mejorar su llenado. Para ello utilizaremos betabloqueantes (BB), verapamilo o diltiazem. No se recomienda la utilización de digoxina por su efecto de estimulación inotrópica⁵⁴. Comentaremos más adelante el manejo de la FA.

Cuando existe deterioro de la FEVI (< 50%) deberán indicarse diuréticos, inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2) o antagonistas del receptor mineralcorticoide (MRA) según las guías para el manejo de la IC crónica. Se recomienda administrar siempre con precaución diuréticos y vasodilatadores, dado el pequeño tamaño de la cavidad en estos pacientes⁵⁵.

1.1.7.2-Angina

Los BB y los calcioantagonistas son útiles para el alivio de la angina de esfuerzo en pacientes con MCH. Ambos grupos farmacológicos mejoran la función diastólica y reducen la demanda miocárdica de oxígeno. En un estudio de 1987, el verapamilo mostraba incluso la reversión de defectos de perfusión subendocárdicos inducidos por el ejercicio⁵⁶.

1.1.8-Obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo

Como ya se ha mencionado con anterioridad, por convención existe OTSVI cuando el gradiente máximo de presión en TSVI es ≥ 30 mmHg, pero el umbral para la aplicación de tratamientos invasivos es habitualmente con valor ≥ 50 mmHg.

Deben tenerse en cuenta una serie de medidas generales que incluyen mantener un peso e hidratación óptimos. Los fármacos vasodilatadores (tanto venosos como arteriales, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa 5) y la digoxina deben evitarse.

1.1.8.1-Tratamiento farmacológico

El tratamiento debe iniciarse con BB no vasodilatadores incrementando la dosis hasta la máxima tolerada⁵⁷. Si no podemos alcanzar el efecto terapéutico deseable puede añadirse disopiramida titulando dosis hasta un máximo de 400-600 mg/día, en función de los efectos anticolinérgicos y de la duración del QT⁵⁸. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, verapamilo y diltiazem, pueden utilizarse en caso de contraindicación de los BB^{59,60}.

1.1.8.2-Tratamiento invasivo

En aquellos pacientes que, a pesar de un tratamiento farmacológico en dosis máximas toleradas, presentan gradiente >50 mmHg y síntomas limitantes (disnea en clase III-IV de la *New York Heart Association*: NYHA o síncope de esfuerzo recurrente) utilizaremos estrategias invasivas.

1.1.8.2.1-Cirugía

El procedimiento más utilizado es la cirugía de Morrow, que consiste en realizar una miectomía septal practicando una hendidura rectangular desde la porción más basal hasta más allá del punto de contacto del velo mitral anterior. Con ello conseguimos un beneficio sintomático en un 70-80% de los casos ^{61,62}. En un 11-20% de los casos, se requiere también cirugía sobre el aparato valvular mitral (sustitución valvular, reparación de los velos o modificaciones a nivel de los músculos papilares ⁶³). (fig 3)

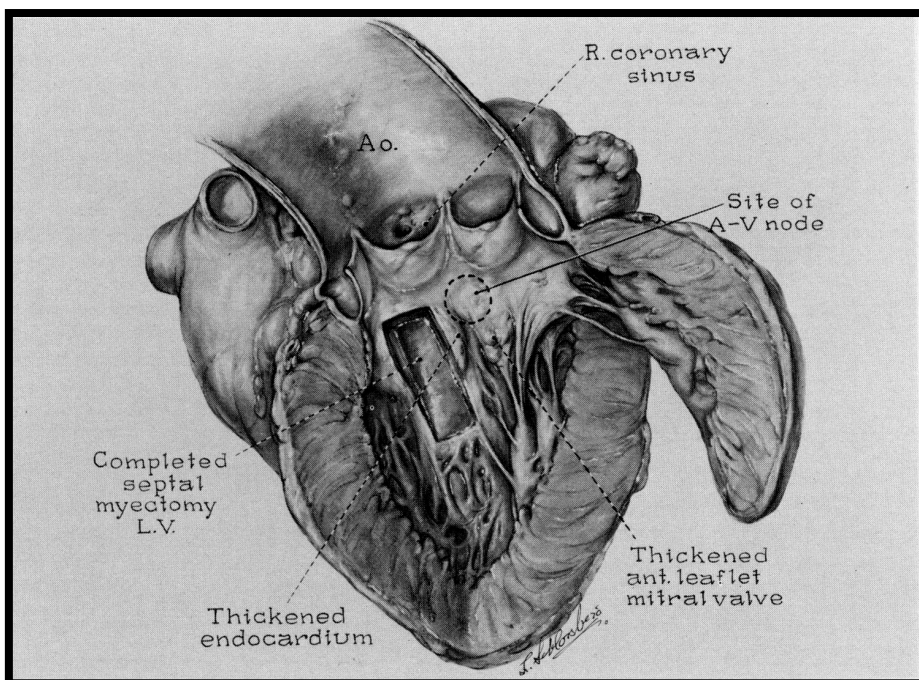


Figura 3- Miectomía septal

1.1.8.2.2-Ablación septal con alcohol

En centros con experiencia, la ablación septal con alcohol constituye una alternativa a la miectomía quirúrgica. Consiste en la inyección selectiva de alcohol en una rama septal de la arteria descendente anterior con el fin de producir una escara a nivel del septo hipertrófico. Previamente debe comprobarse mediante ecocardiografía de contraste que se afectará exclusivamente el miocardio localizado entre la porción basal del septo y la zona adyacente al punto de contacto del velo mitral anterior. La principal complicación es el bloqueo auriculoventricular (BAV) completo, que aparece entre un 7-20% de los casos (mayor que en la miectomía quirúrgica, aunque la mortalidad del proceso es similar⁶⁴).

1.1.9-Fibrilación auricular

La FA es la arritmia más frecuente en la MCH con una prevalencia e incidencia anual del 22.5% y 3.1% respectivamente. El tamaño de la aurícula izquierda ($AI \geq 45$ mm en su diámetro anteroposterior) o la edad fueron los principales predictores en un metanálisis publicado en 2014. El riesgo embólico es alto (ictus o embolia periférica) con una prevalencia del 27% y una incidencia anual del 3.8%⁶⁵.

El tratamiento de la FA en la MCH no difiere en general del propuesto en las guías clínicas para el manejo general de ésta. Debemos recordar que la digoxina no debe utilizarse en presencia de OTSVI. Algunos estudios han mostrado un incremento de eventos cardiovasculares e incluso de mortalidad cardiovascular en individuos con MCH tratados con droneradona, por lo que no se recomienda su uso⁶⁶.

Como ya hemos mencionado, existe un importante riesgo embólico. Los pacientes con MCH son más jóvenes que los que se incluyen habitualmente en los ensayos de

tromboprolifaxis por lo que no se recomienda la estratificación habitual con el CHA₂DS₂VAS_c (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75, Diabetes, Stroke, Age 65-74 and female Sex*)⁶⁶. Dada la incidencia de ictus, los sujetos con MCH y FA paroxística, persistente o permanente, deben recibir anticoagulación crónica, incluso si se restaura el ritmo sinusal¹. Aunque la evidencia más extensa corresponde a los antagonistas de la vitamina K, no hay datos que sugieran que no pueden utilizarse los nuevos anticoagulantes⁶⁶.

1.1.10-Muerte súbita cardíaca

En series recientes se ha descrito una incidencia anual de muerte cardiovascular en torno al 1-2%, siendo las principales causas la MSC, la debida a fallo cardíaco o la relacionada con fenómenos embólicos (especialmente ictus)⁶⁷.

La valoración del riesgo de MSC es una parte fundamental del manejo de los pacientes con MCH. En la actualidad, el modelo de predicción de riesgo de MSC se basa en un reciente estudio multicéntrico, retrospectivo de cohorte longitudinal. El *HCM Risk-SCD* incluye variables que han mostrado un incremento del riesgo de MSC en al menos un análisis multivariante publicado y ofrece una estimación de riesgo personalizado a 5 años. La fórmula es la siguiente.⁶⁸

$$\text{Probabilidad}_{\text{MSC a 5 años}} = 1 - 0.998^{\text{exp (Índice Pronóstico)}}$$

Donde Índice Pronóstico es = $[0.15939858 \times \text{espesor máximo parietal (mm)}] - [0.00294271 \times \text{espesor máximo parietal}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0.0259082 \times \text{diámetro de AI (mm)}] + [0.00446131 \times \text{máximo (reposo/Valsalva) OTSVI (mm Hg)}] + [0.4583082 \times \text{historia}$

familiar de MSC] + [0.82639195 x taquicardia ventricular no sostenida] + [0.71650361 x síncope inexplicado] - [0.01799934 x edad en el momento de la valoración (años)].

Afortunadamente, la Sociedad Europea de Cardiología proporciona una calculadora donde únicamente debemos responder a las preguntas sobre las variables mencionadas, obteniendo a continuación el riesgo estimado a 5 años, así como las recomendaciones que se derivan. La calculadora no puede ser utilizada en menores de 16 años, deportistas de élite, fenocopias asociadas a depósito o pacientes que precisen un desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención secundaria⁶⁸. En base al riesgo a 5 años calculado se establecen 3 categorías: riesgo bajo (< 4%), riesgo intermedio (≥ 4 y < 6%) y riesgo alto ($\geq 6\%$). Así pues, en prevención primaria de muerte súbita debemos plantearnos el implante de un DAI cuando el riesgo es alto, podemos hacerlo en caso de riesgo intermedio y no está indicado cuando el riesgo es bajo⁶⁸.

1.2-Valoración ecocardiográfica de la función ventricular

1.2.1-Valoración bidimensional

El enfoque de la valoración sistólica ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Tradicionalmente, el método más utilizado ha sido la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que se obtiene dividiendo la diferencia entre los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI por su volumen telediastólico $[(VTDVI-VTSVI)/VTDVI]$. Es adimensional y se expresa en porcentaje (%). Aunque la apreciación subjetiva se ha utilizado, existen diferentes métodos de cuantificación. Los métodos basados en dimensiones lineares del VI (Quiñones, Teicholz) se desaconsejan por su inexactitud. En ecógrafos con imagen bidimensional, se recomienda el método modificado de Simpson biplano, que resulta mejor que los anteriores, aunque también sujeto a limitaciones como son la calidad de la imagen bidimensional y la aplicación de modelos geométricos. Normalmente se asume una morfología elipsoide del VI con secciones transversales teóricamente circulares. Sin embargo sabemos que esto no es así y que realmente la pared posterior es más curvada que la anterior, que la superficie del endocardio es muy irregular y que el espesor de la pared se reduce hacia el ápex⁶⁹. Los ecógrafos tridimensionales permiten estimaciones de los volúmenes ventriculares de forma reproducible y precisa, ya que eliminan la necesidad de asumir estos modelos⁷⁰.

El corazón humano posee una estructura de fibras musculares organizadas en capas. A nivel subepicárdico y subendocárdico, las fibras poseen una disposición longitudinal trazando una espiral alrededor del ventrículo. Si miramos el corazón del ápex hacia la base, las fibras subepicárdicas se orientan en el sentido de las agujas del reloj y las

subendocárdicas en el contrario. Las fibras mesoventriculares se ordenan de manera circunferencial⁷⁰.

En base a cuidadosos estudios anatómicos, el cardiólogo español Francisco Torrent-Guasp propuso que el miocardio ventricular (derecho e izquierdo) corresponde a una única banda muscular continua que se pliega en una doble hélice con un bucle basal y otro apical. (Fig 4). En el centro de la banda se aprecia un pliegue (b) que la gira 180°, delimitando la lazada basal (a-b) y la apexiana (b-c)⁷¹.

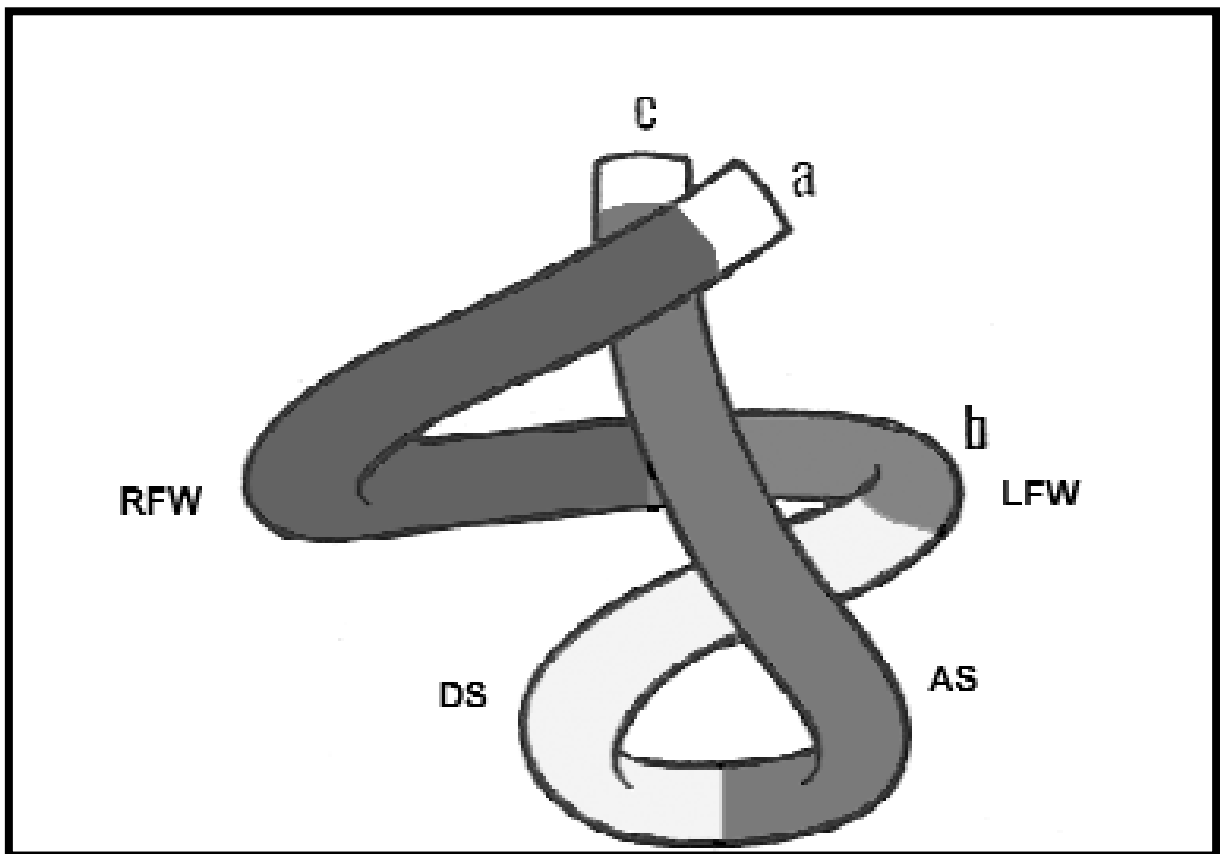


Fig 4. Representación de la configuración espacial del miocardio ventricular en doble hélice⁷¹.

La disección de la banda miocárdica se realizaría en 3 pasos. Primero (fig 5A-B): las fibras superficiales de la cara anterior del VI se cortan a lo largo del surco interventricular anterior, para apartar la pared libre del VD. Segundo (fig 5 C-D): Se

desmonta la aorta separándola según el plano de la escisión, lo que define 2 estratos musculares, las fibras del segmento descendente y del ascendente, que forman entre sí un ángulo de 90° a nivel del septo interventricular. Tercero (fig 5 D-E): Se desenrolla el bucle apical obteniendo la banda miocárdica completamente estirada desde la arteria pulmonar a la aorta. Cada lazada se divide en 2 segmentos cada uno. La basal comprende la pared libre del VD y la pared libre del VI, separadas por el surco interventricular posterior. La apexiana se divide en segmento descendente (entre el músculo papilar anterior y el posterior) y el segmento ascendente (desde el músculo papilar posterior a la raíz de la aorta)⁷¹.

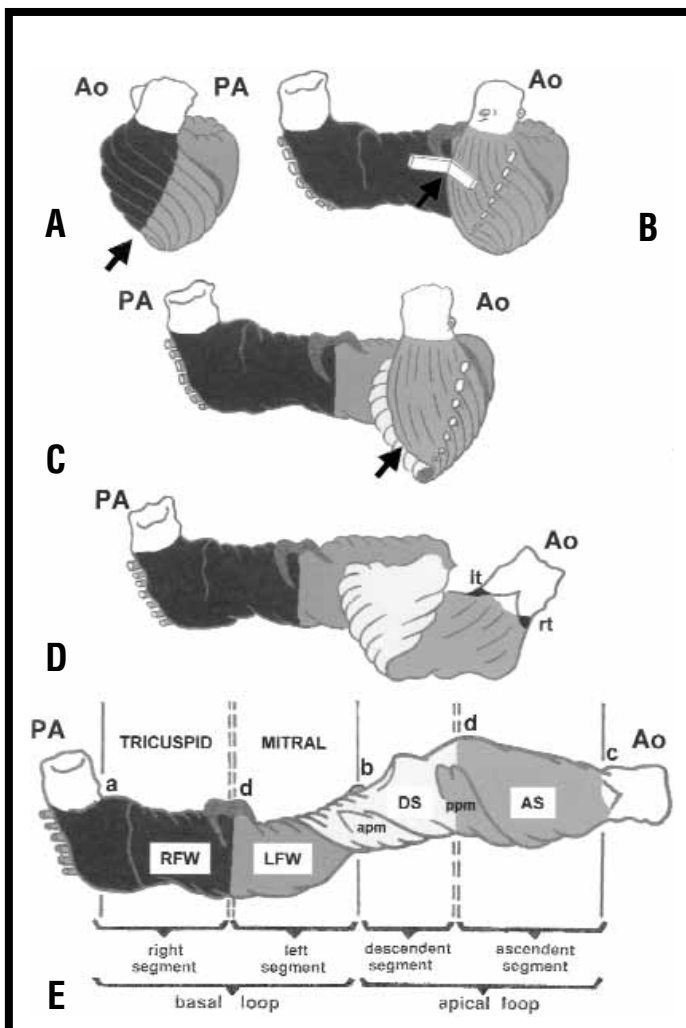


Fig 5. Segmentos de la banda miocárdica y estructuras cardíacas.

En base a estudios isotópicos, los autores establecen que la contracción en la banda muscular se produciría en el siguiente orden: Pared libre de VD → Pared libre de VI → Segmento descendente → Segmento ascendente. Dicha secuencia de contracción, unida a la especial configuración espacial previamente comentada, explicarían 2 características importantes del funcionamiento ventricular constatadas en las técnicas de imagen, como son los desplazamientos de descenso y ascenso de la base del corazón hacia un ápex inmóvil y los movimientos de rotación de las capas ventriculares, determinantes en la torsión ventricular⁷¹. Como hemos visto en la lazada basal predomina la horizontalidad y en la apexiana predomina la verticalidad. La eyección ventricular se produciría por la contracción de los segmentos basal derecho e izquierdo, dando lugar a un estrechamiento de la base del corazón, seguida por la contracción del segmento apexiano descendente, que reduciría el eje longitudinal cardíaco “atornillando” la base al ápex. El llenado ventricular se iniciaría con la contracción del segmento apexiano ascendente realizando un “destornillado” de la base alejándose del ápex (aumentando nuevamente el eje longitudinal), seguido de la relajación de las paredes ventriculares. Estudios experimentales con animales relacionan la contracción del segmento ascendente con la fase de relajación isovolumétrica. Durante la misma, la presión intraventricular cae dando lugar a gradientes de presión transparietales y transvalvulares hacia el interior del ventrículo, produciendo un efecto de succión implicado en el llenado ventricular precoz⁷².

Pese a lo atractivo de los trabajos de Torrent-Guasp, no debemos olvidar que sus teorías han sido rebatidas por otros autores^{73,74}. Pero, independientemente del lícito debate, no puede obviarse su contribución a una nueva perspectiva en el conocimiento de la mecánica cardíaca. Durante la sístole cardíaca, el VI realiza un triple movimiento que implica: engrosamiento parietal, acortamiento y torsión a lo largo de su eje largo.

Nuevas técnicas han sido incorporadas al estudio de la función sistólica ventricular con al fin de valorar todos estos componentes^{70,96}.

La **función longitudinal** del ventrículo izquierdo corresponde al movimiento del anillo mitral hacia el ápex debido al acortamiento de las fibras miocárdicas longitudinales, presentes de forma predominante en la capa subendocárdica. Dado que esta capa es la primera que se afecta en múltiples enfermedades cardíacas, es lógico que la función longitudinal se afecte precozmente. Existen varios métodos para la valoración de la función longitudinal:

MAPSE: (*Mitral annular plane systolic excursion*). Desde un plano apical 4 cámaras realizamos un corte en Modo M que pase por el borde septal o lateral del anillo mitral y medimos la distancia entre el nadir y el máximo desplazamiento. Se considera normal si es ≥ 15 mm (fig 6). Existen numerosas limitaciones que limitan su aplicación (ángulo-dependencia, cambios del anillo por calcio o cirugía, alteraciones segmentarias, disincronía ventricular...) ⁷⁰.

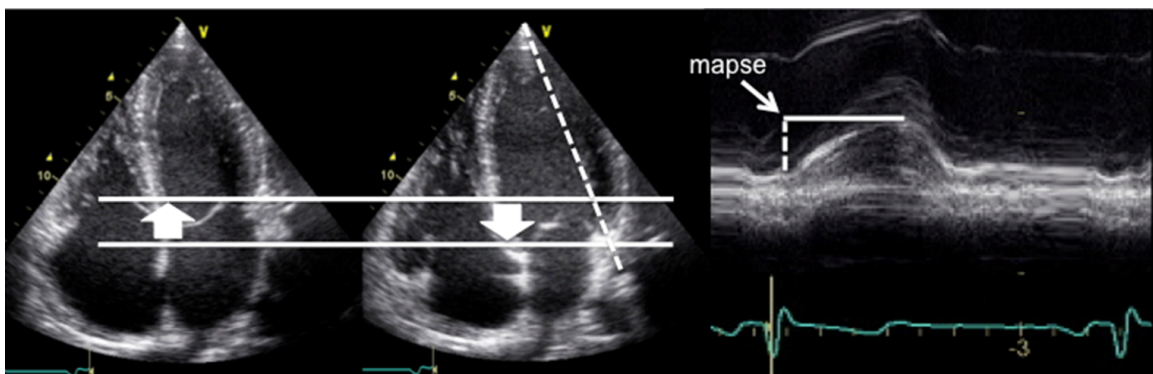


Figura 6: Método MAPSE.

1.2.2-Imagen Doppler Tisular (TDI).

Aplicando los filtros adecuados, es posible diferenciar la señal de alta intensidad-baja velocidad procedente del miocardio, de la señal de baja intensidad-alta velocidad

procedente de la sangre. En función del modelo matemático utilizado para la transformación de la señal podemos obtener 2 tipos de registros: Doppler tisular pulsado (fig 7) o Doppler tisular color (fig 8). En el primero obtenemos el registro aplicando el volumen de muestra directamente en el segmento miocárdico a estudio, intentando alinear al máximo el cursor con la pared que analizamos. En el segundo obtenemos una codificación en color de la media de las velocidades tisulares de ese mismo segmento, con la ventaja de poder registrar de forma simultánea múltiples segmentos, lo que multiplica las posibilidades del post proceso. Debemos tener en cuenta que debido a los diferentes modos de transformación de la señal, los valores adquiridos por pulsado son mayores (aproximadamente un 15-20%) que los obtenidos por color⁷⁵.

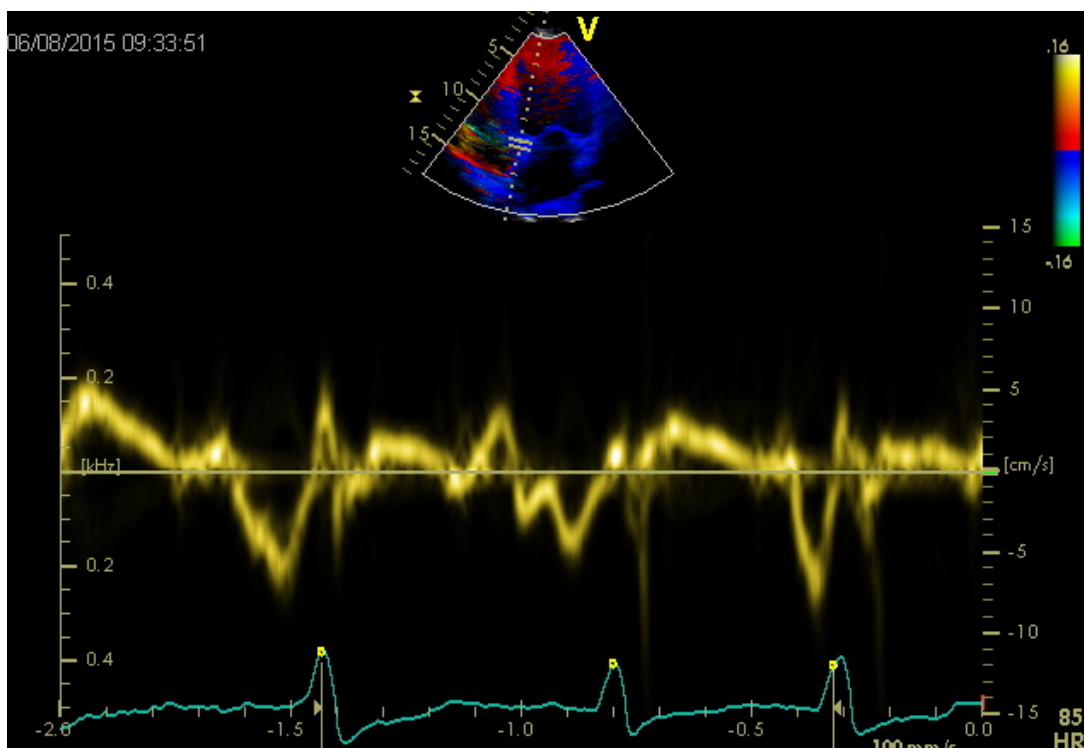


Figura 7- Doppler tisular pulsado

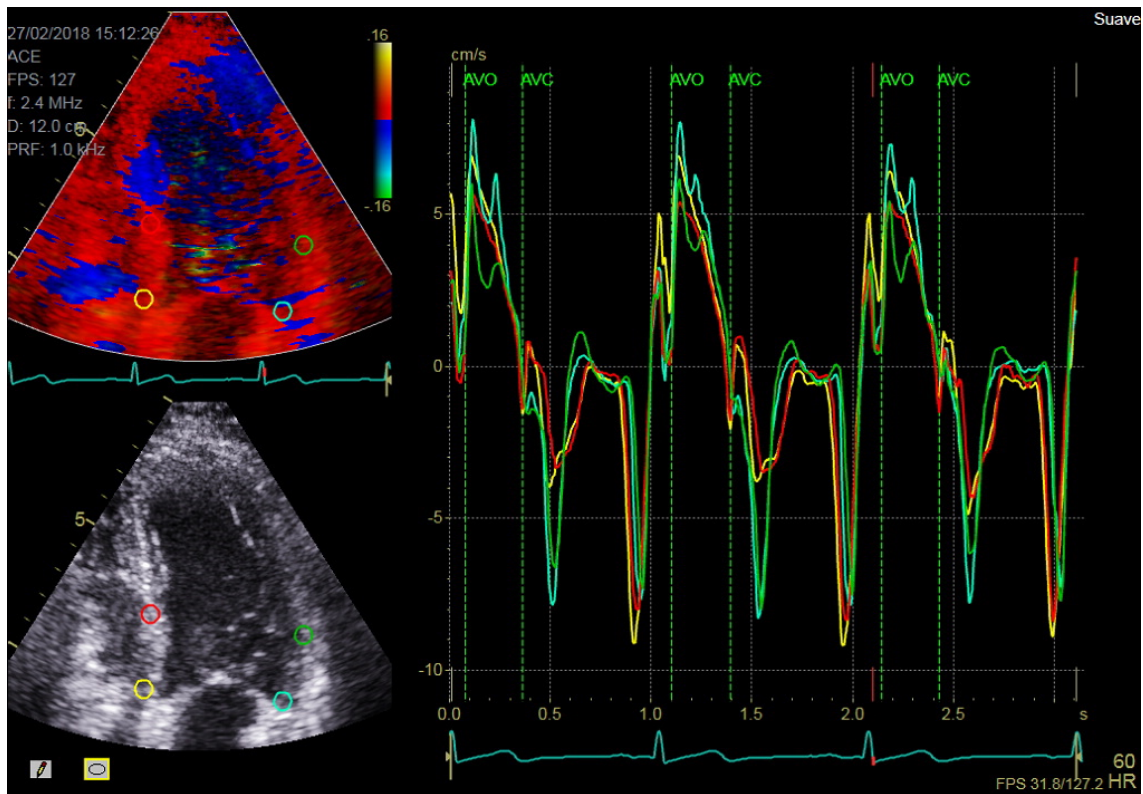


Figura 8. Doppler Tisular color

Para que el análisis de velocidades tenga una calidad suficiente es necesario adquirir la imagen con un *frame rate* de al menos 140 *frames per second* (fps). En el estudio de velocidad de un ciclo cardíaco obtenemos 3 ondas: una onda positiva, S, correspondiente a la eyección y 2 ondas negativas, E' y A', correspondientes al llenado ventricular. La primera, E', representa el llenado ventricular rápido y la segunda, A', el debido a la contracción auricular. Si el registro tiene la nitidez suficiente, es posible identificar además deflexiones de alta velocidad y corta duración correspondientes al tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) y al de relajación isovolumétrica (TRIV). Las fases cardíacas isovolumétricas se caracterizan por cambios transitorios en la forma del VI que producen rápidas variaciones en las velocidades regionales⁶⁹. Rushmer, ya en la década de los 50 describió que en las fases iniciales de la sístole se producía una brusca expansión de su circunferencia externa⁷⁶. Con el desarrollo de la imagen TDI, se pudieron caracterizar estas rápidas variaciones en las velocidades regionales

miocárdicas, apreciando que presentaban un patrón bidireccional debido a una asincronía fisiológica entre la contracción del subendocardio (hélice a la derecha) y del subepicardio (hélice a la izquierda). El acortamiento de la hélice a la derecha se acompaña recíprocamente de elongación de la hélice a la izquierda durante el TCIV y viceversa durante el TRIV⁷⁷. Se ha mostrado también la existencia de velocidades durante el TRIV e incluso más allá del cierre aórtico (postsistólico: PS). Éste había sido descrito ya en la década de los 70 en el contexto de enfermedad coronaria⁷⁸ y veremos su importancia más adelante, cuando comentemos los parámetros de deformación.

Los patrones de normalidad de las velocidades regionales miocárdicas han sido descritos y comparados frente a estudios hemodinámicos. Para todas las paredes ventriculares, las velocidades muestran una gradual reducción desde la base hasta el ápex. La mayor velocidad en la base se debe a la combinación de movimiento local y global, siendo la velocidad instantánea a nivel del anillo una suma desde la base al ápex de todas las velocidades instantáneas en la pared subyacente. Aunque las velocidades tisulares decrecen con la edad, se ha descrito su afectación en numerosas patologías (isquemia, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada...), bien por afectación de su magnitud como por la aparición de fenómenos de acortamiento PS⁷⁹. Resulta extremadamente interesante que las alteraciones referidas se producen de forma precoz. En un estudio danés realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal, la alteración en las velocidades TDI se mostró como un potente predictor independiente de muerte, especialmente cuando se valoraba conjuntamente sístole y diástole⁸⁰.

1.2.3-Deformación miocárdica

1.2.3.1-Strain TDI

Las principales limitaciones del TDI son su ángulo-dependencia y su afectación por el movimiento, tanto global por translación del corazón como por interacción con segmentos adyacentes (efecto *tethering* o movimiento pasivo de segmentos hipocinéticos por tracción de otros con motilidad conservada)⁷⁰.

No ocurre así con los llamados parámetros de deformación: *strain* (ϵ) y *strain rate* (SR), que son capaces de diferenciar entre movimiento pasivo y activo. El strain es un parámetro adimensional que representa la deformación de un objeto respecto a su forma original, mientras que el SR supone la deformación por unidad de tiempo⁸¹. (fig 9)



Fig 9. Cálculo del strain (ϵ), con L_0 como longitud original (barra gris), ΔL el cambio en la longitud (barra naranja) y L la longitud total (barra gris y naranja)⁸¹.

El SR es la tasa local de deformación o strain por unidad de tiempo, que es igual a la diferencia de velocidad por unidad de longitud:

$$SR = \epsilon / \Delta t = (\Delta L / L_0) / \Delta t = (\Delta L / \Delta t) / L_0 = \Delta V / L_0$$

Donde ΔV es el gradiente de la velocidad en el segmento estudiado. *Strain* y SR pueden calcularse utilizando las velocidades TDI. SR se obtendría a partir del gradiente de

velocidad instantáneo en un pequeño segmento miocárdico. Integrando estos valores de SR tendríamos como resultado el strain⁸².

Durante la contracción miocárdica, los parámetros de deformación permiten valorar el acortamiento longitudinal (*strain* negativo), el acortamiento circunferencial (*strain* negativo) y el engrosamiento radial (*strain* positivo)⁸³. La valoración del acortamiento longitudinal se realiza desde planos apicales, mientras que para el engrosamiento radial y el acortamiento circunferencial se utilizan imágenes del paraesternal eje corto a diferentes niveles: mitral, músculos papilares y ápex.

El *strain* y SR obtenidos por TDI poseen una gran resolución temporal, mayor que otras técnicas no invasivas⁸³. El *strain* TDI mide de forma precisa la deformación longitudinal del corazón y es muy sensible a la isquemia⁸⁴. El SR es también útil para la valoración de la viabilidad de segmentos miocárdicos infartados⁸⁵. La valoración del acortamiento PS con esta técnica es también muy precisa. Estudios en sujetos con infarto de miocardio lo consideraron un marcador de isquemia pero también de viabilidad⁸⁶. Pero su detección no debe equipararse siempre a patología. Voigt et al. encontraron acortamiento PS en sujetos normales, aproximadamente en un tercio de los segmentos explorados, por lo que proponían una serie de criterios para considerarlo patológico como son: baja magnitud ($< -7\%$), porcentaje respecto al total ($>20\%$) o retraso tras el cierre valvular aórtico ($> 90 \text{ ms}$)⁸⁷.

La deformación derivada de TDI implica limitaciones técnicas importantes ligadas a su ángulo-dependencia, que obliga a un óptimo alineamiento para la validez de las mediciones Doppler⁸³.

1.2.3.2-Strain 2D

Las nuevas técnicas de *speckle tracking* valoran directamente el movimiento del miocardio basándose en la imagen ultrasónica bidimensional (2D strain) y no en fenómenos Doppler. Son independientes del ángulo, presentan buena reproducibilidad y requieren sólo un ciclo cardíaco⁸¹. El 2D *strain* analiza el movimiento siguiendo el rastro de marcadores acústicos naturales (*speckles*) en el *backscattering* de la imagen ultrasónica bidimensional. Cada *speckle* puede ser identificado y seguido con precisión a través de imágenes consecutivas y el software disponible en la actualidad permite el procesamiento espacial y temporal de estas señales (fig 10). El movimiento geométrico de cada *speckle* representa el movimiento tisular local. En base a ello podemos calcular la velocidad tisular, el desplazamiento, el *strain* y el SR^{81,82}. Como ya hemos comentado, el movimiento cardíaco es un proceso complejo que implica engrosamiento, rotación y acortamiento. El *strain* 2D permite medir la deformación miocárdica a nivel radial (fig 11), circunferencial (fig 12) y longitudinal (fig 13).

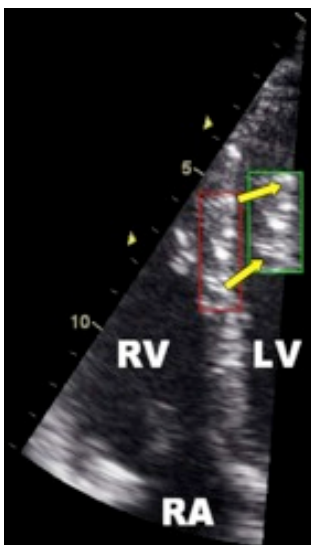


Fig 10 Patrón de *speckle tracking* a lo largo del ciclo cardíaco. El cuadro rojo representa la localización inicial y el verde la telesistólica. El cambio de distancia entre las marcas acústicas obedece a la deformación por acortamiento longitudinal y engrosamiento radial¹⁰. RA: Aurícula izquierda. RV: Ventrículo derecho. LV: Ventrículo izquierdo⁸¹.

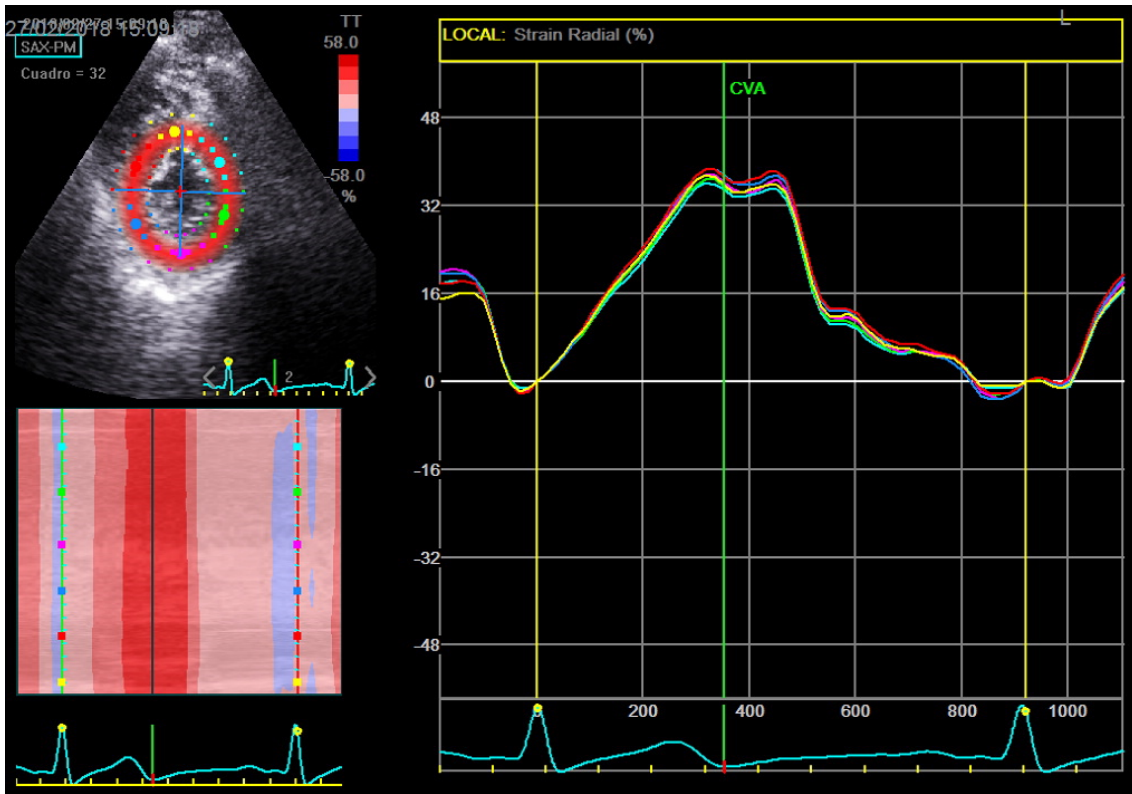


Figura 11: Strain radial (STE)

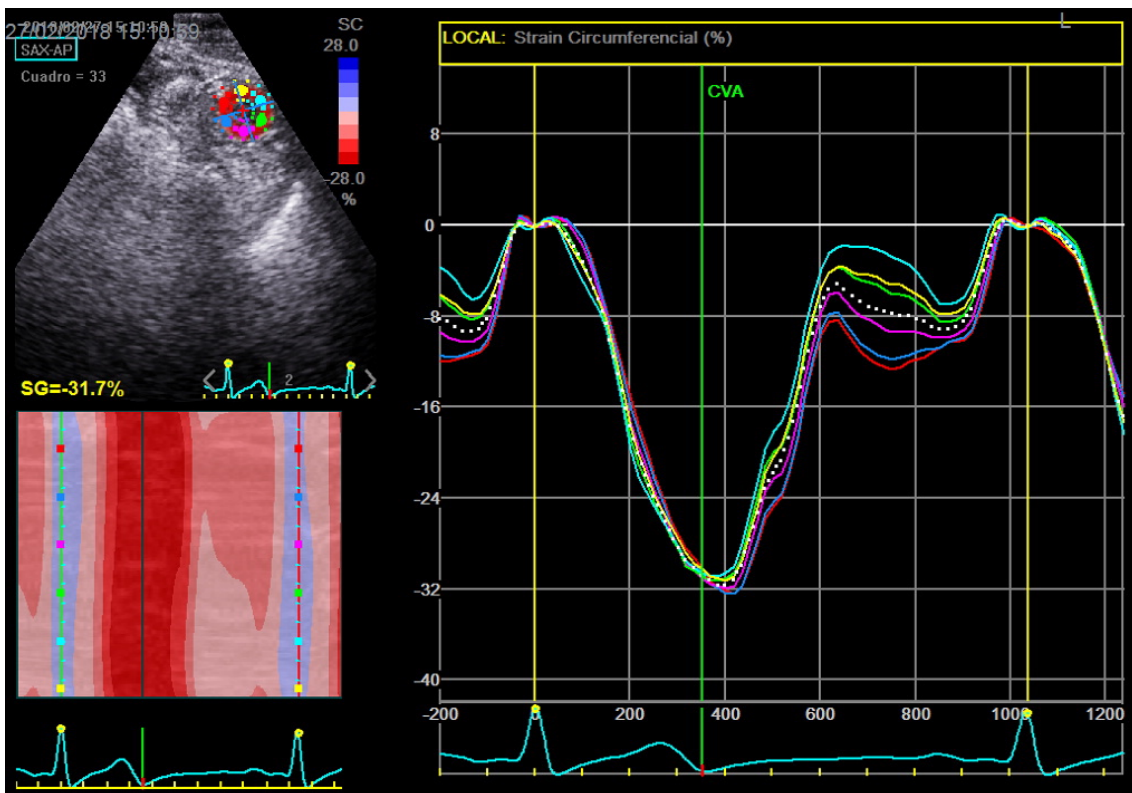


Figura 12: Strain Circunferencial (STE)

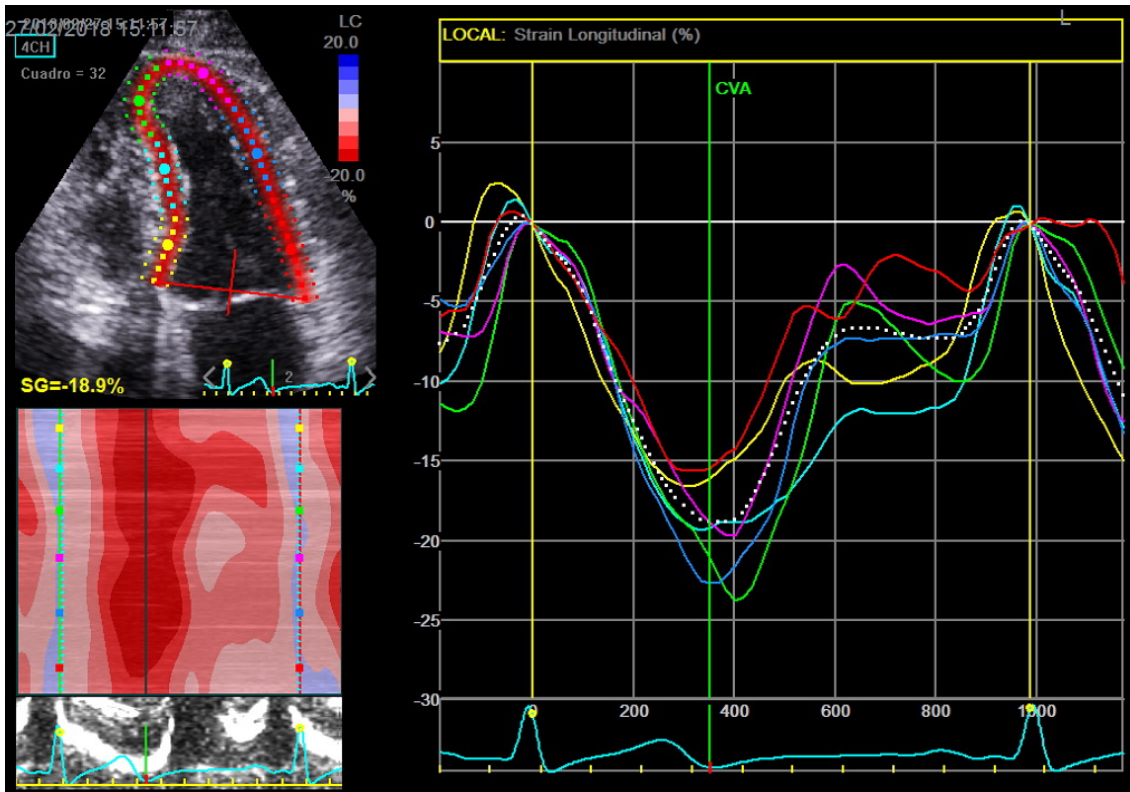


Figura 13: Strain Longitudinal (STE)

Con *strain* 2D es posible también valorar el engrosamiento radial y el acortamiento circunferencial a partir de imágenes del paraesternal eje corto a diferentes niveles: mitral, músculos papilares y ápex. Las curvas del *strain* circunferencial son negativas, al igual que el longitudinal, mientras que las del radial son positivas.

El *strain* 2D ha sido validado frente a sonomicrometría y *tagging* con RM, considerado el *gold standar*, apreciándose buena correlación tanto en segmentos miocárdicos normales como en áreas de infarto⁸⁸. Los valores obtenidos por *strain* TDI y *strain* 2D no son exactamente iguales, pero se correlacionan bien, con una mejor reproducibilidad de las medidas 2D, siendo la ausencia de ángulo-dependencia la gran ventaja de este segundo método⁸⁹. La principal limitación del *strain* 2D es la necesidad de que la imagen bidimensional tenga una calidad suficiente y que la adquisición de los ciclos sea realizada con un adecuado *frame rate* (50-70 fps)⁹⁰.

Strain y SR se han mostrado como indicadores sensibles de diferentes enfermedades en fase subclínica (diabetes, isquemia miocárdica, hipertensión arterial, insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica, miocardiopatías no isquémicas, toxicidad por quimioterapia...). Además, el aumento del *strain* y SR en el ecocardiograma de estrés con dobutamina se considera marcador de viabilidad miocárdica⁹⁰.

Un parámetro muy utilizado en los últimos años es el GLS (*global longitudinal strain*). Se calcula como la media del *strain* longitudinal de los 17 segmentos miocárdicos obtenidos desde apical 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras. Una diferencia importante del GLS respecto a otros parámetros de función sistólica longitudinal es el *timing* de la medida. El GLS, por definición, se mide al final de la sístole coincidiendo con el cierre valvular aórtico. El pico de velocidad sistólica TDI del anillo mitral ocurre antes, durante la eyección sistólica⁷⁰.

La diferencia entre los sistemas de las diferentes casas comerciales, ha sido propuesta como una dificultad para la expansión de la técnica, por la posible variabilidad de los resultados. No obstante, recientes meta-análisis dirigidos a establecer valores de normalidad para adultos y niños no hallaron diferencias atribuibles a edad, sexo o equipo utilizado^{91,92,93}.

En los últimos años se ha empezado a utilizar el *strain* tridimensional para la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Aunque esta técnica supera limitaciones del *strain* 2D como el movimiento fuera de plano, se encuentra aún en una fase precoz y precisa mayor investigación para ampliar su uso.

1.2.4-Torsión ventricular

Como hemos mencionado anteriormente, la orientación de las fibras miocárdicas cambia desde una hélice orientada a la derecha en el subendocardio, a una hélice orientada a la izquierda en el subepicardio^{94,70}. La contracción de las fibras subepicárdicas hace que el ápex rote en sentido contrario a las agujas del reloj y que la base rote en el sentido de éstas. El mayor radio de las capas externas concede a las fibras subepicárdicas una ventaja mecánica sobre las subendocárdicas. Por ello la dirección global depende de la acción predominante de las fibras subepicárdicas, es decir, rotación en sentido contrario a las agujas del reloj en el ápex y en el sentido de las agujas del reloj en la base⁹⁵. Esta rotación opuesta de la base y el ápex durante la sístole ventricular izquierda es lo que se conoce como *twist*. El término torsión se refiere al gradiente del ángulo de rotación a lo largo el eje largo (base-ápex) del VI⁹⁵. Tanto el *twist* como la torsión tienen signo positivo. La reversión del proceso comienza ligeramente antes del fin de la sístole (marcado por el cierre valvular aórtico), tras el pico de torsión. Conocemos como *untwisting* la velocidad a la que se produce este proceso, tiene signo negativo y se expresa en grados por segundo (°/s). La velocidad es una magnitud cinemática vectorial que relaciona el cambio de posición con el tiempo y que, por tanto, posee un signo que indica en qué sentido se produce el desplazamiento. No debemos confundirla con la rapidez, que es una magnitud cinemática escalar y que relaciona la distancia recorrida con el tiempo.

El *twist* sistólico potencia la eyección pero también genera energía potencial que se almacena. En el período de relajación isovolumétrica, las fibras torsionadas se comportan como una bobina comprimida que se abre bruscamente liberando esta energía potencial. En este proceso participan activamente las fibras subendocárdicas que

están todavía despolarizadas y que actúan sin la oposición sistólica de las fibras subepicárdicas. El *untwisting* produce no sólo la expansión del ápex, sino que también induce un gradiente de presión intraventricular que ayuda a que el llenado ventricular se produzca a baja presión^{96,97}. El *twist* del ventrículo izquierdo fue descrito por primera vez por Harvey en 1628. Se obtiene como resultado de la diferencia algebraica entre la rotación apical y la basal (°). La torsión se calcula dividiendo el *twist* entre la longitud del ventrículo izquierdo (°/cm). (fig 14)

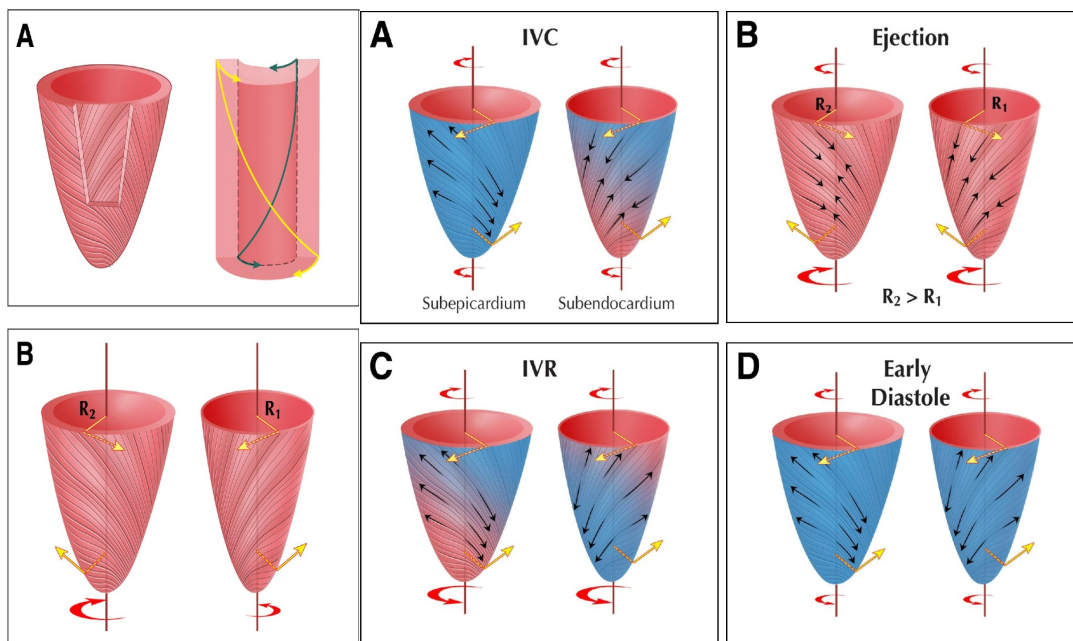


Figura 14⁹⁵. Mecanismo de la torsión

Los primeros estudios con técnicas de imagen se realizaron con resonancia cardíaca, obteniéndose el patrón de la torsión del VI normal, mediante técnicas de *tagging*⁹⁸. No obstante, a partir de técnicas de *strain* con ecocardiografía, podemos también valorar la torsión del VI, con muy buena correlación respecto a los estudios de resonancia en humanos, tanto con *strain* TDI⁹⁹ como con *strain* 2D¹⁰⁰ (fig 15 y fig 16). A partir de registros de *strain* circunferencial es posible obtener la rotación de la base (plano paraesternal eje corto a nivel de la válvula mitral) y la del ápex (plano paraesternal eje

corto más distal posible, justo antes de que desaparezca el vértice ventricular derecho, intentando que los músculos papilares ya no sean visibles y que la sección sea circular). Recordemos que es de gran importancia para la calidad final que la adquisición de imágenes se realice con un *frame rate* adecuado (50-70 fps)⁹⁰.

La rotación apical suele ser superior a la basal y correlaciona mejor con la función general del VI¹⁰¹. Varios estudios dirigidos a establecer valores de normalidad en adultos sanos muestran un aumento del giro del VI con la edad, debido principalmente a un aumento de la rotación a nivel del ápex, muy probablemente en relación a un desequilibrio entre las capas subendocárdica y subepicárdica, con un mayor predominio de las fibras epicárdicas con la edad avanzada^{93, 102, 103}. Notomi publicó un interesante estudio describiendo los diferentes patrones del *twisting* apicobasal a lo largo del proceso madurativo en el que incluyó sujetos normales desde 9 días de vida hasta 49 años. Ya en los primeros meses se apreciaba de manera constante la existencia de una rotación apical en sentido contrario a las agujas del reloj. Sin embargo, se apreciaban cambios importantes en la rotación basal, que tenía sentido contrario a las agujas del reloj en la primera infancia (< 3 años), posteriormente se hacía neutra y luego tenía el mismo sentido de las agujas del reloj al acercarse la adolescencia (en torno a los 10 años), todo ello probablemente en relación a cambios en la mioarquitectura. Estas modificaciones justificarían el aumento de la torsión del VI que tiene lugar ya durante los primeros años de vida. Más allá de la adolescencia, la rotación basal se mantendría constante, mientras que la apical seguiría aumentando, por lo que persistiría el aumento de la torsión¹⁰². Este incremento de la rotación apical con la edad había sido ya descrito en valoraciones por RM en adultos de mayor edad¹⁰⁴. El *untwisting* también experimenta cambios durante este proceso madurativo, tanto a nivel de magnitud como de *timing*. Mientras que a partir de la adolescencia se produce predominantemente

durante el TRIV (con su importante implicación en la restauración de fuerzas y la relajación VI), en la infancia se produce más tarde y a menor velocidad. Se ha postulado el papel causal de la inmadurez de determinados procesos (como el transporte de calcio al retículo sarcoplásmico) o la variación en la expresión de diferentes formas de proteínas sarcoméricas, especialmente la titina. Esta proteína de gran tamaño presenta 2 isoformas, N2B y N2BA, la segunda con menor capacidad en la restauración de fuerzas. Desde la vida fetal a la adulta se va produciendo un cambio, desde un predominio de N2BA a N2B¹⁰⁵. Esto ayudaría a explicar el aumento del *untwisting* con la edad que observó Notomi.

El estudio de la torsión ventricular resulta muy útil en la detección precoz del fallo ventricular. Cualquier alteración que genere disfunción del endocardio (isquemia, fibrosis...) produciría reducción de su acortamiento circunferencial y por tanto reduciría la oposición al epicardio dominante, con el consiguiente aumento de la rotación y del *twist*. Existen estudios en pacientes hipertensos con fracción de eyección del VI preservada, donde se ha propuesto el incremento del *twist* del VI como precursor de las alteraciones miocárdicas en estos pacientes. En fases más avanzadas, cuando todo el miocardio está alterado, el *twist* decrece inevitablemente¹⁰⁶. En un estudio en el que se incluyeron pacientes sometidos a estrés farmacológico con dobutamina, se objetivó que aquellos que tuvieron una respuesta anómala con elevación de la presión de llenado del VI, tenían una reducción basal del *untwisting* durante el TRIV. Además, esos pacientes tenían más alteraciones segmentarias inducibles. La reducción del *untwisting* tendría como consecuencia una alteración de la succión del VI y una elevación de las presiones de llenado del VI en respuesta al estrés¹⁰⁷.

No solo es importante la magnitud del *twisting* o del *untwisting*, sino que el análisis del momento en que se producen puede mejorar el conocimiento de la fisiología cardíaca

más allá de los habituales índices diastólicos⁷⁰. En sujetos normales, el *untwisting* del VI se inicia antes del cierre de la válvula aórtica y alcanza su máximo durante la apertura de la válvula mitral, precediendo al pico de presión intraventricular, que a su vez precede al pico de llenado ventricular rápido, tanto en reposo como durante el ejercicio. De hecho, durante el ejercicio se incrementa el efecto de succión, lo que permite un mayor llenado ventricular izquierdo, manteniendo baja presión diastólica⁹⁶. En un estudio con pacientes afectados de miocardiopatía dilatada (MCD) se vio que, no solo presentaban una reducción de la torsión y del *untwisting*, sino que además existía un retraso significativo en el inicio y el pico de este último¹²⁰. Como veremos, esta secuencia temporal se altera también en la MCH⁹⁶.

Es muy importante tener en cuenta que la torsión depende de la precarga, la postcarga, la frecuencia cardíaca y la contractilidad¹⁰⁹. Tras la administración de un vasodilatador como el nitroprusiato, se aprecia un incremento en la torsión y el *untwisting* del VI, que además se asocia a una relajación ventricular más rápida¹⁰⁰.

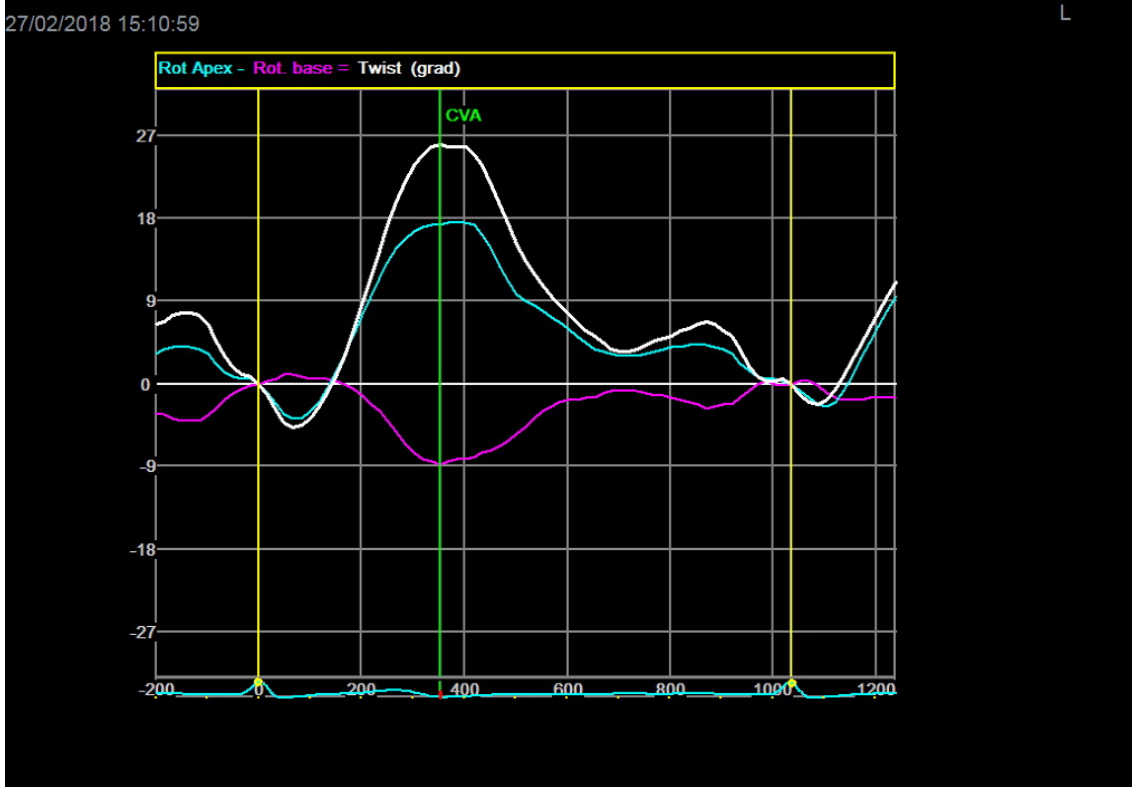


Figura 15: Torsión

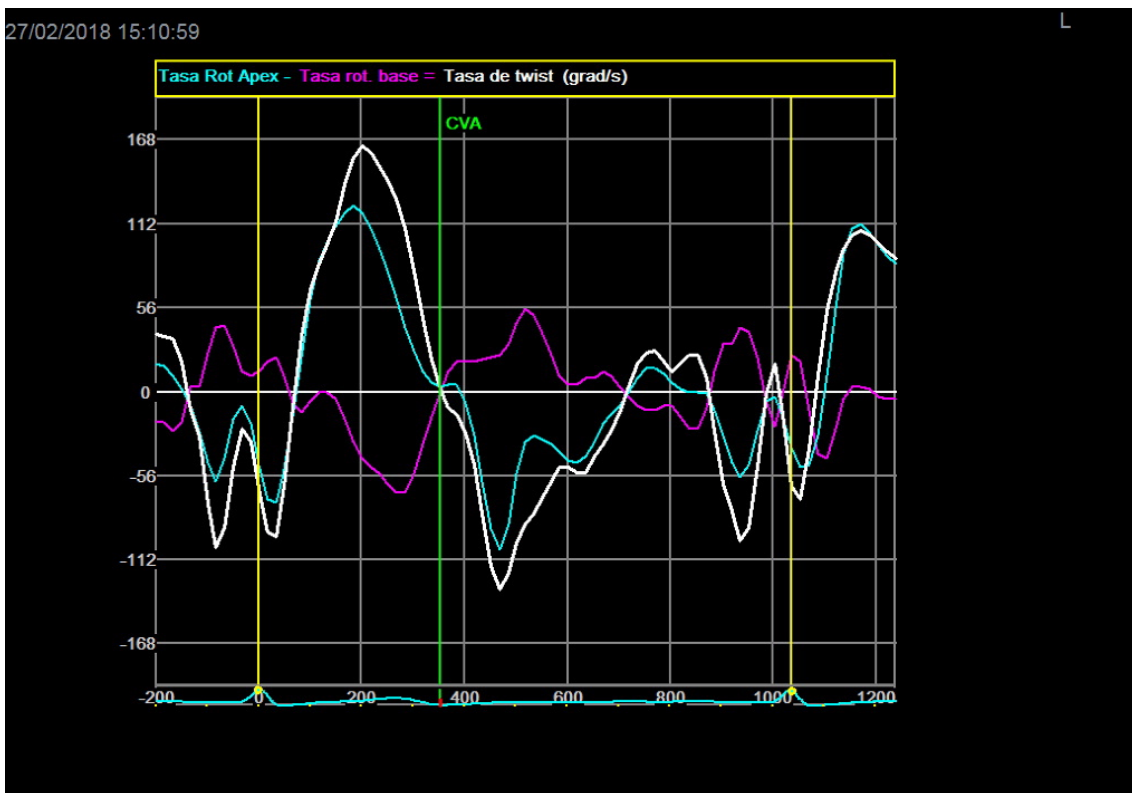


Figura 16: Untwisting

1.3-Valoración ecocardiográfica de la función ventricular en la Miocardiopatía Hipertrófica

En los pacientes con MCH, la contracción radial es normal o está aumentada, por lo que la FEVI constituye una pobre medida de la función sistólica real¹. Como se ha mencionado con anterioridad, la MCH se caracteriza por la existencia de hipertrofia de cardiomiocitos, *disarray* de fibras y fibrosis intersticial. Se ha postulado que estas anomalías microscópicas producirían una disfunción intrínseca del miocito con contracción anómala a pesar de la normalidad de parámetros habituales de función sistólica, como la fracción de eyección¹¹¹. Desde este punto de vista, la MCH constituye una alteración paradójica (hipercontráctil e hipocontráctil al mismo tiempo) con un aparente incremento de la contractilidad y la vez una disminución en la potencia del miocito a nivel molecular, que altera su capacidad para generar fuerza, relajarse y utilizar la energía, todo ello debido a mutaciones en proteínas sarcoméricas¹¹². Esto contribuye al sustrato anómalo que define a esta entidad. En el momento actual, el desarrollo de la imagen cardiovascular busca la caracterización del miocardio en diversos escenarios, entre ellos los afectos de MCH. En este aspecto debe destacarse el papel de la RM cardíaca y las nuevas técnicas de ecocardiografía¹¹³. Todas ellas han resultado de gran utilidad para la valoración de la disfunción miocárdica regional y global en presencia de una fracción de eyección normal o hiperdinámica.

Desde hace ya tiempo se investigó la capacidad de las velocidades del miocardio por TDI para diferenciar la hipertrofia patológica (MCH, HTA...) de la fisiológica (atletas)^{114,115,116}. Un estudio clásico al respecto es el de Vinereanu, que incluyó sujetos distribuidos en 4 grupos: I: MCH, II: HTA, III: atletas y IV: normales, valorando las

velocidades sistólica y diastólica del anillo mitral en 4 puntos (septal, lateral, anterior e inferior). Los individuos del grupo I y II presentaban reducción de la S y la E' en todas las localizaciones, siendo el mejor criterio de diferenciación entre hipertrofia patológica y fisiológica una $S < 9$ cm/s (sensibilidad 87% y especificidad 97%). Los pacientes con MCH presentaban además una mayor heterogeneidad entre los valores de la S en los 4 puntos del anillo mitral¹¹⁷.

Un estudio posterior fue diseñado con el objetivo de profundizar en el perfil de la MCH como alteración primaria del miocito para diferenciarla de otras hipertrofias secundarias, como la de la HTA. Se compararon 3 grupos: MCH, HTA y sujetos normales valorando las velocidades TDI a nivel del anillo mitral septal y lateral y del segmento basal septal y lateral. De forma curiosa y en desacuerdo a lo previamente publicado, se halló una reducción de la S en todas las localizaciones en el grupo de MCH pero no en el HTA. La ratio E/E' ha sido relacionada con las presiones de llenado independientemente de la función ventricular (>15 muy específico de presión elevada en AI y <8 muy específico de presiones normales o bajas) con similares resultados para el borde lateral o septal¹¹⁸. Dado el comportamiento análogo del septo basal y el anillo mitral en cuanto a acortamiento y elongación longitudinal se decidió aplicar el índice también a este segmento. Los pacientes con MCH presentaban un mayor E/E' que los HTA (12 ± 3.4 vs 9.7 ± 3.8 $p < 0.05$). Ante el hallazgo de velocidades sistólicas bajas junto a alteración de índices diastólicos en el grupo MCH, pero no en HTA, se creó un índice llamado Índice de Función Global ($IFG = (E/E') / S$) como marcador de daño miocárdico primario (y no secundario). Así pues, cuando se une una alteración diastólica (E/E' elevado) a un deterioro de la velocidad sistólica (S bajo) se produce un incremento del IFG, de manera que un $IFG = 1.77 \text{ s.cm}^{-1}$ mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75% para detectar MCH¹¹⁹ (fig 17).

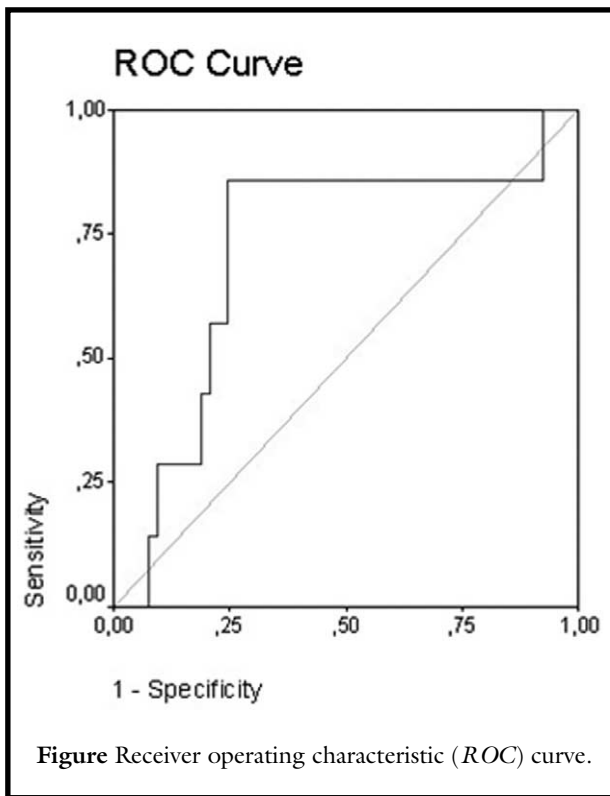


Figura 17: Curva ROC IFG¹¹⁹

El IFG ha sido valorado por otros autores. Un estudio de la Universidad de Sao Paulo midió el IFG (anillo mitral septal y lateral) de forma retrospectiva a una serie de 164 pacientes con MCH detectando una elevación significativa del mismo en ambas localizaciones, especialmente en aquellos que tenían OTSVI. Hallaron también una correlación significativa con el tamaño de la aurícula izquierda, la hipertrofia del SIV y la magnitud del gradiente en el TSVI¹²⁰. Posteriormente, Saccheri y colaboradores valoraron el IFG en el anillo septal y lateral de 101 pacientes con MCH, distribuidos en 4 grupos (1: asimétrica no obstructiva, 2: obstructiva, 3: apical y 4: otros como la simétrica y la biventricular). Todos los sujetos con MCH presentaron un aumento significativo del IFG en ambas localizaciones, pero de forma contraria al estudio brasileño, no halló diferencias entre los diferentes tipos de hipertrofia, por lo que concluyen que, todos los pacientes con MCH presentan disfunción miocárdica regional sistólica y diastólica, independientemente de la localización de la hipertrofia¹²¹.

En sujetos con MCH se observan frecuentemente anomalías en las velocidades TDI incluso previas al desarrollo de la hipertrofia^{122,123,124}. Nagueh, en un primer estudio realizado en un modelo de MCH con ratones transgénicos (mutaciones de la cadena pesada de la beta-miosina) mostró alteraciones de la contracción y relajación miocárdica por TDI con una reducción de E' y de S' independientemente de la presencia/ausencia de HVI¹²⁵. En otro estudio del mismo autor realizado en humanos, se compararon pacientes con MCH con portadores que no habían desarrollado HVI y con controles sanos. Se detectó una reducción significativa de S' y de E' en los individuos que tenían la mutación, con o sin hipertrofia, mientras que la A' se redujo sólo en aquellos con HVI¹²⁶. Posteriormente, publicó una revaloración a 2 años de estos pacientes, objetivando que los portadores de mutación desarrollaban hipertrofia con correlación inversa entre la extensión de ésta y la severidad de la disfunción miocárdica basal, previamente identificada por TDI. Además, la HVI se acompañó de mayor deterioro de la función diastólica con elevación de presiones de llenado, por lo que los autores proponían seguimiento de estos pacientes por el riesgo de desarrollo de MCH¹²⁷.

La disfunción diastólica es un componente importante de la fisiopatología de la MCH, pero es un proceso complejo que incluye: retraso en la relajación, pérdida de succión ventricular, fibrosis miocárdica e incremento de la rigidez de la cámara cardíaca. La valoración de la función diastólica en los segmentos hipertróficos ha mostrado una relación directa entre la extensión de la misma y las anomalías de la relajación a nivel regional^{128,129}. El septo basal se afecta con mayor frecuencia que otras regiones¹³⁰ y un $E'/A' < 1$ a este nivel se considera como un índice de disfunción diastólica regional independientemente de la severidad de la disfunción diastólica global¹³¹.

Un estudio de Geske valoró la capacidad de los habituales índices derivados del Doppler transmitral y de la velocidad TDI del anillo para estimar las presiones de

llenado del VI en la MCH. Para ello se incluyeron pacientes sintomáticos con MCH (82% en clase funcional III o IV de la NYHA) que fueron sometidos a una doble medición. Por una parte, se cateterizaron para obtener de forma directa la presión de la aurícula izquierda. Por otra, se estimó la misma mediante una ecuación que había sido previamente validada para MCH¹³²:

$$LV \text{ preA} = 3.2 + [1.1 \times (E/E' \text{ lateral})]$$

En algunos pacientes las mediciones se hicieron de forma simultánea y en otros con una diferencia inferior a 48 horas. Pese a que la ecuación utilizada, como ya hemos dicho, había sido previamente validada en pacientes con MCH, en este grupo con mayoría de sujetos con sintomatología avanzada, la correlación con la medición directa de la presión de AI fue solo modesta, independientemente de si las mediciones fueron o no correlativas, o de si se utilizó el anillo septal o lateral¹³³. Una editorial en *Circulation*, firmada por Rakowski y Carasso respecto a este estudio, calificaba la cuantificación de la función diastólica como “*The Ongoing Search for the Holy Grail*”, dada la complejidad del proceso¹³⁴. Como ya hemos mencionado con anterioridad, las recientes guías de función diastólica poseen un apartado con las recomendaciones en la valoración de la MCH²³.

La aparición del *strain* aportó nuevas herramientas para mejorar el conocimiento de la MCH. Un estudio realizado con *strain* TDI incluyó pacientes con hipertrofia no familiar considerando la existencia de MCH por el hallazgo de moderado-severo *disarray* en la biopsia endomiocárdica. En los pacientes que no cumplían este criterio, la HVI se atribuyó a HTA. El análisis multivariado mostró que el *strain* sistólico fue un factor predictor independiente de la existencia de MCH. Un valor de *strain* de -10.6% se

asoció a MCH con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 100% y una precisión del 91.2%¹³⁵.

La fibrosis es un hallazgo común en el miocardio hipertrófico, especialmente en fases más avanzadas y asociada a peor pronóstico^{136,137,138,139}. Por ello, la detección precoz de la misma tiene gran relevancia clínica. La técnica de referencia para la valoración no invasiva de la fibrosis es la aparición de RTG por RM, pero la deformación miocárdica se ha aplicado también en su detección por eco. Weidemann analizó mediante *strain* TDI a pacientes con hipertrofia debida a MCH, estenosis aórtica grave y enfermedad de Fabry, en los que, previamente, se había objetivado RTG en la RM. En el grupo con MCH, todos los segmentos que tuvieron RTG eran hipertróficos. Al analizar el *strain* vieron que, en todos los segmentos con RTG, el SR mostraba una morfología característica a la que llamaron *double peak sign*. Ésta describe un primer pico (negativo para el longitudinal y positivo para el radial), seguido de una rápida caída hasta casi 0 y después un segundo pico, en la misma dirección y de magnitud > 50% que el primero. En 10 pacientes con Fabry se encontró esta morfología en segmentos sin RTG, pero en un RM de control a los 2 años ya lo presentaban, por lo que podría apreciarse de manera precoz. Ningún segmento en el grupo control tenía doble pico, calculándose un VPN del 99%¹⁴⁰ (fig 18).

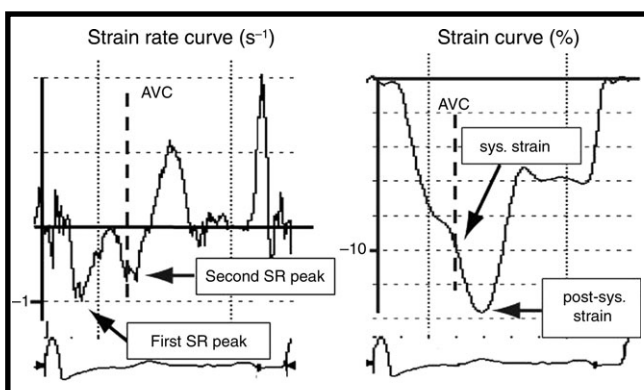


Figura 18: *Double peak sign*¹⁴⁰.

La población pediátrica constituye un grupo de gran interés dentro de esta entidad de carácter familiar. Una investigación al respecto del grupo de Lovaina incluyó 41 niños afectados de MCH con una edad media de 12.3 años. Mediante *strain* TDI se analizó el pico sistólico del SR, el *strain* sistólico, el acortamiento postsistólico y el tiempo al máximo *strain*. Respecto a los controles, los MCH presentaron alteración en todos los parámetros valorados. Pero además, dentro del grupo de la MCH, en el septo basal, el deterioro de la deformación fue significativamente mayor que en el resto de segmentos evaluados. La reducción del pico sistólico del SR tuvo una correlación inversa significativa con el espesor parietal ($r:-0.86$, $p< 0.001$) y, de forma interesante, con la capacidad de ejercicio cuantificada con $\dot{V}O_2$ ($r:0.68$, $p< 0.01$)¹⁴¹.

Recordemos que la principal limitación de las técnicas de TDI es la ángulodependencia y que la ecografía por *speckle tracking* (STE) supera este inconveniente. El análisis de las velocidades TDI del anillo en portadores de MCH había mostrado una reducción de la S y de la E', siendo los trabajos más conocidos los de Nagueh, previamente comentados. Un grupo holandés analizó las velocidades del anillo mitral en 6 puntos diferentes, obteniendo los valores a partir de imagen STE y no TDI. De manera concordante a un estudio previo realizado con TDI¹⁴², no halló diferencias en S y E' en portadores, pero sí aumento de la A' al compararlos con sujetos normales¹⁴³.

Serri et al. realizaron un estudio en el que valoraron mediante 2D *strain* las anomalías de la función sistólica global y regional en individuos con MCH y fracción de eyección preservada. Constataron una reducción significativa de todos los componentes del *strain* (longitudinal, radial y circunferencial) al compararlos con controles normales. Vieron además que en pacientes con distribución asimétrica de la hipertrofia, los valores septales eran menores que en el resto de segmentos¹⁴⁴. (fig 19)

	Controls	HCM	Concentric	Asymmetrical
Apical				
Longitudinal, %	-20.3 ± 5.6	-15.1 ± 6.2*	-13.9 ± 5.8†	-16.2 ± 6.2
Transverse, %	27.2 ± 14.9	23.3 ± 17.0*	22.4 ± 17.2‡	23.8 ± 16.2
PSSAX				
Circumferential, %	-19.6 ± 5.2	-16.8 ± 7.1*	-18.9 ± 7.2†	-15.4 ± 6.6
Radial, %	36.8 ± 17.2	25.2 ± 13.9*	23.6 ± 14.1‡	26.2 ± 14.1

*p < 0.001 vs. control subjects. †p < 0.05 vs. patients with asymmetrical HCM. ‡p = NS vs. patients with asymmetrical HCM. HCM = hypertrophic cardiomyopathy; PSSAX = parasternal short axis.

Figura 19: Serri. Ver texto ¹⁴⁴.

Un estudio posterior de Carolyn Ho y colaboradores analizó un grupo de individuos en los que se habían identificado mutaciones para MCH correspondientes a 5 genes sarcoméricos. Los sujetos que habían desarrollado MCH mostraron una reducción significativa del *strain* longitudinal global y del *strain rate* sistólico respecto a portadores y controles. Además presentaban una reducción del 33% en los valores de E'. En el grupo de enfermedad preclínica no se encontraron diferencias en cuanto a los parámetros de deformación mencionados, pero sí que se detectó una reducción del 13% de la E'¹⁴⁵. (Fig 20)

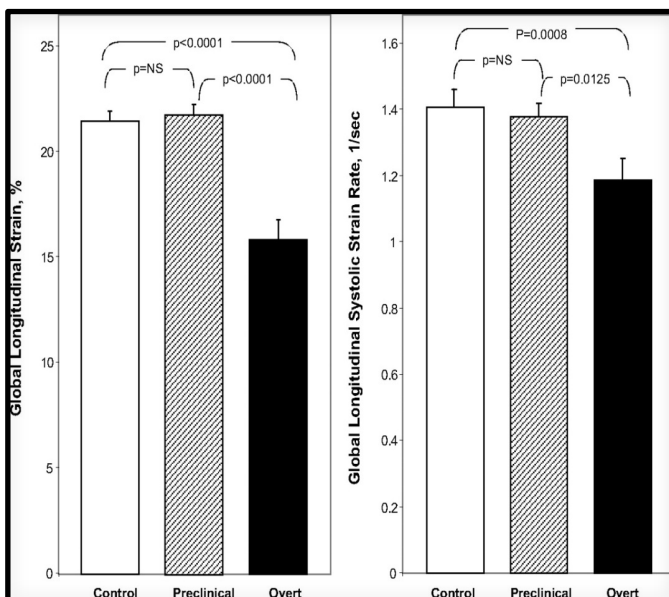


Figura 20: Carolyn Ho. Ver texto ¹⁴⁵

Un estudio observacional llevado a cabo en la Cleveland Clinic con sujetos diagnosticados de MCH corroboró la existencia de una reducción del *strain* segmentario longitudinal, circunferencial y radial respecto a los normales. Todos los pacientes incluidos tenían hecha una RM con cuantificación semiautomática de la fibrosis. En aquellos que presentaban RTG, el *strain* longitudinal segmentario era significativamente menor que en los que no tenían fibrosis (pero no el circunferencial ni el radial). Además el *strain* global longitudinal se correlacionaba tanto con el porcentaje total de fibrosis como con el número de segmentos fibróticos¹⁴⁶. Una editorial al respecto, firmada por Carasso y Rakowski, sugiere que el grado de anomalía del *strain* longitudinal podría utilizarse como subrogado de la fibrosis, con interesantes implicaciones pronósticas¹⁴⁷.

Esta posibilidad inspiró diversas investigaciones. Con la hipótesis de que el *strain* longitudinal global podía detectar fibrosis miocárdica sutil, Saito y colaboradores diseñaron un estudio en el que realizaron RM y ecocardiograma con *strain* 2D a 48 pacientes con MCH. Los que tenían RTG tenían una reducción significativa del *strain* global longitudinal (-11.8 ± 2.8 vs -15.0 ± 1.7 %, $p < 0.001$). Además, en el seguimiento (unos 4-5 años) se produjeron 5 eventos cardíacos, todos ellos en el grupo de pacientes con *strain* global $< -12.9\%$ ¹⁴⁸.

Una importante consecuencia de la fibrosis es su relación con las arritmias ventriculares. Payá y colaboradores encontraron una asociación significativa entre el RTG y la aparición de taquicardias ventriculares no sostenidas¹⁴⁹. Esta constatación, unida a los resultados de los estudios anteriores, está en la base de un interesante trabajo italiano firmado por Di Salvo, en el que, a pacientes con MCH, se les realizaba registro Holter de 24 horas trimestrales. El análisis de la deformación de los individuos que habían presentado taquicardia ventricular no sostenida mostraba reducciones

significativas en el *strain* longitudinal septal basomedial, así como del *strain* longitudinal global¹⁵⁰.

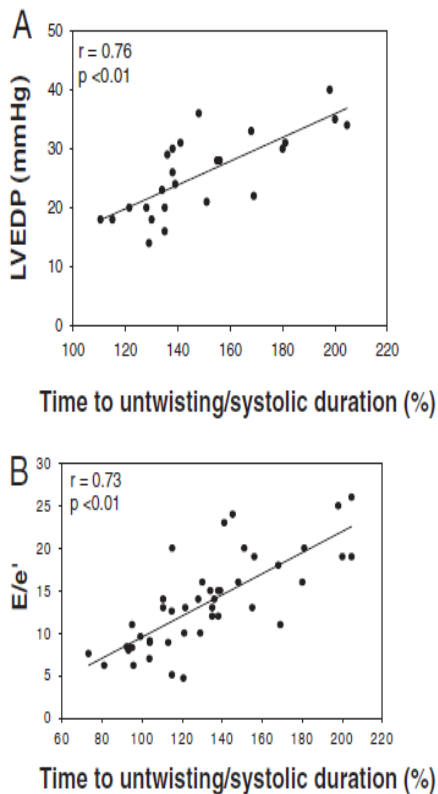
La deformación miocárdica puede valorarse también mediante resonancia magnética. Germans et al. publicaron en 2010 un estudio en el que comparaban directamente portadores de MCH con sujetos normales. Los individuos con alteración genética presentaron mayores volúmenes auriculares, así como menor *strain* sistólico circunferencial y menor *strain rate* diastólico circunferencial. De forma curiosa encontraron también realce tardío de gadolinio en algunos de los portadores frente a ningún control¹⁵¹.

En los últimos años se han publicando numerosos artículos referidos al comportamiento torsional del VI en pacientes con MCH, mostrando diferencias tanto a nivel cuantitativo^{97, 152, 153}, como en lo referente al perfil temporal¹⁵⁴.

Al igual que con la deformación, la aparición del STE facilita la valoración de la torsión del VI. Previamente, Notomi publicó un interesantísimo estudio que relacionaba el *untwisting* del VI con el incremento del llenado ventricular precoz que se produce durante el ejercicio. El *untwisting* durante el TRIV facilita la succión ventricular, generando un gradiente de presión intracavitaria, que permite el llenado ventricular precoz. Esta secuencia se potencia con el ejercicio en sujetos normales. En pacientes con MCH, la torsión estaba aumentada en reposo, pero no aumentaba con el ejercicio, con un retraso y una reducción del *untwisting* que se acompañaba de una amortiguación en la generación de gradientes intracavitarios⁹⁶.

Wang et al. estudiaron los mecanismos que relacionaban la obstrucción dinámica y la tolerancia al ejercicio en pacientes con MCH obstructiva (MCHO), dado lo reducido de ésta y la débil relación entre obstrucción dinámica y consumo máximo de oxígeno

(VO₂max). Para ello incluyeron pacientes con MCHO candidatos a ablación septal, pacientes con MCH (no obstructiva) y sujetos normales. Los parámetros de deformación más bajos se obtuvieron en el grupo de MCHO, mejorando significativamente tras la ablación septal. Los valores de *twist* y *untwisting* de los pacientes con MCH fueron similares a los de sujetos normales, aunque se observó un retraso al *untwisting* en pacientes MCH, mayor en el grupo de MCHO. Este retraso se correlacionaba ($p < 0.01$) con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo ($r = 0.76$), volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTDVI) ($r = 0.73$) y con el VO₂max ($r = 0.75$). Tras la ablación septal, se documentó un adelanto del *untwisting* que se acompañaba de un incremento ($p < 0.05$) del VTDVI ($r = 0.65$) y del VO₂max ($r = 0.74$)¹⁵⁴. (fig 21)



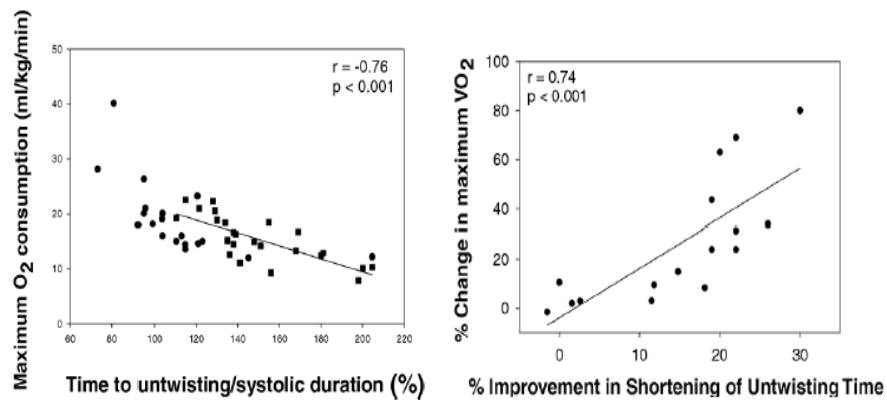


Figura 21: Wang. Ver texto ¹⁵⁴.

En un estudio de Saito y colaboradores se comparaba el perfil de torsión miocárdica en pacientes con MCH y en sujetos con cardiopatía hipertensiva. El pico de torsión fue superior en MCH y HTA que en individuos control. El pico al *untwisting* en el grupo de MCH fue comparable a los sujetos normales. No obstante, si se corregía el pico al *untwisting* por el pico de torsión, se observaba que dicha ratio estaba significativamente reducida en los individuos con MCH respecto a los hipertensos y a los normales. Además, el tiempo al pico del *untwisting* en los pacientes con MCH fue significativamente más largo que el del grupo con HTA o el de las personas normales. Ante dichos resultados, los autores proponían que un aumento en el pico de torsión podía potenciar el *untwisting*. Sin embargo, en pacientes con MCH este mecanismo compensatorio falla por deterioro intrínseco del mismo¹⁵². (fig 22)

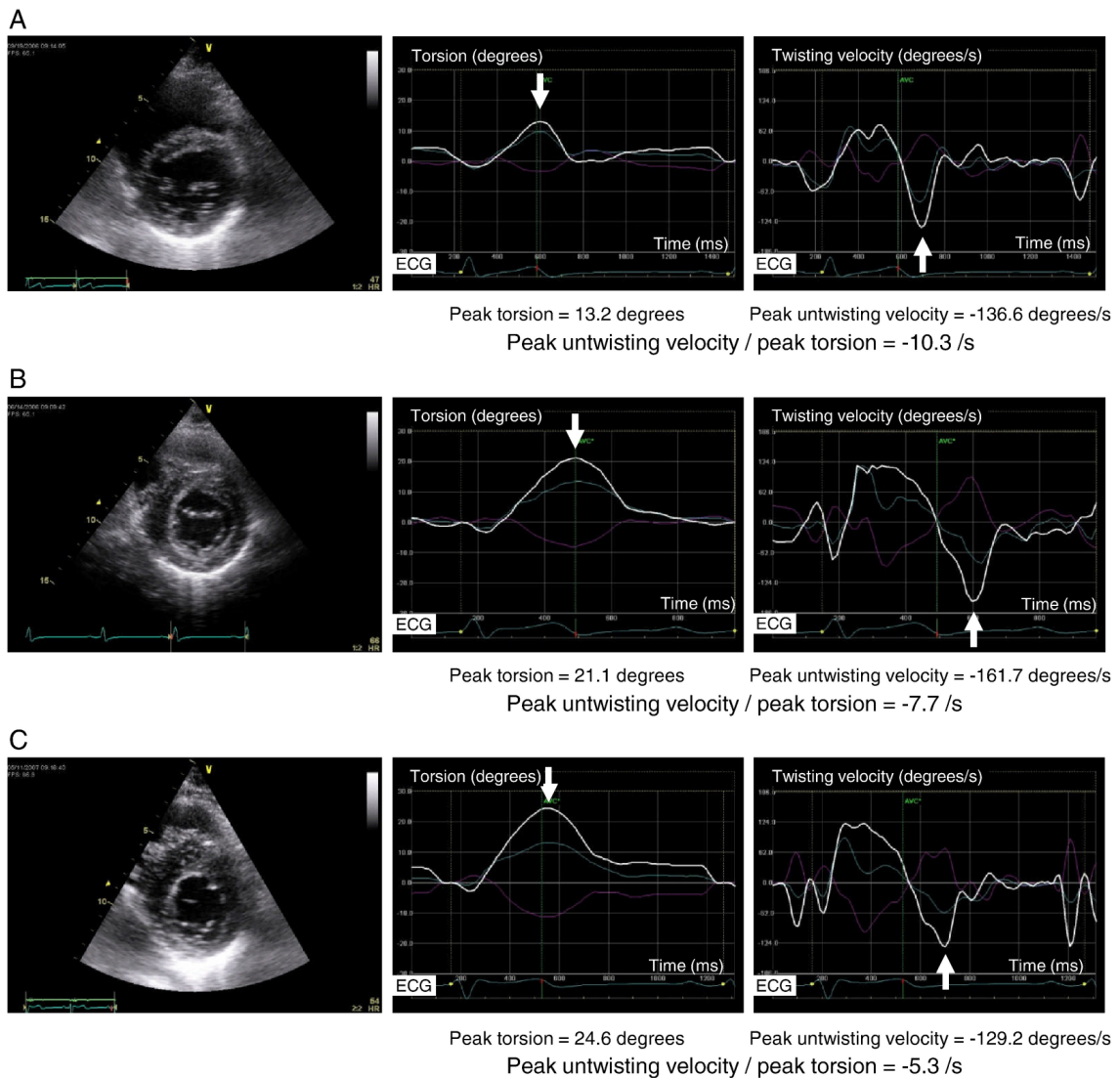


Figura 22: Saito: Ver texto ¹⁵².

Algunos autores han valorado la influencia del patrón de hipertrofia en la torsión del VI. Un trabajo del mismo grupo holandés que discrepaba de Nagueh comparó sujetos con MCH (entre los que había hipertrofia septal sigmoidea e hipertrofia septal reversa). Respecto a los normales todos presentaban aumento de la rotación basal, con rotación apical comparable y reducción del *untwisting*. Pero, al valorar por separado los diferentes patrones de hipertrofia, vieron que los de patrón sigmoideo, pero no los de reverso, presentaban aumento también de la rotación apical. Los autores atribuyen las

diferencias a la disfunción de las fibras subendocárdicas, que en el caso de la hipertrofia sigmoidea podría estar aumentada por su mayor asociación a OTSVI¹⁵⁵.

En un estudio posterior, estos mismos investigadores de la Universidad de Rotterdam analizaron el perfil torsional de los sujetos portadores de la mutación, sin HVI, frente a un grupo control. No encontraron diferencias en cuanto al pico de torsión. Respecto al *untwisting* encontraron una reducción significativa del pico precoz y un aumento del pico tardío. Además, detectaron un retraso significativo de éste, desde el máximo *twist* al primer 20% de la diástole ($39.3 \pm 12,9\%$ vs $51.3 \pm 15.6\%$, $p < 0.005$)¹⁵⁶.

Al igual que la deformación, la torsión miocárdica puede valorarse también con resonancia magnética. En 2011 Rüssel y colaboradores presentaron un estudio basado en la hipótesis de que el aumento de torsión ventricular (atribuido a disfunción subendocárdica) hallado en individuos con MCH, puede detectarse también en individuos portadores con espesor ventricular normal. Dado que la eyección del VI depende del *strain* circunferencial subendocárdico, la ratio constante entre torsión y *strain* circunferencial subendocárdico (llamado también ratio torsión-acortamiento), detectado en corazones estructuralmente normales (animales y humanos), confirma la interrelación entre eyección VI y torsión in vivo. Cambios en esta ratio indican diferencias transmurales en el acortamiento de las fibras. Aumentos en la torsión y en la ratio torsión-acortamiento han sido detectados en sujetos con MCH y en otros con HVI secundaria (HTA, estenosis aórtica). Dado que los cambios histológicos descritos en la MCH pueden estar presentes ya en portadores de la misma, los autores sugieren que la torsión y la ratio torsión-*strain* subendocárdico pueden estar alteradas en portadores. Compararon nuevamente portadores con sujetos normales observando que la torsión VI y el TECS-ratio (pico torsión VI-pico acortamiento circunferencial endocárdico,

como subrogado de la torsión-*strain* subendocárdico) estaban aumentados en los primeros¹⁵⁷.

Como se ha visto, el papel de las nuevas técnicas derivadas de la ecocardiografía es importantísimo. No obstante, la ecocardiografía convencional aporta información muy valiosa en la valoración del paciente con MCH durante el ejercicio, ya que permite valorar su capacidad funcional, la función global y regional del VI, así como las variaciones en la OTSVI y la regurgitación mitral. Peteiro et al. observaron que la inducción de anomalías de la contractilidad durante el ejercicio (globales o segmentarias) se relacionó con la aparición de eventos adversos durante el seguimiento. En este grupo de pacientes, el gradiente en pico de ejercicio fue significativamente menor. Los sujetos que presentaban de forma basal OTSVI (25%) incrementaron de forma muy significativa el gradiente y se indujo nueva OTSVI en un 18%. Aunque la obstrucción correlaciona con la sintomatología y la respuesta hemodinámica al ejercicio, no se encontró asociación con la aparición de alteraciones en la contractilidad ni con la incidencia de eventos adversos¹⁵⁸.

En la actualidad asistimos a un importante cambio. Frente al clásico abordaje dicotómico (presencia/ausencia de HVI), se enfoca esta entidad como una entidad en evolución. Recientemente, el HCMnet¹⁵⁹ (compuesto por centros especialistas en HCM) ha propuesto un score de carga fenotípica basado en 7 ítems (o fenotipos precoces) incluyendo: cambios ECG, reducción de los diámetros del VI o de la E' septal, elevación del MWT/ DTDVI, de la TnIUS y del NTproBNP. Los MCH presentan mayor score, pero también los portadores respecto a controles. Desde esta nueva perspectiva de "carga fenotípica" las alteraciones detectadas por la ecocardiografía contribuyen a la revaloración del enfermo y del portador, añadiendo peso al score propuesto por la HCMnet.

2-Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

- Realizar una valoración ecocardiográfica completa de nuestros enfermos con miocardiopatía hipertrófica (bidimensional, Doppler mitral, Doppler tisular, deformación miocárdica y torsión ventricular).
- Realizar una valoración ecocardiográfica completa de nuestros portadores con miocardiopatía hipertrófica (bidimensional, Doppler mitral, Doppler tisular, deformación miocárdica y torsión ventricular).
- Comparar los resultados obtenidos en nuestros enfermos con lo previamente publicado en la literatura.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestros portadores con lo previamente publicado en la literatura.
- Comparar el grupo de enfermos con el de portadores, identificando diferencias que permitan establecer un perfil fenotípico más completo en los enfermos, más allá de la mera existencia de hipertrofia ventricular por encima de un determinado valor.
- Comparar el grupo de portadores con el de controles, con el fin de identificar la existencia de defectos precoces (previos al desarrollo de un grado de hipertrofia diagnóstica, según criterios actuales).
- Valorar la utilidad clínica de nuestros hallazgos especialmente en la identificación de posibles portadores en aquellas familias en las que no ha sido posible identificar la mutación responsable.

3-Metodología

3.1-Selección de la muestra

La muestra estudiada procede del registro de miocardiopatías familiares de la Fundación Hospital Son Llàtzer. Se identificaron pacientes con MCH en los que el estudio genético había detectado una mutación de causalidad conocida para la enfermedad. Ellos constituyeron el primer grupo a estudio y son gen+/ fenotipo+ atendiendo a criterios establecidos de hipertrofia (MWT \geq 13mm). Analizando sus correspondientes pedigrís se buscaron familiares en los que se había identificado la misma alteración genética pero que no habían desarrollado el mencionado criterio fenotípico (MWT<13mm). Estos individuos se conocen como portadores (P) y son genotipo+/ fenotipo-. Se introdujo un tercer grupo (grupo control: C) compuesto por sujetos normales, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y con ECG sin alteraciones.

El primer participante se introdujo en mayo 2011 y el último en julio 2017, habiéndose demorado en el tiempo por cuestiones de logística personal. Se incluyeron finalmente 36 pacientes con MCH, 27 portadores asintomáticos y 26 controles sanos.

Se recogieron una serie de variables clínicas básicas como son el sexo y la edad. Se obtuvo el peso y la talla para permitir el cálculo de la superficie corporal (SC) y con ello realizar las indexaciones necesarias. La fórmula utilizada por el software de la estación Echopac es la siguiente:

$$SC (m^2) = 0.007184 \times \text{peso (kg)}^{0.425} \times \text{talla(cm)}^{0.725}$$

En el momento de realizar el estudio ecocardiográfico se obtuvo también la tensión arterial (TA). La frecuencia cardiaca (FC) se estimó a partir de la medición directa del RR en el ecocardiograma.

3.2-Material y Equipo

73 (de 89) exámenes se realizaron con un equipo Vivid 9 de General Electric (GE) y los 16 restantes con un Vivid 7 (GE). Para el análisis de las imágenes se utilizó una estación de trabajo ECHOPAC versión 110.1.2. Todos ellos fueron llevados a cabo por la misma investigadora.

3.3-Ecocardiograma

A todos los sujetos se les realizó un ecocardiograma estándar, en posición de decúbito semilateral izquierdo, adquiriéndose 3 ciclos consecutivos para cada uno de los siguientes planos:

- Paraesternal eje largo sin y con Doppler color.
- Paraesternal eje corto a tres niveles: válvula mitral, músculos papilares y apical.
- Apical 4 cámaras incluyendo aurículas, sin y con Doppler color.
- Apical 2 cámaras incluyendo aurícula, sin y con Doppler color.
- Apical 4 cámaras centrado en VI.
- Apical 2 cámaras centrado en VI.
- Apical 4 cámaras centrado en VI en modo Doppler tisular color.
- Apical 2 cámaras centrado en VI en modo Doppler tisular color.

- Apical 4 cámaras centrado en VD sin y con Doppler color.
- Apical 5 cámaras sin y con Doppler color centrado en tracto de salida del VI y válvula aórtica.
- Doppler pulsado mitral a nivel de los velos mitrales.
- Doppler pulsado a nivel de tracto de salida de VI.
- Doppler continuo de flujo aórtico.
- Doppler continuo entre flujo mitral y flujo aórtico.
- Doppler continuo flujo tricúspide.
- Subxifoideo.
- Supraesternal sin y con Doppler color.

3.3.1-Imagen bidimensional

En cada caso se ajustó el sector y la ganancia en función de las condiciones anatómicas de cada paciente y las características del plano, para optimizar la imagen manteniendo un *frame rate* entre 50-70 fps, con el fin de garantizar una calidad adecuada en el posterior análisis con *speckle tracking*.

La medición de las dimensiones cardíacas (espesores, diámetros, volúmenes) se realizó siguiendo las pautas establecidas en las “*Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*”¹⁶¹

Se realizó Modo M, optimizado con M anatómico, en paraesternal eje largo, procurando la máxima perpendicularidad al eje longitudinal del VI, por debajo de los velos mitrales, para la medición de los espesores parietales y diámetros del VI.

Desde un plano apical 4C focalizado en el VD se obtuvo la máxima dimensión obtenida en el tercio basal¹⁷⁶ (no realizamos la medición en tercio medio) (fig 23)

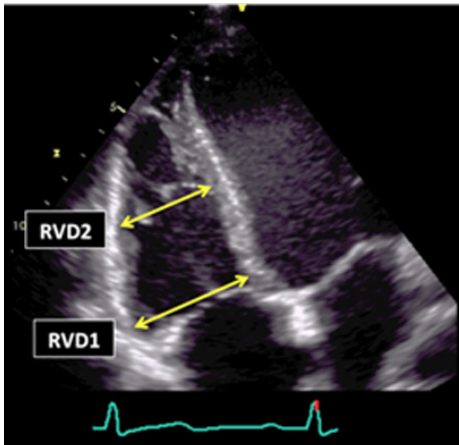


Figura 23: Diámetro VD¹⁶¹

Desde el plano apical 4 cámaras, optimizando el alineamiento con la dirección del movimiento longitudinal del VD, realizamos también un corte en Modo M pasando por el ápex y el borde lateral del anillo tricúspide, midiendo la distancia entre el nadir y el máximo desplazamiento, para el cálculo del TAPSE (*Tricuspid annular plane systolic excursión*).

Los volúmenes sistólico y diastólico del VI se obtuvieron por el método de sumación de discos biplano. Para ello se trazó la interfase sangre-tejido desde apical 4C y 2C en telediástole y telesístole. A nivel de la válvula mitral se cerró el contorno conectando los bordes del anillo mitral con una línea recta. La longitud del VI se definió como la distancia entre el punto medio de esta línea y el punto más distal del contorno delineado¹⁶¹. El trazado debía incluir como cavidad a los músculos papilares y las

trabéculas. Los volúmenes indexados se calcularon dividiéndolos por la superficie corporal (SC) (fig 24).

Para el cálculo de los volúmenes de AI se trazó la interfase sangre-tejido desde apical 4C y 2C (en telesístole y telediástole), cerrando a nivel mitral con una línea recta, de forma análoga a lo realizado en el ventrículo. El trazado de la AI debía excluir de forma cuidadosa la orejuela izquierda y las venas pulmonares, y el del VI, los músculos papilares y las trabéculas (fig 25). Calculamos el volumen de AI máximo o sistólico (VolAIs) y el volumen de AI mínimo o diastólico (VolAId).

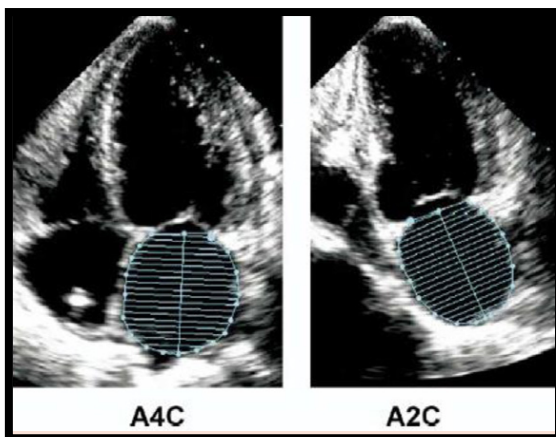


Figura 24: Volumen VI¹⁶¹

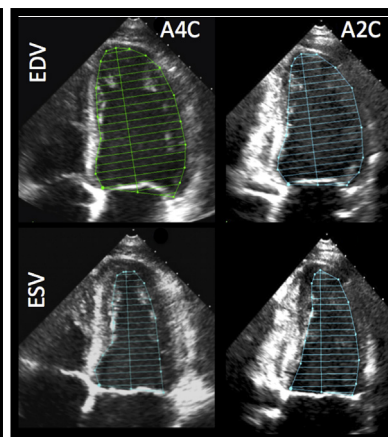


Figura 25: Volumen AI¹⁶¹

Introducimos 2 nuevas variables calculadas. La primera es la diferencia de volumen de AI (DifVolAI=VolAIs-VolAId). La segunda, a la que denominamos fracción de eyección de AI, se obtiene como:

$$\text{Fracción de eyección de AI} = (\text{VolAIs} - \text{VolAId}) / \text{VolAIs}$$

El cálculo de la masa VI se hizo según la fórmula del Cubo¹⁶¹:

$$\text{Masa VI} = 0.8 \times 1.04 \times [(\text{SIV} + \text{DTDVI} + \text{PP})^3 - \text{DTDVI}^3] + 0.6$$

El índice de masa se obtuvo dividiéndola por la SC.

Los cálculos de volúmenes indexados auriculares y ventriculares, del índice de masa y de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo fueron realizados por el propio software del equipo.

La tabla I muestra las medidas bidimensionales y los cálculos realizados a partir de ellas que finalmente se incluyeron en la comparación de los grupos. Obviamente, la valoración ecocardiográfica fue global, según las recomendaciones mencionadas, aunque no todos los elementos de la misma fueron considerados variables de interés. Así pues se atendieron aspectos generales como la morfología de las cámaras, la situación y conexión de cavidades y vasos sanguíneos, las anomalías valvulares...

Medidas (2D)	Cálculos (2D)
Diámetro telediastólico VI (DTDVI)	Volumen telesistólico indexado AI (VolAIs)
Espesor telediastólico pared posterior (PP)	Volumen telediastólico indexado AI (VolAId)
Espesor telediastólico septal (SIV)	Volumen telediastólico indexado VI (VolVIId)
Diámetro basal del VD (DVD)	Volumen telesistólico indexado VI (VolVIs)
TAPSE	Fracción eyección VI Simpson biplano (FEVI)
<i>Maximal wall thickness</i> (MWT)	Índice de masa (IMasa)
	Fracción de eyección de AI (FEAI)

Tabla I: Medidas y cálculos bidimensionales

3.3.2-Imagen Doppler Color

La imagen de Doppler color para los flujos mitral, tricúspide y aórtico se realizó optimizando la ganancia y el sector de manera ajustada a la magnitud de los mismos,

evitando la aparición de *aliasing*. Mediante el software del equipo se obtuvieron registros espectrales en Doppler pulsado y continuo. Para ello se colocó el cursor buscando la máxima alineación del haz de ultrasonidos con el flujo analizado, para evitar al máximo errores dependientes del ángulo. Se utilizó un volumen de muestra ajustado a la medición Doppler realizada. Los trazados se obtuvieron a una velocidad de entre 50-100 mm/segundo.

Se utilizó Doppler pulsado desde apical 4C con volumen de muestra situado entre los velos mitrales para el registro del llenado del VI midiendo la onda E y la A. El tiempo transcurrido entre el pico de la onda E y su final determinó el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE). También con Doppler pulsado y desde apical 5C (4C con aorta) se evaluó el flujo en el TSVI en busca de gradiente obstructivo a este nivel.

Mediante registro espectral de Doppler continuo se analizó el flujo de regurgitación tricúspide para la estimación de la presión pulmonar. De la misma forma se obtuvo la curva del flujo aórtico, lo que permitió determinar la apertura y el cierre valvular aórtico. Situando posteriormente el cursor del Doppler continuo en una posición intermedia entre el tracto de entrada y de salida del VI, de manera que se registrara tanto el cierre valvular aórtico como al inicio de flujo de llenado mitral, se midió el TRIV.

Ningún sujeto presentó obstrucción dinámica en TSVI, ni hipertensión pulmonar, por lo que estas 2 variables no se incluyeron finalmente en la comparación.

La tabla II muestra las velocidades y los tiempos obtenidos mediante Doppler espectral:

Medidas	Cálculos
Onda E mitral	Cociente E/A mitral
Onda A mitral	Cociente E/A mitral
Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)	
Tiempo de desaceleración de la onda E (TDE)	
Velocidad máxima insuficiencia tricúspide	Gradiente máximo ventrículo-atrial derecho
Velocidad en TSVI	Gradiente en TSVI
Apertura y cierre valvular aórtico	

Tabla II: Medidas y cálculos Doppler mitral

3.3.3-Imagen Doppler Tisular

Se obtuvieron imágenes de Doppler Tisular Color ajustando el *frame rate* a unos 140 fps, según se ha explicado previamente. Se adquirieron 3 ciclos en apnea desde apical 4 cámaras y desde apical 2 cámaras. Posteriormente, con la aplicación de Q análisis de la estación Echopac se obtuvieron los registros espectrales a nivel del anillo mitral y de los segmentos basales a nivel septal, lateral, anterior e inferior. En todos ellos se midieron las velocidades sistólica (s) y diastólicas (E' y A'). Aunque las velocidades diastólicas son negativas, utilizamos su valor absoluto, de forma análoga a lo observado en la literatura. Se calcularon los índices de función diastólica E/E' y E'/A' en las localizaciones mencionadas. En todas ellas, se valoró también el índice de función global previamente descrito por nosotros para valoración conjunta de función sistólica y diastólica¹¹⁹:

$$\text{IFG: } (E/E')/s \text{ (s. cm}^{-1}\text{)}$$

Por similitud a un trabajo previo, incluimos en el análisis estadístico, solamente los valores de las localizaciones septal y lateral (anillo y basal).

3.3.4-Imagen *speckle tracking*

3.3.4.1-Deformación miocárdica

Valoramos la deformación miocárdica a nivel longitudinal, circunferencial y radial mediante técnica de *speckle tracking*. Para ello, los planos bidimensionales adquiridos (50-70 fps) fueron tratados a través de la opción *strain* de la aplicación Q análisis de Echopac. Tras seleccionar la imagen a estudio se ajustó el borde endocárdico y el espesor miocárdico, realizándose después, de forma automática, el procesado por el software de la estación. A continuación obtuvimos las curvas de *strain*, global y por segmentos, en unos ejes de magnitud (ordenadas) y tiempo (abscisas).

La referencia temporal de los eventos fue posible gracias al registro concomitante del ECG y a la marca del cierre valvular aórtico (CVAo), previamente determinado. Además de los valores de *strain* sistólico (y atendiendo a las recomendaciones de Voigt¹⁰⁸), se señaló también la presencia de *strain* postsistólico, tanto a nivel global como segmentario. La cuantificación del mismo se efectuó asignando un código binario (presencia=1 / ausencia=0) en cada una de las valoraciones, otorgando un valor global a la suma de todos ellos a nivel longitudinal, circunferencial y radial. El *strain* postsistólico total corresponde a la suma de todos ellos (SL postsistólico + SC

postsistólico + SR postsistólico). Las unidades corresponden al número (nº) de eventos postsistólicos cuantificados.

Decidimos no incluir el análisis del *strain rate*.

3.3.4.1.1-Strain longitudinal

A partir del plano apical 4C obtuvimos el *strain* longitudinal global 4C y también a nivel de los segmentos septobasal, septomedial, septoapical, láterobasal, láteromedial y láteroapical. Análogamente, desde apical 2C obtuvimos el *strain* global 2C y de los segmentos inferobasal, inferomedial, inferoapical, anterobasal, anteromedial y anteroapical.

A pesar de la amplia utilización del GLS en el momento actual no lo utilizamos en nuestra investigación por motivos que expondremos en la discusión.

Así pues, creamos una variable, que fue nuestro *strain* longitudinal global, como media de los valores globales desde apical 4C y 2C:

$$\text{Strain longitudinal global (SLG)} = (\text{SLG4C} + \text{SLG2C}) / 2$$

3.3.4.1.2-Strain circunferencial

Desde el plano de eje corto a nivel mitral, obtuvimos el *strain* circunferencial global mitral y también de los segmentos anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior y tabique. De forma análoga, a partir del plano de eje corto a nivel apical, obtuvimos el *strain* circunferencial global apical y de los segmentos anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior y tabique.

Destacaremos que somos conscientes de que la nomenclatura utilizada para los segmentos no es totalmente correcta, correspondiendo realmente la denominación

posterior a inferolateral y la de tabique a inferoseptal. No obstante, dado que es ésta la que ofrece la estación de trabajo, continuaremos con ella, una vez hecha la puntualización.

Al igual que con SL se obtuvieron los valores pico sistólicos y se cuantificó el *strain* circunferencial postsistólico.

3.3.4.1.3-Strain radial

A partir del eje corto a nivel mitral se obtuvieron las curvas de *strain* radial para los segmentos: anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior y tabique. De la misma manera, a partir del eje corto a nivel de los músculos papilares obtuvimos el *strain* radial de los segmentos anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior y tabique. Los comentarios al respecto de la nomenclatura de los segmentos son válidos también en este apartado.

Se cuantificó de la forma habitual el *strain* radial postsistólico. (fig 26).

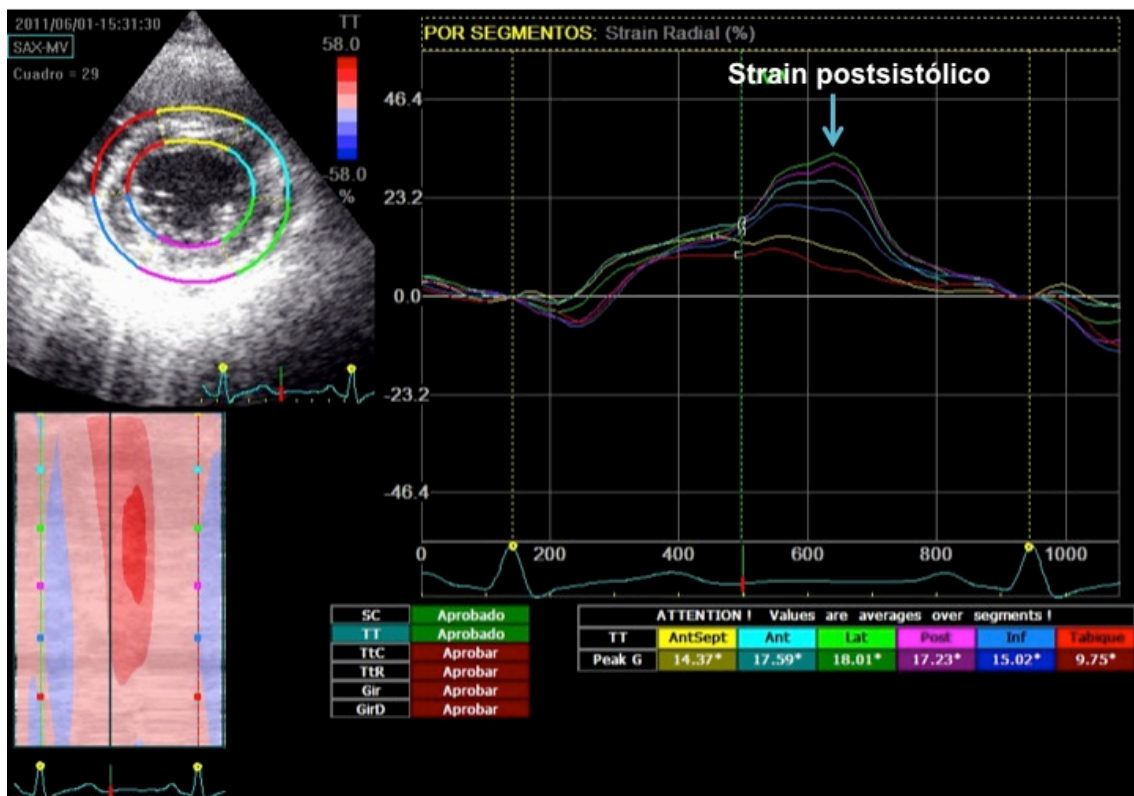


Figura 26. Strain postsistólico

3.3.4.2-Torsión ventricular

También con *speckle tracking* analizamos el comportamiento torsional del VI a lo largo de su eje longitudinal. Recordemos que la rotación opuesta de la base y el ápex durante la sístole ventricular izquierda es lo que se conoce como *twist*. El término torsión se refiere al gradiente del ángulo de rotación a lo largo el eje largo (base-ápex) del VI⁹⁵. En la práctica, es habitual utilizar de forma indistinta ambos conceptos. El software de Echopac nos da unos valores de torsión que conceptualmente corresponden al *twist*, puesto que las unidades son grados y no grados/cm. La reversión del proceso comienza ligeramente antes del fin de la sístole (marcado por el cierre valvular aórtico), tras el pico de torsión. Se conoce como *untwisting* la velocidad a la que se produce este proceso y se expresa en grados por segundo (°/s). Como ya vimos en la introducción, la torsión tiene signo positivo y el *untwisting* negativo. Una vez obtenidas las curvas de deformación circunferencial del VI, Echopac nos proporciona directamente las curvas de torsión (°) y de *untwisting* (°/s). De forma análoga al *strain*, las ordenadas reflejan magnitud de la variable y las abscisas tiempo, estableciéndose las referencias temporales gracias al registro concomitante del ECG y a la marca del cierre valvular aórtico. El *timing* de los eventos se realizó considerando como 100% al tiempo transcurrido entre el inicio del QRS y el cierre valvular aórtico, refiriendo posteriormente las medidas de tiempo a ese 100% (fig 27 y fig 28). A partir de estas curvas se obtuvieron el pico de torsión (o Torsión), el tiempo al pico de torsión, el *untwisting* global y el tiempo al *untwisting* global.

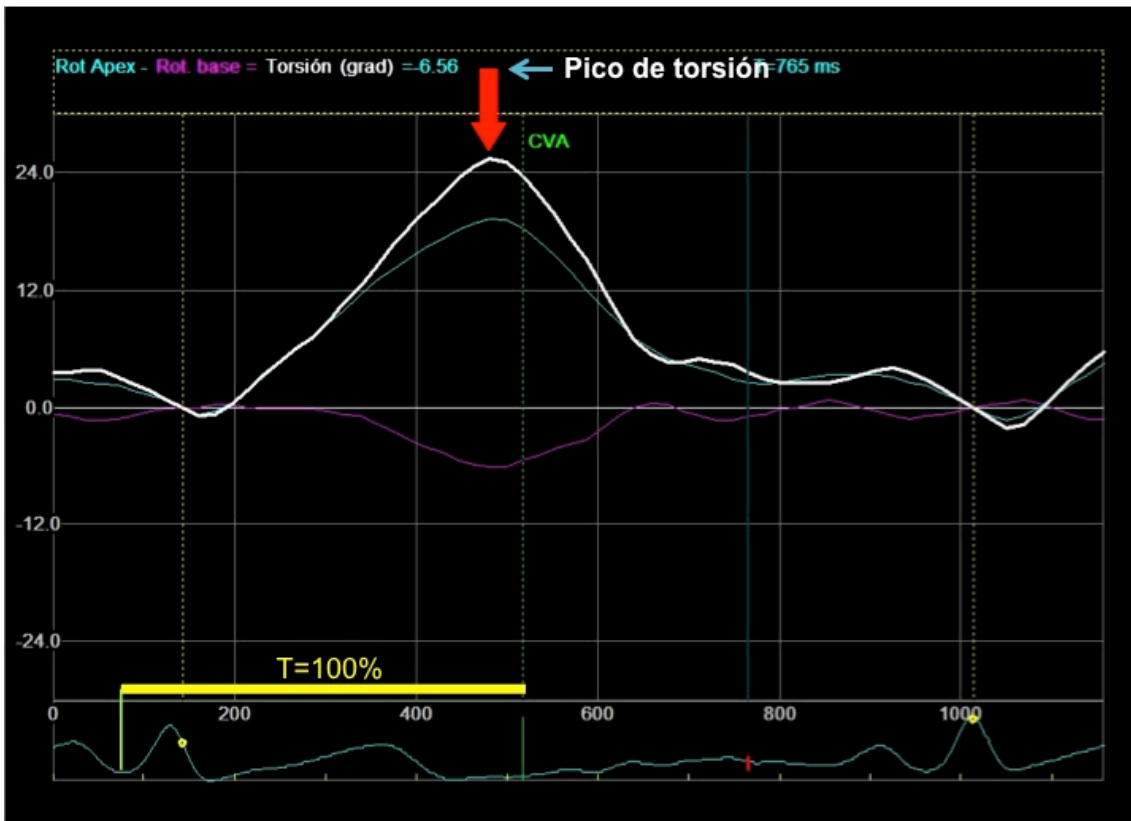


Figura 27: Torsión

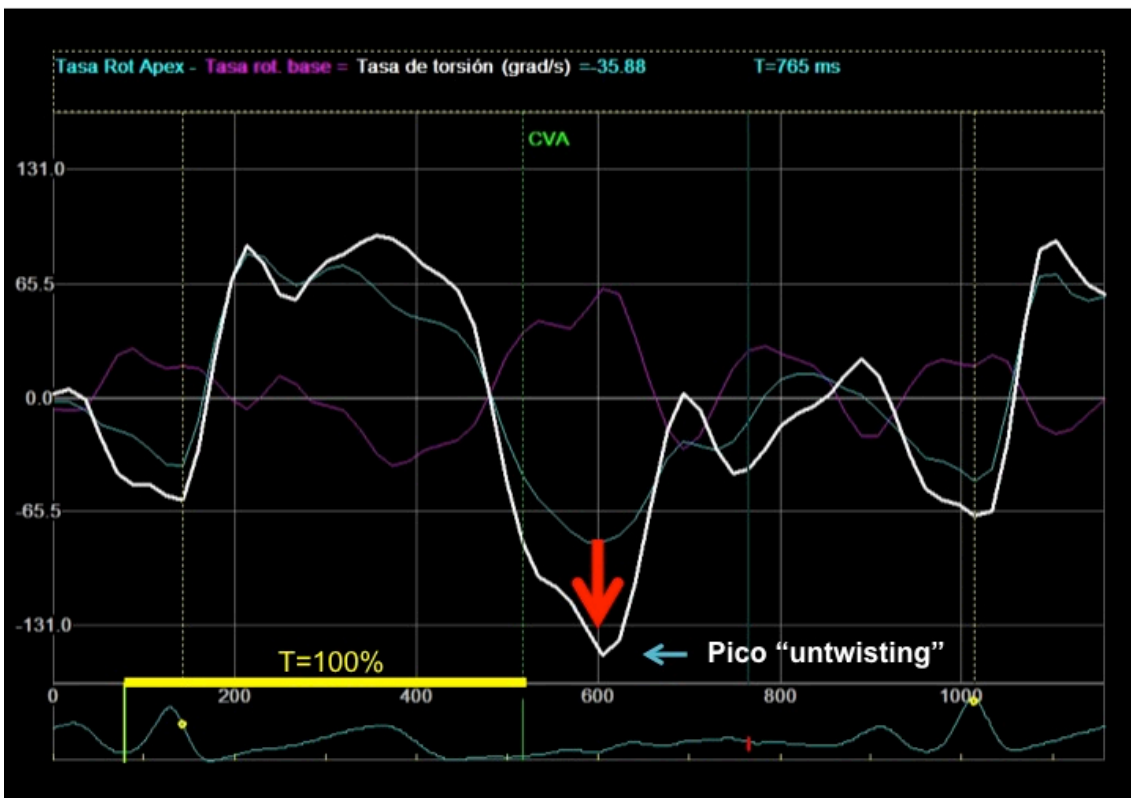


Figura 28. Untwisting global

Como hemos visto previamente, la rotación basal y apical pueden presentar modificaciones en base a diferentes factores como podría ser la edad¹²⁴. Además no siempre existe una sincronía entre el pico de rotación basal y el apical como la que observábamos en la figura 27. Por ello quisimos profundizar más en el análisis de este proceso tan importante para la correcta mecánica ventricular. Con este fin, a partir de curvas proporcionadas directamente por la aplicación, medimos de forma específica la rotación basal (antihoraria y de signo negativo, fig 29) y la rotación apical (horaria y de signo positivo, fig 30). Restando la primera a la segunda obtuvimos una nueva variable a la que denominamos Diferencia de rotación (Rotación apical-Rotación basal), que correspondería a una torsión calculada manualmente. Medimos también el *untwisting* basal y el apical del VI, así como el tiempo a los 2 últimos, de forma análoga al *untwisting* global.

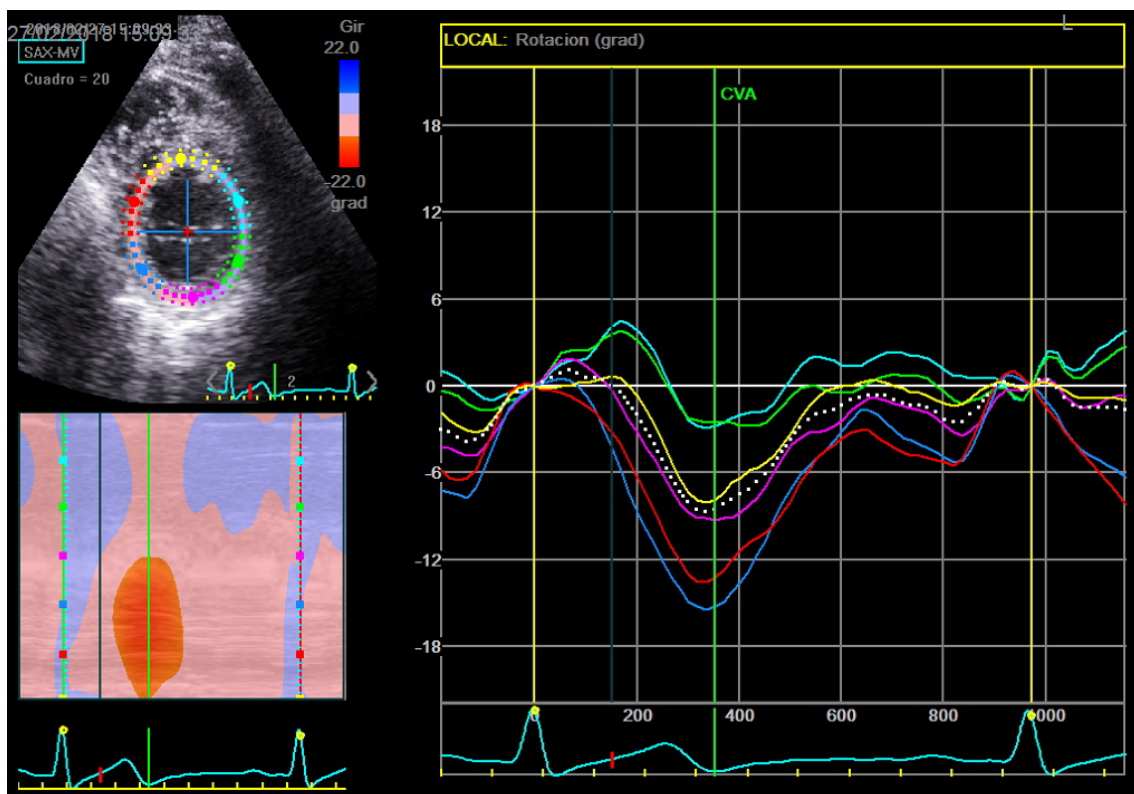


Figura 29: Rotación basal

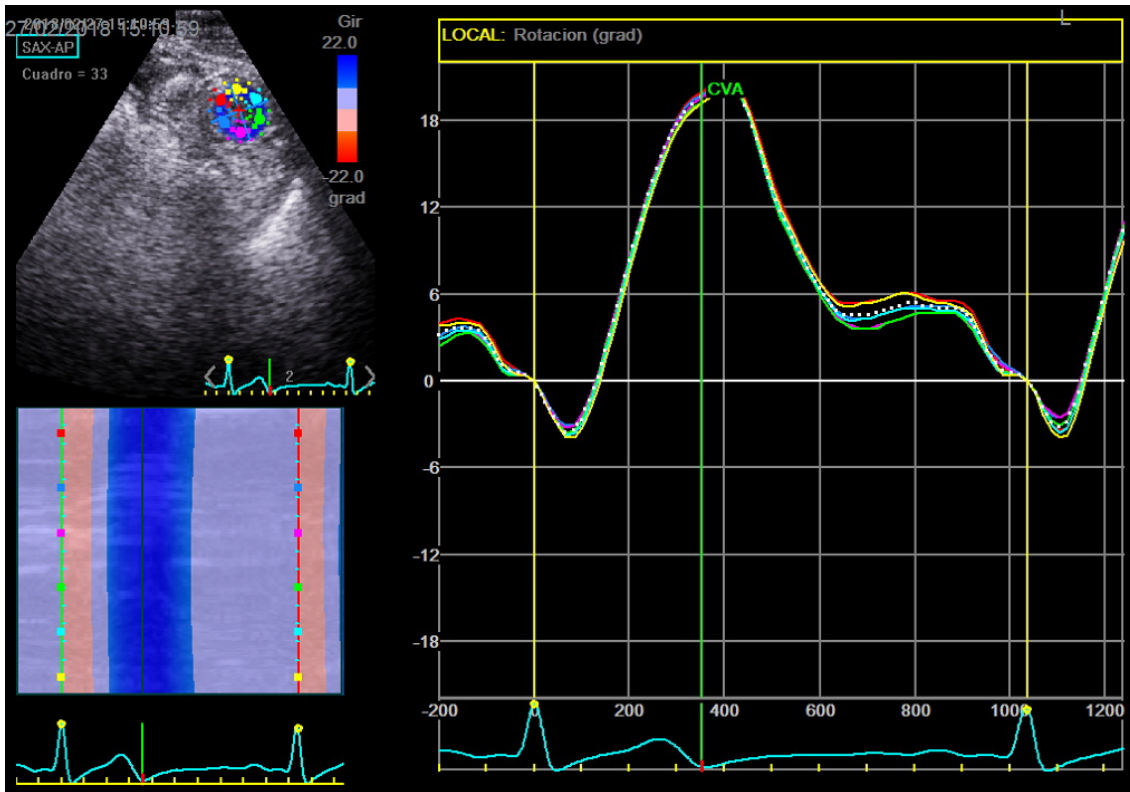


Figura 30: Rotación apical

Se ha calculado también el cociente *untwisting* global/torsión y *untwisting*/diferencia de rotación propuesto por Saito¹⁵².

3.4-Comparaciones

Se realizó una doble comparación: una entre el grupo de MCH vs portadores y otra entre portadores vs controles, por lo que son estos los datos que se incluyeron en el capítulo de resultados. Nuestro estudio no perseguía valorar las diferencias entre los enfermos y los sujetos normales, por lo cual, éstas no se reportaron. No obstante, a lo largo de la discusión, se mencionan algunos datos que se consideran de interés para valorar características de nuestros enfermos en relación a lo previamente publicado en la literatura.

3.5-Análisis estadístico

Se utilizaron tests y gráficos de normalidad para determinar si las variables seguían una distribución normal. Las variables continuas con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar y las que no tienen distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico. Para evaluar las diferencias entre grupos (MCH vs MCHP; MCHP vs. control), se utilizó el test t de student o la prueba U de de Mann-Whitney para las variables cuantitativas; y el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las correlaciones se examinaron por los coeficientes o índices de Spearman o Pearson. Se realizó regresión binaria logística para determinar la fuerza de asociación cruda y ajustada (con respecto a edad y sexo) de las variables de interés (aquellas con $p < 0.1$ en univariante) con respecto a ser portador (vs. control) o estar enfermo (vs. ser portador). Se consideró indicador de una diferencia significativa un valor de $p < 0.05$.

4-Resultados

4.1-Enfermos (MCH)

Se estudiaron 36 sujetos con MCH. De ellos, 10 (27.8%) eran mujeres y 26 (72.2%) eran varones. La edad media fue de 50.3 ± 13.7 años, con un rango de 59 (mínimo 23 años y máximo 82 años). Las mutaciones que presentaban fueron: 17 MYBC3 (47.2%; 50.4 ± 14.5 años), 10 TNNT2 (27.8%; 44.2 ± 7.1 años), 7 TPM1 (19.4%; 57.9 ± 16.5 años), 1 MHY7 (2.8%; 41 años) y 1 MYL3 (2.8%; 66 años). 10 de ellos (27.8%) eran portadores de DAI. El RR medido a partir del registro ECG del ecocardiógrafo fue de 1001 ± 170.5 ms (lo que supone una frecuencia cardíaca media durante la adquisición de las imágenes de unos 60 latidos por minuto). En el momento del ecocardiograma la tensión arterial sistólica fue de 122.7 ± 14.0 mmHg y la diastólica de 73.0 ± 10.2 mmHg.

4.1.1-Ecocardiograma bidimensional

El valor medio del volumen indexado de la aurícula izquierda tuvo valores de volumen máximo (VolAIs) de 47.0 ± 15.2 ml/m² y volumen indexado mínimo (VolAId) de 27.3 ± 12.8 ml/m², con una diferencia entre ambos (DifvolAI) de 19.8 ± 8.7 ml/m². El cociente entre la diferencia y el volumen máximo (FEAI) fue de 0.4 ± 0.1 .

Respecto a las dimensiones del ventrículo izquierdo, el diámetro telediastólico (DTDVI) fue de 42.3 ± 7.2 mm, mientras que los volúmenes indexados diastólico (VolVId) y sistólico (VolVIs) fueron respectivamente 44.0 ± 10.4 ml/m² y 14.7 ± 5.0 ml/m². La fracción de eyección del VI fue del $66.0 \pm 8.1\%$. El espesor parietal máximo fue de

20.1±5.0 mm. La masa ventricular izquierda total e indexada fue de 275.7±92.1 gramos y 126.7±39.9 gramos/m² respectivamente.

El ventrículo derecho tuvo un diámetro de 39.0±5.7 mm, con una función sistólica estimada por TAPSE de 24.1±3.9 mm.

4.1.2-Doppler mitral

La valoración por Doppler pulsado del llenado ventricular izquierdo a nivel de los velos de la válvula mitral obtuvo una onda E de 0.5±0.1 m/s y una onda A de 0.6±0.2 m/s, con un cociente E/A de 1.1±0.5. Se midió un tiempo de relajación isovolumétrica de 126.3±30.3 ms. El tiempo de desaceleración de la onda E fue de 180.4±65.9 ms.

4.1.3-Doppler Tisular

La tabla III resume las velocidades obtenidas por DTI a nivel del anillo y del segmento basal, así como los índices calculados a partir de ellas.

	Anillo septal	Anillo lateral	Basal septal	Basal lateral
S (cm/s)	5.3 ± 1.2	6.0 ± 2.2	4.5 ± 1.2	4.3 ± 2.0
E' (cm/s)	4.0 ± 2.0	6.0 ± 2.9	3.7 ± 1.7	5.6 ± 2.7
A' (cm/s)	5.9 ± 2.0	6.2 ± 2.3	5.3 ± 1.9	4.1 ± 2.1
E'/A'	0.7 ± 0.3	1.1 ± 0.7	0.8 ± 0.4	1.7 ± 1.2
E/E'	15.5 ± 6.1	10.7 ± 5.9	17.4 ± 9.2	12.6 ± 8.8
IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	3.2 ± 1.8	2.3 ± 2.0	4.5 ± 3.9	3.9 ± 4.1

Tabla III. DTI enfermos

4.1.4-Strain

Mediante *speckle tracking* se determinó el *strain* longitudinal, circunferencial y radial con los siguientes resultados

4.1.4.1-Strain longitudinal

Se determinó el *strain* longitudinal (SL) global y por segmentos, desde las proyecciones de apical 4C y 2C según se ha descrito previamente en el capítulo de metodología. En la tabla IV se exponen los valores obtenidos. A partir de los valores del *strain* global de 2C y 4C se calculó el *strain* global del modo previamente referido obteniendo un valor de -15.2 ± 3.5 %.

SL 4 cámaras	4 cámaras	SL 2 cámaras	2 cámaras
SL global (%)	-15.2 ± 4.1	SL global (%)	-15.2 ± 3.9
SL septobasal (%)	-10.3 ± 5.2	SL inferobasal (%)	-18.2 ± 5.9
SL septomedial (%)	-11.6 ± 6.8	SL inferomedial (%)	-14.1 ± 6.2
SL septoapical (%)	-19.4 ± 9.0	SL inferoapical (%)	-15.1 ± 9.0
SL láterobasal (%)	-17.0 ± 4.8	SL anterobasal (%)	-11.5 ± 6.2
SL láteromedial (%)	-14.0 ± 4.2	SL anteromedial (%)	-13.8 ± 5.5
SL láteroapical (%)	-15.3 ± 9.0	SL anteroapical (%)	-16.3 ± 8.0

Tabla IV: Strain longitudinal enfermos

Se cuantificó la presencia de *strain* longitudinal postsistólico según lo referido en el capítulo de metodología, con un valor de 6.5 ± 3.4 eventos.

4.1.4.2-Strain circunferencial

La valoración del *strain* circunferencial (SC) se realizó desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex. Los valores del *strain* circunferencial global y por segmentos se exponen en la tabla V

	Eje corto mitral	Eje corto apical
SC global (%)	-14.9 ± 5.2	-19.3 ± 5.3
SC anteroseptal (%)	-20.1 ± 7.2	-19.7 ± 7.5
SC anterior (%)	-15.7 ± 7.6	-20.5 ± 7.9
SC lateral (%)	-9.1 ± 7.6	-19.7 ± 7.9
SC posterior (%)	-10.7 ± 7.3	-19.1 ± 7.3
SC inferior(%)	-16.1 ± 6.9	-18.7 ± 6.9
SC tabique (%)	-20.1 ± 7.5	-19.1 ± 7.8

Tabla V: Strain circunferencial enfermos

El *strain* circunferencial postsistólico fue de 5.6 ± 4.5 eventos.

4.1.4.3-Strain radial

Se evaluó el *strain* radial desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y de los músculos papilares. Los valores por segmentos se detallan en la tabla VI:

	Eje corto mitral	Eje corto papilares
SR anteroseptal (%)	25.9 ± 17.0	33.0 ± 23.0
SR anterior (%)	28.9 ± 15.7	33.5 ± 22.2
SR lateral (%)	37.3 ± 20.4	36.8 ± 23.1
SR posterior (%)	40.9 ± 20.1	39.0 ± 22.5
SR inferior(%)	38.7 ± 16.6	40.6 ± 23.2
SR tabique (%)	32.6 ± 16.9	36.0 ± 22.3

Tabla VI: Strain radial enfermos

El *strain* radial postsistólico fue de 8.4 ± 3.5 eventos.

La suma del *strain* postsistólico longitudinal, circunferencial y radial, arrojó un valor de *strain* postsistólico total de 20.5 ± 8.7 eventos.

4.1.5-Torsión ventricular

Desde el eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex se midió: la rotación máxima, el *untwisting* y el tiempo transcurrido al pico de éste. Los valores se exponen en la tabla VII:

	Rotación (°)	<i>untwisting</i> (°/s)	Tiempo <i>untwisting</i> (%)
Basal	-6.6 ± 3.7	46.6 ± 22.9	117.7 ± 16.6
Apical	8.8 ± 8.0	-67.8 ± 42.5	138.8 ± 25.6

Tabla VII: Rotación y “*untwisting*” basal y apical enfermos

La torsión calculada a partir de la diferencia entre la rotación apical y la basal medidas directamente (diferencia de rotación) fue de $15.4 \pm 8.3^\circ$. La torsión ofrecida por el software Echopac fue de $14.1 \pm 8.7^\circ$ con un tiempo al pico de la misma de $89.0 \pm 22.8\%$. El *untwisting* global obtenido por esta vía fue de $-87.5 \pm 38.8 \text{ }^\circ/\text{s}$, con un tiempo al pico de $131.1 \pm 20.1\%$. El cociente entre *untwisting* global y torsión fue de $-7.9 \pm 5.3 \text{ s}^{-1}$, para el valor directo de Echopac y de $-6.6 \pm 4.2 \text{ s}^{-1}$, para la diferencia de rotación calculada.

4.2-Portadores (P)

Se estudiaron 27 sujetos portadores de una mutación causal para MCH. De ellos, 16 (59.3%) eran mujeres y 11 (40.7%) eran varones. La edad media fue de 34.0 ± 12.9 años, con un rango de 58 (mínimo 16 años y máximo 74 años). Las mutaciones que presentaban fueron: 17 MYBC3 (63.0%; 29.7 ± 10.4 años), 4 TNNT2 (14.8%; 46.8 ± 20.2 años), 2 TPM1 (7.4%; 42.5 ± 0.7 años), 2 MHY7 (7.4%; 37.0 ± 4.2 años) y 2 MYL3 (7.4%; 34.0 ± 14.1 años). El RR medido a partir del registro ECG del ecocardiógrafo fue de $915.2 \pm 195.0 \text{ ms}$ (lo que supone una frecuencia cardíaca media durante la adquisición

de las imágenes de 65 latidos por minuto). En el momento del ecocardiograma la tensión arterial sistólica fue de 117.1 ± 13.6 mmHg y la diastólica de 70.7 ± 11.1 mmHg.

4.2.1-Ecocardiograma bidimensional

El valor medio del volumen indexado de la aurícula izquierda tuvo valores de volumen máximo (VolAIs) de 33.1 ± 12.2 ml/ m² y volumen indexado mínimo (VolAId) de 15.2 ± 6.0 ml/ m², con una diferencia entre ambos (DifvolAI) de 17.9 ± 7.3 ml/m². El cociente entre la diferencia y el volumen máximo (FEAI) fue de 0.5 ± 0.1 .

Respecto a las dimensiones del ventrículo izquierdo, el diámetro telediastólico (DTDVI) fue de 43.7 ± 6.6 mm, mientras que los volúmenes indexados diastólico (VolVIId) y sistólico (VolVIs) fueron respectivamente 47.6 ± 9.4 ml/m² y 16.0 ± 5.7 ml/m². La fracción de eyección del VI fue del $67.4 \pm 7.2\%$. El espesor parietal máximo fue de 10.4 ± 1.9 mm. La masa ventricular izquierda total e indexada fue de 152.5 ± 70 gramos y 77.0 ± 23.9 gramos/m² respectivamente.

El ventrículo derecho tuvo un diámetro de 37.1 ± 5.3 mm, con una función sistólica estimada por TAPSE de 24.8 ± 3.7 mm.

4.2.2-Doppler mitral

La valoración por Doppler pulsado del llenado ventricular izquierdo a nivel de los velos de la válvula mitral obtuvo una onda E de 0.7 ± 0.2 m/s y una onda A de 0.6 ± 0.2 m/s, con un cociente E/A de 1.4 ± 0.5 . Se midió un tiempo de relajación isovolumétrica de 100.5 ± 22.1 ms. El tiempo de desaceleración de la onda E fue de 152.6 ± 34.4 ms.

4.2.3-Doppler Tisular

La tabla VIII resume las velocidades obtenidas por DTI a nivel del anillo y del segmento basal, así como los índices calculados a partir de ellas.

	Anillo septal	Anillo lateral	Basal septal	Basal lateral
S (cm/s)	6.9 ± 1.1	8.8 ± 1.9	6.2 ± 1.1	8.0 ± 2.5
E' (cm/s)	8.5 ± 2.3	10.8 ± 3.2	8.2 ± 2.4	10.6 ± 3.0
A' (cm/s)	6.4 ± 1.5	7.1 ± 1.9	5.6 ± 1.8	5.8 ± 2.0
E'/A'	1.4 ± 0.6	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.8	2.1 ± 0.9
E/E'	9.3 ± 2.7	7.8 ± 3.5	9.6 ± 2.6	7.6 ± 2.6
IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.4	1.6 ± 0.6	1.1 ± 0.8

Tabla VIII: DTI portadores

4.2.4-Strain

Mediante *speckle tracking* se determinó el *strain* longitudinal, circunferencial y radial con los siguientes resultados

4.2.4.1-Strain longitudinal

Se determinó el *strain* longitudinal (SL) global y por segmentos, desde las proyecciones de apical 4C y 2C según se ha descrito previamente en el capítulo de metodología. En la tabla IX se exponen los valores obtenidos. A partir de los valores del *strain* global de 2C y 4C se calculó el *strain* global del modo previamente referido obteniendo un valor de -20.7±2.0 %.

4 cámaras	4 cámaras	2 cámaras	2 cámaras
SL global (%)	-21.0 ± 2.8	SL global (%)	-20.3 ± 2.3
SL septobasal (%)	-17.9 ± 3.5	SL inferobasal (%)	-20.8 ± 3.9
SL septomedial (%)	-20.0 ± 4.2	SL inferomedial (%)	-18.7 ± 3.1
SL septoapical (%)	-25.1 ± 5.3	SL inferoapical (%)	-22.4 ± 4.9
SL láterobasal (%)	-19.5 ± 9.9	SL anterobasal (%)	-19.7 ± 5.4
SL láteromedial (%)	-18.8 ± 4.0	SL anteromedial (%)	-20.1 ± 3.2
SL láteroapical (%)	-21.6 ± 5.2	SL anteroapical (%)	-21.1 ± 6.0

Tabla IX: Strain longitudinal portadores

Se cuantificó la presencia de *strain* longitudinal postsistólico según lo referido en el capítulo de metodología, con un valor de 4.6 ± 3.0 eventos.

4.2.4.2-Strain circunferencial

La valoración del *strain* circunferencial (SC) se realizó desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex. Los valores del *strain* circunferencial global y por segmentos se exponen en la tabla X

	Eje corto mitral	Eje corto apical
SC global (%)	-17.9 ± 4.6	-21.9 ± 6.1
SC anteroseptal (%)	-25.0 ± 8.6	-21.9 ± 6.5
SC anterior (%)	-18.9 ± 11.6	-23.3 ± 8.2
SC lateral (%)	-10.5 ± 8.5	-22.2 ± 9.7
SC posterior (%)	-10.1 ± 9.6	-21.4 ± 9.8
SC inferior (%)	-15.5 ± 10.1	-20.8 ± 8.1
SC tabique (%)	-23.1 ± 8.0	-20.0 ± 7.8

Tabla X: Strain circunferencial portadores

El *strain* circunferencial postsistólico fue de 5.6 ± 3.8 eventos.

4.2.4.3-Strain radial

Se evaluó el *strain* radial desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y de los músculos papilares. Los valores por segmentos se detallan en la tabla XI:

	Eje corto mitral	Eje corto papilares
SR anteroseptal (%)	40.0 ± 20.0	45.8 ± 19.2
SR anterior (%)	41.7 ± 24.5	49.7 ± 24.6
SR lateral (%)	42.0 ± 22.7	50.5 ± 22.0
SR posterior (%)	41.7 ± 19.5	48.9 ± 17.8
SR inferior(%)	41.6 ± 19.8	46.6 ± 16.7
SR tabique (%)	41.1 ± 19.6	44.9 ± 16.4

Tabla XI: Strain radial portadores

El *strain* radial postsistólico fue de 7.7 ± 4.1 eventos.

La suma del *strain* postsistólico longitudinal, circunferencial y radial, arrojó una valor de *strain* postsistólico total de 17.3 ± 8.2 eventos.

4.2.5-Torsión ventricular

Desde el eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex se midió: la rotación máxima, el *untwisting* y el tiempo transcurrido al pico de éste. Los valores se exponen en la tabla XII:

	Rotación (°)	<i>untwisting</i> (°/s)	Tiempo <i>untwisting</i> (%)
Basal	-3.9 ± 2.5	51.2 ± 18.5	117.2 ± 12.5
Apical	13.7 ± 13.5	-84.5 ± 28.0	133.8 ± 19.7

Tabla XII: Rotación y “*untwisting*” basal y apical portadores

La torsión calculada a partir de la diferencia entre la rotación apical y la basal (diferencia de rotación) fue de $17.6 \pm 13.9^\circ$. La torsión ofrecida por el software Echopac fue de $14.5 \pm 5.8^\circ$ con un tiempo al pico de la misma de $97.8 \pm 9.4\%$. El *untwisting* global

obtenido por esta vía fue de -109.6 ± 33.2 %/s, con un tiempo al pico de 128.3 ± 18.1 %. El cociente entre *untwisting* global y torsión fue de -11.5 ± 19.7 s⁻¹, para el valor directo de Echopac y de -7.7 ± 3.7 s⁻¹, para la diferencia de rotación calculada.

4.3-Controles (C)

Se estudiaron 26 sujetos sanos, asintomáticos, sin factores de riesgo cardiovascular y con electrocardiograma normal. De ellos, 8 (30.8%) eran mujeres y 18 (69.2%) eran varones. La edad media fue de 37.7 ± 10.2 años, con un rango de 35 (mínimo 22 años y máximo 57 años). El RR medido a partir del registro ECG del ecocardiógrafo fue de 968.8 ± 150.6 ms (lo que supone una frecuencia cardíaca media durante la adquisición de las imágenes de 62 latidos por minuto). En el momento del ecocardiograma la tensión arterial sistólica fue de 121.8 ± 6.8 mmHg y la diastólica de 74.6 ± 8.0 mmHg.

4.3.1-Ecocardiograma bidimensional

El valor medio del volumen indexado de la aurícula izquierda tuvo valores de volumen máximo (VolAIs) de 24.5 ± 6.8 ml/ m² y volumen indexado mínimo (VolAI_d) de 10.7 ± 3.2 ml/ m², con una diferencia entre ambos (DifvolAI) de 13.8 ± 4.6 ml/m². El cociente entre la diferencia y el volumen máximo (FEAI) fue de 0.6 ± 0.1 .

Respecto a las dimensiones del ventrículo izquierdo, el diámetro telediastólico (DTDVI) fue de 47.1 ± 3.8 mm, mientras que los volúmenes indexados diastólico (VolVI_d) y sistólico (VolVI_s) fueron respectivamente 61.0 ± 10.1 ml/m² y 20.9 ± 4.5 ml/m². La fracción de eyección del VI fue del 66.2 ± 4.4 %. El espesor parietal máximo fue de 8.2 ± 1.1 mm. La masa ventricular izquierda total e indexada fue de 154.7 ± 41.1 gramos y 76.4 ± 13.7 gramos/m² respectivamente.

El ventrículo derecho tuvo un diámetro de 34.5 ± 5.3 mm, con una función sistólica estimada por TAPSE de 23.7 ± 4.0 mm.

4.3.2-Doppler mitral

La valoración por Doppler pulsado del llenado ventricular izquierdo a nivel de los velos de la válvula mitral obtuvo una onda E de 0.7 ± 0.1 m/s y una onda A de 0.5 ± 0.1 m/s, con un cociente E/A de 1.4 ± 0.4 . Se midió un tiempo de relajación isovolumétrica de 91.7 ± 18.7 ms. El tiempo de desaceleración de la onda E fue de 154.8 ± 36.5 ms.

4.3.3-Doppler Tisular

La tabla XIII resume las velocidades obtenidas por DTI a nivel del anillo y del segmento basal, así como los índices calculados a partir de ellas.

	Anillo septal	Anillo lateral	Basal septal	Basal lateral
S (cm/s)	6.7 ± 1.1	8.1 ± 1.3	5.9 ± 1.0	7.0 ± 1.9
E' (cm/s)	8.6 ± 2.4	10.5 ± 2.4	9.1 ± 1.8	10.1 ± 3.1
A' (cm/s)	7.7 ± 1.5	6.6 ± 1.4	6.4 ± 1.5	5.0 ± 1.4
E'/A'	1.2 ± 0.6	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.6	2.3 ± 1.2
E/E'	8.9 ± 2.1	7.3 ± 1.7	8.3 ± 1.6	7.8 ± 2.3
IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.3	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.5

Tabla XIII: DTI controles

4.3.4-Strain

Mediante *speckle tracking* se determinó el *strain* longitudinal, circunferencial y radial con los siguientes resultados

4.3.4.1-Strain longitudinal

Se determinó el *strain* longitudinal (SL) global y por segmentos, desde las proyecciones de apical 4C y 2C según se ha descrito previamente en el capítulo de metodología. En la tabla XIV se exponen los valores obtenidos. A partir de los valores del *strain* global de 2C y 4C se calculó el *strain* global del modo previamente referido obteniendo un valor de -19.7 ± 1.6 (%).

4 cámaras	4 cámaras	2 cámaras	2 cámaras
SL global (%)	-19.3 ± 1.7	SL global (%)	-20.1 ± 2.1
SL septobasal (%)	-17.5 ± 3.4	SL inferobasal (%)	-21.6 ± 3.7
SL septomedial (%)	-19.9 ± 2.5	SL inferomedial (%)	-21.8 ± 3.4
SL septoapical (%)	-22.3 ± 2.9	SL inferoapical (%)	-22.0 ± 3.6
SL láterobasal (%)	-19.4 ± 5.1	SL anterobasal (%)	-18.3 ± 3.7
SL láteromedial (%)	-18.3 ± 3.6	SL anteromedial (%)	-19.6 ± 3.6
SL láteroapical (%)	-18.6 ± 3.9	SL anteroapical (%)	-19.9 ± 4.6

Tabla XIV: Strain longitudinal controles

Se cuantificó la presencia de *strain* longitudinal postsistólico según lo referido en el capítulo de metodología, con un valor de 2.8 ± 2.2 eventos.

4.3.4.2-Strain circunferencial

La valoración del *strain* circunferencial (SC) se realizó desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex. Los valores del *strain* circunferencial global y por segmentos se exponen en la tabla XV

	Eje corto mitral	Eje corto apical
SC global (%)	-16.2 ± 2.3	-22.6 ± 12.9
SC anteroseptal (%)	-25.1 ± 6.8	-25.4 ± 8.4
SC anterior (%)	-18.3 ± 8.6	-26.8 ± 10.6
SC lateral (%)	-10.8 ± 8.0	-24.1 ± 11.1
SC posterior (%)	-8.1 ± 4.9	-22.9 ± 8.7
SC inferior(%)	-14.0 ± 5.8	-22.3 ± 6.2
SC tabique (%)	-23.4 ± 7.0	-22.9 ± 6.9

Tabla XV: Strain circunferencial controles

El *strain* circunferencial postsistólico fue de 4.6±3.4 eventos.

4.3.4.3-Strain radial

Se evaluó el *strain* radial desde el plano de eje corto a nivel de la válvula mitral y de los músculos papilares. Los valores por segmentos se detallan en la tabla XVI:

	Eje corto mitral	Eje corto papilares
SR anteroseptal (%)	42.6 ± 21.9	44.6 ± 18.7
SR anterior (%)	39.4 ± 24.3	46.0 ± 19.9
SR lateral (%)	42.7 ± 26.2	50.5 ± 23.5
SR posterior (%)	46.1 ± 25.8	53.8 ± 26.6
SR inferior(%)	48.9 ± 25.5	54.9 ± 25.0
SR tabique (%)	47.3 ± 22.9	52.1 ± 21.1

Tabla XVI: Strain radial controles

El *strain* radial postsistólico fue de 6.1±4.7 eventos.

La suma del *strain* postsistólico longitudinal, circunferencial y radial, arrojó un valor de *strain* postsistólico total de 13.5±7.8 eventos.

4.3.5-Torsión ventricular

Desde el eje corto a nivel de la válvula mitral y del ápex se midió: la rotación máxima, el *untwisting* y el tiempo transcurrido al pico de éste. Los valores se exponen en la tabla XVII:

	Rotación (°)	<i>untwisting</i> (°/s)	Tiempo <i>untwisting</i> (%)
Basal	-6.2 ± 3.4	54.2 ± 23.8	121.0 ± 8.9
Apical	13.2 ± 6.1	-88.4 ± 44.6	134.3 ± 18.2

Tabla XVII

La torsión calculada a partir de la diferencia entre la rotación apical y la basal (diferencia de rotación) fue de 19.4±6.8°. La torsión ofrecida por el software Echopac fue de 17.9±7.0° con un tiempo al pico de la misma de 101.9±10.8%. El *untwisting* global obtenido por esta vía fue de -105.6±50.8°/s, con un tiempo al pico de 129.4 ± 17.9%. El cociente entre *untwisting* global y torsión fue de -5.9±1.8 s⁻¹, para el valor directo de Echopac y de -5.6±2.4 s⁻¹, para la diferencia de rotación calculada.

4.4-Comparación enfermos (MCH) vs Portadores

(P)

De forma previsible, por las características de la enfermedad, los MCH fueron mayores que los portadores (50.3±13.7 vs 34.0±12.9 años; p<0.0001). No hubo diferencias en la tensión arterial obtenida en el momento del estudio. El RR en los enfermos fue significativamente más largo que el de los portadores (1001.0±170.5 vs 914.2±195.0 ms; p<0.021).

4.4.1-Ecocardiograma bidimensional

Lógicamente, los MCH presentaban mayor MWT (20.1 ± 5.0 vs 10.4 ± 1.9 mm, $p<0.0001$), mayor masa miocárdica (275.7 ± 92.1 vs 152.5 ± 70.0 g; $p<0.0001$) y mayor índice de masa (126.7 ± 39.9 vs 77.0 ± 23.9 g/m²; $p<0.0001$).

Los volúmenes indexados de la AI estuvieron significativamente incrementados en los enfermos (Volumen indexado máximo AI: 47 ± 15.2 vs 33.1 ± 12.2 ml/m²; $p<0.0001$. Volumen indexado mínimo AI: 27.3 ± 12.8 vs 15.2 ± 6.0 ml/m²; $p<0.0001$). No se apreció variación relevante en la diferencia entre los volúmenes indexados auricular máximo y mínimo. La “fracción de eyección auricular” (según lo descrito en el capítulo de metodología) fue significativamente peor en los enfermos que en los portadores (0.4 ± 0.1 vs 0.5 ± 0.1 ; $p<0.003$).

No hubo diferencias significativas en las dimensiones del ventrículo izquierdo (Diámetro telediastólico VI 42.3 ± 7.2 vs 43.7 ± 6.6 mm; $p=0.461$. Volumen indexado diastólico VI: 44.0 ± 10.4 vs 47.6 ± 9.4 ml/m²; $p=0.159$. Volumen indexado sistólico: 14.7 ± 5.0 vs 16.0 ± 5.7 ml/m²; $p=0.374$). No se encontraron diferencias significativas en la fracción de eyección (66.0 ± 8.1 vs 67.4 ± 7.2 $p=0.453$).

El tamaño y la función del ventrículo derecho tampoco presentó variación significativa (Diámetro VD: 39.0 ± 5.7 vs 37.1 ± 5.3 mm; $p=0.155$. TAPSE 24.2 ± 3.9 vs 24.8 ± 3.7 mm; $p=0.560$).

4.4.2-Doppler mitral

La onda E del llenado mitral fue significativamente menor en el grupo de enfermos (0.5 ± 0.1 vs 0.7 ± 0.2 m/s; $p<0.0001$), sin diferencias en la onda A (0.6 ± 0.2 vs 0.6 ± 0.2

m/s; $p=0.518$). El cociente E/A también mostró reducción significativa (1.1 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.5 ; $p<0.003$). Hubo también prolongación significativa del tiempo de relajación isovolumétrica (126.3 ± 30.3 vs 100.5 ± 22.1 ms; $p<0.0001$).

4.4.3-Doppler tisular

En todas las localizaciones evaluadas se obtuvo una reducción significativa de los valores de S, E', así como un aumento de E/E' e IFG en el grupo de MCH respecto a los portadores. La A' de los enfermos fue también menor, aunque sólo alcanzó significación estadística a nivel basal lateral. El cociente E'/A' en este grupo fue significativamente inferior a nivel del anillo septal y lateral y del segmento basal septal, pero no el lateral.

Los resultados de la comparación se exponen en la tabla XVIII

		MCH	MCH-P	
Anillo septal	S (cm/s)	5.3 ± 1.2	6.9 ± 1.1	<i>P</i> <0.0001
	E' (cm/s)	4.0 ± 2.0	8.5 ± 2.3	<i>P</i> <0.0001
	A' (cm/s)	5.9 ± 2.0	6.4 ± 1.5	NS
	E'/A'	0.7 ± 0.3	1.4 ± 0.6	<i>P</i> <0.0001
	E/E'	15.5 ± 6.1	9.3 ± 2.7	<i>P</i> <0.0001
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	3.2 ± 1.8	1.4 ± 0.5	<i>P</i> <0.0001
Anillo lateral	S (cm/s)	6.0 ± 2.2	8.8 ± 1.9	<i>P</i> <0.0001
	E' (cm/s)	6.0 ± 2.9	10.8 ± 3.2	<i>P</i> <0.0001
	A' (cm/s)	6.2 ± 2.3	7.1 ± 1.9	NS
	E'/A'	1.1 ± 0.7	1.7 ± 0.7	<i>P</i> <0.002
	E/E'	10.7 ± 5.9	7.8 ± 3.5	<i>P</i> <0.012
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	2.3 ± 2.0	0.9 ± 0.4	<i>P</i> <0.0001
Basal septal	S (cm/s)	4.5 ± 1.2	6.2 ± 1.1	<i>P</i> <0.0001
	E' (cm/s)	3.7 ± 1.7	8.2 ± 2.4	<i>P</i> <0.0001
	A' (cm/s)	5.3 ± 1.9	5.6 ± 1.8	NS
	E'/A'	0.8 ± 0.4	1.7 ± 0.8	<i>P</i> <0.0001
	E/E'	17.4 ± 9.2	9.6 ± 2.6	<i>P</i> <0.0001
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	4.5 ± 3.9	1.6 ± 0.6	<i>P</i> <0.0001
Basal lateral	S (cm/s)	4.3 ± 2.0	8.0 ± 2.5	<i>P</i> <0.0001
	E' (cm/s)	5.6 ± 2.7	10.6 ± 3.0	<i>P</i> <0.0001
	A' (cm/s)	4.1 ± 2.1	5.8 ± 2.0	<i>P</i> <0.001
	E'/A'	1.7 ± 1.2	2.1 ± 0.9	NS
	E/E'	12.6 ± 8.8	7.6 ± 2.6	<i>P</i> <0.002
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	3.9 ± 4.1	1.1 ± 0.8	<i>P</i> <0.0001

Tabla XVIII: DTI enfermos vs portadores

4.4.4-Strain

A continuación expondremos los resultados de la comparación (MCH vs MCH-P) del *strain* longitudinal, circunferencial y radial.

4.4.4.1-Strain longitudinal

Todas las valoraciones del *strain* longitudinal global y por segmentos fueron significativamente inferiores en el grupo de enfermos. La presencia de *strain* longitudinal postsistólico estuvo significativamente incrementada.

La tabla XIX expone los valores obtenidos.

Strain Longitudinal (SL)		MCH	MCH-P	
4 cámaras	SL Global 4C (%)	-15.2 ± 4.1	-21.0 ± 2.8	<i>P</i> <0.0001
	SL Septobasal (%)	-10.3 ± 5.2	-17.9 ± 3.5	<i>P</i> <0.0001
	SL Septomedial (%)	-11.6 ± 6.8	-20.0 ± 4.2	<i>P</i> <0.0001
	SL Septoapical (%)	-19.4 ± 9.0	-25.1 ± 5.3	<i>P</i> <0.018
	SL Láterobasal (%)	-17.0 ± 4.8	-19.5 ± 9.9	<i>P</i> <0.018
	SL Láteromedial (%)	-14.0 ± 4.2	-18.8 ± 4.0	<i>P</i> <0.0001
	SL Láteroapical (%)	-15.3 ± 9.0	-21.6 ± 5.2	<i>P</i> <0.002
2 cámaras	SL Global 2C(%)	-15.2 ± 3.9	-20.3 ± 2.3	<i>P</i> <0.0001
	SL Íferobasal (%)	-18.2 ± 5.9	-20.8 ± 3.9	<i>P</i> <0.031
	SL Íferomedial (%)	-14.1 ± 6.2	-18.7 ± 3.1	<i>P</i> <0.001
	SL Íferoapical (%)	-15.1 ± 9.0	-22.4 ± 4.9	<i>P</i> <0.0001
	SL Ánterobasal (%)	-11.5 ± 6.2	-19.7 ± 5.4	<i>P</i> <0.0001
	SL Ánteromedial (%)	-13.8 ± 5.5	-20.1 ± 3.2	<i>P</i> <0.0001
	SL Ánteroapical (%)	-16.3 ± 8.0	-21.1 ± 6.0	<i>P</i> <0.026
SL Global 2 y 4 cámaras (%)		-15.2 ± 3.5	-20.7 ± 2.0	<i>P</i> <0.0001
SL post sistólico total		6.5 ± 3.4	4.6 ± 3.0	<i>P</i> <0.020

Tabla XIX: Strain longitudinal enfermos vs portadores

4.4.4.2-Strain circunferencial

Los enfermos con MCH mostraron una reducción significativa del *strain* circunferencial mitral global y a nivel del segmento anteroseptal. Hubo también una marcada tendencia en el *strain* circunferencial a nivel mitral anterior y en el *strain* circunferencial apical global. En el resto, aunque los valores eran menores (excepto a nivel mitral posterior y mitral inferior), la diferencia no presentaba relevancia estadística. Tampoco hubo aumento significativo del *strain* circunferencial postsistólico a diferencia de lo que ocurría con el *strain* longitudinal. Ver tabla XX

Strain Circunferencial (SC)		MCH	MCH-P	
Eje corto Mitral	SC Global Mitral (%)	-14.9 ± 5.2	-17.9 ± 4.6	<i>P</i> <0.008
	SC Ánteroseptal (%)	-20.1 ± 7.2	-25.0 ± 8.6	<i>P</i> <0.010
	SC Anterior (%)	-15.7 ± 7.6	-18.9 ± 11.6	<i>P</i> =0.058
	SC Lateral (%)	-9.1 ± 7.6	-10.5 ± 8.5	<i>NS</i>
	SC Posterior (%)	-10.7 ± 7.3	-10.1 ± 9.6	<i>NS</i>
	SC Inferior (%)	-16.1 ± 6.9	-15.5 ± 10.1	<i>NS</i>
	SC tabique (%)	-20.1 ± 7.5	-23.1 ± 8.0	<i>NS</i>
Eje corto Apical	SC Global Apical (%)	-19.3 ± 5.3	-21.9 ± 6.1	<i>P</i> =0.058
	SC Ánteroseptal (%)	-19.7 ± 7.5	-21.9 ± 6.5	<i>NS</i>
	SC Anterior (%)	-20.5 ± 7.9	-23.3 ± 8.2	<i>NS</i>
	SC Lateral (%)	-19.7 ± 7.9	-22.2 ± 9.7	<i>NS</i>
	SC Posterior (%)	-19.1 ± 7.3	-21.4 ± 9.8	<i>NS</i>
	SC Inferior (%)	-18.7 ± 6.9	-20.8 ± 8.1	<i>NS</i>
	SC tabique (%)	-19.1 ± 7.8	-20.0 ± 7.8	<i>NS</i>
SC post sistólico total		5.6 ± 4.5	5.6 ± 3.8	<i>NS</i>

Tabla XX: Strain circunferencial enfermos vs portadores

4.4.4.3-Strain radial

El *strain* radial de los enfermos con MCH fue menor que el de los portadores en todos los segmentos analizados. A nivel del eje corto papilar, la reducción fue significativa a nivel de todos los segmentos excepto el inferior. En el plano mitral la diferencia tuvo relevancia estadística a nivel del tabique, anteroseptal y anterior. No hubo incremento valorable del *strain* radial postsistólico. Ver tabla XXI

Strain Radial (SR)		MCH	MCH-P	
Eje corto mitral	SR Ánteroseptal (%)	25.9 ± 17.0	40.0 ± 20.0	<i>P</i> <0.003
	SR Anterior (%)	28.9 ± 15.7	41.7 ± 24.5	<i>P</i> <0.044
	SR Lateral (%)	37.3 ± 20.4	42.0 ± 22.7	<i>NS</i>
	SR Posterior (%)	40.9 ± 20.1	41.7 ± 19.5	<i>NS</i>
	SR Inferior (%)	38.7 ± 16.6	41.6 ± 19.8	<i>NS</i>
	SR tabique (%)	32.6 ± 16.9	41.1 ± 19.6	<i>P</i> <0.035
Eje corto músculos papilares	SR Ánteroseptal (%)	33.0 ± 23.0	45.8 ± 19.2	<i>P</i> <0.006
	SR Anterior (%)	33.5 ± 22.2	49.7 ± 24.6	<i>P</i> <0.015
	SR Lateral (%)	36.8 ± 23.1	50.5 ± 22.0	<i>P</i> <0.015
	SR Posterior (%)	39.0 ± 22.5	48.9 ± 17.8	<i>P</i> <0.036
	SR Inferior (%)	40.6 ± 23.2	46.6 ± 16.7	<i>NS</i>
	SR tabique (%)	36.0 ± 22.3	44.9 ± 16.4	<i>P</i> <0.030
SR post sistólico total		8.4 ± 3.5	7.7 ± 4.1	<i>NS</i>

Tabla XXI: Strain radial enfermos vs portadores

Se observó un aumento no significativo del *strain* postsistólico global, considerando la suma del longitudinal, circunferencial y radial (20.5±8.7 vs 17.3±8.2; *p*=0.545).

4.4.5-Torsión

Respecto a los enfermos, los portadores tenían rotación apical significativamente mayor, pero rotación basal significativamente reducida, sin apreciar diferencias en la torsión ventricular (ni en el valor proporcionado por Echopac, ni en el calculado).

El *untwisting* global fue significativamente menor en los enfermos, al igual que el *untwisting* apical, sin apreciarse diferencias en el basal.

No hubo tampoco diferencias en el tiempo transcurrido al pico de torsión ni al pico de *untwisting*. Tabla XXII

	MCH	MCH-P	
Rotación basal (°)	-6.6 ± 3.7	-3.9 ± 2.5	<i>P</i> <0.007
Rotación apical (°)	8.8 ± 8.0	13.7 ± 13.5	<i>P</i> <0.005
Diferencia rotación (°)	15.4 ± 8.3	17.6 ± 13.9	<i>NS</i>
Torsión (°)	14.1 ± 8.7	14.5 ± 5.8	<i>NS</i>
Tiempo pico torsión (%)	89.0 ± 22.8	97.8 ± 9.4	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> basal (°/s)	46.6 ± 22.9	51.2 ± 18.5	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> apical (°/s)	-67.8 ± 42.5	-84.5 ± 28.0	<i>P</i> <0.037
<i>Untwisting</i> global (°/s)	-87.5 ± 38.8	-109.6 ± 33.2	<i>P</i> <0.017
Tiempo pico <i>untwisting</i> basal (%)	117.7 ± 16.6	117.2 ± 12.5	<i>NS</i>
Tiempo pico <i>untwisting</i> apical (%)	138.0 ± 25.6	133.8 ± 19.7	<i>NS</i>
Tiempo pico <i>untwisting</i> global (%)	131.1 ± 20.1	128.3 ± 18.1	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> global/dif rot	-6.6 ± 4.2	-7.7 ± 3.7	<i>P</i> <0.048
<i>Untwisting</i> global/torsión	-7.9 ± 5.3	-11.5 ± 19.7	<i>NS</i>

Tabla XII: Torsión-Untwisting enfermos vs portadores

El cociente *untwisting*/torsión propuesto por Saito fue inferior en los enfermos, pero solamente de forma estadísticamente significativa para la torsión calculada (*untwisting*/diferencia de rotación).

4.4.6-Regresión logística

El análisis de regresión logística binaria univariante identificó como factores asociados a la existencia de MCH:

- Sexo masculino. *Crude OR*: 3.782; 95% CI: 1.312-10.903; $p=0.014$.
- Índice de función global del anillo septal aumentado. *Crude OR*: 6.311; 95% CI: 2.189-18.189; $p=0.001$.
- Edad más avanzada. *Crude OR*: 1.105; 95% CI: 1.046-1.169; $p<0.001$.
- Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado. *Crude OR*: 1.043; 95% CI: 1.015-1.070; $p=0.002$.
- Reducción de la fracción de eyección de aurícula izquierda. *Crude OR*: 2.37E-04; 95% CI: 7.9E-07-0.071; $p=0.002$.
- Aumento de la rotación basal (recordemos que es un valor de signo negativo). *Crude OR*: 0.757; 95% CI: 0.624-0.918; $p=0.005$.
- Reducción del *untwisting* apical (recordemos que es un valor de signo negativo). *Crude OR*: 1.013; 95% CI: 0.998-1.027; $p=0.086$.

Tras ajustar el análisis por sexo y edad, únicamente mantuvieron una asociación significativa con la condición de enfermo:

- Aumento de la rotación basal (*Adjusted OR*: 0.693; 95% CI: 0.520-0.922; p=0.012).
- Índice de función global del anillo septal aumentado. (*Adjusted OR*: 3.982; 95% CI: 1.306-12.142; p=0.001).

4.5-Comparación portadores (MCH-P) vs Controles (C)

No hubo diferencias significativas en la edad entre ambos grupos (34.0±12.9 vs 37.7±10.2 años; p=0.176). Tampoco en la tensión arterial obtenida en el momento del estudio (TAs 117.1±13.6 vs 121.8±6.8 mmHg; p=0.139 y TAd 70.7±11.1 vs 74.6±8.0 mmHg; p=0.242). El RR de los portadores fue similar al de los controles (915.2±195.0 vs 968.8±150.6 ms; p=0.176).

4.5.1-Ecocardiograma bidimensional

Los portadores presentaban mayor MWT (10.4±1.9 vs 8.2±1.1mm, p <0.0001), aunque ninguno de ellos fue mayor de 13 mm, por estricto criterio de selección. La masa miocárdica (152.5±70.0 vs 154.7±41.1g; p=0.308) y el índice de masa (77.0±23.9 vs 76.4±13.7 g/m²; p=0.637) no mostraron diferencias.

Los volúmenes indexados de la AI estuvieron significativamente incrementados en los portadores (Volumen indexado máximo AI: 33.1±12.2 vs 24.5±6.8 ml/m² ; p<0.005. Volumen indexado mínimo AI: 15.2±6.0 vs 10.7±3.2 ml/m²; p<0.002) y también lo estuvo la diferencia entre ambos (17.9±7.3 vs 13.8±4.6 ml/m²; p<0.027). No se detectó deterioro valorable en la “fracción de eyección” de la AI.

Respecto a las dimensiones del ventrículo izquierdo, en los MCH-P, hubo reducción significativa de los volúmenes indexados del VI (Volumen indexado diastólico VI: 47.6 ± 9.4 vs 61.0 ± 10.1 ml/m²; $p < 0.0001$. Volumen indexado sistólico: 16.0 ± 5.7 vs 20.9 ± 4.5 ml/m²; $p < 0.003$) con una tendencia en la reducción del diámetro telediastólico del VI (Diámetro telediastólico VI 43.7 ± 6.6 vs 47.1 ± 3.8 mm; $p = 0.063$).

El tamaño del VD fue mayor en los portadores (37.1 ± 5.3 vs 34.5 ± 3.3 mm; $p < 0.04$), sin diferencias en la función sistólica valorada por TAPSE (24.8 ± 3.7 vs 23.7 ± 4.0 mm; $p = 0.176$).

4.5.2-Doppler mitral

Ninguno de los parámetros comparados a nivel del llenado mitral mostró diferencias significativas (E 0.7 ± 0.5 vs 0.7 ± 0.1 m/s; $p = 0.950$. A 0.6 ± 0.2 vs 0.5 ± 0.1 m/s; $p = 0.487$. E/A 1.4 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.4 ; $p = 0.986$. TDE 152.6 ± 34.4 vs 154.8 ± 36.5 ms; $p = 0.852$. TRIV 100.5 ± 22.1 vs 91.7 ± 18.7 ms; $p = 0.184$).

4.5.3-Doppler tisular

Las velocidades del Doppler tisular no presentaron diferencias entre MCH-P y control en la práctica totalidad de las localizaciones evaluadas. Tan solo se obtuvo, en los portadores, una reducción significativa en la A' del anillo septal y una tendencia en la reducción de la A' basal septal. No se hallaron tampoco diferencias en ninguno de los índices calculados a partir de las mismas.

Los resultados de la comparación se exponen en la tabla XXIII:

		MCH-P	CONTROL	
Anillo septal	S (cm/s)	6.9 ± 1.1	6.7 ± 1.1	NS
	E' (cm/s)	8.5 ± 2.3	8.6 ± 2.4	NS
	A' (cm/s)	6.4 ± 1.5	7.7 ± 1.5	<i>P</i> <0.002
	E'/A'	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.6	NS
	E/E'	9.3 ± 2.7	8.9 ± 2.1	NS
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	NS
Anillo lateral	S (cm/s)	8.8 ± 1.9	8.1 ± 1.3	NS
	E' (cm/s)	10.8 ± 3.2	10.5 ± 2.4	NS
	A' (cm/s)	7.1 ± 1.9	6.6 ± 1.4	NS
	E'/A'	1.7 ± 0.7	1.8 ± 1.1	NS
	E/E'	7.8 ± 3.5	7.3 ± 1.7	NS
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	NS
Basal septal	S (cm/s)	6.2 ± 1.1	5.9 ± 1.0	NS
	E' (cm/s)	8.2 ± 2.4	9.1 ± 1.8	NS
	A' (cm/s)	5.6 ± 1.8	6.4 ± 1.5	<i>P</i> =0.007
	E'/A'	1.7 ± 0.8	1.5 ± 0.6	NS
	E/E'	9.6 ± 2.6	8.3 ± 1.6	NS
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.5	NS
Basal lateral	S (cm/s)	8.0 ± 2.5	7.0 ± 1.9	NS
	E' (cm/s)	10.6 ± 3.0	10.1 ± 3.1	NS
	A' (cm/s)	5.8 ± 2.0	5.0 ± 1.4	NS
	E'/A'	2.1 ± 0.9	2.3 ± 1.2	NS
	E/E'	7.6 ± 2.6	7.8 ± 2.3	NS
	IFG: E/E'/S (s.cm ⁻¹)	1.1 ± 0.8	1.3 ± 0.7	NS

Tabla XXIII: DTI portadores vs controles

4.5.4-Strain

La comparación (MCH-P vs control) del *strain* longitudinal, circunferencial y radial fue como se expone a continuación.

4.5.4.1-Strain longitudinal

Los portadores mostraron un aumento significativo del *strain* longitudinal global 4C así como del obtenido a nivel septoapical, con tendencia significativa en el segmento láteroapical. A nivel ínferomedial se halló una reducción significativa del *strain* longitudinal en portadores. El *strain* longitudinal postsistólico total, estuvo también incrementado en los portadores

La tabla XXIV expone los valores obtenidos.

Strain Longitudinal (SL)		MCH-P	Control	
4 cámaras	SL Global 4C (%)	-21.0 ± 2.8	-19.3 ± 1.7	<i>P<0.046</i>
	SL Septobasal (%)	-17.9 ± 3.5	-17.5 ± 3.4	<i>NS</i>
	SL Septomedial (%)	-20.0 ± 4.2	-19.9 ± 2.5	<i>NS</i>
	SL Septoapical (%)	-25.1 ± 5.3	-22.3 ± 2.9	<i>P<0.039</i>
	SL Láterobasal (%)	-19.5 ± 9.9	-19.4 ± 5.1	<i>NS</i>
	SL Láteromedial (%)	-18.8 ± 4.0	-18.3 ± 3.6	<i>NS</i>
	SL Láteroapical (%)	-21.6 ± 5.2	-18.6 ± 3.9	<i>P=0.06</i>
2 cámaras	SL Global 2C(%)	-20.3 ± 2.3	-20.1 ± 2.1	<i>NS</i>
	SL Íferobasal (%)	-20.8 ± 3.9	-21.6 ± 3.7	<i>NS</i>
	SL Íferomedial (%)	-18.7 ± 3.1	-21.8 ± 3.4	<i>P<0.001</i>
	SL Íferoapical (%)	-22.4 ± 4.9	-22.0 ± 3.6	<i>NS</i>
	SL Ánterobasal (%)	-19.7 ± 5.4	-18.3 ± 3.7	<i>NS</i>
	SL Ánteromedial (%)	-20.1 ± 3.2	-19.6 ± 3.6	<i>NS</i>
	SL Ánteroapical (%)	-21.1 ± 6.0	-19.9 ± 4.6	<i>NS</i>
SL Global 2 y 4 cámaras (%)		-20.7 ± 2.0	-19.7 ± 1.6	<i>NS</i>
SL post sistólico total		4.6 ± 3.0	2.8 ± 2.2	<i>P<0.018</i>

Tabla XXIV: Strain longitudinal portadores vs controles

4.5.4.2-Strain circunferencial

Respecto a los controles, los portadores mostraron un aumento significativo del *strain* circunferencial mitral global. Ver tabla XXV

Strain Circunferencial (SC)		MCH-P	CONTROL	
Eje corto Mitral	SC Global Mitral (%)	-17.9 ± 4.6	-16.2 ± 2.3	<i>P<0.018</i>
	SC Ánteroseptal (%)	-25.0 ± 8.6	-25.1 ± 6.8	<i>NS</i>
	SC Anterior (%)	-18.9 ± 11.6	-18.3 ± 8.6	<i>NS</i>
	SC Lateral (%)	-10.5 ± 8.5	-10.8 ± 8.0	<i>NS</i>
	SC Posterior (%)	-10.1 ± 9.6	-8.1 ± 4.9	<i>NS</i>
	SC Inferior (%)	-15.5 ± 10.1	-14.0 ± 5.8	<i>NS</i>
	SC tabique (%)	-23.1 ± 8.0	-23.4 ± 7.0	<i>NS</i>
Eje corto Apical	SC Global Apical (%)	-21.9 ± 6.1	-22.6 ± 12.9	<i>NS</i>
	SC Ánteroseptal (%)	-21.9 ± 6.5	-25.5 ± 8.4	<i>NS</i>
	SC Anterior (%)	-23.3 ± 8.2	-26.8 ± 10.6	<i>NS</i>
	SC Lateral (%)	-22.2 ± 9.7	-24.1 ± 11.1	<i>NS</i>
	SC Posterior (%)	-21.4 ± 9.8	-22.9 ± 8.7	<i>NS</i>
	SC Inferior (%)	-20.8 ± 8.1	-22.3 ± 6.2	<i>NS</i>
	SC tabique (%)	-20.0 ± 7.8	-22.9 ± 6.9	<i>NS</i>
SC post sistólico total		4.6 ± 3.4	5.6 ± 3.8	<i>NS</i>

Tabla XXV: Strain circunferencial portadores vs controles

4.5.4.3-Strain radial

La valoración del *strain* radial no mostró ninguna diferencia estadísticamente notable entre portadores y controles, en ninguno de los segmentos evaluados.

Ver tabla XXVI:

Strain Radial (SR)		MCH-P	control	
Eje corto mitral	SR Ánteroseptal (%)	40.0 ± 20.0	42.6 ± 21.9	NS
	SR Anterior (%)	41.7 ± 24.5	39.4 ± 24.3	NS
	SR Lateral (%)	42.0 ± 22.7	42.7 ± 26.2	NS
	SR Posterior (%)	41.7 ± 19.5	46.1 ± 25.8	NS
	SR Inferior (%)	41.6 ± 19.8	48.9 ± 25.5	NS
	SR tabique (%)	41.1 ± 19.6	47.3 ± 22.9	NS
Eje corto músculos papilares	SR Ánteroseptal (%)	45.8 ± 19.2	44.6 ± 18.7	NS
	SR Anterior (%)	49.7 ± 24.6	46.0 ± 19.9	NS
	SR Lateral (%)	50.5 ± 22.0	50.5 ± 23.5	NS
	SR Posterior (%)	48.9 ± 17.8	53.8 ± 26.6	NS
	SR Inferior (%)	46.6 ± 16.7	54.9 ± 25.0	NS
	SR tabique (%)	44.9 ± 16.4	52.1 ± 21.1	NS
SR post sistólico total		7.7 ± 4.1	6.1 ± 4.7	NS

Tabla XXVI: Strain radial portadores vs controles

Se observó un aumento con tendencia significativa en portadores del *strain* postsistólico global, considerando la suma del longitudinal, circunferencial y radial (17.3±8.2 vs 13.5±7.8 eventos; p=0.076).

4.5.5-Torsión

Respecto a los controles, los portadores tenían rotación basal significativamente menor. La torsión calculada como la diferencia entre la rotación basal y la apical estuvo significativamente reducida, con una tendencia en la reducción del parámetro torsión obtenido por Echopac. No hubo diferencias en el *untwisting* ni tampoco en el *timing* de los eventos. El cociente *untwisting*/torsión propuesto por Saito y el *untwisting*/diferencia de rotación estuvieron significativamente aumentados en valor absoluto. Tabla XXVII

	MCH-P	CONTROL	
Rotación basal (°)	-3.9 ± 2.5	-6.2 ± 3.4	<i>P</i> <0.012
Rotación apical (°)	13.7 ± 13.5	13.2 ± 6.1	<i>NS</i>
Diferencia rotación (°)	17.6 ± 13.9	19.4 ± 6.8	<i>P</i> <0.048
Torsión (°)	14.5 ± 5.8	17.9 ± 7.0	<i>P</i> =0.088
Tiempo pico torsión (%)	97.8 ± 9.4	101.9 ± 10.8	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> basal (°/s)	51.2 ± 18.5	54.2 ± 23.8	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> apical (°/s)	-84.5 ± 28.0	-88.4 ± 44.6	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> global (°/s)	-109.6 ± 33.2	-105.6 ± 50.8	<i>NS</i>
Tiempo pico <i>untwisting</i> basal (%)	117.2 ± 12.5	121.0 ± 8.9	<i>NS</i>
Tiempo pico <i>untwisting</i> apical (%)	133.8 ± 19.7	134.3 ± 18.2	<i>NS</i>
Tiempo pico <i>untwisting</i> global (%)	128.3 ± 18.1	129.4 ± 17.9	<i>NS</i>
<i>Untwisting</i> global/difrot	-7.7 ± 3.7	-5.6 ± 2.4	<i>P</i> <0.018
<i>Untwisting</i> global/torsión	-11.5 ± 19.7	-5.9 ± 1.8	<i>P</i> <0.004

Tabla XXVII: Torsión-Untwisting portadores vs controles

4.5.6-Regresión logística

El análisis de regresión logística binaria univariante identificó como factores asociados a la categoría de portador:

- Sexo femenino. *Crude OR*: 3.273; 95% CI: 1.054-10.158; *p*=0.040.
- Aumento del *strain* longitudinal postsistólico. *Crude OR*: 1.329; 95% CI: 1.028-1.718; *p*=0.030.
- Aumento del volumen sistólico de la aurícula izquierda. *Crude OR*: 1.114; 95% CI: 1.029-1.206; *p*=0.007.
- Disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. *Crude OR*: 0.844; 95% CI: 0.766-0.931; *p*=0.001.

- Aumento del cociente *Untwisting*/torsión (recordemos que es un valor de signo negativo). *Crude OR*: 0.667; 95% CI: 0.489-0.909; p=0.010.
- Reducción de la rotación basal (recordemos que es un valor de signo negativo). *Crude OR*: 1.343; 95% CI: 1.062-1.698; p=0.014.

Tras ajustar el análisis por sexo y edad, todas estas variables mantuvieron una asociación significativa con la condición de portador de mutación de MCH:

- Aumento del *strain* longitudinal postsistólico. *Adjusted OR*: 1.229; 95% CI: 0.998-1.690; p=0.052.
- Aumento del volumen sistólico de la aurícula izquierda. *Adjusted OR*: 1.126; 95% CI: 1.030-1.231; p=0.009.
- Disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. *Adjusted OR*: 0.794; 95% CI: 0.698-0.904; p<0.001.
- Aumento del cociente *Untwisting*/torsión (recordemos que es un valor de signo negativo). *Adjusted OR*: 0.698; 95% CI: 0.506-0.964; p=0.029.
- Reducción de la rotación basal (recordemos que es un valor de signo negativo). *Adjusted OR*: 1.433; 95% CI: 1.088-1.888; p=0.010.

5-Discusión

Hace años, basándonos en técnicas de Doppler Tisular, describimos la existencia de un aumento del índice de función global (IFG) en enfermos con MCH como marcador que nos ayudaba a diferenciarlos de otros tipos de hipertrofia, en aquel caso la secundaria a hipertensión arterial¹¹⁹. La aparición del *strain*, especialmente con la facilidad que aportó la incorporación del *speckle tracking*, supuso la posibilidad de evaluar la deformación miocárdica y la torsión ventricular (algo imprescindible tras los trabajos de Torrent-Guasp⁷¹).

Paralelamente al progreso de las técnicas de ecocardiografía, los avances en genética nos permitieron identificar mutaciones en un gran número de sujetos en los que se había detectado hipertrofia según criterios de imagen, lo que atribuía, de forma razonable, un origen primario a la miocardiopatía. Además facilitaba enormemente el *screening* familiar, descartando para el seguimiento a aquellos miembros que no poseían la mutación del probando.

Nos propusimos el presente estudio con la ilusión de ver qué aportaba el *speckle tracking* (un escalón tecnológico posterior y en nuestra opinión superior al Doppler Tisular) aplicado a sujetos en los que teníamos la certeza de que tenían una MCH, o bien que la podrían desarrollar.

Sin embargo, desde el sentido común que recomienda la perspectiva clínica que nunca puede abandonar al cardiólogo, sea cual sea su subespecialidad, realizamos un diseño encaminado a la valoración ecocardiográfica global de nuestra serie, incluyendo además Doppler Tisular y, por supuesto, *speckle tracking*.

Así pues, los hallazgos de nuestro estudio van más allá de lo que nos aporta el análisis exclusivo de la deformación miocárdica y la torsión ventricular y reivindican la importancia de la ecocardiografía como técnica de imagen en su globalidad.

5.1- Rasgos epidemiológicos

La MCH es la cardiopatía genética más frecuente y se caracteriza por una gran heterogeneidad a todos los niveles, lo que supone un verdadero reto para el clínico². Aunque es una importante causa de enfermedad y muerte en todas las edades, la muerte súbita de jóvenes (entre ellos deportistas) es su elemento más tristemente mediático. Todo ello supone un argumento de peso suficiente para incrementar nuestro esfuerzo diagnóstico.

El *screening* genético en la MCH identifica una mutación causal en un 50-70% de los casos^{44,45}, con mayor probabilidad si poseen historia familiar y menor si tienen más edad y rasgos menos típicos. Actualmente se recomienda testar los principales genes sarcoméricos (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3)¹⁶² en individuos que cumplen criterios de MCH. Si encontramos una mutación causal en el probando procederemos en primer lugar a testar genéticamente a sus familiares, realizando posteriormente una valoración clínica de los portadores identificados¹.

Mayoritariamente (aproximadamente en un 80%) los genes afectados son los de la cadena pesada beta de la miosina (MYH7) y de la proteína C unida a la miosina (MYBPC3)^{44,45}. En nuestra serie, en concordancia con lo publicado, la MYBPC3 fue muy frecuente, de hecho fue la mutación identificada de forma predominante, tanto en enfermos como en portadores (34 individuos: 17 enfermos (47.2% respecto a MCH) y 17 portadores (63.0% respecto a MCH-P)). No así la MYH7 que fue de las minoritarias

(3 individuos: 1 enfermo (2.8% respecto a MCH) y 2 portadores (7.4% respecto a MCH-P)).

Sin embargo, la TNNT2 fue llamativamente frecuente, especialmente entre los enfermos (10 enfermos (27.8%) y 4 portadores (14.8%)). Este hecho había sido previamente constatado por el Dr Tomás Ripoll-Vera¹⁶³. En su investigación destaca la mayor prevalencia de las mutaciones de TNNT2 en la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Son Llàtzer respecto a series previas¹⁶⁴⁻¹⁶⁸. En particular, demostró un probable efecto fundador de la mutación Arg92Gln con 10 familias afectas, 9 de ellas procedentes del mismo pueblo. A través de la información procedente de los archivos parroquiales y del censo poblacional, consiguió un extenso estudio genealógico, consiguiendo entroncar a 6 de ellas con un antepasado común nacido en 1784. Ripoll-Vera observó también que la mutación Arg92Gln de TNNT2, podía presentar además fenotipo de miocardiopatía dilatada (9 pacientes) o miocardiopatía no compactada (1 paciente). En nuestra serie, todos los individuos afectos por una mutación en el gen de la TNNT2, presentaban MCH.

Es importante también resaltar, que la TNNT2 es especialmente frecuente en el grupo de enfermos (10 enfermos (27.8%) y 4 portadores (14.8%)). En el estudio de Ripoll-Vera, un 50% de los afectos en el grupo Arg92Gln tenían 37 años¹⁶³, edad que se sitúa por encima de la edad media de nuestro grupo de portadores (34.0 ± 12.9). En nuestro estudio, la edad media de los enfermos que tenían una mutación de TNNT2 fue de 44.2±7.1 años, similar a la de sus portadores (46.8±20.2 años), por lo que, la edad más avanzada no parece justificar el estatus de enfermedad para esta alteración genética en concreto.

En el otro lado de la balanza, un 63.0% de los portadores de nuestra serie tenían una mutación de MYBPC3. Aunque ésta fue la más identificada de forma global, su presencia relativa en el grupo de enfermos fue claramente menor (47.2%). Publicaciones previas atribuyen a esta mutación un inicio más tardío de la miocardiopatía. El grupo de McKenna realizó un estudio encaminado a testar esta hipótesis observando un claro incremento de la penetrancia relacionado con la edad (38.4% < 40 años vs 68.6% ≥ 40 años, $p < 0.001$)⁴². Nosotros encontramos una edad media de 29.7±10.4 años para los portadores y de 50.4±14.5 años para los enfermos de esta mutación en concreto, lo que resulta congruente con la alta prevalencia de portadores para la MYPC3 hallada en nuestra serie y con la típica dependencia de la edad descrita para esta mutación.

De acuerdo también a lo previamente publicado¹, hallamos una preponderancia del género masculino, con un 72.2% de varones en el grupo de MCH. Por otro lado, de forma inevitable por las características habituales de esta enfermedad, los enfermos son mayores que los portadores (50.3±13.7 años vs 34.0±12.9 años; $p < 0.0001$). Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a la edad entre portadores y controles (34.0±12.9 años vs 37.7±10.2 años; $p = 0.176$). Estas diferencias son consecuencia del proceso de selección utilizado para incluir a los sujetos del estudio, basado en la posibilidad de acceso a los mismos, pero resulta curiosa la similitud del grupo seleccionado con el perfil epidemiológico más básico de esta entidad. La penetrancia relacionada con la edad de varias mutaciones se ha comentado ya con anterioridad⁴² y la predominancia masculina ha sido atribuída a modulaciones de tipo genético y hormonal¹.

Las posibles interferencias que estas circunstancias pudieran producir en los resultados de nuestra investigación serán discutidas cuando surja la ocasión a lo largo de este capítulo.

5.2-Dimensiones cardíacas

Por definición, en la MCH, el incremento de grosor parietal se produce en presencia de una cavidad no dilatada¹. De hecho, la evidencia procedente de estudios necrópsicos muestra ventrículos realmente pequeños^{169,170}. Un estudio noruego publicado recientemente halló una reducción de los volúmenes ventriculares diastólicos y sistólicos, tanto en enfermos con MCH respecto a portadores sin hipertrofia diagnóstica, como en portadores respecto a controles sanos. La reducción de los volúmenes telesistólicos mostró una estrecha relación con la fracción de eyección preservada en ambos grupos¹⁷¹.

En nuestra serie, de forma lógica, la masa ventricular total e indexada estuvo claramente aumentada en los enfermos respecto a los portadores (Masa: 275.7 ± 92 vs 152.5 ± 70.0 g; $p < 0.0001$. Masa indexada: 126.7 ± 39.9 vs 77.0 ± 23.9 g/m²; $p < 0.0001$), obviamente con un espesor máximo parietal mayor (20.1 ± 5.0 vs 10.4 ± 1.9 mm, $p < 0.0001$), pero sin diferencias significativas en cuanto al diámetro (DTDVI: 42.3 ± 7.2 vs 43.7 ± 6.6 mm; $p = 0.461$) ni al volumen del VI (Volumen indexado diastólico VI: 44.0 ± 10.4 vs 47.6 ± 9.4 ml/m²; $p = 0.159$. Volumen indexado sistólico: 14.7 ± 5.0 vs 16.0 ± 5.7 ml/m²; $p = 0.374$). Sin embargo, cuando comparamos los portadores con los controles, no hallamos diferencias en cuanto a la masa VI (Masa: 152.5 ± 70.0 vs 154.7 ± 41.1 g ; $p = 0.308$. Masa indexada: 77.0 ± 23.9 vs 76.4 ± 13.7 g/m²; $p = 0.637$) a pesar del que el espesor parietal máximo ya era mayor (10.4 ± 1.9 vs 8.2 ± 1.1 mm, $p < 0.0001$). Por el contrario, sí que

encontramos diferencias en los volúmenes, de manera que los portadores tenían ya ventrículos significativamente menores que los controles (Volumen indexado diastólico VI: 47.6 ± 9.4 vs 61.0 ± 10.1 ml/m²; $p < 0.0001$. Volumen indexado sistólico: 16.0 ± 5.7 vs 20.9 ± 4.5 ml/m²; $p < 0.003$). A diferencia del estudio noruego previamente comentado¹⁷¹, nosotros no encontramos diferencias entre MCH y portadores.

Con la pretensión de identificar las primeras manifestaciones ecocardiográficas de la MCH, un estudio danés realizó un seguimiento a portadores de una mutación para MCH, pero también a familiares que no la presentaban¹⁷². La edad de inclusión fue de 11 ± 5 años y en ese momento no había diferencias en cuanto a las dimensiones cardíacas entre los 2 grupos. No obstante, en el seguimiento (edad 23 ± 5 años) vieron que los portadores desarrollaron diámetros telediastólicos de VI significativamente menores, aun en ausencia de hipertrofia. Aunque en nuestra serie, se apreció solo una tendencia en la reducción del diámetro telediastólico del VI (Diámetro telediastólico VI 43.7 ± 6.6 vs 47.1 ± 3.8 mm; $p = 0.063$), como hemos visto, la diferencia en los volúmenes indexados es clara. Nuestros portadores y controles son mayores que los sujetos del estudio, no obstante, los autores plantean la aparición de las diferencias como un proceso dependiente de la edad, por lo que podemos considerar los resultados como concordantes.

Es importante tener en cuenta la diferente distribución de sexo de nuestros grupos. En los portadores había un 59.3% de mujeres, frente a un 27.8 % en los MCH y un 30.8% en los controles. Podría plantearse la duda de si el menor volumen VI en los portadores respecto a los controles estaría artefactado por esta circunstancia, dado que el sexo femenino presenta ventrículos más pequeños según los valores de referencia de las actuales guías de cuantificación (varones 54 ± 10 (34-72) vs mujeres 45 ± 8 (29-61)

ml/m²)¹⁶⁴. El análisis de regresión logística binaria mostró una asociación estadísticamente significativa entre un volumen telediastólico ventricular izquierdo reducido y la condición de portador de MCH (*Crude OR*: 0.844; 95% CI: 0.766-0.931; p=0.001) y dicha asociación se mantuvo significativa tras ajustar el análisis por sexo y edad (*Adjusted OR*: 0.794; 95% CI: 0.698-0.904; p<0.001). En consecuencia, resulta razonable pensar, que la reducción de la cavidad ventricular no es una consecuencia del engrosamiento parietal progresivo, sino un marcador fenotípico precoz en individuos genéticamente susceptibles, previo al desarrollo de hipertrofia y con independencia de su sexo. Así pues, el hallazgo de ventrículos pequeños en el estudio familiar, en ausencia de genotipo, debería alertarnos de la posibilidad de que el sujeto sea un enfermo en estado prefenotípico según criterios de hipertrofia.

Una alteración temprana ampliamente reportada en la MCH es la existencia de algún grado de disfunción diastólica. La dilatación de la aurícula izquierda es probablemente la anomalía estructural en más estrecha relación con ésta. Es un hecho conocido la existencia de volúmenes de AI aumentados en los enfermos con MCH, así como su asociación a un peor pronóstico en la evolución¹⁷³. Los enfermos de nuestra serie tuvieron un volumen máximo de AI con media en rango muy cercano a la gravedad según las actuales guías de cuantificación de cámaras¹⁶¹ (Volumen indexado máximo: 47.0±15.2 ml/ m²).

Respecto a las dimensiones de la AI de los portadores, la aportación de la literatura es menor. Un estudio publicado por Aly et al en 2014 mostró un aumento de los volúmenes indexados de AI máximo (o sistólico) y mínimo (o diastólico) en los enfermos respecto a los portadores, con un aumento solo del volumen indexado mínimo en portadores respecto a controles¹⁷⁸. Nuestro trabajo confirma la existencia de mayores volúmenes auriculares en los MCH que en los portadores (Volumen indexado máximo

AI: 47 ± 15.2 vs 33.1 ± 12.2 ml/m²; $p < 0.0001$. Volumen indexado mínimo AI: 27.3 ± 12.8 vs 15.2 ± 6.0 ml/m²; $p < 0.0001$). De forma concordante al estudio de Aly, en nuestra serie corroboramos un mayor volumen mínimo en portadores respecto a controles, pero también un mayor volumen máximo (Volumen indexado máximo AI: 33.1 ± 12.2 vs 24.5 ± 6.8 ml/m²; $p < 0.005$. Volumen indexado mínimo AI: 15.2 ± 6.0 vs 10.7 ± 3.2 ml/m²; $p < 0.002$).

Derivada de la valoración rutinaria del volumen auricular en multitud de pacientes durante la práctica cotidiana, existía la impresión subjetiva de que el empeoramiento de la función diastólica iba ligado no sólo al aumento del volumen máximo de AI (con las ya conocidas connotaciones negativas¹⁷³) sino también (e incluso más) al incremento progresivo de su volumen mínimo. No se trata de una apreciación aislada, puesto que, aunque la mayoría de estudios que relacionan la función diastólica con el volumen auricular utilizan el volumen máximo, en la literatura podemos encontrar algunos trabajos que proponen el volumen mínimo de AI¹⁷⁴⁻¹⁷⁹. Recordemos que la AI actúa como reservorio durante la sístole ventricular, como conducto durante la diástole precoz y como bomba en la diástole tardía. Durante la diástole, la AI conecta directamente con la cavidad ventricular, con lo que el aumento de presión secundario a la disfunción diastólica tiene una transmisión directa, con reducción del llenado pasivo, de la función de conducto y un incremento inicial de la función de bomba. Cuando progresa la gravedad de la alteración diastólica, este mecanismo inicial falla, con el consiguiente deterioro del vaciamiento de la aurícula y el incremento de su volumen¹⁸⁰. Como ya hemos dicho, habitualmente nos referimos al volumen de la AI al final de la sístole, cuando es máximo. No obstante es importante remarcar un hecho. Este volumen máximo de la AI está influenciado por la tracción mecánica de las fibras longitudinales, que acercan el plano mitral al ápex, potenciando la succión de la sangre procedente de

las venas pulmonares¹⁸¹. Basándose en esta doble premisa (el contacto directo AI-VI a través de una válvula mitral abierta en diástole y la influencia de la función sistólica longitudinal en el volumen sistólico auricular) algunos autores han propuesto que el volumen mínimo de la AI es mejor predictor de la disfunción diastólica¹⁷⁸. Destacamos un interesante estudio firmado por Cesare Russo¹⁷⁸ et al realizado en más de 350 individuos procedentes de un estudio poblacional previo (que valoraba la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en el ictus silente). En este trabajo, el volumen mínimo de AI mostró un incremento significativo con el empeoramiento de la función diastólica, incluso con disfunciones ligeras, mientras que el volumen máximo tuvo una asociación menos pronunciada y en fases más avanzadas.

Con esta idea de que el incremento del volumen mínimo de AI podría tener una mayor repercusión que el volumen máximo, decidimos valorar qué ocurría con la diferencia entre ambos (Diferencia volumen AI=Volumen AI máximo-Volumen AI mínimo) y vimos que estaba aumentada en los portadores respecto a los controles (17.9 ± 7.3 vs 13.8 ± 4.6 ml/m²; $p < 0.027$), pero que no existían diferencias entre MCH y portadores (19.8 ± 8.7 vs 17.9 ± 7.3 ml/m²; $p = 0.382$). Intentando profundizar en la distinción entre las aurículas de los portadores y las de los enfermos ideamos una “fracción de eyección auricular” (ver metodología) y observamos que fue significativamente peor en los enfermos que en los portadores (0.4 ± 0.1 vs 0.5 ± 0.1 ; $p < 0.003$). Sin embargo no se encontraron diferencias en la fracción de eyección al comparar los portadores con los controles. Aunque desconocíamos el estudio de Russo¹⁷⁸ al realizar nuestra investigación, en él se valoraron también estos 2 parámetros llamándolos Volumen total de vaciado de AI (nuestra diferencia) y fracción total de vaciado de AI (nuestra fracción de eyección). Ambas variables mostraron una significativa reducción con el empeoramiento de la función diastólica. Destaquemos que se trataba de individuos sin

miocardiopatía subyacente (a diferencia de nuestros pacientes), por lo que presentaban crecimientos auriculares menos llamativos. El deterioro del volumen de vaciado y la fracción de vaciado, era más pronunciado en fases avanzadas de la disfunción diastólica (fig 25).

	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p Value *
LAV _{min} , ml/m ²	11.0±4.1	12.7±4.4	14.5±8.0	29.8±11.3	<0.001
Δ % increase LAV _{min}	Reference	+15.5%	+31.8%	+170.9%	
LAV _{max} , ml/m ²	22.9±5.9	22.7±5.3	25.0±10.9	35.3±11.5	0.07
Δ % increase LAV _{max}	Reference	-0.8%	+9.2%	+54.1%	
LAEV, ml/m ²	11.9±3.6	10.0±3.2	10.5±4.5	5.5±2.8	<0.001
LAEF, %	52.2±9.9	44.4±11.0	43.2±11.5	16.8±8.6	<0.001
LACV, ml	42.8±14.7	41.9±15.2	42.8±14.0	45.6±9.2	0.85

Figura 25. Ver texto¹⁷⁸

Recapitulando sobre lo expuesto en las últimas líneas, los portadores de nuestra serie poseen volúmenes auriculares aumentados respecto a los controles, con un mayor volumen de vaciado (utilizando la terminología de Russo), pero con “función eyectiva auricular” conservada. El hecho de que no existan diferencias en este volumen de vaciado, entre portadores y enfermos, sugiere que el incremento del volumen mínimo de AI en los portadores sería, al menos, tan importante como el aumento del volumen máximo en fases previas al desarrollo de hipertrofia. No obstante, las diferencias en la fracción de eyección de AI indicarían que este vaciamiento resultaría ineficaz en las aurículas de los MCH, pero aun no en los portadores. El fracaso de la Ley de Frank-Starling aplicada a la AI, con incremento progresivo del volumen máximo (o telesistólico), conduciría al deterioro de la fracción de eyección de la AI, como expresión de una mayor gravedad en la afectación diastólica.

Aunque hemos querido reivindicar la importancia del volumen mínimo de AI, resultaría negligente obviar la relevancia del volumen máximo de AI. Como hemos visto, los portadores tenían volúmenes de AI (sistólico y diastólico) significativamente mayores que los controles. El análisis de regresión logística binaria mostró que el aumento del volumen máximo (o sistólico) de la aurícula izquierda era predictor del estado de portador de MCH (*Crude OR*: 1.114; 95% CI: 1.029-1.206; $p=0.007$) incluso tras ajustar por edad y sexo (*Adjusted OR*: 1.126; 95% CI: 1.030-1.231; $p=0.009$). En base a ello, en familias en las que no hemos logrado identificar una mutación causal, la presencia de un volumen auricular elevado en individuos sin hipertrofia, debería alertarnos sobre la posibilidad de enfermedad subyacente, instándonos a persistir en su seguimiento. Es posible que el estudio del *strain* auricular pueda ser de gran utilidad para detectar de forma precoz alteraciones en los portadores.

5.3-Doppler mitral y Doppler Tisular

Resulta muy difícil separar la información obtenida a través del Doppler mitral y del DTI para realizar una valoración de los resultados obtenidos. La utilidad de la ecocardiografía Doppler en el estudio de la MCH es conocida desde hace ya tiempo¹⁸². Como ya hemos visto, los enfermos presentaron una menor onda E que los portadores (0.5 ± 0.1 vs 0.7 ± 0.2 m/s; $p<0.0001$), sin diferencias en la onda A (0.6 ± 0.2 vs 0.6 ± 0.2 m/s; $p=0.518$) y con una reducción significativa del cociente E/A (1.1 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.5 ; $p<0.003$).

Los enfermos mostraron una prolongación significativa del tiempo de relajación isovolumétrica respecto a portadores (126.3 ± 30.3 vs 100.5 ± 22.1 ms; $p<0.0001$). Debemos puntualizar que el RR en los enfermos fue significativamente más largo que el

de los portadores (1001.0 ± 170.5 vs 914.2 ± 195.0 ms; $p < 0.021$), lo que implica una menor frecuencia cardíaca en el grupo de MCH. Aunque este hecho puede contribuir a la prolongación del TRIV, como veremos al analizar los hallazgos del TDI, existe evidencia razonable para apoyar la existencia de una clara anomalía de la relajación en los enfermos. Así pues, consideramos que la prolongación del TRIV es secundaria a esta relajación alterada y no una mera consecuencia de una menor frecuencia cardíaca. Además, este aumento del TRIV mostró una asociación significativa con el estado de enfermo en el análisis de regresión logística binaria (Crude OR: 1.043; 95% CI: 1.015-1.070; $p = 0.002$). Resulta interesante valorar este dato desde la perspectiva de la carga fenotípica, especialmente en aquellos casos con hipertrofia limítrofe en base a los puntos de corte actuales, donde la presencia de un TRIV prolongado apoyaría el status de enfermo en esta entidad.

Respecto al tiempo de desaceleración de la onda E, los enfermos mostraron solo una tendencia en la prolongación del mismo respecto a portadores (180.4 ± 65.9 vs 152.6 ± 34.4 ms; $p = 0.083$).

Ninguno de los parámetros anteriores mostró diferencias significativas al comparar portadores con controles.

Un estudio griego¹⁸³ analizó los parámetros Doppler convencionales (E, A, E/A, TDE y TRIV) en un grupo de familiares de primer grado de enfermos con MCH, que no presentaban clínica, ni alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas y los comparó con un grupo control. De todos ellos, solamente hallaron un TDE más lento en los familiares de los MCH. Si bien es cierto, como se ha expuesto previamente, que encontramos una prolongación del TDE con tendencia significativa en nuestros enfermos, no hayamos ninguna diferencia al comparar los portadores con los controles.

Una limitación de la onda E es su dependencia de la edad³⁵. Dada la mayor edad de nuestros enfermos (50.3 ± 13.7) cabría la posibilidad de atribuir las diferencias respecto a los portadores (34.0 ± 12.9) a un efecto de la edad. El estudio NORRE (*Normal Reference Ranges for Echocardiography*)¹⁸⁴ incluyó casi 500 voluntarios sanos procedentes de diferentes países europeos, con el fin de establecer rangos de normalidad para los principales parámetros ecocardiográficos. Según estos, para la franja de edad comprendida entre los 40 y 60 años, la E fue de 0.75 ± 0.17 a nivel global, 0.70 ± 0.16 para hombres y 0.77 ± 0.17 para mujeres (las mujeres tuvieron una E significativamente mayor). En base a esto, aun cuando nuestro grupo de MCH es mayor y tiene más hombres, la E media obtenida se encuentra claramente por debajo del rango de referencia de edad y sexo, por lo que descartaríamos que la diferencia evidenciada sea debida a estas circunstancias. La onda A de nuestros enfermos mostró cifras de normalidad para el grupo de edad mencionado. En cuanto a la ratio E/A, los valores para esta franja de edad fueron 1.24 ± 0.39 a nivel global, 1.22 ± 0.31 para hombres y 1.26 ± 0.43 para mujeres (sin diferencias significativas en relación al sexo en este caso). Nuestra E/A media en enfermos (1.1 ± 0.5) se encuentra al menos en el rango bajo, lo que está en concordancia con la disfunción diastólica que caracteriza a esta entidad. Atendiendo a la misma referencia nuestros valores de E, A y E/A en portadores y controles se encuentran en el rango de normalidad para el intervalo de edad entre 20 y 40 años.

Los trabajos de Nagueh estudiando las velocidades TDI en afectos y portadores de MCH, tanto en ratones como en personas, mostraron, hace ya años, una reducción de S y E' incluso en ausencia de hipertrofia, mientras que la A' sólo se alteró en enfermos¹²⁵⁻¹²⁷. Los sujetos del grupo con MCH presentaron una reducción significativa de la S y la E' en todas las localizaciones estudiadas (bordes septal y lateral del anillo mitral y del

segmento basal) respecto a portadores. Estos valores reducidos de E' reflejan un deterioro manifiesto de la relajación en los ventrículos de nuestros enfermos, que concede validez a la prolongación del TRIV antes mencionada, independientemente de la interferencia que pudiera producir la frecuencia cardíaca. La A' también mostró un descenso en todos los segmentos, aunque solamente de manera significativa en el basal lateral.

A diferencia de los estudios mencionados, los portadores no presentaron diferencias en las velocidades TDI S y E' respecto a los controles. La A' en portadores fue mayor que en controles, en las localizaciones no septales, con una reducción significativa en el anillo septal y con tendencia en el basal septal.

Debemos recordar que, en nuestra investigación, las velocidades tisulares, derivan del TDI color, a diferencia de la metodología (Doppler pulsado) utilizada por Nagueh, entre otros. Un estudio holandés¹⁴² firmado por Michels et al presenta similitudes importantes respecto al nuestro. En él se analizaron las velocidades del anillo (S, E' y A') obtenidas mediante TDI color en un grupo de MCH, portadores y controles. Al igual que en nuestra serie, los enfermos eran significativamente mayores que los portadores (47 ± 12 vs 37 ± 12 ; $p < 0.01$) y había un porcentaje mayor de hombres (63 vs 33%; $p < 0.01$). No había diferencias en cuanto a edad ni sexo entre portadores y controles (37 ± 12 vs 37 ± 10 ; 33% vs 37%). En este estudio, los enfermos tuvieron menor S, E' y A' que los portadores y los controles. Sin embargo, los portadores tuvieron similar S y E' que los controles (igual que nosotros), pero con A' significativamente mayor. En este trabajo, la comparación se establece en base a los valores de S, E' y A' medios para todas las localizaciones analizadas (posteroseptal, anteroseptal, anterior, lateral, posterior e inferior). Los autores no muestran tablas de resultados y presentan las diferencias por

segmentos con diagramas de barras, donde se aprecia que la diferencia para la A' entre portadores y controles en la localización septal es mínima, a diferencia de las restantes. Por similitud metodológica con nuestro estudio previo¹¹⁹, nosotros analizamos solamente los segmentos previamente expuestos. Aunque no alcanzamos significación estadística, obtuvimos una A' a nivel lateral (anillo y basal) mayor en portadores que en controles, de forma análoga al estudio mencionado. Sin embargo, en el septo, donde las diferencias son mínimas en el estudio de Michels y donde se localiza de forma preferente la hipertrofia en nuestra serie (y en la literatura¹³⁰), la A' estaba reducida, al igual que en los enfermos. Este hecho podría indicar un grado más avanzado de disfunción diastólica a este nivel, previo al desarrollo de hipertrofia.

Recordemos que la alteración en la relajación transmitida directamente a la AI, reduce el llenado pasivo y produce un incremento de la función de bomba¹⁸⁰. Consideramos que este aumento de la A' observado en portadores, sería consecuencia de una ley de Frank-Starling auricular, con una mayor contracción auricular inicial secundaria al mayor estiramiento previo de las fibras de la AI en este grupo. Al progresar la disfunción falla la bomba y con ello el vaciamiento de la aurícula, lo que conduciría a un, aún mayor, incremento del volumen, con reducción tanto de la E' como de la A' en los enfermos.

Los índices de función diastólica habituales también se vieron alterados en los enfermos, pero no en los portadores. Así el E'/A' de los enfermos estuvo significativamente reducido en todas las localizaciones analizadas (siendo estrictos, excepto el E'/A' basal lateral, donde hubo tendencia con $p=0.07$) respecto a los portadores. Como ya hemos mencionado, el septo basal se afecta con mayor frecuencia que otras regiones¹³⁰ y fue éste también el segmento más afectado en nuestros pacientes. Los valores de E'/A' más bajos corresponden al borde septal del anillo (0.7 ± 0.3) y del

segmento basal (0.8 ± 0.4) lo que supondría un mayor grado de afectación diastólica asociado a mayor expresión fenotípica. En concreto corroboramos la especial afectación del septo basal que es de gran importancia, puesto que, de acuerdo a lo previamente publicado, un $E'/A' < 1$ a este nivel se considera como un índice de disfunción diastólica regional independientemente de la severidad de la disfunción diastólica global¹³¹. De hecho, en pacientes con MCH podemos encontrar alteraciones evidentes de la relajación miocárdica, incluso en presencia de un patrón transmitral normal (aunque las anomalías son mayores en presencia de un E/A mitral < 1 ¹¹⁹).

Cómo hemos comentado en la introducción, a pesar de lo controvertido respecto a la capacidad del E/E' para la estimación de las presiones de llenado del VI en la MCH¹³²⁻¹³⁴, las actuales guías de valoración de la función diastólica²³ incluyen la existencia de un $E/E' > 14$ (donde E' es la media del valor septal y lateral del anillo) como uno de los ítems de disfunción diastólica en esta entidad. La ratio E/E' ha sido relacionada con las presiones de llenado independientemente de la función ventricular con similares resultados para el borde lateral o septal¹¹⁸. Dado el comportamiento análogo del septo basal y el anillo mitral en cuanto a desplazamiento longitudinal se decidió aplicar el índice también a este segmento, tal y como habíamos hecho en un trabajo previo¹¹⁹. Los enfermos respecto a los portadores tuvieron E/E' significativamente mayor en todas las localizaciones evaluadas. Nuevamente aquí los mayores valores se obtuvieron en las localizaciones septales (anillo septal 15.5 ± 6.1 y basal septal 17.4 ± 9.2) sugiriendo un mayor grado de afectación de la función diastólica regional.

Aunque resulte paradójico, en la MCH existen anomalías microscópicas^{32,34} secundarias a mutaciones sarcoméricas que condicionarían el manejo energético del miocito, produciendo una disfunción intrínseca de éste, con evidencia no solo de disfunción diastólica (como hemos visto), sino también sistólica, a pesar de la normalidad de los

parámetros habituales como la fracción de eyección¹¹¹. Los datos procedentes de la literatura, ya revisados, muestran un deterioro de la onda S en los sujetos afectos de MCH y nosotros corroboramos este hecho en nuestra serie, con reducción de la onda S de los enfermos en todas las localizaciones valoradas respecto a portadores. Pensamos que la piedra angular del comportamiento fisiopatológico de esta entidad es esta disfunción primaria del miocito, como origen de cualquier manifestación ulterior, por lo que la disfunción diastólica y sistólica se producen de forma simultánea en mayor o menor grado. Con esta filosofía aplicamos hace años nuestro IFG¹¹⁹ en pacientes con MCH y con HTA. Observamos que en los MCH estaba significativamente aumentado en todos los segmentos valorados respecto a los HTA, correspondiendo el valor máximo al segmento basal septal ($4.5 \pm 3.9 \text{ s.cm}^{-1}$). En nuestro estudio previo, los pacientes se incluyeron en base a criterios ecocardiográficos, sin análisis genético en el grupo de MCH y la comparación pretendía distinguir entre hipertrofia debida a HTA e hipertrofia por miocardiopatía primaria. El valor del IFG fue máximo en el septo basal ($2.0 \pm 0.9 \text{ s.cm}^{-1}$) y se estimó un valor del IFG en esta localización de 1.77 s.cm^{-1} como predictor de MCH con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75%, como podemos observar, muy por debajo del valor obtenido en nuestra serie. Aunque el espesor septal medido entonces fuera de $20 \pm 4 \text{ mm}$ (frente a $14 \pm 2 \text{ mm}$ en HTA; $p < 0.002$) dados los resultados actuales no podemos descartar que la ausencia de genotipado en los pacientes filiados como MCH, hubiera incluido sujetos que realmente no tenían miocardiopatía primaria, con lo que la ausencia de disfunción primaria del miocito podría alterar los resultados generando las diferencias expuestas. En el análisis de regresión logística binaria, el IFG aumentado se mostró como predictor de desarrollo de enfermedad en sujetos con la mutación (*Crude OR*: 6.311; 95% CI: 2.189-18.189; $p=0.001$) incluso tras ajustar por sexo y edad (*Adjusted OR*: 3.982; 95% CI: 1.306-12.142; $p=0.001$).

En la comparación de portadores con controles no hubo diferencias tampoco en los índices diastólicos (E'/A' , E/E') ni tampoco en el IFG. Como ya hemos avanzado, la disfunción diastólica en portadores podría estar más relacionada con anomalías en la relajación que repercuten en la onda de contracción auricular y el incremento precoz del volumen de AI. Pensamos que la afectación de la función sistólica es también precoz, aunque no nos haya sido posible objetivarla mediante TDI.

5.4-Deformación miocárdica

Como ya hemos mencionado en el capítulo de la metodología, a pesar de la amplia utilización del GLS en el momento actual, no lo utilizamos en nuestra investigación. Recordemos que una diferencia importante del GLS respecto a otros parámetros de función sistólica longitudinal es el *timing* de la medida. El GLS, por definición, se obtiene al final de la sístole coincidiendo con el cierre valvular aórtico. El pico de velocidad sistólica TDI del anillo mitral ocurre antes, durante la eyección sistólica⁷⁰. Dado el carácter global de la valoración de la función cardíaca que pretendimos (imagen bidimensional, DTI, deformación,..), decidimos utilizar el pico sistólico del strain (en lugar del proporcionado en telesístole). Por ello se revisaron de forma individual cada una de las curvas, determinándose el valor indicado, tanto para el *strain* global como para los segmentos.

A diferencia también del GLS, no incluimos la valoración desde apical 3C por un doble motivo. El primero radica en la génesis del presente estudio, cuya semilla se encuentra en nuestra previa aportación sobre la importancia del IFG como marcador de disfunción sistólica y diastólica en la MCH¹¹⁹. En dicho estudio, como en otros en los que se utilizó el DTI del anillo mitral como parámetro de disfunción miocárdica longitudinal, no se utilizó el plano de 3C. Tampoco es habitual en el *strain* obtenido por DTI. Con esta

investigación, pretendíamos ampliar nuestro conocimiento de la función longitudinal del corazón en la MCH (y, por supuesto, además a nivel circunferencial y radial) por lo que optamos por utilizar las mismas aproximaciones. En segundo lugar, una causa más de tipo práctico. La abigarrada morfología de los corazones de no pocos de nuestros enfermos con hipertrofia manifiesta, proporcionaba en ocasiones planos deformados, que no correspondían al propósito, restando validez a las mediciones proporcionadas por el sistema.

Como ya hemos mencionado en más de una ocasión, la MCH es una entidad en la que tenemos una fracción de eyección normal o hiperdinámica, pero una fibra que es hipocontráctil. Todos los sujetos de nuestra serie (enfermos, portadores y controles sanos) tenían fracción de eyección normal, pero no por ello podemos decir que tuvieran preservada su función sistólica. Si bien el análisis de las velocidades TDI aporta evidencia al respecto, como hemos visto, la información es en ocasiones discrepante. En los últimos años, el *strain* miocárdico ha visto afianzada su posición como herramienta básica de evaluación sistólica, con especial interés en la MCH.

Un estudio de la Universidad de Oslo (Stokke et al)¹⁸⁵ elaboró un elipsoide truncado de pared gruesa como modelo geométrico del ventrículo izquierdo. Incluyeron pacientes con enfermedad coronaria, MCH, miocardiopatía dilatada (MD) y sujetos normales, con FE entre 16 y 72%. Se derivó de este modelo una ecuación matemática para obtener la FE a partir del *strain* global longitudinal (GLS), *strain* global circunferencial (GCS), espesor de la pared y diámetro en eje corto de la cavidad. Se obtuvo una muy buena correlación entre la FE calculada de esta manera y la medida directamente a los pacientes, especialmente para aquellos con $FE \geq 50\%$. Mientras que el GLS tuvo un efecto moderado en la FE, con un incremento de la FE de 16 puntos para una variación entre 0 y -20%, el GCS tuvo un efecto significativamente mayor, con un incremento de

36 puntos para una oscilación del mismo rango. Según este estudio, a pesar de una reducción valorable del GLS y del GCS, el valor de la FE se mantendría en rango de normalidad a expensas de cambios en los otros 2 parámetros. En la MCH encontramos típicamente ventrículos pequeños con aumento del espesor parietal y viceversa en la miocardiopatía dilatada. Este modelo ayuda a entender como la FE permanece normal en ventrículos pequeños y gruesos que tienen reducción del GLS y del GCS, lo que crearía confusión al utilizarla como índice de función sistólica, apoyando el uso del strain como alternativa más válida. Ello confirmaría la existencia de una FE preservada a expensas de un menor volumen latido, por reducción del volumen telediastólico, a la vez que sugeriría la naturaleza compensatoria de la hipertrofia ante una disfunción sistólica subclínica del VI¹⁸⁶. Proponen así el uso del GLS como marcador más sensible de disfunción sistólica, dado que típicamente el subendocardio se afecta más precozmente, siendo la afectación concomitante del GCS indicativa de una disfunción sistólica más transmural, por afectación de las fibras mesocárdicas.

Las conclusiones alcanzadas en este estudio noruego, con una mayor contribución del GCS que del GLS a la FE, parecen discrepar de un estudio previo de Carlsson con cine RM, que decía que el 60% del volumen latido era atribuible a la función longitudinal del VI¹⁸⁷. Según el principio de conservación de masa, el movimiento del plano mitral hacia el ápex debido a la contracción de las fibras longitudinales produciría un acortamiento del VI en su eje largo que conduciría a un engrosamiento radial en el eje corto, incluso asumiendo un pequeño porcentaje de compresibilidad miocárdica. Algunos autores australianos atribuyeron la discrepancia a una limitación intrínseca de la ecuación de Stokke, que consideraba independientes los cambios en GLS y GCS¹⁸⁸. El mismo Carlsson consideró que las diferentes interpretaciones estaban originadas en la utilización de conceptos fisiológicos, estructura y método de trabajo distintos¹⁸⁹. En

su estudio, desde una visión externa, sin tener en cuenta la orientación de las fibras o el *strain*, el acortamiento longitudinal se midió en términos de desplazamiento del plano aurículoventricular hacia el ápex, con llenado auricular concomitante. La contribución radial y longitudinal al volumen latido se cuantificó midiendo los flujos de entrada y salida del VI, obteniéndose, como ya se ha explicado un papel preponderante de la función longitudinal. En el estudio de Stokke, que mostró una preponderancia de la función circunferencial, se centra en la contribución de la propia deformación del miocardio a esta función de bomba. En una interesante réplica, los autores daneses opinaban que en el estudio de Carlsson se utilizaba una aproximación cilíndrica (*piston-like*) que sobrevaloraba la posible contribución longitudinal pura. Explicaban que, si bien, la contracción de las fibras longitudinales inducía cambios a nivel radial (aumento del grosor de la pared), también lo hacía a nivel circunferencial. No obstante, debido a la contracción activa de las fibras circunferenciales, no existía distensión circunferencial, sino reducción del diámetro de la cavidad y un mayor engrosamiento parietal¹⁹⁰.

A pesar de la polémica referida, el estudio de Stokke no es el único que atribuye una mayor contribución del GCS en el mantenimiento de la FE. Una investigación llevada a cabo en Francia por Voilliot et al evaluó mediante 3D *strain* (longitudinal, circunferencial y radial) a enfermos con MCH y controles sanos. En el análisis segmentario, los MCH tuvieron reducción significativa del *strain* longitudinal independientemente del espesor parietal. No obstante, los segmentos escasamente o no hipertróficos tuvieron incremento del *strain* circunferencial respecto a los controles, y , además, el GCS tuvo la asociación más potente con la FE. Concluyen, en consecuencia, que la deformación circunferencial parece ser el principal componente para el mantenimiento de la FE en la MCH¹⁹¹. Otro estudio, firmado por autores de Boston y de

Toronto, encontró también una correlación significativa entre el aumento del GCS y el mantenimiento de la FE en pacientes con MCH¹⁹².

De acuerdo a lo publicado en la literatura^{144, 146, 147, 193, 194}, los enfermos de nuestra serie mostraron reducción del *strain* longitudinal respecto a controles, que fue significativa a nivel global y por segmentos, excepto por una tendencia a nivel septoapical y láterobasal. En lo referente al *strain* circunferencial, en general, los enfermos tuvieron valores globales y por segmentos inferiores a los controles (significativamente a nivel mitral anteroseptal, apical global, apical anteroseptal, apical anterior, apical inferior y apical tabique, con tendencia apical lateral y apical posterior). Sin embargo, a nivel mitral posterior y mitral inferior, en los enfermos se objetivó un aumento no significativo. Las cifras del *strain* radial fueron siempre inferiores en los enfermos, en general de forma significativa, excepto por una tendencia a nivel mitral anterior y mitral inferior y sin valor estadístico en los segmentos mitral lateral y mitral posterior.

Antes de analizar con mayor profundidad nuestros resultados, debemos esclarecer varios puntos. Como ya dijimos en la introducción, existen meta-análisis dirigidos a establecer valores de normalidad para adultos y niños que no hallaron diferencias atribuibles a edad, sexo o equipo utilizado^{91,92,93} en la valoración del *strain*. Sin embargo una reciente revisión sobre el *strain* miocárdico medido por ecografía de *speckle tracking* realiza una serie de puntualizaciones¹⁹⁵:

1. Respecto a la casa comercial, recomienda que en el seguimiento de un paciente se utilice siempre el mismo equipo y el mismo software. Remarcaremos que todos nuestros estudios se realizaron con 2 equipos de General Electric y analizados en una misma estación de trabajo ECHOPAC versión 110.1.2., por una única investigadora.

2. Algún estudio ha mostrado una reducción significativa del *strain* longitudinal en individuos a priori sanos relación a la edad: $-20.9 \pm 1.9\%$ (83.4 ± 5.0 años) vs $-22.2 \pm 2.2\%$ (33.6 ± 7.5 años), $P < 0.01$, sin diferencias valorables en el *strain* circunferencial o el radial¹⁹⁶. En nuestra serie, los MCH eran inevitablemente mayores que los portadores (50.3 ± 13.7 años vs 34.0 ± 2.9 años; $p < 0.0001$), pero con una edad media de los enfermos muy por debajo de los “mayores” y una edad de los portadores muy parecida a los “jóvenes” del estudio mencionado. Otra diferencia es que son individuos no sanos (MCH) o con probabilidad de no serlo (portadores). El *strain* longitudinal global obtenido en nuestros portadores fue de $-20.7 \pm 2.0\%$, más en consonancia con la media del grupo de “mayores” y el de los MCH fue de $-15.2 \pm 3.5\%$, claramente inferior a la afectación supuestamente atribuible a la edad.
3. Se ha descrito alguna diferencia en relación al sexo con valores de deformación menores en los hombres que en las mujeres. En concreto, la revisión hace referencia a un único estudio realizado en población japonesa¹⁹⁷ cuyo principal objetivo es comparar la variabilidad de los valores de deformación en función de la casa comercial, comparando 3 equipos que se mantienen anónimos. Para uno de ellos, los valores en hombres y mujeres no presentaban diferencias en ningún grupo de edad. Para los otros 2, los valores en hombres tendían a ser inferiores a los de las mujeres, aunque las diferencias eran significativas solo en algún grupo de edad. Nuestros MCH tenían una composición mayoritariamente de varones, con un 72.2%, frente a solo un 40.7% en portadores. Si nos centramos en el grupo de edad de 50-59 años (el más acorde a nuestro grupo de enfermos), para una de las casas comerciales los valores por sexo fueron de $-21.0 \pm 1.9\%$ (hombre) vs $-23.3 \pm 1.9\%$ (mujer) y para la otra de $-16.9 \pm 2.3\%$ (hombre) vs -

20.4±1.5% (mujer). Desconocemos si nuestro equipo se corresponde con alguno de estos, pero los valores que obtuvimos se sitúan por debajo de los valores para hombres descritos (-15.2±3.5%), incluso sin despreciar la contribución teóricamente “sumatoria” de las mujeres con MCH.

En base a estas puntualizaciones, consideramos que los resultados que iremos analizando a continuación no son atribuibles a los posibles efectos dependientes de la casa comercial, la edad ni el sexo, dadas las dudas que pudieran existir, pese a los metanálisis publicados. En cualquier caso, insistimos, todos nuestros estudios se realizaron con equipos de una misma casa comercial y se analizaron con la misma estación de trabajo por una misma investigadora.

Respecto a la concordancia de nuestros valores de *strain* en el grupo control respecto a la “normalidad” destacaremos en primer lugar que no existe una total congruencia entre las cifras de referencia publicadas⁹¹⁻⁹³, anotando los propios autores de los metanálisis, la heterogeneidad de los datos. Excepto para el *strain* longitudinal, donde se dan valores por segmentos, el resto corresponde a valores de *strain* global. Podemos decir que nuestros valores de *strain* longitudinal y radial en el grupo control son similares. No obstante las cifras de *strain* circunferencial a nivel mitral son algo menores (-14.3±3.5% vs -22.2±3.4%⁹³), con cifras de *strain* circunferencial apical en rango. Resulta curioso que, para los 3 grupos (enfermos, portadores y controles), los valores más bajos de *strain* circunferencial se obtuvieron a nivel de los segmentos mitral lateral y mitral posterior.

En nuestro estudio, todas las valoraciones del *strain* longitudinal tanto global como por segmentos fueron significativamente inferiores en el grupo de enfermos respecto a los portadores. Coincidimos pues con Carolyn Ho¹⁴⁵ quien, en un grupo de individuos

afectos de MCH con mutaciones correspondientes a 5 genes sarcoméricos, objetivó que, aquellos que habían desarrollado MCH, mostraron una reducción significativa del *strain* longitudinal global respecto a los portadores.

Pero, además, el grupo con MCH mostró una reducción significativa del *strain* circunferencial mitral global y mitral anteroseptal, con una tendencia a nivel mitral anterior y apical global, respecto a los portadores. En el resto de segmentos, aunque los valores eran menores (excepto a nivel mitral posterior y mitral inferior), la diferencia no presentaba relevancia estadística. También el *strain* radial de los enfermos con MCH fue menor que el de los portadores en todos los segmentos analizados, con significación estadística en todos los segmentos del eje corto a nivel de músculos papilares (excepto el inferior) y en los correspondientes a tabique, anteroseptal y anterior del eje corto a nivel mitral. No hemos encontrado en la literatura estudios que comparen el *strain* circunferencial ni radial de enfermos y portadores.

Considerando la MCH como una entidad nosológica en evolución a partir de la mutación genética, resulta intuitivo pensar que el grado de afectación de la función sistólica es mayor en los enfermos que en los portadores, de ahí las diferencias observadas. El hecho de que encontremos un menor número de segmentos con afectación significativa del *strain* circunferencial, que longitudinal y radial, sería congruente con los estudios previamente mencionados, que proporcionan al *strain* circunferencial un mayor protagonismo en la conservación de la fracción de eyección^{185,191,192}.

En la actualidad, resulta indiscutible la disfunción sistólica intrínseca de estos miocitos afectos por la mutación^{32,33,111,112,113} y ya hemos visto previamente la importante aportación de las técnicas de imagen para ponerla de manifiesto^{113-117, 119-121,144,146,147,}

^{193,194}. En concreto, el *strain* miocárdico obtenido con ecocardiografía *speckle tracking*, ha demostrado una mayor utilidad que la FE convencional, para la valoración de la función sistólica global y regional, probablemente porque incorpora aspectos que tienen en cuenta la complejidad real de la contracción miocárdica^{186,195}. Existe en este momento argumentación de peso para considerar el *strain* miocárdico no sólo como un marcador más sensible y precoz de disfunción contráctil en diferentes miocardiopatías y en concreto la MCH¹⁹⁸, sino también un predictor independiente de eventos cardiovasculares¹⁹⁹.

Recordemos que tanto enfermos como portadores tenían FE conservada (66.0 ± 8.1 vs 67.4 ± 7.2 $p=0.453$). A pesar de ello, nuestros enfermos tenían una reducción generalizada del *strain* longitudinal y una afectación extensa del *strain* circunferencial y radial, por lo que podemos afirmar, basándonos en la evidencia reportada, que presentaban disfunción sistólica clara. El modelo de Stokke¹⁸⁴ (discutible, por supuesto) resulta de gran utilidad para entender cómo estos ventrículos, que tienen una afectación importante de la deformación, mantienen la FE (que no la función sistólica) a expensas del incremento del espesor parietal y de la reducción del volumen diastólico.

En la comparación del *strain* de los portadores frente a los controles vimos que:

- *Strain* longitudinal. En los portadores hubo un aumento significativo del *strain* longitudinal global 4C ($-21.0 \pm 2.8\%$ vs $-19.3 \pm 1.7\%$; $p < 0.046$) y del septoapical ($-25.1 \pm 25.3\%$ vs $-22.3 \pm 2.9\%$; $p < 0.039$) con una tendencia en el láteroapical ($-21.6 \pm 5.2\%$ vs $-18.6 \pm 3.9\%$; $p = 0.06$) y un aumento no significativo en el resto de segmentos, excepto el inferomedial que fue significativamente inferior ($-18.7 \pm 3.1\%$ vs $-21.8 \pm 3.4\%$; $p < 0.018$).

- *Strain* circunferencial. Los portadores presentaron un aumento significativo del *strain* circunferencial mitral global ($-17.9 \pm 4.6\%$ vs $-16.2 \pm 2.3\%$; $p < 0.018$), con aumento no significativo de la mayoría de los segmentos mitrales. A nivel apical se encontró una reducción no significativa del *strain* circunferencial global y por segmentos
- *Strain* radial. No se hallaron diferencias significativas, ni tampoco una tendencia estable en la comparación.

Como vemos, la tendencia general es el aumento o la preservación del *strain* longitudinal, circunferencial y radial. Desde la perspectiva de Stokke, ello contribuiría al mantenimiento de la fracción de eyección en ventrículos ya pequeños, aunque con espesor parietal aun no significativamente aumentado.

Existen pocos estudios que comparen portadores y controles con *strain* obtenido mediante *speckle tracking*. En un trabajo que comparaba portadores de una mutación de MYBPC3 frente a controles²⁰⁰ no hallaron diferencias en el *strain* longitudinal global, pero si una reducción del *strain* longitudinal del segmento basal septal. Nosotros encontramos solo una reducción del *strain* longitudinal del segmento inferomedial, lo que consideramos carece de potencia para establecer conclusión alguna. No obstante, sabemos que los enfermos presentan deterioro significativo global y segmentario del *strain* longitudinal, por lo que parece lógico deducir que la afectación tenga un curso progresivo iniciándose en algún segmento.

Si para valorar el *strain* utilizamos la resonancia magnética cardíaca, el número de publicaciones que compara portadores con controles aumenta. Germans¹⁵¹ encontró una reducción del pico del *strain* circunferencial sistólico en un grupo de portadores de MYBPC3 y TPM1, en el que también halló realce tardío de gadolinio. Probablemente,

la fibrosis que indica la presencia de este segundo hallazgo sea la responsable del deterioro de la deformación.

Inicialmente, la valoración de la deformación miocárdica por resonancia se realizó con técnicas de *tagging*, pero en la actualidad se realiza con *feature tracking*. A partir de imágenes convencionales de SSFP (*steady state free precession*), mediante un proceso análogo al *speckle tracking*, obtenemos parámetros de deformación similares, con la ventaja de que las imágenes de resonancia tiene mejor calidad (aunque se reduce la resolución temporal)^{198,201,202}. Al igual que seguimos el rastro de los *speckles* en las imágenes de ecocardiografía, hacemos lo propio con los *features* de las imágenes de cardiorresonancia (SSFP). Además, este software es aplicable a las imágenes de ecocardiografía bidimensional (*feature tracking echocardiography*). Un estudio de la Universidad de Heidelberg encontró valores comparables en la deformación obtenida por los 3 métodos²⁰².

Como hemos expuesto previamente en el capítulo de metodología, cuantificamos la existencia de *strain* postsistólico. En la literatura existe evidencia de un aumento del *strain* longitudinal postsistólico en sujetos con MCH²⁰³, relacionando este hecho con la disfunción diastólica presente en estos enfermos. En nuestro grupo de MCH observamos un aumento significativo del *strain* postsistólico longitudinal global respecto a los portadores (6.5 ± 3.4 vs 4.6 ± 3.0 ; $p < 0.020$). En los portadores hallamos también un incremento significativo del *strain* postsistólico longitudinal respecto a los controles (4.6 ± 3.0 vs 2.8 ± 2.2 $p < 0.018$). Hubo también un aumento con tendencia significativa del *strain* postsistólico global, considerando la suma del longitudinal, circunferencial y radial (17.3 ± 8.2 vs 13.5 ± 7.8 ; $p = 0.076$). El análisis de regresión logística binaria identificó el aumento del *strain* postsistólico longitudinal como factor

predicador de ser portador de una mutación para MCH (*Crude OR*: 1.329; 95% CI: 1.028-1.718; $p=0.030$), incluso tras ajustar por sexo y edad (*Adjusted OR*: 1.229; 95% CI: 0.998-1.690; $p=0.052$).

La existencia de acortamiento miocárdico más allá del cierre valvular aórtico supone sin lugar a dudas un impedimento para la correcta dinámica diastólica, superpuesto a la idiosincrasia ya comentada. De acuerdo a lo previamente publicado al respecto, interpretamos este hallazgo como un elemento añadido a la disfunción diastólica que presentan estos sujetos desde fases previas a la aparición de la hipertrofia. La existencia de un *strain* postsistólico longitudinal aumentado en un sujeto, deberá ser tenido en cuenta para apoyar la condición de portador en un estudio familiar, aun cuando no hallamos podido identificar la mutación.

Como ya avanzamos en el capítulo de metodología, no hemos incluido en nuestro análisis el *strain rate* por un doble motivo. Por una parte, una limitación asociada a un mayor ruido de la señal, con peor calidad de los registros respecto al *strain* a igualdad de condiciones técnicas²⁰⁴. Por otra, la evidencia de que el *strain* ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad que el SR en la valoración de patologías importantes²⁰⁵.

5.5-Torsión ventricular

En la literatura encontramos que los pacientes con MCH presentaban valores de torsión similares a los sujetos normales¹⁵⁴ o incluso aumentados^{96,152}. Respecto al *untwisting* algunos autores detectaban una reducción^{96,155}, mientras que otros referían valores similares a la población normal¹⁵⁴. Varios estudios coinciden en un retraso al pico del

untwisting^{96,152,154}, relacionándolo con un deterioro en la generación de gradientes intracavitarios.

Como ya hemos mencionado, no hemos incluido las diferencias entre enfermos y controles en el capítulo de resultados, con la intención de no prolongarlo en exceso, al no ser una comparación objeto del estudio. Sin embargo, mencionaremos algunos de los resultados obtenidos por discrepancias con la literatura. A diferencia de lo previamente publicado, nuestros enfermos mostraron una reducción de la torsión con tendencia significativa y una reducción significativa en la diferencia de rotación. Aunque no hubo diferencias en la rotación basal, la rotación apical estuvo significativamente reducida. Encontramos también un tiempo al pico de torsión, significativamente más corto.

Antes de continuar, queremos resaltar que no debemos extrañarnos por las ligeras discrepancias observadas entre las cifras de torsión y las de diferencia de rotación. Los valores distintos obedecen, fundamentalmente, a disincronías en el tiempo al pico de rotación. El valor de torsión proporcionado automáticamente por Echopac, corresponde a un mismo momento para ambas rotaciones, mientras que la diferencia de rotación nos da la resta entre la máxima rotación apical y la máxima rotación basal. Por un motivo similar, realizando una analogía conceptual con la estenosis aórtica, no coincide el valor del gradiente máximo instantáneo medido por ecocardiografía con el del gradiente pico-pico obtenido en el cateterismo cardíaco.

Respecto al *untwisting*, los resultados fueron similares, aunque con una reducción de tendencia estadística en el *untwisting* apical. No se encontraron diferencias en los tiempos.

En un intento de analizar estas discrepancias, revisamos cómo eran los pacientes con miocardiopatía hipertrófica en esos grupos. En la mayoría de los trabajos revisados, los

enfermos fueron seleccionados en base a criterios puramente ecocardiográficos. Llama la atención que uno de ellos refiera espesores medios de 14 ± 2 mm¹⁵², lo que implica dudas respecto al diagnóstico. En otro no consta esta información⁹⁶. El resto presenta espesores máximos similares al nuestro (20.1 ± 5.0 mm)^{154,155}, pero basados solo en la imagen. Pensamos que, el hecho de que en todos nuestros pacientes se halla identificado una mutación causal para miocardiopatía hipertrófica puede ser clave, ya que, la disfunción intrínseca de estos miocitos podría condicionar una dinámica anómala, a pesar de la similitud en las dimensiones. No obstante, como ya se ha señalado, la gran mayoría de estudios previos que analizan mediante ecocardiografía *speckle tracking* el perfil torsional de enfermos con miocardiopatía hipertrófica, están basados en criterios ecocardiográficos. En algunos casos incluyen de forma simultánea tanto pacientes genéticamente identificados, como otros que cumplen solo criterios de imagen¹⁷⁸, con lo que resulta difícil encontrar una muestra realmente comparable con la que poder confrontar nuestras apreciaciones.

No obstante, sí que hallamos un estudio holandés que comparó portadores (en su inmensa mayoría de MYBPC3) con controles. Los autores no hallaron diferencias respecto al pico de torsión, pero sí un retraso en el *untwisting* que afectaba fundamentalmente a la diástole más precoz (20% inicial)¹⁵⁶. Otro estudio, también holandés, pero realizado con resonancia, halló por el contrario un aumento de la torsión VI en portadores¹⁵⁷ (también en su mayoría de MYBPC3).

Así pues, tras revisar la literatura vimos que, en cuanto a la valoración de los enfermos, no encontramos la referencia que queríamos. En lo concerniente a los portadores, las evidencias son escasas y aun así contradictorias, por lo que resulta difícil establecer unas bases adecuadas para la comparación. No hemos encontrado, tampoco, estudios que comparen el perfil torsional de enfermos y portadores de MCH.

Antes de pasar a analizar los resultados obtenidos en este apartado recordaremos unos aspectos preliminares:

- La orientación de las fibras miocárdicas cambia desde una hélice orientada a la derecha en el subendocardio, a una hélice orientada a la izquierda en el subepicardio^{94,70}. La contracción de las fibras subepicárdicas hace que el ápex rote en sentido contrario a las agujas del reloj y que la base rote en el sentido de éstas. El mayor radio de las capas externas, concede a las fibras subepicárdicas una ventaja mecánica sobre las subendocárdicas. Por ello la dirección global depende de la acción predominante de las fibras subepicárdicas, es decir, rotación en sentido contrario a las agujas del reloj en el ápex y en el sentido de las agujas del reloj en la base⁹⁵.
- La rotación apical suele ser superior a la basal y correlaciona mejor con la función general del VI¹⁰¹. Varios estudios dirigidos a establecer valores de normalidad en adultos sanos muestran un aumento del giro del VI con la edad, debido principalmente a un aumento de la rotación a nivel del ápex, muy probablemente en relación a un desequilibrio entre las capas subendocárdica y subepicárdica, con un mayor predominio de las fibras epicárdicas con la edad avanzada^{93, 102, 103}.
- Ya en los primeros meses de vida se aprecia de manera constante la existencia de una rotación apical en sentido contrario a las agujas del reloj. Sin embargo, existen cambios importantes en la rotación basal, con sentido contrario a las agujas del reloj en la primera infancia (< 3 años), posteriormente neutra y luego horaria al acercarse la adolescencia (en torno a los 10 años), todo ello atribuido a cambios en la mioarquitectura. Estas modificaciones justificarían el aumento de la torsión del VI que tiene lugar ya durante los primeros años de vida. Más allá

de la adolescencia, la rotación basal se mantendría constante, mientras que la apical seguiría aumentando, por lo que persistiría el aumento de la torsión¹⁰².

Para facilitar el análisis de nuestros datos, resumiremos en una tabla los resultados que obtuvimos para el perfil torsional en los diferentes grupos: tabla XXVIII

# sig MCH vs MCHP	MCH	MCH-P	CONTROL
* sig MCHP vs C			
Edad (años)	50.3±13.7#	34.0±12.9	37.7±10.2
Rotación basal (°)	-6.6 ± 3.7#	-3.9 ± 2.5*	-6.2 ± 3.4
Rotación apical (°)	8.8 ± 8.0#	13.7 ± 13.5	13.2 ± 6.1
Diferencia rotación (°)	15.4 ± 8.3	17.6 ± 13.9*	19.4 ± 6.8
Torsión (°)	14.1 ± 8.7	14.5 ± 5.8	17.9 ± 7.0
Tiempo pico torsión (%)	89.0 ± 22.8	97.8 ± 9.4	101.9 ± 10.8
<i>Untwisting</i> basal (°/s)	46.6 ± 22.9	51.2 ± 18.5	54.2 ± 23.8
<i>Untwisting</i> apical (°/s)	-67.8 ± 42.5#	-84.5 ± 28.0	-88.4 ± 44.6
<i>Untwisting</i> global (°/s)	-87.5 ± 38.8#	-109.6 ± 33.2	-105.6 ± 50.8
Tiempo pico <i>untwisting</i> basal (%)	117.7 ± 16.6	117.2 ± 12.5	121.0 ± 8.9
Tiempo pico <i>untwisting</i> apical (%)	138.0 ± 25.6	133.8 ± 19.7	134.3 ± 18.2
Tiempo pico <i>untwisting</i> global (%)	131.1 ± 20.1	128.3 ± 18.1	129.4 ± 17.9
<i>Untwisting</i> /diferencia rotación	-6.6 ± 4.2#	-7.7 ± 3.7*	-5.6 ± 2.4
<i>Untwisting</i> /torsión	-7.9 ± 5.3	-11.5 ± 19.7*	-5.9 ± 1.8

Tabla XXVIII: Resumen torsión-*untwisting* MCH, portadores y controles

De entrada llama la atención que no hubo diferencias significativas ni en la torsión ni en la diferencia de rotación entre enfermos y portadores. No obstante, aunque el giro neto fuera similar, el mecanismo era diametralmente opuesto. Los portadores presentaban una reducción en la rotación basal y la torsión se mantenía por una rotación apical conservada, mientras que en los enfermos existía un aumento de la rotación basal (o más bien, no había una reducción) y un deterioro de la rotación apical. Esta rotación basal reducida en portadores se mostró como un factor predictor en el análisis de regresión binaria logística (*Crude OR*: 1.343; 95% CI: 1.062-1.698; $p=0.014$) que se mantuvo tras ajustar por sexo y edad (*Adjusted OR*: 1.433; 95% CI: 1.088-1.888; $p=0.010$).

Recordemos que los portadores eran más jóvenes que los enfermos debido a características intrínsecas de esta entidad. Un interesantísimo estudio de Notomi¹⁰² mostró que la rotación basal presenta cambios fisiológicos de sentido en los primeros años de la vida y el autor atribuye éstos a cambios en la mioarquitectura. En un miocardio normal, estos tienden a estabilizarse en la adolescencia. Si existe un rasgo histológico característico de la miocardiopatía hipertrófica, este es el *disarray*, con lo que la mioarquitectura se encuentra primariamente alterada. No tenemos en este momento evidencia suficiente para demostrarlo, pero no puede descartarse, que el miocardio alterado de los sujetos portadores de una mutación, presentara un retraso en el fisiológico cambio de sentido de la rotación basal, presentando valores horarios pero de magnitud inferior a controles de su misma edad.

Trabajos previos han establecido que la rotación apical es antihoraria desde el inicio del desarrollo, que es siempre mayor que la rotación basal y que tiende a aumentar a lo largo de la vida. Sin embargo, nuestros enfermos mostraron una reducción de la misma. Sabemos que la rotación apical antihoraria, se debe fundamentalmente a que las fibras subepicárdicas están orientadas a la izquierda. Aunque, como es lógico, no disponemos de muestras histológicas de nuestros enfermos, es altamente probable que estos corazones ya con hipertrofia avanzada presenten marcado *disarray*, con el consiguiente deterioro en la correcta estructura miofibrilar. Ello podría llevar a una menor sinergia de estas fibras, lo que conduciría a un deterioro en la magnitud de la rotación apical resultante.

Al comparar los portadores con los controles encontramos una reducción significativa de la rotación basal, sin diferencias en la rotación apical, por lo que la torsión es menor (significativamente cuando valoramos la diferencia de rotación, pero no la torsión calculada por la máquina). Por lo tanto, tanto nuestros enfermos como nuestros

portadores, presentan una reducción de la torsión, por diferente mecanismo, pero sin diferencias entre ellos (MCH vs portadores).

Con las limitaciones inherentes a la condición de cardióloga, intentaremos entender qué podría ocurrir. Desde la perspectiva de la física de materiales es bien conocido que una barra hueca resiste con mayor eficacia los esfuerzos de torsión que una barra maciza. La ingeniería industrial utiliza tubos de pared delgada para resistir torsiones importantes al diseñar sus estructuras. Una ley básica establece que el flujo cortante, que corresponde al producto del esfuerzo cortante (o fuerza que produciría la torsión) por el diámetro del tubo, debe ser constante. De ello se deduce que el máximo esfuerzo cortante se presenta cuando el diámetro del tubo es mínimo y viceversa²⁰⁶. Una diferencia básica con la situación que nos ocupa, es que la torsión ventricular no es secundaria a la aplicación de unas fuerzas externas, como en las situaciones a las que debe enfrentarse la ingeniería industrial, sino que las rotaciones opuestas son generadas intrínsecamente por el miocardio. No obstante, pensamos que los condicionantes estructurales referidos sí que pueden afectar a la magnitud del movimiento final. Así pues, los ventrículos hipertrófico serían “tubos” de menor radio (cavidad) y mayor diámetro (espesor), que los ventrículos normales, lo que reduciría su resistencia a las fuerzas tensionales, permitiendo un mayor giro, lo que sería concordante con el aumento de torsión apreciado en algunos trabajos previos con ventrículos hipertróficos.

Sin embargo la geometría no lo explica todo. El ángulo de torsión es directamente proporcional a las fuerzas aplicadas, pero inversamente proporcional a la “rigidez de la torsión“, que mide la resistencia a dejarse retorcer y que dependería de las características del material²⁰⁷. Todo cuerpo se deforma bajo la acción de unas fuerzas aplicadas y tiende a recuperar su forma primitiva cuando estas cesan. Esta tendencia, que en mayor o menor grado tienen todos los cuerpos es lo que denominamos

elasticidad²⁰⁸. Por tanto, no sólo importa qué fuerza se aplica y cómo se aplica, sino también cómo es el material utilizado, en nuestro caso, el miocardio ventricular.

Las principales características que acompañan a la hipertrofia en esta entidad son el *disarray* y la fibrosis intersticial. El marcador por excelencia de la fibrosis es la detección de realce tardío de gadolinio, que ha demostrado no solo su relación con alteraciones en la correcta dinámica ventricular^{35, 36, 146, 147, 151, 157}, sino también con el pronóstico de los enfermos^{30, 148, 149, 198}. El grado de fibrosis estimado por RTG se ha asociado a la extensión de la hipertrofia¹⁴⁷ y al máximo espesor parietal¹⁴⁹, aunque es también posible encontrarlo en portadores¹⁵¹.

En los últimos años, las nuevas técnicas de resonancia magnética como el T1 *mapping*³⁴, han conseguido detectar fibrosis intersticial antes de la aparición de RTG. De forma más específica, el cálculo del volumen extracelular se ha mostrado como un sustituto de esta fibrosis incipiente³⁴. Un interesante estudio llevado a cabo por Rocío Hinojar comparó pacientes con MCH, pacientes con HTA y portadores de MCH. El T1 y VEC fueron significativamente mayores en los pacientes con MCH al compararlos con los HTA, incluso en ausencia de RTG o cuando los hipertensos tenían espesores superiores a 15mm. El T1 estuvo también aumentado en portadores al compararlos con los controles²⁰⁹. Podemos decir, con argumentada evidencia, que existe un incremento probado de la fibrosis miocárdica, tanto en enfermos como en portadores. Esta fibrosis, sería la causa del aumento de la rigidez del miocardio (por lo tanto con reducción de la elasticidad) en esta entidad, lo que nos ayudaría a entender el deterioro de la torsión observado en los enfermos y portadores de nuestra serie.

Recordemos que el origen de la fibrosis en la MCH es doble. Por una parte es un fenómeno fundamental, previo a la aparición de hipertrofia (estudios con ratones que

presentan activada la formación de matriz extracelular³¹ o estudios con humanos que muestran niveles séricos elevados de biomarcadores de precursores colágenos como el PIPC³²). Por otra, hay una fibrosis secundaria, ya que la anomalía en el flujo miocárdico causada por la disfunción microvascular, se relaciona con la muerte de miocitos secundaria a la isquemia y con la reparación en forma de fibrosis³⁸. Con ello, resulta razonable deducir que los enfermos, respecto a los portadores, presentan un grado más avanzado de fibrosis y por tanto una mayor rigidez.

En cuanto al *untwisting*, nuestros enfermos mostraron una reducción significativa del global (-87.5 ± 38.8 vs $-109.6 \pm 33.2^\circ/\text{s}$; $p < 0.037$) respecto a los portadores, a expensas de un marcado descenso en el apical (-67.8 ± 42.5 vs $-84.5 \pm 28.0^\circ/\text{s}$; $p < 0.017$). Según la teoría de la elasticidad, cuando cesan las fuerzas que producen la deformación, el objeto debe recuperar su forma primitiva. Este proceso se lleva a cabo de forma diferente según sean las condiciones geométricas y también las propiedades mecánicas del objeto. La rigidez asociada al miocardio de los MCH es una causa clara para este deterioro en la recuperación de la conformación inicial. Recordemos que el *untwisting* es en realidad un velocidad de destorsión, así que lo que realmente ocurre, es que el proceso ocurre más lentamente que en corazones normales. Los portadores no mostraron diferencias respecto a los controles, pero como ya hemos explicado, asumimos en ellos un menor grado de fibrosis y rigidez, con lo que el mecanismo estaría más conservado.

No encontramos diferencias en cuanto a los tiempos a la torsión o el *untwisting* máximo (ni MCH vs portadores, ni portadores vs controles). Entenderíamos el retraso al *untwisting* previamente reportado en la literatura, como una amortiguación en la aceleración inicial de la destorsión, aunque la velocidad final del proceso sea correcta. En nuestros enfermos, el proceso es más lento, pero sin retrasos valorables al máximo *untwisting*.

Por último, la corrección propuesta por Saito (*untwisting*/torsión), pensada para descartar la influencia de un aumento de la torsión en la magnitud del *untwisting*, en nuestra serie tiene un valor opuesto al previamente comunicado. En el trabajo de Saito dicha ratio estaba significativamente reducida en los individuos con MCH respecto a los hipertensos y a los normales. Los autores proponían que, aunque un aumento en el pico de torsión podía potenciar el *untwisting*, en pacientes con MCH, este mecanismo compensatorio fallaba por deterioro intrínseco del mismo¹⁵². Podría ser que con este “deterioro intrínseco” se refirieran a la rigidez que hemos mencionado. En su estudio la torsión estaba aumentada y el *untwisting* estaba conservado, en el grupo de MCH al compararlo con los normales. Recordemos que en este trabajo el espesor medio en el grupo de enfermos fue de 14 ± 2 mm, con todas las consideraciones que pudieran hacerse al respecto. En nuestra serie, los pacientes con MCH presentaban un deterioro tanto de la torsión como del *untwisting*, con una ratio *untwisting*/torsión significativamente aumentada respecto a los controles (-7.9 ± 5.3 vs -5.9 ± 1.8 ; $p<0.047$).

Los portadores presentaban una torsión alterada, pero, a diferencia de los MCH, un *untwisting* conservado, con lo que los enfermos tuvieron un cociente significativamente menor en valor absoluto (*untwisting*/diferencia de rotación: -6.6 ± 4.2 vs -7.7 ± 3.7 , MCH vs portadores; $p<0.048$). Respecto a los controles, dado que los portadores tenían torsión menor, pero con *untwisting* similar, el cociente estaba significativamente aumentado en valor absoluto (*untwisting*/diferencia de rotación: -7.7 ± 3.7 vs -5.6 ± 2.4 ; $p<0.018$. *Untwisting*/torsión: -11.5 ± 19.7 vs -5.9 ± 1.8 ; $p<0.004$). En el análisis de regresión binaria logística, un cociente *untwisting*/torsión aumentado en valor absoluto, se mostró como factor predictor del status de portador (*Crude OR*: 0.667; 95% CI: 0.489-0.909; $p=0.010$) y se mantuvo tras ajustar el análisis por sexo y edad (*Adjusted OR*: 0.698; 95% CI: 0.506-0.964; $p=0.029$).

En resumen diríamos que tanto los enfermos como los portadores presentan un deterioro en la torsión, aunque por diferente mecanismo. Mientras que los portadores presentarían un retraso en el fisiológico cambio de sentido de la rotación basal, los enfermos tendrían una reducción de la rotación apical secundario al *disarray* y la rigidez-fibrosis miocárdica. Por esta misma causa, en los enfermos se produciría una reducción del *untwisting* global (fundamentalmente a expensas del apical) que no aparecería aun en portadores debido a una menor afectación.

6-Conclusiones

El presente estudio reivindica el papel de la ecocardiografía como técnica de imagen en su globalidad, para la valoración de enfermos con miocardiopatía hipertrófica y portadores de una mutación causal. Tras una evaluación completa, incluyendo Doppler Tisular y *speckle Tracking*, para el abordaje de la deformación miocárdica y la torsión ventricular, consideramos que, las principales aportaciones de nuestra investigación son:

- Los sujetos con MCH (tanto enfermos, como portadores) presentan volúmenes ventriculares izquierdos reducidos. Esta característica no es una consecuencia del incremento del espesor parietal, sino que constituye un elemento de afectación primario y precoz.
- Los sujetos con MCH (enfermos y portadores) poseen volúmenes aumentados de aurícula izquierda como rasgo fenotípico temprano. En portadores, este crecimiento está vinculado a una adaptación mediada por una Ley de Frank-Starling auricular. En los enfermos, el fracaso de dicho mecanismo potencia la dilatación auricular.
- Los pacientes con MCH muestran un claro deterioro de las velocidades TDI del anillo y de los índices que de ellas se derivan, como consecuencia de una disfunción diastólica relevante.
- El incremento (respecto a nuestra anterior referencia) de los valores del IFG en los enfermos genotipados, refuerza la hipótesis previa de una disfunción primaria del miocito, con disfunción sistólica precoz, en la MCH.
- Los enfermos con MCH tienen una extensa afectación del *strain* longitudinal y radial como marcador de disfunción sistólica significativa. La mayor

conservación del *strain* circunferencial permite el mantenimiento de la fracción de eyección en esta entidad.

- Los portadores, aunque de forma menos generalizada, presentan también deterioro segmentario del *strain* como marcador precoz de disfunción sistólica. El incremento del *strain* longitudinal y circunferencial de otros segmentos contribuye a preservar la fracción de eyección en estos ventrículos pequeños con espesor parietal normal.
- El aumento del *strain* postsistólico es un marcador de disfunción diastólica en enfermos, pero también en portadores, en concreto el aumento precoz del *strain* longitudinal postsistólico.
- Los pacientes con MCH presentan una reducción de la torsión ventricular a expensas de deterioro de la rotación apical, secundaria a la fibrosis miocárdica y al *disarray* de las fibras, con rotación basal conservada.
- Los enfermos con MCH muestran un menor *untwisting* apical, con reducción del *untwisting* global, debido a la pérdida de elasticidad miocárdica que produce la fibrosis y el *disarray*.
- Los portadores, probablemente, experimentan un retraso en el fisiológico cambio de sentido de la rotación basal, debido a la pronta distorsión de la mioarquitectura. Como consecuencia se produce un déficit en la torsión ventricular a expensas de una menor rotación basal con rotación apical conservada.

7-Bibliografía

1. Perry M. Elliot 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.* Eur Heart J 2014; 35: 2733-2779.
2. Barry J. Maron. *Hypertrophic Cardiomyopathy. A Systematic Review.* JAMA 2003; 287:1308-1320.
3. AJ Marian. *Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy.* The Lancet 2000; 355; 58-60.
4. Noureldin et al. *The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2012; 14:17.
5. Barry J. Maron et al. *Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* N Engl J Med 2000; 342:365-73.
6. Barry J Maron, Martin S Maron. *A discussion of Contemporary Nomenclature, Diagnosis, Imaging, and Management of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2016; 118: 1897-1907.
7. Barry J Maron et al. *Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults.* Circulation 1995; 92: 785-789.
8. Semsarian et al. *New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1249-54.
9. Barry J. Maron et al. *Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy. After 20 years.* J Am Coll Cardiol 2012; 60: 705-15.

10. Alexander G. Bick et al. *Burden of Rare Sarcomere Gene Variants in the Framingham and Jackson Heart Study Cohorts*. The American Journal of Human Genetics 2012; 91: 513-519.
11. Christopher J. McLeod et al. *Outcome of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 229-33.
12. Barry J. Maron. *The Electrocardiogram as a Diagnostic Tool for Hypertrophic Cardiomyopathy: Revisited*. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 4: 277-9.
13. Charron P. et al. *Accuracy of European diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population*. Int J Cardiol 2003; 90: 33-8.
14. Maria Angela Losi et al. *Echocardiography in patients with Hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment*. Cardiovascular Ultrasound 2010; 8: 7.
15. Barry J. Maron et al. *Development of Left Ventricular Hypertrophy in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by Cardiac Myosin-Binding Protein C Gene Mutations*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 315-21.
16. Sherif F Nagueh, John J Mahmarian. *Noninvasive Cardiac Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2410-22.
17. Barry J Maron et al. *Pitfalls in clinical recognition and novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle*. Circulation 1998; 23: 2505-8.
18. H G Klues et al. *Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction*. Circulation 1991; 84: 1188-97.

19. H G Klues et al. *Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen.* Circulation 1993; 2: 548-55.
20. H G Klues et al. *Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy.* Circulation 1992; 85: 1651-60.
21. Jérôme Peyrou et al. *Morfological and functional abnormalities pattern in hypertrophy-free HCM mutation carriers detected with echocardiography.* Int J Cardiovasc Imaging 2016; 60: 1379-89.
22. Martin S Maron et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction.* Circulation 2006; 114: 2232-39.
23. Sherif F Nagueh et al. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiograph 2016; 29: 277-314.
24. Carsten Rickers et al. *Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy.* Circulation 2005; 112: 855-861.
25. Iacopo Olivetto et al. *Assessment and Significance of Left Ventricular Mass by Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2008; 52: 559-66.
26. Wessel P Brouwer et al. *Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers.* European Heart Journal 2012; 13: 292-297.

27. Raymond J Kim et al. *Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age and Contractile Function*. Circulation 1999; 100: 1992-2002.
28. Andre Rudolph et al. *Noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy*. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 284-91.
29. Giancarlo Todiere et al. *Progression of Myocardial Fibrosis Assessed With Cardiac Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 922-9.
30. Green JJ et al. *Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy*. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 4: 370-7.
31. Kim JB et al. *Polony multiplex analysis of gene expression (PMAGE) in mouse hypertrophic cardiomyopathy*. Science 2007; 316: 1481-4.
32. Carolyn Y Ho et al. *Myocardial Fibrosis as an Early Manifestation of Hypertrophic Cardiomyopathy*. N Engl J Med 2010; 363: 552-63.
33. Carolyn T Ho et al. *T1 Measurements Identify Extracellular Volume Expansion in Hypertrophic Cardiomyopathy Sarcomere Mutation Carriers With and Without Left Ventricular Hypertrophy Clinical Perspective*. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 60: 415-422.
34. Sairia Dass et al. *Myocardial Tissue Characterization Using Magnetic Resonance Noncontrast T1 Mapping in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5: 726-33.

35. Boonyasirinant et al. *Aortic Stiffness Is Increased in Hypertrophic Cardiomyopathy With Myocardial Fibrosis. Novel Insights in Vascular Function From Magnetic Resonance Imaging.* J Am Coll Cardiol 2009; 54: 255-62.
36. Harald P Kühl. *Hypertrophic Cardiomyopathy, Fibrosis, and Aortic Stiffness.* J Am Coll Cardiol 2009; 54: 263.
37. Petersen SE et al. *Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging.* Circulation 2007; 118: 2418-25.
38. Martin S Maron et al. *The Case for Myocardial Ischemia in Hypertrophic Cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2009; 54: 866-75.
39. Belinda Gray et al. *Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Int J Cardiol 2011; 132: 258-9.
40. Ferdinando Pasquale et al. *Long-Term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Cardiac Troponin T Gen.* Circ Cardiovasc Genet 2012; 5: 10-7.
41. Johanna C Moolman et al. *Sudden Death due to Troponin T Mutations.* J Am Coll Cardiol 1997; 29: 549-55.
42. Stephen P Page et al. *Cardiac Myosin Binding Protein-C Mutations in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy. Disease Expression in Relation to Age, Gender, and Long Term Outcome.* Circ Cardiovasc Genet 2012; 5: 156-166.
43. Marcel Lechin et al. *Angiotensin-I Converting Enzyme Genotypes and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.* Circulation 1995; 92: 1808-12.

44. Estelle Gandjbakhch et al. *Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging.* European Heart Journal 2010; 31: 1599-1607.
45. Barry J Maron and Christopher Semsarian. *Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy.* European Heart Journal 2010; 31: 1551-1653.
46. Basso C et al. *Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy, lacks systematic association with sudden cardiac death.* European Heart Journal 2009; 13: 1627-34.
47. Rami Paz et al. *The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy.* N Engl J Med 1996; 335: 938-41.
48. Feiner E et al. *Post-Prandia Upright Exercise Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2013; 24: 2487-8.
49. Montalescot G et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2013; 38: 2949-3003.
50. Zipes DP et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.* Europace 2006; 9: 746-837.

51. Paola Melacini et al. *Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J 2010; 31: 2111-23.
52. Roberto Barriales-Villa et al. *Trastornos graves en la conducción cardiaca e implante de marcapasos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica*. Rev Esp Cardiol 2010; 8: 985-8.
53. Prasad K et al. *Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation*. Heart 2008; 10: 1312-7.
54. Eugene Braunwald et al. *Studies on Digitalis. Comparison of the Effects of Ouabain on Left Ventricular Dynamics in Valvular Aortic Stenosis and Hypertrophic Subaortic Stenosis*. Circulation 1962; XXVI: 166.
55. McMurray JJ et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J 2012; 14: 1787-847.
56. Udelson JE et al. *Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation 1989; 5: 1052-60.
57. Stenson RE et al. *Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy*. Am J Cardiol 1973; 6: 763-73.
58. Mark V Sherrid et al. *Multicenter Study of The Efficacy and Safety of Disopyramide in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1251-8.
59. Rosing DR et al. *Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1985; 3: 185B-195B.

60. Toshima H et al. *Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study.* Jpn Heart J 1986; 5: 701-15.
61. Andrew G Morrow et al. *Operative Treatment in Hypertrophic Subaortic Stenosis. Techniques, and the Results of Pre and Postoperative Assessments in 83 Patients.* Circulation 1975; 52: 88.
62. Attilio Iacovoni et al. *A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy.* Eur Heart J 2012; 33: 2080-87.
63. Ryan K Kaple et al. *Mitral Valve Abnormalities in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic Features and Surgical Outcomes.* Ann Thorac Surg 2008; 85: 1527-36.
64. Paul Sorajja et al. *Survival After Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.* Circulation 2012; 126: 2374-80.
65. Guttman OP et al. *Atrial fibrillation and Thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review.* Heart 2014; 6: 465-72.
66. Kirchhof P et al. *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.* Eur Heart J 2016; 38: 2893-2962.
67. P M Elliot et al. *Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Heart 2006; 92: 785-91.
68. Constantinos O'Mahony et al. *A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD).* Eur Heart J 2014; 35: 2010-20.
69. Partho P Sengupta et al. *Left Ventricular Structure and Function. Basic Science for Cardiac Imaging.* J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1988-2001.

70. Mateo Cameli et al. *Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion*. Heart Fail Rev 2016; 21: 77-94.
71. Francisco Torrent-Guasp et al. *Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 389-392.
72. Juan A. Cosín Aguilar et al. *Estudio experimental de la llamada fase de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo*. Rev Esp Cardiol 2009; 62: 392-9.
73. David Sedmera. *Form follows function: development and physiology view on ventricular myocardial architecture*. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 526-28.
74. John C Criscione et al. *The myocardial band: simplicity can be a weakness*. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 363.
75. GR Sutherland et al. *Doppler Myocardial Imaging. A Textbook*
76. Rushmer RF. *Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction*. Am J Physiol 1956; 184: 188-94.
77. Partho P Sengupta et al. *Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers*. Journal of Applied Physiology 2005; 99: 1104-11.
78. D G Gibson et al. *Analysis of left ventricular wall movement during isovolumic relaxation and its relation to coronary artery disease*. BritishHeart Journal 1976; 38: 10108-19.
79. L Hatle and G R Sutherland. *Regional myocardial function- a new approach*. Eur Heart J 2000; 21: 1337-57.
80. Rasmus Mogelvang et al. *Cardiac Dysfunction Assessed by Echocardiographic Tissue Doppler Imaging Is an Independent Predictor of Mortality in the General Population*. Circulation 2009; 119: 2679-85.

81. Arco J Teske et al. *Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking*. Cardiovascular Ultrasound 2007; 5: 27.
82. Gila Perk et al. *Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications*. J Am Soc Echocardiograph 2007; 20: 234-243.
83. James D. Thomas et al. *Assessment of Left Ventricular Function by Cardiac Ultrasound*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2015-2025.
84. Jens-Uwe Voigt et al. *Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia*. Circulation 2003; 107: 2020-26.
85. Rainer Hoffmann et al. *Strain Rate Measurements by Doppler Echocardiography Allows Improved Assessment of Myocardial Viability in Patients With Depressed Left Ventricular Function*. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 443-9.
86. Hiroaki Hosokawa et al. *Measurement of Postsystolic Shortening to Assess Viability and Predict Recovery of Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1842-9.
87. Jens-Uwe Voigt et al. *Incidence and Characteristics of Segmental Postsystolic Longitudinal Shortening in Normal, Acutely Ischemic, and Scarred Myocardium*. J Am Soc Echocardiograph 2003; 16: 415-23.
88. Brage H Amundsen et al. *Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 789-93.

89. Perk et al. *Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications*. J Am Soc Echocardiograph 2007; 20: 234-243.
90. Michael Dandel et al. *Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography-Basic Concepts and Clinical Applicability*. Current Cardiology Reviews 2009; 5: 133-148.
91. Teerapat Yingchoncharoen et al. *Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis*. J Am Soc Echocardiograph 2013; 26: 185-191.
92. Levy PT et al. *Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Soc Echocardiograph 2016; 29: 209-25.
93. Gonenc Kocabay et al. *Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores de referencia adultos sanos*. Rev Esp Cardiol 2014; 67: 651-8.
94. Partho P Sengupta et al. *Apex-to-Base Dispersion in Regional Timing of Left Ventricular Shortening and Lengthening*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 163-72.
95. Partho P Sengupta et al. *Twist Mechanics of the Left Ventricle. Principles and Application*. J Am Coll Cardiol Img 2008; 1: 366-76.
96. Yuichi Notomi et al. *Enhanced Ventricular Utwisting During Exercise. A Mechanistic Manifestation of Elastic Recoil Described by Doppler Tissue Imaging*. Circulation 2006; 113: 2524-33.
97. Bas M van Dalen et al. *Delayed Left Ventricular Untwisting in Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Soc Echocardiograph 2009; 22: 1320-6.

98. Christopher C Moore et al. *Three-dimensional Systolic Strain Patterns in the Normal Human Left Ventricle: Characterization with Tagged MR Imaging*. Radiology 2000; 214: 453-66.
99. Yuichi Notomi et al. *Assessment of Left Ventricular Torsional Deformation by Doppler Tissue Imaging: Validation Study With Tagged Magnetic Resonance Imaging*. Circulation 2005; 111: 1141-47.
100. Yuichi Notomi et al. *Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2034-41.
101. Kim HK et al. *Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography*. J Am Soc Echocardiograph 2007; 20: 45-53.
102. Yuichi Notomi et al. *Maturation and Adaptive Modulation of Left Ventricular Torsional Biomechanics: Doppler Tissue Imaging Observation From Infancy to Adulthood*. Circulation 2006; 113: 2534-41.
103. Victor Mor-Avi et al. *Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiograph 2011; 24: 277-313.
104. Oxenham HC et al. *Age-related changes in myocardial relaxation using three-dimensional tagged*. J Cardiovasc Magn Reson 2003; 5: 421-30.
105. Lahmers S et al. *Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium*. Circ Res 2004; 94: 505-13.
106. Cameli M et al. *Left ventricular remodeling and torsion dynamics in hypertensive patients*. Int J Cardiovasc Imaging 2013; 29: 79-86.

107. Willis Lam et al. *Effects of myocardial ischaemia on left ventricular untwisting and filling pressure*. Heart 2011; 97: 757-61.
108. M Saito et al. *Determinants of left ventricular untwisting behavior in patients with dilated cardiomyopathy: analysis by two-dimensional speckle tracking*. Heart 2009; 95: 290-296.
109. Mateo Camelli et al. *Physiology Determinants of Left Ventricular Systolic Torsion Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Subjects*. Echocardiography 2011; 28: 641-48.
110. Sung-Ji Park et al. *The effect of loading alterations on left ventricular torsion: a simultaneous catheterization and two-dimensional speckle tracking echocardiography study*. European Heart Journal of Echocardiography 2010; 11: 770-7.
111. José Angel Urbano-Moral. *Investigation of Global and Regional Myocardial Mechanics With 3 –Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Relations to Hypertrophy and Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7: 11-19
112. Jennifer G Crilly et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy Due to Sarcomeric Gene Mutations Is Characterized by Impaired Energy Metabolism Irrespective of the Degree of Hypertrophy*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1776-82.
113. Martin S Maron and Natesa G Pandian. *Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy: Is Two-Dimensional Echocardiographic Strain Ready for Prime Time*. J Am Soc Echocardiograph 2010; 23: 591-4.
114. DJR Hildick-Smith and LM Shapiro. *Echocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy*. Heart 2001; 85: 615-19.

115. Pelliccia A et al. *Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite females athletes.* JAMA 1996; 276: 211-5.
116. Derumeaux G et al. *Distinguishing between physiologic hypertrophic in athletes and primary hypertrophic cardiomyopathies. Importance of tissue color Doppler .* Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 201-10.
117. Dragos Vinereanu et al. *Differentiation Between Pathological and Physiologic Left Ventricular Hypertrophy bi Tissue Doppler Assessment of Long-Axis Function in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy or Systemic Hypertension and in Athletes.* Am J Cardiol 2001; 88: 53-8.
118. Nagueh SF, Zoghbi WA. *Clinical assessment of left ventricular diastolic filling by Doppler echocardiography.* ACC Curr J Rev 2001; 10: 45-9.
119. Juana Núñez et al. *Differences in Regional Systolic and Diastolic Function by Doppler Tissue Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and Hypertrophy Caused by Hypertension.* J Am Soc Echocardiograph 2004; 17: 717-22.
120. Aloir Q Araujo et al. *Usefulness of a New Proposed Tissue Doppler Imaging Global Function Index in Hypertrophic Cardiomyopathy.* Echocardiography 2006; 23: 197-201.
121. Maria G Saccheri et al. *Impaired Myocardial Function in Hypertrophic Cardiomyopathy.* Echocardiography 2009; 26: 657-64.
122. Barry J Maron and Carolyn Y Ho. *Hypertrophic Cardiomyopathy Without Hypertrophy.* J Am Coll Cardiol 2009; 2: 65-48.
123. Fatih Bayrak et al. *Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy.* European Journal of Echocardiography 2008; 9: 278-83.

124. Carolyn Y Ho et al. *Assessment of Diastolic Function With Doppler Tissue Imaging to Predict Genotype in Preclinical Hypertrophic Cardiomyopathy* . Circulation 2002; 105: 2992-97.
125. Sherif F Nagueh et al. *Tissue Doppler Imaging Consistently Detects Myocardial Contraction and Relaxation Abnormalities, Irrespective of Cardiac Hypertrophy, in a Transgenic Rabbit Model of Human Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circulation 2000; 102: 1346-50.
126. Sherif F Nagueh et al. *Tissue Doppler Imaging Consistently Detects Myocardial Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Provides a Novel Means for an Early Diagnosis Before and Independently of Hypertrophy*. Circulation 2001; 104: 128-30.
127. Sherif F Nagueh et al. *Tissue Doppler Imaging Predicts the Development of Hypertrophy Cardiomyopathy in Subjects With Subclinical Disease*. Circulation 2003; 108: 395-8.
128. Severino S et al. *Use of pulsed Doppler tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1998; 82: 1394-8.
129. SF De Marchi et al. *Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic function*. Heart 2000; 83: 678-84.
130. Maurizio Galderisi et al. *Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by Doppler tissue imaging*. J Hypertens 1999; 17: 685-93.
131. Cardim N et al. *Regional diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler echocardiographic study*. Rev Port Cardiol 1997; 16: 615-9.

132. Sherif F Nagueh et al. *Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressures in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*. *Circulation* 1999; 99: 254-61.
133. Jeffrey G Geske et al. *Evaluation of Left Ventricular Filling Pressures by Doppler Echocardiography in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Correlation With direct Left Atrial Pressure Measurement at Cardiac Catheterization*. *Circulation* 2007; 116: 2702-08.
134. Harry Rakowski and Shemy Carasso. *Quantifying Diastolic Function in Hypertrophic Cardiomyopathy: Th Ongoing Search for the Holy Grail*. *Circulation* 2007; 116: 2662-5.
135. Tomoko S Kato et al. *Discrimination of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy From Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy on the Basis of Strain Rate Imaging by Tissue Doppler Ultrasonography*. *Circulation* 2004; 110: 3808-14.
136. Debi K et al. *Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualization of focal fibrosis*. *Heart* 2006; 92: 1447-51.
137. R Gebker et al. *Progressive Myocardial Fibrosis in a Patient With Apical Hypertrophic Cardiomyopathy Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance*. *Circulation* 2006; 114: e75-e76.
138. Moon JC et al. *Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium*. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-5.

139. Moon JC et al. *Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I*. Heart 2005; 91: 1036-40.
140. Frank Weidemann et al. *A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium*. Eur Heart J 2007; 28: 3020-26.
141. Javier Ganame et al. *Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations*. Eur Heart J 2007; 28: 2886-94.
142. Michels M et al. *Diastolic abnormalities as the first feature of hypertrophic cardiomyopathy in Dutch myosin-binding protein C founder mutations*. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 58-64.
143. Floris Kauer et al. *Diastolic Abnormalities in Normal Phenotype Hypertrophic Cardiomyopathy Gene Carriers: A study Using Speckle Tracking Echocardiography*. Echocardiography 2013; 30: 558-563.
144. Karim Serri et al. *Global and Regional Myocardial Function Quantification by Two-Dimensional Strain. Application in Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1175-81.
145. Carolyn Y Ho et al. *Echocardiographic Strain Imaging to Assess Early and Late Consequences of Sarcomere Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2: 314-321.
146. Zoran B Popovic et al. *Association Between Regional Ventricular Function and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Assessed by Speckle Tracking Echocardiography and Delayed Hyperenhancement Magnetic Resonance Imaging*. J Am Soc Echocardiograph 2008; 21: 1299-1305.

147. Shemy Carasso and Harry Rakowski. *Myocardial Fibrosis and Regional Function in Hypertrophic Cardiomyopathy: May the Force Be with You*. J Am Soc Echocardiograph 2008; 2: 1306-8.
148. Makoto Saito et al. *Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J 2012; 13: 617-23.
149. Payá E et al. *Variables associated with contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications*. J Card Fail 2008; 14: 414-9.
150. Giovanni Di Salvo et al. *Non Sustained Ventricular Tachycardia in Hypertrophic Cardiomyopathy and New Ultrasonic Derived Parameters*. J Am Soc Echocardiograph 2010; 23: 581-90.
151. Tjeerd Germans et al. *How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness?. Assessment with cardiovascular magnetic resonance*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010; 12: 13.
152. Makoto Saito et al. *The differences in left ventricular torsional behavior between patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease*. Int J Cardiol 2011; 150: 301-6.
153. S-A Chang et al. *Left ventricular twist mechanics in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy: assessment with 2D speckle tracking echocardiography*. Heart 2010; 96: 49-55.
154. Jianwen Wang et al. *Delayed Untwisting. The Mechanistic Link Between Dynamic Obstruction and Exercise Tolerance in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1326-34.

155. BM van Dalen et al. *Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy*. Heart 2009; 95: 657-61.
156. Floris Kauer et al. *Delayed and decreased LV untwisting and unstrain rate in mutation carriers for hypertrophic cardiomyopathy*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging 2016; 0: 1-7.
157. Iris K Rüssel et al. *Increased left ventricular torsion in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers with normal wall thickness*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011; 13: 3.
158. Jesús Peteiro et al. *Prognostic Value of Exercise Echocardiography in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Soc Echocardiograph 2012; 25: 182-9.
159. Carolyn Y Ho et al. *The Burden of Early Phenotypes and the Influence of Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers. Findings From the HCMNet Study*. JAMA Cardiology 2017; 2: 419-28.
160. Forsey J et al. *Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging*. J Am Soc Echocardiograph 2014; 27: 215-21.
161. Roberto M Lang et al. *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: A Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiograph 2015; 28: 1-39.
162. Pascale Richard et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy. Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy*. Circulation 2003; 107: 2227-2232.

163. Tomás Ripoll-Vera et al. *Perfil clínico y pronóstico de las miocardiopatías causadas por mutaciones en el gen de la troponina T*. Rev Esp Cardiol 2016; 69: 149-58.
164. Watkins H et al. *Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med 1995; 332: 1058-64.
165. Moolman JC et al. *Sudden death due to troponin T mutations*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 549-55.
166. Anan R et al. *Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis*. Circulation 1998; 98: 391-7.
167. Torricelli F et al. *Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany*. Am J Cardiol 2003; 2: 1358-62.
168. Gimeno JR et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy. A study of the troponin-T gene in 127 Spanish families*. Rev Esp Cardiol 2009; 62: 1473-7.
169. SE Hughes. *The pathology of hypertrophic cardiomyopathy*. Hystopathology 2004; 2: 412-27.
170. M Paz Suárez-Mier y Beatriz Aguilera. *Causas de muerte súbita asociada al deporte en España*. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 347-58
171. Trine F Haland et al. *The systolic paradox in hypertrophic cardiomyopathy*. Open Heart 2017; 4: 2000571.
172. Morten K Jensen et al. *Echocardiographic evaluation of pre-diagnostic development in young relatives genetically predisposed to hypertrophic cardiomyopathy*. Int J Cardiovasc Imaging 2015; 31: 1511-1518.

173. Losi MA et al. *Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* J Am Soc Echocardiograph 2009; 22: 76-81.
174. Erol MK et al. *Left atrial mechanical function in patients with essential hypertension.* Acta Cardiol 2002; 57: 323-7.
175. Murata M et al. *A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction.* Am J Cardiol 2008; 102: 1097-102.
176. Mustafa Kurt et al. *Left atrial Function in Diastolic Heart Failure.* Circ Cardiovasc Imaging 2009; 2: 10-15.
177. Otani K et al. *Impact of diastolic dysfunction grade on left atrial mechanics assessed by two-dimensional speckle tracking.* J Am Soc Echocardiograph 2010; 23: 961-7.
178. Aly MF et al. *Best Matches for left atrial volume in preclinical HCM: Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the preclinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy.* Int J Cardiovasc Imaging 2014; 30: 523-33.
179. Cesare Russo et al. *Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function.* Heart 2012; 98: 813-20.
180. Teo SG et al. *Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis.* Eur J Echocardiograph 2010; 11: 38-43.
181. Paolo Barbier et al. *Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function.* Circulation 1999; 100: 427-36.
182. Dubourg O et al. *Hypertrophic cardiomyopathy. Data from Doppler echocardiography.* Arch Mal Coeur Vaiss 1990; 83: 783-92.

183. Georgios K Efthimiadis et al. *Left Ventricular Doppler Characteristics in First-Degree Relatives of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy*. *Angiology* 2005; 56: 319.
184. Luis Caballero et al. *Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 1031-41.
185. Thomas M Stokke et al. *Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function. Comparison Between Ejection Fraction and Strain*. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 942-54.
186. James L Januzzi Jr and Y Chandrashekhar. *Strain Echocardiography. The New Gold Standard for Imaging Ventricular Function?*. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 955-57.
187. Carlsson M et al. *Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1452-9.
188. Roger Peverill et al. *Complexities in Modeling the Relationship Between Longitudinal Strain and Ejection Fraction*. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 251.
189. Carlsson M et al. *Functional Contribution of Circumferential Versus Longitudinal Strain*. *J Am Coll Cardiol* 2018; 70: 254.
190. Tomas M Stokke et al. *Interaction Between Longitudinal, Circumferential, and Radial Deformations and Their Contributions to Ejection Fraction*. *J Am Coll Cardiol* 2018; 70: 257.
191. Damian Voilliot et al. *Impact of Global and Segmental Hypertrophy on Two-Dimensional Strain Derived from Three-Dimensional Echocardiography in*

Hypertrophic Cardiomyopathy: Comparison with Healthy Subjects. J Am Soc Echocardiograph 2015; 28: 1093-102.

192. José Ángel Urbano-Moral et al. *Investigation of Global and Regional Myocardial Mechanics With 3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Relations to Hypertrophy and Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy.* Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7: 11-9.

193. Shetty R et al. *Evaluation of subtle left ventricular systolic abnormalities in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy.* J Clin Diagn Res 2014; 8: MC05-9.

194. Kahlid Abozguia et al. *Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to exercise capacity.* Am Heart J 2010; 159: 825-32.

195. Patrick Collier et al. *A Text in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography.* J Am Coll Cardiol 2017; 69: 1043-56.

196. Zghal F et al. *Assessing global and regional left ventricular myocardial function in elderly patients using the bidimensional strain method.* Echocardiography 2011; 28: 978-82.

197. Kiyohiro Takigiku et al. *Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain- Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study.* Circ J 2012; 2623: 32.

198. Hinojar R et al. *Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis.* Int J Cardiol 2017; 249: 467-72.

199. Reant P et al. *Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy.* Heart 2016; 102: 741-7.

200. Sabe De et al. *Subclinical echocardiographic abnormalities in phenotype-negative carriers of myosin-binding protein C3 gene mutation for hypertrophic cardiomyopathy*. Am Heart J 2011; 162: 262-7.
201. Gianni Pedrizzetti et al. *Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2016; 18: 51.
202. Matthias Aurich et al. *Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging 2016; 17: 1370-78.
203. Ito T et al. *Regional postsystolic shortening in patients with hypertrophic cardiomyopathy: its incidence and characteristics assessed by strain imaging* J Am Soc Echocardiograph 2006; 8: 987-93.
204. Maurizio Galderisi. *Can Technical Limitations of Strain Rate Imaging Be Overtaken by Particular Arrangements*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1727-30.
205. Egle Rumbinaite et al. *Early and late diastolic strain rate vs global longitudinal strain at rest during dobutamine stress for the assessment of significant coronary artery stenosis in patients with a moderate and high probability of coronary artery disease*. Echocardiography 2016; 33: 1512-22.
206. María Belén Prendes Gero. *Análisis de Torsion Uniforme*. Apuntes Universidad de Oviedo. www6.uniovi.es/usr/belen/_private/torsion.pdf
207. *Estabilidad II. Capítulo V: Torsión*. ing.unne.edu.ar/pub/e2_cap5.pdf
208. *Fundamentos de Elasticidad* © Los autores 2002. © Edicions UPC 2002. www.efn.uncor.edu/departamentos/estruct/.../EC02301C.pdf

209. Rocío Hinojar et al. *T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study.* Circ Cardiovasc Imaging 2015; 8: e003285. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003385.