

# ALTERNANCIA DE LA ONDA T COMO MARCADOR DE RIESGO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

*Vicente F. Alcalde Martínez  
Miriam Jiménez Fernández  
Norberto Herrera Gómez*

Medicina y Salud

 **3ciencias**



**ALTERNANCIA DE LA ONDA T  
COMO MARCADOR DE RIESGO  
EN LA MIOCARDIOPATÍA  
HIPERTRÓFICA:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA  
DE LA LITERATURA**

*Vicente F. Alcalde Martínez  
Miriam Jiménez Fernández  
Norberto Herrera Gómez*



Editorial Área de Innovación y Desarrollo,S.L.

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **los autores**

ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.

C/ Els Alzamora, 17 - 03802 - ALCOY (ALICANTE) [info@3ciencias.com](mailto:info@3ciencias.com)

Primera edición: **octubre 2018**

ISBN: **978-84-949306-4-5**

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2018.54>

## AUTORES

**Vicente F. Alcalde Martínez.** Licenciado en Medicina. Especialista en Cardiología Intervencionista. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Unidad de Hemodinámica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Miriam Jiménez Fernández.** Licenciada en Medicina. Especialista en Cardiología Intervencionista. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Norberto Herrera Gómez.** Licenciado en Medicina. Especialista en Cardiología Intervencionista. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Clínica Rotger, Palma de Mallorca.



# ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1. Miocardiopatía hipertrófica .....	9
1.1.1. <i>Concepto general</i> .....	9
1.1.2. <i>Prevalencia</i> .....	9
1.1.3. <i>Base Genética</i> .....	10
1.1.4. <i>Definición clínica</i> .....	11
1.1.5. <i>Diagnóstico diferencial</i> .....	11
1.1.6. <i>Fisiopatología</i> .....	12
1.1.7. <i>Historia natural</i> .....	12
1.1.8. <i>Tratamiento</i> .....	13
1.2. Alternancia de la onda T.....	13
1.3. Miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita .....	15
1.3.1. <i>Magnitud del problema</i> .....	15
1.3.2. <i>Prevención de la muerte súbita cardiaca</i> .....	16
<b>CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO III: OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO IV: MÉTODOS Y MATERIAL.....</b>	<b>23</b>
4.1. Tipo de estudio .....	23
4.2. Criterios de selección .....	23
4.3. Búsqueda bibliográfica .....	23
4.4. Recogida de datos .....	24
4.5. Análisis de los datos .....	24
4.5.1. <i>Descripción de los trabajos</i> .....	24
4.5.2. <i>Estimación de OR resumen</i> .....	24
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
5.1. Metanálisis Cualitativo .....	25
5.1.1. <i>Búsqueda bibliográfica</i> .....	25
5.1.2. <i>Proceso de selección de estudios</i> .....	26
5.1.3. <i>Descripción individual de los trabajos seleccionados</i> .....	26
5.1.4. <i>Descripción del conjunto de trabajos seleccionados</i> .....	29
5.1.4.1. <i>Generalidades</i> .....	29
5.1.4.2. <i>Diseño</i> .....	29
5.1.4.3. <i>Criterios de selección</i> .....	29
5.1.4.4. <i>Medición de la exposición y del efecto.</i> .....	29
5.1.4.5. <i>Riesgo de errores sistemáticos en los trabajos seleccionados</i> .....	30
5.2. Metanálisis cuantitativo .....	32
5.2.1. <i>Alternancia de la onda T y síncope</i> .....	32
5.2.1.1. <i>Descripción de los resultados por estudio</i> .....	32
5.2.1.2. <i>Descripción ponderada de los resultados</i> .....	32
5.2.2. <i>Alternancia de la onda T y TVNS</i> .....	34
5.2.2.1. <i>Descripción de los resultados por estudio</i> .....	34
5.2.2.2. <i>Descripción ponderada de los resultados</i> .....	34

5.2.3. Alternancia de la onda T y Muerte súbita cardiaca .....	36
5.2.3.1. Descripción de los resultados por estudio .....	36
5.2.3.2. Descripción ponderada de los resultados.....	36
<b>CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN .....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES .....</b>	<b>41</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>43</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mortalidad de personas por causa de infarto, insuficiencia cardiaca o MSC.....	15
<b>Figura 2.</b> Causas de muerte súbita cardiaca en jóvenes y atletas .....	15
<b>Figura 3.</b> Estratificación del riesgo para la implantación de DAI .....	17
<b>Figura 4.</b> Tasa de Descargas apropiadas por 100 personas-año en función del número de factores de riesgo para prevención primaria .....	19



# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

## 1.1. Miocardiopatía hipertrófica

### 1.1.1. Concepto general

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por la existencia de un ventrículo izquierdo engrosado pero no dilatado en ausencia de otro trastorno cardíaco o sistémico capaz de producir esa hipertrofia (ej. Estenosis valvular aórtica, hipertensión arterial o algunas formas de corazón del deportista). Desde su descripción en 1958, esta entidad ha recibido una variedad de nombres, entre los que destacan: hipertrofia septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica dinámica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el término miocardiopatía hipertrófica (MCH), que resulta el más preciso para describir la hipertrofia primaria que puede ocurrir con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella.<sup>1,2</sup>

Se trata de la enfermedad cardiovascular genética más frecuente, está causada por muchas mutaciones en genes que codifican las proteínas del sarcómero cardíaco, se caracteriza por una expresión clínica heterogénea y evolución clínica diversa.

### 1.1.2. Prevalencia

Diversos estudios epidemiológicos de diferentes partes del mundo indican una prevalencia similar de (MCH), que se sitúa alrededor de 0,2% (1:500)<sup>2</sup>. Eso significa que más de 90000 personas en España padecen esta enfermedad. Esta frecuencia estimada en la población general supera la escasa aparición en la práctica clínica habitual, por lo que la mayoría de los individuos afectados no quedan identificados, ya sean asintomáticos o tengan una esperanza de vida acortada.

La revisión bibliográfica sobre la prevalencia de la miocardiopatía hipertrófica “Looking for Hypertrophic Cardiomyopathy in the Community: Why Is It Important?” analiza varios estudios que intentan estudiar la prevalencia en la población general. Se distinguen dos tipos de diseño, el primero en el que se realiza la ecocardiografía como método de screening en una cohorte que representa a la población general, y un segundo diseño en el que se realiza la ecocardiografía a una cohorte de sujetos construida a partir de ciertos protocolos o criterios de inclusión. Ya que el segundo diseño de estudio tiende a infraestimar la prevalencia real, a continuación se realiza una breve descripción de los tres estudios realizados en población general para conocer la prevalencia real.<sup>3</sup>

El primer estudio “Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults” publicado en la revista *Circulation* en 1995, se realiza como parte del estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Adults) en el que fueron seleccionados 4111 sujetos, hombres y mujeres, entre 23 y 35 años de la población general en cuatro centros urbanos de Estados Unidos. A todos ellos se le realizó una ecocardiografía, 7 cumplían criterios diagnósticos de MCH (Prev 0,17%). Sólo uno de estos 7 (14%) había presentado previamente síntomas atribuibles a la MCH.<sup>4</sup>

El segundo estudio, también publicado en la revista *Circulation*, en el año 2004: “Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study)”. Se realiza una ecocardiografía a 3501 sujetos pertenecientes a la cohorte SHS (Strong Heart Study) formada por sujetos de ambos sexos, de varias poblaciones de indios norteamericanos, con edades comprendidas entre los 51 y 77 años. Se encontró evidencias ecocardiográficas diagnósticas de MCH en 8 sujetos (prev 0,23%) de los cuales 5 presentaban síntomas atribuibles a la MCH (62%).<sup>5</sup>

Por último, publicado en el 2004 en la revista *Am. Journal of Medicine* “Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis in 8080 adults”. Se realizó una ecocardiografía a 8080 sujetos de ocho poblaciones diferentes en China, a hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 74 años. Se obtuvieron 13 registros compatibles con MCH (Prev 0,16%). En este caso, no se obtiene información de cuántos de ellos presentaban previamente clínica compatible con MCH.<sup>6</sup>

Cabe destacar la homogeneidad de los datos de prevalencia obtenidos, a pesar de las diferencias de edad y raza en las que se realizan los tres estudios.

En los dos primeros estudios hay datos contradictorios en cuanto a la frecuencia de presentación de síntomas. Dichas diferencias pueden ser atribuidas a las diferencias de edad de ambas cohortes (14% en la población de 23 a 35 años y 62% en la población de 51 a 74 años) ya que los pacientes jóvenes a menudo permanecen asintomáticos siendo la manifestación inicial la muerte súbita cardiaca. En pacientes con más edad, los síntomas más frecuentes son aquellos derivados de patologías crónicas como la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular, que aumentan la prevalencia de los síntomas.<sup>1</sup>

La prevalencia estimada de MCH se basa en la utilización de diferentes técnicas diagnósticas. Desde el inicio, la aparición de nuevas técnicas diagnósticas más sensibles ha provocado un aumento constante de la prevalencia de la enfermedad. En el futuro, la posibilidad de realizar un cribado genético sistemático a los familiares de los pacientes con MCH nos proporcionará la posibilidad de diagnosticar a sujetos sanos que no es posible diagnosticar con las técnicas de imagen actuales.<sup>7</sup>

### **1.1.3. Base Genética**

La MCH se transmite con un modelo de herencia autosómica dominante. En la actualidad hay 11 genes sarcoméricos relacionados con la MCH, con más frecuencia el de la cadena pesada de miosina y proteína C captadora de miosina. Los otros nueve genes están implicados en muy pocos casos y son troponina T e I, alfatropomiosina, cadenas ligeras de miosina esencial y reguladora, titina, alfa actina, cadena pesada alfamiosina y proteína LIM muscular. La diversidad propia del fenotipo MCH (incluso dentro de una familia) es atribuible a las mutaciones causantes de enfermedad, así como la influencia de genes modificadores y factores ambientales.<sup>2,8</sup>

#### 1.1.4. Definición clínica

Se reconoce como un grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo mayor o igual a 15mm, considerándose el límite 13-14mm si existen datos adicionales (por ejemplo historia familiar), en caso de existir sustrato genético, debe considerarse cualquier aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Las mediciones se han basado históricamente en el uso de la ecocardiografía, siendo en los últimos años la RMN cardiovascular más útil para el diagnóstico no invasivo gracias a su elevada capacidad de resolución tomográfica. La RMN cardiovascular es complementaria a la ecocardiografía para clarificar un grosor parietal ambiguo de ventrículo izquierdo (VI), ver zonas de hipertrofia segmentaria, o identificar patología apical de VI. En el caso de los niños, se considera un grosor aumentado de la pared del ventrículo izquierdo, cuando supera dos desviaciones estándar sobre la media para la edad, sexo y tamaño corporal.<sup>2</sup>

Debe considerarse cualquier aumento de la pared del ventrículo izquierdo compatible con MCH en presencia de sustrato genético.

Desde el punto de vista clínico, es importante clasificar hemodinámicamente la MCH en<sup>1,2</sup>:

- 1. Obstructiva:** la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) puede ser persistente en reposo, latente (provocable) o lábil (variable). Las dos formas de obstrucción son la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular (5% aproximadamente). La primera se debe al movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior de la válvula mitral, de sus cuerdas o de ambos, que por arrastre (efecto Venturi) provoca un apoyo incompleto sobre el septo con insuficiencia mitral; la segunda reconoce su origen en una inserción anómala del músculo papilar anterior o hipertrofia excesiva medioventricular; ambas pueden coexistir
- 2. No obstructiva:** la obstrucción no está en reposo ni es provocable con Valsalva o ejercicio. Se dividen en las que tienen función sistólica del ventrículo izquierdo conservada y las que tienen FSVI afectada

Evidencias recientes demostraron que alrededor del 70% de los pacientes con MCH presentan OTSVI en reposo o latente, aunque el significado real de este hallazgo para el manejo terapéutico aún no está aclarado. Lo que se sabe con certeza es que los pacientes con obstrucciones significativas (> 30 mm Hg) presentan mayor progresión de síntomas graves, insuficiencia cardíaca y muerte, principalmente cuando se encuentran poco sintomáticos.<sup>9</sup>

#### 1.1.5. Diagnóstico diferencial

Los dos principales diagnósticos diferenciales son la miocardiopatía hipertensiva, y el remodelado fisiológico con el entrenamiento atlético (corazón del deportista). Ambos, son escenarios clínicos frecuentes, y se diferencia por patrones simétricos de engrosamiento y valores de grosor de ventrículo izquierdo entre 13 y 15mm. Un grosor superior a 25mm, o una mutación del sarcómero así como la obstrucción de la salida del VI orientan el diagnóstico de MCH.<sup>2</sup>

### **1.1.6. Fisiopatología**

En la clínica es importante distinguir las formas obstructiva y no obstructiva de MCH, ya que el manejo es diferente dependiendo en la presencia o no de los síntomas causados por la obstrucción.

- A. Obstrucción de la salida ventricular izquierda**, la obstrucción aumenta la presión sistólica del ventrículo izquierdo, provocando a su vez una prolongación de la relajación, así como un aumento de la presión diastólica, regurgitación mitral, isquemia miocárdica y disminución de la fracción de eyección. Es dinámica, varía según la postcarga y la contractilidad del ventrículo. El aumento de la contractilidad, la disminución de la postcarga y la disminución del volumen ventricular aumentan el grado de obstrucción.
- B. Disfunción diastólica**, responsable de los síntomas de insuficiencia cardiaca en pacientes sin obstrucción del VI. La fase de llenado rápido está bastante prolongada y se acompaña de descenso de velocidad y volumen de llenado de VI.
- C. Isquemia miocárdica**, por aumento de las demandas de oxígeno y disminución del flujo coronario por aumento de la presión externa en las arteriolas intramurales.
- D. Disfunción autonómica**, produce una vasodilatación sistémica durante el ejercicio, el aumento de la presión arterial durante el ejercicio se asocia a un peor pronóstico.
- E. Regurgitación mitral**, más común en pacientes con obstrucción de la salida ventricular izquierda, y causante de los síntomas de insuficiencia cardiaca en estos pacientes.

### **1.1.7. Historia natural**

Es una enfermedad heterogénea con diferentes presentaciones y cursos clínicos, que se presenta en todas las edades, desde la infancia hasta edades avanzadas. La mayoría de los enfermos tienen una esperanza de vida normal sin discapacidad y sin necesidad de grandes intervenciones terapéuticas. Aunque, de otra parte, la MCH está asociada a complicaciones importantes, con el potencial de provocar una rápida progresión o incluso una muerte prematura.

Existen tres formas independientes pero no incompatibles de progresión clínica.

- A. Muerte súbita debido a arritmias ventriculares impredecibles**, más frecuente en pacientes menores de 35 años asintomáticos (incluyendo a atletas).
- B. Insuficiencia cardiaca con disnea de esfuerzo**, que puede progresar a pesar de una función sistólica mantenida o ritmo sinusal presente.
- C. Fibrilación auricular paroxística o permanente**, asociada a un aumento del riesgo de tromboembolismo sistémico o insuficiencia cardiaca.

### 1.1.8. Tratamiento

- A. Tratamiento médico.** Está dirigido fundamentalmente a aliviar los síntomas. Ninguno de los fármacos ha demostrado aumento de la supervivencia o la prevención de la muerte súbita. Los betabloqueantes se utilizan como primer escalón terapéutico, y mejoran el ángor, la disnea, los mareos y el síncope, junto con disminución del gradiente obstructivo basal y con el ejercicio. Ya que muchos pacientes no responden al tratamiento con betabloqueantes, se pueden utilizar como segunda opción los antagonistas del calcio, el más estudiado de ellos es el verapamilo, su efecto inotrópico negativo reduce la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo mejorando los síntomas. Además también posee efecto cronotrópico negativo por lo que al igual que los betabloqueantes, alarga la diástole disminuyendo las presiones de llenado y aumentando la perfusión coronaria. En tercer lugar, existe la disopiramida, fármaco antiarrítmico de la clase Ia, que puede resultar especialmente beneficioso en pacientes con MCH y fibrilación auricular. Disminuye la OSTVI por su efecto inotrópico negativo. Puede aumentar la conducción del nodo AV por lo que debe administrarse conjuntamente con betabloqueantes.
- B. Tratamiento quirúrgico.** Existe un grupo pequeño de pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento médico. En pacientes sintomáticos, con tratamiento optimizado, y OTSVI superior a 50mmHg el tratamiento de elección actual es la miemectomía septal transtorácica (Cirugía de Morrow)
- C. Ablación septal percutánea.** Se introducen 1-3 ml de alcohol en una arteria septal (rama de la arteria coronaria descendente anterior) para provocar necrosis e infarto de miocardio permanente en el tabique proximal. Esta cicatriz provoca un adelgazamiento progresivo y una restricción del desplazamiento del tabique ventricular, dilatación del tracto de salida y mejoría de la obstrucción subaórtica, similar a la remodelación del ventrículo izquierdo obtenida tras la miemectomía quirúrgica.
- D. Prevención de la muerte súbita.** Desfibrilador Automático Implantable (DAI). El DAI es efectivo y fiable en pacientes con MCH, porque detecta las taquiarritmias ventriculares mortales y es capaz de abortarlas mediante descarga eléctrica interna. Es útil tanto en la prevención secundaria tras parada cardíaca (incidencia 11%/año) como en prevención primaria en presencia de uno o más factores de riesgo (incidencia 4%/año)<sup>10</sup>.

## 1.2. Alternancia de la onda T

La alternancia de la onda T (AOT) se define como un patrón de variación electrocardiográfica de la forma de la onda T que aparece en cada uno de los latidos. Se mide la variación de la onda T de un latido con respecto a los otros. La magnitud de la variación normalmente se sitúa en el rango de los microvoltios, por lo que es necesaria la utilización de métodos de procesamiento específicos para una medición fiable.

Hasta ahora, dos técnicas se han utilizado para la medición de la AOT. Fast Fourier Transform (FFT) spectral method, y Modified moving average (MMA) analysis method. FFT spectral method realiza 128 medidas correspondientes con 128 ondas T consecutivas para construir un espectro. Cada medida de la onda T se realiza a la misma distancia del complejo QRS. Usando dicho método y utilizando técnicas de procesamiento desarrolladas por Cambridge Heart Inc. CH2000 ó Heartwave diagnostic system, podemos medir e interpretar la AOT durante ejercicios de estrés habituales. La técnica FTT estaba limitada por la necesidad de conseguir frecuencias cardíaca altas y estables, por lo que surgió una nueva técnica, que modifica a la anterior, conocida como MMA analysys method que no necesita frecuencias cardíacas estables.<sup>11</sup>

Para la interpretación de los datos se utiliza el sistema CH2000, los resultados se pueden clasificar como positivos, indeterminados y negativos. La positividad del test se define como la presencia de alternancia sostenida significativa en cualquiera de los tres ejes ortogonales o en dos derivaciones precordiales adyacentes. La alternancia debería de estar presente por lo menos durante un minuto, incluyendo periodos de datos sin artefactos a una frecuencia superior a 110 latidos por minuto. Un resultado negativo se define como un trazado que no cumple los criterios de positividad, con una frecuencia máxima negativa de al menos 105 latidos por minuto. Dicha frecuencia máxima negativa se corresponde con la máxima frecuencia durante al menos un minuto sin alternancia significativa, un ruido  $\leq 1,8\text{mV}$  y menos de un 10% de extrasistolia. El resultado indeterminado es el que no cumple criterios para ser positivo ni negativo. Una nueva clasificación intenta reducir el número de resultados indeterminados, clasificando los resultados que son indeterminados debido a una extrasistolia entre el 10 y el 30% como positivos.<sup>12</sup>

Los mecanismos celulares que provocan la alternancia de la onda T son explicados por la heterogeneidad de repolarización de las células miocárdicas, y los cambios en el potencial de acción de latido en latido con respecto a las células del endocardio y el epicardio. La diferencia en los tiempos de repolarización entre las células miocárdicas con respecto al resto, causa una dispersión de los periodos refractarios de la pared del ventrículo que provoca cambios electrocardiográficos macroscópicos en cada una de las repolarizaciones.

La AOT se ha asociado estrechamente con la susceptibilidad de arritmias ventriculares en un amplio grupo de poblaciones con y sin patología cardíaca estructural. Una explicación de los mecanismos de la relación entra la alternancia de la onda T y la fibrilación ventricular podría arrojar luz sobre la fisiopatología de la muerte súbita.

Actualmente la hipótesis que trata de explicar los mecanismos arritmogénicos asociados a la AOT se basa en la prolongación heterogénea y dispersión de los periodos refractarios, que impide que los miocitos con los periodos refractarios más largos se despolaricen, con resultado de 2:1 en el ECG de superficie, como consecuencia de dicha heterogeneidad, hay áreas de miocardio que funcionan como barrera a la conducción, fraccionando el impulso de despolarización y facilitando los mecanismos de reentrada.

En la MCH, el desorden de las fibras de miocardio podría per sé provocar una dispersión de los periodos refractarios, y por tanto facilitar la AOT, explicando así el potencial arritmogénico de esta patología.<sup>11</sup>

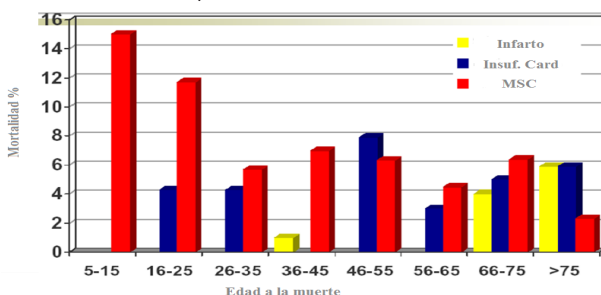
### 1.3. Miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita

#### 1.3.1. Magnitud del problema

La incidencia de muerte súbita en pacientes con MCH se sitúa en torno al 1%/año en adultos, que asciende al 2-4%/año en niños y adolescentes.<sup>13</sup>

Existen series donde la incidencia de muerte por MCH oscila entre el 3-6%/año pero se trata de hospitales terciarios donde derivan pacientes específicos y más refractarios al tratamiento habitual. La proporción de muertes en pacientes con MCH debidas a MSC se sitúa entre el 53 y el 62%. Estos datos pertenecen a estudios prospectivos en cohortes de pacientes que incluyen a pacientes con MCH situados en todo el amplio espectro clínico. No existen datos de MSC debida a MCH en estudios cuya cohorte represente a la población general, por lo que puede que la incidencia este infraestimada.<sup>14,16</sup>

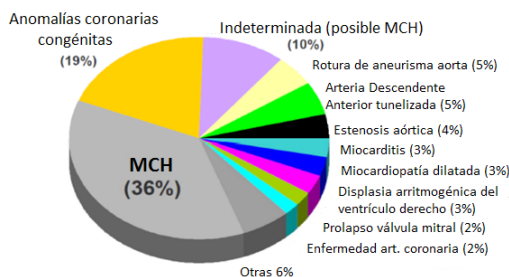
Las tres causas principales de muerte en la miocardiopatía hipertrófica son la muerte súbita, el infarto agudo de miocardio, y la insuficiencia cardiaca congestiva, aunque en la distribución por edades no haya diferencias significativas, predomina ésta en los pacientes jóvenes, aumentando la incidencia de muerte por infarto o insuficiencia cardiaca a medida que avanza la edad.<sup>13-15</sup>



**Figura 1.** Mortalidad de personas por causa de infarto, insuficiencia cardiaca o MSC.

**Fuente:** modificado del original Maron BJ et al. Circulation 2000.

La causa más frecuente de MSC en el adulto joven es la MCH.<sup>14</sup>



**Figura 2.** Causas de muerte súbita cardiaca en jóvenes y atletas.<sup>14</sup>

**Fuente:** modificado de Maron BJ et al. Circulation 1996.

Está causada por arritmias como la taquicardia ventricular primaria o fibrilación ventricular, con predilección por las primeras horas de la mañana. La MSC es a menudo la manifestación inicial en personas asintomáticas, muchas de ellas sin diagnóstico en vida. La mayoría de los pacientes con MSC tienen una vida sedentaria o con actividad física escasa, aunque una proporción de estas complicaciones se asocian al ejercicio intenso.

### **1.3.2. Prevención de la muerte súbita cardíaca.**

Según las últimas guías de práctica clínica, todos los pacientes con MCH deberían someterse a una estratificación de riesgo en su evaluación inicial para determinar los siguientes factores de riesgo de muerte súbita.

- A. Historia personal de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida, o muerte súbita cardíaca.
- B. Historia familiar de muerte súbita cardíaca.
- C. Síncope inexplicado.
- D. Taquicardia ventricular no sostenida documentada. Definida como más de tres latidos ventriculares a más de 120 lpm.
- E. Grosor de pared del ventrículo izquierdo igual o mayor a 30mm.

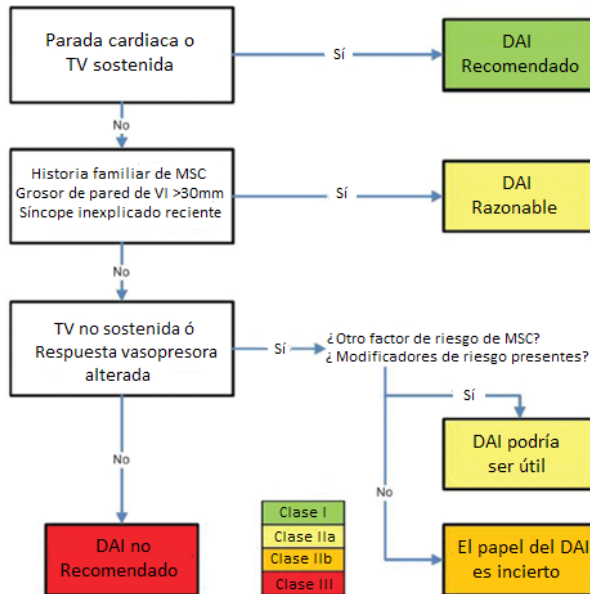
En un segundo lugar, también recomiendan analizar la respuesta vasopresora al ejercicio.

Sí los únicos factores de riesgo de muerte súbita presentes son la taquicardia ventricular no sostenida o la respuesta vasopresora al ejercicio, las guías de práctica clínica aconsejan entonces valorar la existencia de posibles modificadores de riesgo:

- A. Marcada obstrucción del tracto de salida de ventrículo izquierdo.
- B. Captación tardía de Gadolinio en RNM cardíaca.
- C. Aneurisma apical.
- D. Mutuaciones genéticas.

La estratificación del riesgo de MSC debe de realizarse cada 12-24 meses, y no se deben practicar métodos de diagnóstico invasivos. Las guías conjuntas de la American Heart Association de Noviembre del 2011 proponen la siguiente estratificación del riesgo para la implantación de DAI.





**Figura 3.** Estratificación del riesgo para la implantación de DAI.

**Fuente:** modificado de la ACCF/AHA.2011.<sup>2</sup>

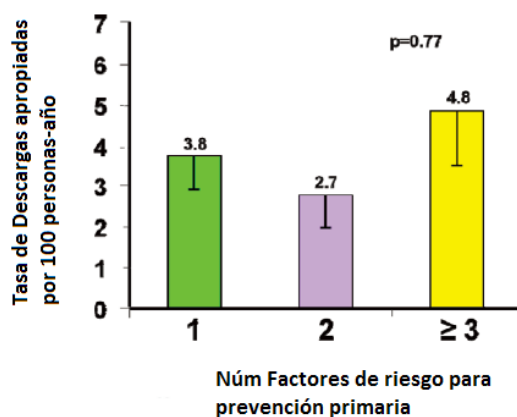
A parte de la parada cardiaca previa, el resto de factores de riesgo tienen un valor predictivo positivo bajo (10-20%) y un valor predictivo negativo modesto (85-95%).<sup>2</sup>



## CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN

La identificación de pacientes con alto riesgo de arritmias ventriculares sostenidas es esencial para el desarrollo de estrategias efectivas para prevenir la muerte súbita cardiaca. Tradicionalmente, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ha usado para identificar pacientes con alto riesgo y uso de desfibriladores automáticos implantables (DAI), que ha demostrado un aumento de la supervivencia. Sin embargo el uso de DAI es costoso e invasivo, por lo que es necesario obtener más marcadores de riesgo de arritmias ventriculares. En este sentido, la alternancia de la onda T puede ser utilizada para identificar pacientes que necesitan ampliar el estudio diagnóstico y terapéutico, y aumentar así la efectividad del tratamiento y la reducción de costes.

Actualmente, existe gran controversia entre los dos principales grupos investigadores en miocardiopatía hipertrófica, Dr Maron BJ (Minneapolis Heart Hospital) y Dr. McKenna (The Heart Hospital, London) sobre la decisión de implantación de DAI, plasmada en el artículo “Risk Stratification and Role of Implantable Defibrillators for prevention of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy” donde el grupo del Dr Maron demuestra que la mayoría de descargas apropiadas de DAI las reciben pacientes con un solo factor de riesgo de muerte súbita (35%), sin embargo en las guías de práctica clínica de la sociedad europea de Cardiología exigen al menos dos factores de riesgo, para decidir la implantación de desfibrilador automático.



**Figura 4.** Tasa de Descargas apropiadas por 100 personas-año en función del número de factores de riesgo para prevención primaria.

**Fuente:** modificado del original. Maron BJ. Circulation Journal 2010.

La decisión de poner DAI en sujetos jóvenes con solo un FR no es fácil. Por ello se necesitan lo que llamamos factores arbitrarios/modificadores que ayuden a tomar la decisión en estos casos “borderline”. Estos factores modificadores, deben ser accesibles y eficientes.

Actualmente están en otros modificadores como el realce tardío con gadolinio en resonancia magnética, el aneurisma apical, ciertas mutaciones genéticas... pero la alternancia de la onda T, método barato, sencillo y asequible no ha sido suficientemente testado.

Datos preliminares indican una posible relación entre la existencia de alternancia de la onda T y su relación con la muerte súbita cardiaca y resto de los factores de riesgo de muerte súbita tradicionales, que podría ayudar a explicar el riesgo de muerte súbita de estos pacientes.

Los trabajos diseñados para explicar dicha relación han mostrado diferentes resultados por lo que es necesario realizar un análisis del conjunto de la evidencia disponible actualmente para clarificar la relación y diseñar futuros estudios.

## CAPÍTULO III: OBJETIVOS

### **El objetivo principal es:**

- Analizar el papel de la alternancia de la onda T como factor de riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

### **Los objetivos secundarios se resumen en:**

- Analizar la relación existente entre la alternancia de la onda T y otros factores de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica (síncope y taquicardia ventricular no sostenida).
- Identificar los trabajos publicados en la literatura que versen sobre la relación entre alternancia de la onda T y la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
- Evaluar la calidad metodológica de los trabajos identificados.
- Evaluar las fuentes de heterogeneidad de los resultados obtenidos.



## CAPÍTULO IV: MÉTODOS Y MATERIAL

### 4.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica existente. Nuestra variable efecto de interés es la muerte súbita y la variable de exposición la alternancia de la onda T.

### 4.2. Criterios de selección

- Los trabajos deben ser originales excluyendo de esta forma todo tipo de revisión, carta o editorial.
- Tipo de diseño. Estudio de cohortes, casos y controles.
- No se incluyen estudios descriptivos, ni serie de casos.
- Se seleccionan aquellos artículos que permitan extraer medidas de fuerza de asociación entre la exposición (alternancia de la onda T) y el efecto (muerte súbita en MCH).
- Fecha de publicación: 1 de Enero de 1996 hasta 30 de Noviembre del 2011.
- Idioma. Inglés, Español.

### 4.3. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda de información sensible se realizó utilizando las bases de datos Pubmed y Scopus, explorando las revistas publicadas en ellas para evaluar la producción científica sobre la relación que existe entre la existencia de alternancia de la onda T y la muerte súbita en pacientes con MCH.

Los términos claves introducidos en la base de datos fueron:

TWA (T wave alternans), hypertrophic Cardiomyopathy, sudden cardiac death, prognosis stratification, nTV episodes, ventricular tachyarrhythmia, left ventricular wall thickness.

Se introdujeron también los siguientes sinónimos/parámetros.

Microvolt TWA, idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, hypertrophic obstructive Cardiomyopathy, sudden death, risk stratification, ventricular fibrillation, left ventricular hypertrophy

Dichos términos fueron introducidos en múltiples combinaciones, entre las que se describen las más significativas:

T wave alternans AND hypertrophic Cardiomyopathy AND Sudden Cardiac Death; T wave alternans AND Sudden Cardiac Death; T wave alternans AND hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden Cardiac Death AND hypertrophic Cardiomyopathy.

De esta forma se realizó una primera búsqueda temática y posterior en racimo identificando las referencias de los estudios, los artículos citantes y los trabajos relacionados.

La selección de los trabajos se realizó teniendo en cuenta la información contenida en el título y en el abstract y en los casos en los que esto no fue suficiente, se recurrió a los trabajos completos teniendo como herramientas para ello la biblioteca electrónica del Servicio Andaluz de Salud y la de la Universidad de Granada.

#### **4.4. Recogida de datos**

Para facilitar y sistematizar la recogida de los datos se elaboró un cuestionario en el que se recogieron variables sobre: los autores (número de autores, nacionalidad) tipo de revista y datos de calidad de la misma (área e impacto) año de publicación, tipo de estudio, tipo de hospital, población en estudio, características demográficas, tamaño de muestra, medición de exposición y de efecto, medición de fuerza de asociación, presencia de sesgos de selección (detección, no respuesta, sesgo de Berkson y falacia de Neyman), presencia de sesgos de clasificación (anamnésico, sesgo del entrevistador) y de confusión.

#### **4.5. Análisis de los datos**

##### **4.5.1. Descripción de los trabajos**

En primer lugar se hizo una descripción de las características más importantes de los estudios seleccionados. Entre éstas se incluyó el tipo de diseño, la determinación de la alternancia de la onda T, y los factores de riesgo analizados en el estudio. Además para cada estudio se analizó la presencia de sesgos de selección analizando la comparabilidad entre grupos, y de clasificación en función de la recogida de datos en cuanto al efecto o exposición, así como el tipo de paciente con MCH con el que se trabajó (prevalentes o incidentes cuando el diseño se correspondía con un estudio de casos y controles).

Para cada estudio seleccionado se recogió información sobre la fuerza de asociación entre la existencia de alternancia de la onda T y la muerte súbita, la taquicardia ventricular no sostenida y el síncope, para los que se utilizó la Odds Ratio y su intervalo de confianza.

##### **4.5.2. Estimación de OR resumen**

La estimación de la magnitud de la fuerza de asociación se medió mediante la OR y su intervalo de confianza del 95%. Para la estimación de la OR resumen se utilizó el método de Woolf que utiliza como criterio de la ponderación el inverso de la varianza de cada uno de los estudios considerados. La heterogeneidad entre estudios se estudió a través de la inspección visual de los diagramas de bosque (forest plots) y de la prueba estadística formal de heterogeneidad,  $I^2$ .



## CAPÍTULO V: RESULTADOS

### 5.1. Metanálisis Cualitativo

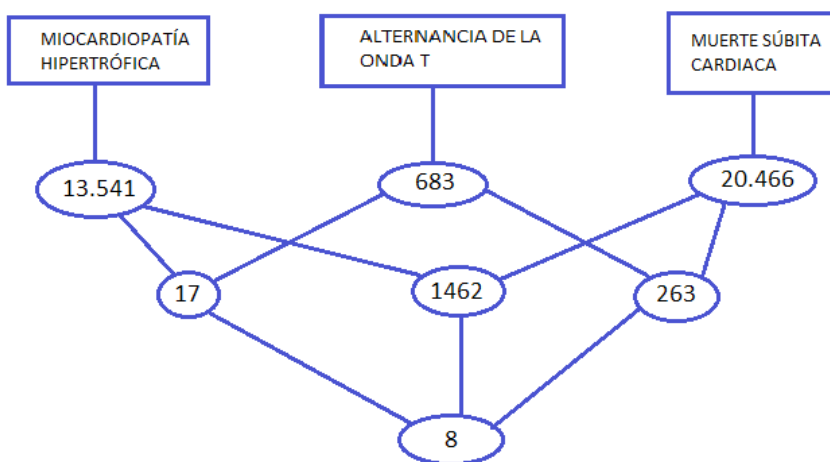
#### 5.1.1. Búsqueda bibliográfica

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se utilizó principalmente la base de datos Pubmed, con una inicial búsqueda simple con los tres principales parámetros que se analizan en esta revisión: Miocardiopatía hipertrófica (13.541 referencias), alternancia de la onda T (683 referencias) y muerte súbita cardiaca (20466 referencias). Posteriormente se utilizó una búsqueda combinada con estos mismos parámetros: Miocardiopatía hipertrófica y alternancia de la onda T (17 referencias), miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita (1462 referencias) y muerte súbita y alternancia de la onda T (263 referencias). Finalmente con el uso combinado de los tres términos encontramos un total de 8 referencias.

De las 33 referencias que se incluyeron inicialmente en este estudio, 8 se obtuvieron el en resultado combinado de los tres términos, 5 se obtuvieron del resultado de la búsqueda combinada entre alternancia de la onda T y miocardiopatía hipertrófica y 18 se obtuvieron del resultado de la búsqueda entre alternancia de la onda T y muerte súbita. La base de datos Scopus aportó 2 referencias no duplicadas, resultado de la búsqueda combinada de miocardiopatía hipertrófica y alternancia de la onda T.

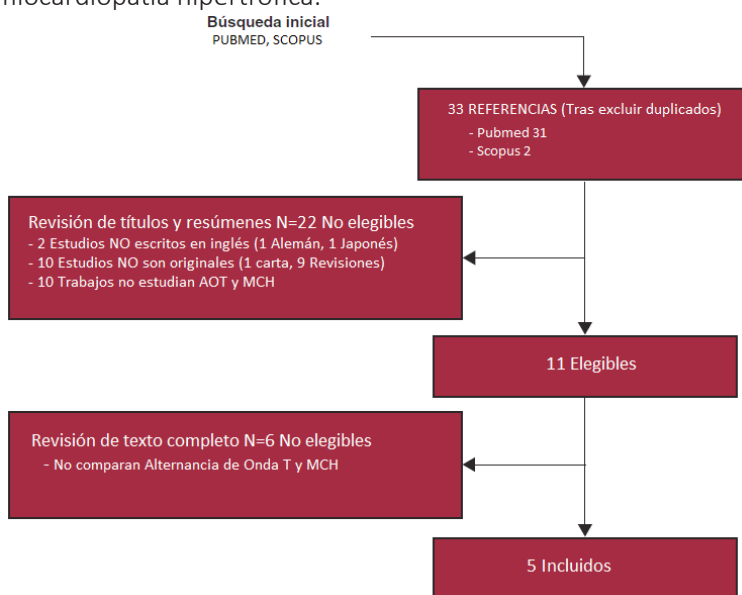
De los 5 trabajos incluidos finalmente en el estudio, 3 de ellos se encontraron con la búsqueda de los tres términos combinados y 2 fueron resultado de la búsqueda entre miocardiopatía hipertrófica y alternancia de la onda T.

También se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos no publicados, mediante el contacto directo con la Unidad de Miocardiopatías del Dr. W. McKenna del Heart Hospital of London, referencia en Miocardiopatía hipertrófica a nivel internacional y que no aportó nuevos estudios a nuestra búsqueda.



### 5.1.2. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión descritos anteriormente. Fue necesario leer el título y los resúmenes de 33 referencias encontradas en la búsqueda bibliográfica. Tras la revisión del título y el resumen, 2 de ellos fueron excluidos por motivos de idioma (1 trabajo en alemán y otro en japonés), 10 trabajos por no ser artículos originales, tratándose en su mayoría de revisiones, y otros 10 trabajos por no estudiar la alternancia de la onda T y la miocardiopatía hipertrófica. Finalmente, se realizó lectura completa de 11 trabajos, de los cuales 6 fueron excluidos porque no estudiaban la relación existente entre alternancia de la onda T y miocardiopatía hipertrófica.



### 5.1.3. Descripción individual de los trabajos seleccionados

Ewa Trzos *et al.* (2011) diseñan un estudio con el objetivo de estudiar la relación existente entre la presencia de alternancia de la onda T y la existencia de episodios de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) durante monitorización Holter ambulatoria. El estudio, publicado en una revista de electrofisiología es desarrollado en un hospital universitario de Polonia. El diseño del estudio no es claro, ya que mezcla obtención de resultados de forma prospectiva como retrospectiva. Se incluyeron a 88 pacientes, todos ellos ya diagnosticados de MCH, de ellos 35 eran mujeres y 53 hombres. El diagnóstico de MCH se definió como un aumento inexplicado de la pared del ventrículo izquierdo > 15mm. La exposición (AOT) fue medida con el sistema CH2000, utilizando el FFT spectral method. El efecto, la existencia de TVNS en monitorización Holter 24h, se realizó en dos ocasiones, antes y después de la medición de la AOT, los datos sobre el síncope y muerte súbita (objetivos secundarios) se recogieron de los antecedentes del paciente, sin determinar claramente si fueron datos obtenidos en su historia clínica o mediante anamnesis.

Se construyeron dos grupos de comparación (AOT+ e indeterminada /AOT-), con dos resultados indeterminados incluidos en el grupo AOT+. Se analizó la comparabilidad entre los dos grupos, encontrando diferencias significativas en la distribución de variables como el sexo, el NT-proBNP, Insuficiencia cardiaca NYHA II, la historia de síncope y la presencia de obstrucción del ventrículo izquierdo con un gradiente > 30mmHg. Sólo se seleccionaron pacientes ya diagnosticados de MCH, todos ellos hospitalarios y siempre casos prevalentes, además no se realizó enmascaramiento por lo que el entrevistador historió a los pacientes sabiendo sus resultados en cuanto a la AOT. A pesar de obtener diferencias significativas en cuanto a la distribución de variables en los dos grupos, no se ajustó el resultado por ellas y tampoco se tuvieron en cuenta otros factores de confusión.

Valentina Otja Puntmann *et al.* (2010) diseña un estudio con el objetivo de investigar la relación entre el grosor de la pared del ventrículo izquierdo (GPVI) y la AOT, como marcador de riesgo subrogado de taquiarritmias ventriculares. Publicado en una revista de Cardiología Japonesa, pero llevado a cabo en un hospital universitario de Londres, y con pacientes británicos. El diseño es inicialmente prospectivo, con dos cohortes divididas según la exposición (AOT), donde se realiza un seguimiento medio de 3,7 años, los efectos TVNS y MSC sí se determinan de manera prospectiva, pero los datos de síncope vuelve a obtenerse de manera retrospectiva. Se incluyeron a 157 pacientes diagnosticados de MCH consecutivamente en el servicio de Cardiología. Los criterios diagnósticos utilizados fueron la presencia de un GPVI mayor a 2 desviaciones estándar del rango normal o presencia de criterios diagnósticos de enfermedad familiar en familiares de pacientes con el diagnóstico confirmado. La medición fue realizada con el sistema CH2000, utilizando el MMA análisis method. En la monitorización Holter se incluyeron los episodios de TVNS así como los episodios de taquicardia ventricular sostenida (TVS) y Fibrilación ventricular (FV) que conjuntamente formaron el efecto de MSC. El síncope se estudió en los antecedentes, sin quedar claro si fue a través de la historia clínica o de la anamnesis realizada. Se construyeron dos cohortes, una con los resultados negativos AOT- con N=85 y otra con los resultados no negativos, es decir, los positivos N=34 y los indeterminados N=38 en total 72, se realizó una comparación entre ambas cohortes y no hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de ninguna de las variables. En cuanto a la selección de pacientes, se incluyeron casos incidentes puesto que fue una inclusión consecutiva de pacientes diagnosticados de MCH, todos ellos siempre en el ámbito hospitalario. Se realizó doble ciego, por lo que ni los pacientes ni los entrevistadores sabían el resultado de la alternancia de la onda T. No se tuvieron en cuenta posibles factores de confusión, por lo que a la hora de realizar el análisis estadístico, no se incluyeron.

Therese Fuchs *et al.* (2009) con el propósito de determinar si la AOT detectada en pacientes durante el ejercicio es capaz de identificar pacientes con alto riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita publica en una revista israelí de medicina general un estudio llevado a cabo en un hospital universitario de Israel. Diseña un estudio de cohortes, donde construye una cohorte con los resultados de la

AOT es positiva y otros donde es negativa, les realiza un seguimiento de hasta 2 años. Incluye a 21 pacientes diagnosticados de MCH, según los criterios clínicos y ecocardiográficos establecidos en el momento. Para la medida de la exposición se utilizó el sistema HeartTwave utilizando el FFT spectral method. Se realizó el test al comienzo del estudio y posteriormente a los 12 y 24 meses. La medición del efecto, MSC y TVNS se realizó mediante monitorización Holter ambulatoria o lectura de DAI en aquellos que lo portasen. Los datos de síncope se obtuvieron de manera prospectiva, en el seguimiento realizado. Se compararon dos cohortes (AOT + N=9 y AOT - N=12), excluyendo del estudio los resultados indeterminados. De los 21 que realizaron el test inicialmente, sólo 14 lo realizaron a los 12 meses, y 10 a los 24 pacientes. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de variables en ambas cohortes. Se incluyen pacientes hospitalarios diagnosticados de MCH, en este caso, ampliando el espectro clínico pues incluyen a pacientes portadores de DAI con antecedentes personales de muerte súbito o alto riesgo, todos ellos son casos prevalentes. No hay enmascaramiento de los datos de exposición y tampoco se tienen en cuenta los posibles factores de confusión.

Nami Kuroda *et al.* (2002) diseña un estudio con el objetivo de determinar la relación existente entre la existencia de AOT y otros parámetros relacionados con la MCH entre los que destacan las arritmias ventriculares, el síncope, y la historia de MSC. Trabajo publicado en una revista de Cardiología japonesa, desarrollado en un Hospital Universitario de Japón, con pacientes japoneses. No especifican en ningún momento el tipo de diseño del estudio. Se incluyeron a 53 pacientes diagnosticados clínicamente de MCH según los criterios de la OMS. La AOT se midió con el sistema CH2000 utilizando el FFT spectral method. Para la detección de TVNS se utilizó monitorización Holter, en la recogida de información sobre el síncope no especifica cuál fue el método utilizado. Los resultados indeterminados (N=12) fueron excluidos. Se formaron dos grupos de comparación (AOT + y AOT-) entre los que no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo y a la edad. Seleccionaron pacientes diagnosticados de MCH, todos ellos prevalentes y en el ámbito hospitalario. A la hora de recogida de información no hubo enmascaramiento de los datos obtenidos sobre la exposición y tampoco se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión por lo que no se ajustó el resultado obtenido.

Por último, Yukihiko Momiyama *et al.* (1997) proponen un primer estudio cuyo objetivo es determinar si los pacientes diagnosticados de MCH y clasificados como de alto riesgo de muerte súbita presentan AOT. Este estudio también publicado en una revista de Cardiología japonesa y realizada esta vez en un hospital universitario de Inglaterra, con pacientes europeos. No especifica en ningún momento que tipo de diseño realiza. Seleccionan 17 pacientes diagnosticados de MCH según los criterios clínicos y electrocardiográficos establecidos y a 9 voluntarios sanos. Los pacientes diagnosticados de MCH quedan estratificados en dos grupos, el de alto riesgo con antecedentes de arritmias ventriculares y el bajo riesgo sin dichos antecedentes. El efecto, en este caso la AOT, se midió en todos los participantes, con el sistema CH2000, utilizando el FFT spectral method. Sólo 5 de los 7 pacientes de alto riesgo

tuvieron un resultado positivo en el test de la AOT, siendo negativo en el resto de pacientes, incluyendo los de bajo riesgo y los voluntarios sanos. Otro de los efectos medidos fue la presencia de TVNS mediante monitorización Holter. Se incluyeron pacientes todos diagnosticados de MCH en el ámbito hospitalario, prevalentes. Sí se realizó enmascaramiento de los datos. No se incluyeron en el análisis los posibles factores de confusión.

#### 5.1.4. Descripción del conjunto de trabajos seleccionados

##### 5.1.4.1. Generalidades

En primer lugar, destacar la fecha de publicación de los estudios, siendo los estudios más importantes, al menos en cuanto al número de muestra, publicados en los últimos años 2009, 2010 y 2011; lo que muestra un reciente interés para determinar la importancia como marcador de riesgo que puede presentar la alternancia de la onda T. Las revistas en las que han sido publicadas muestran un índice de impacto que oscila entre 0,953 de Therese Fuchs *et al.* y 3,225 de Valentina O. Puntmann *et al.*. Siendo tres de los cinco artículos publicados en la revista japonesa *Circulation Journal*, a pesar de haber sido realizados (2 de ellos) en Hospitales británicos. Por tanto, todos los estudios se han llevado a cabo en población europea excepto el trabajo de Nami Kuroda *et al.* donde los pacientes incluidos son japoneses.

##### 5.1.4.2. Diseño

Sólo dos de los cinco trabajos especifican el tipo de diseño que realizan en sus estudios. El primero de ellos es el de Valentina O. Puntmann que describe un diseño prospectivo con un seguimiento de varios años, sin embargo, alguno de los resultados los obtiene de manera retrospectiva, quedando por tanto un diseño final mixto. El segundo de ellos es el de Therese Fuchs *et al.*, con un diseño prospectivo, que es desarrollado como tal, donde todas las mediciones de los efectos se realizan de manera prospectiva. En los otros tres trabajos, en ningún momento describen que tipo de diseño han realizado para llevar a cabo el estudio, mezclando formas de obtener datos tanto retrospectivas como prospectivas.

##### 5.1.4.3. Criterios de selección

En los cinco trabajos, los pacientes incluidos en el estudio son pacientes ya diagnosticados de MCH, sin embargo, cada trabajo presenta unos criterios diagnósticos de MCH diferentes. Tzros *et al.* incluye a pacientes con un diagnóstico exclusivamente ecocardiográfico (GPVI >15mm) al igual que Puntmann *et al.* (GPVI mayor a dos desviaciones estándar del rango normal). Therese *et al.* y Momiyama *et al.* seleccionan sus pacientes según los criterios clínicos y ecocardiográficos existentes sin especificar cuáles. Por último, Kuroda *et al.* incluye pacientes diagnosticados de MCH según los criterios de la OMS.

##### 5.1.4.4. Medición de la exposición y del efecto.

La medición de la exposición (alternancia de la onda T) consta de dos partes. La primera el sistema utilizado, que en todos los casos se trata del CH2000 (Cambridge

Heart Inc) excepto en el caso de T. Fuchs et al que utiliza el sistema HearTwave también de Cambridge Heart Inc. La segunda es el método de análisis utilizado, en todos los casos utilizan el FFT spectral method, excepto en el caso de V.O. Puntmann *et al.* que utilizan el modificado de éste, el MMA analysis method. La medición del efecto TVNS se realiza siempre mediante monitorización Holter ambulatoria, en cuanto a la obtención de datos sobre el síncope, en ninguno de los trabajos se menciona como se ha realizado, por lo que quedan dudas sobre si se realizó mediante anamnesis al paciente o mediante la búsqueda sistemática en la historia clínica. Por último, midiendo el efecto de muerte súbita, destaca la variabilidad de mediciones, dos de los estudios lo hacen de manera prospectiva, y tres de ellos lo hacen de forma retrospectiva, viendo la historia de muerte súbita recuperada, dejando sin analizar todos aquellos que tuvieron una muerte súbita no recuperada.

#### *5.1.4.5. Riesgo de errores sistemáticos en los trabajos seleccionados*

Es importante reseñar la selección de los pacientes en los 5 estudios analizados, y es que incluyen pacientes siempre diagnosticados de MCH, por lo que no representan de manera leal al conjunto de población con MCH, y es que como hemos descrito anteriormente, muchos de ellos permanecen asintomáticos y sin diagnosticar. Por tanto, éste grupo de población no ha sido estudiado y es bien conocido que tiene el mismo riesgo de muerte súbita que los pacientes sintomáticos. También, en los cinco estudios, se seleccionan pacientes hospitalarios, y es que si tenemos en cuenta que uno de los motivos de ingreso hospitalario en pacientes con MCH son las arritmias ventriculares y la muerte súbita, caemos en el sesgo de Berkson, ya que nuevamente el grupo control (AOT-) presenta mayor probabilidad de haber presentado arritmias ventriculares o muerte súbita que el resto de personas con MCH y no es representativo del general de la población de MCH. Por último, en el proceso de selección de pacientes, se incluyen casos prevalentes, excepto en el caso de Valentina Otja Puntmann *et al.*, donde especifica que se recogen 147 casos consecutivos admitidos en el hospital, por lo que claramente quedan fuera del análisis los pacientes con una evolución de la enfermedad corta como en el caso de los pacientes con muerte súbita como presentación inicial de la enfermedad; claro ejemplo de la falacia de Neyman.

En cuanto a la recogida de la información, hablar de una circunstancia que también se han presentado en varios de los estudios analizados. El sesgo del entrevistador, al no haber enmascaramiento de los resultados de test de la alternancia de la onda T, es posible que el entrevistador una vez conozca la positividad, realice una encuesta mucho más amplia y profunda en busca de datos en la historia del paciente que en aquellos pacientes que ya conoce el resultado negativo, V.O. Puntmann *et al.*, y Momiyama *et al.*, sin embargo sí realizan el enmascaramiento de los resultados.

En ninguno de los trabajos seleccionados tienen en cuenta a la hora de realizar el análisis de los datos obtenidos los posibles factores de confusión. Pueden ser por ejemplo, el antecedente familiar de muerte súbita, o la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

A la hora de evaluar la validez interna conjunta de los estudios, se construyó una escala para poder hacer una valoración de la calidad metodológica relativa. Dicha escala tiene un rango entre 0 y 6. Siendo el 0 aquel estudio en el que no hubiera ninguno de los errores sistemáticos analizados y el 6 el que incluyera todos. (Los errores incluidos fueron el sesgo de detección, el sesgo de Berkson, la falacia de Neyman, el sesgo anamnésico, el sesgo del entrevistador y la inclusión o no de factores de confusión). La media obtenida fue 4,4. El estudio con mejor puntuación fue el de V Puntann *et al.* con una puntuación de tres. Ninguno de los estudios seleccionados obtuvo una puntuación de 6.

## 5.2. Metanálisis cuantitativo

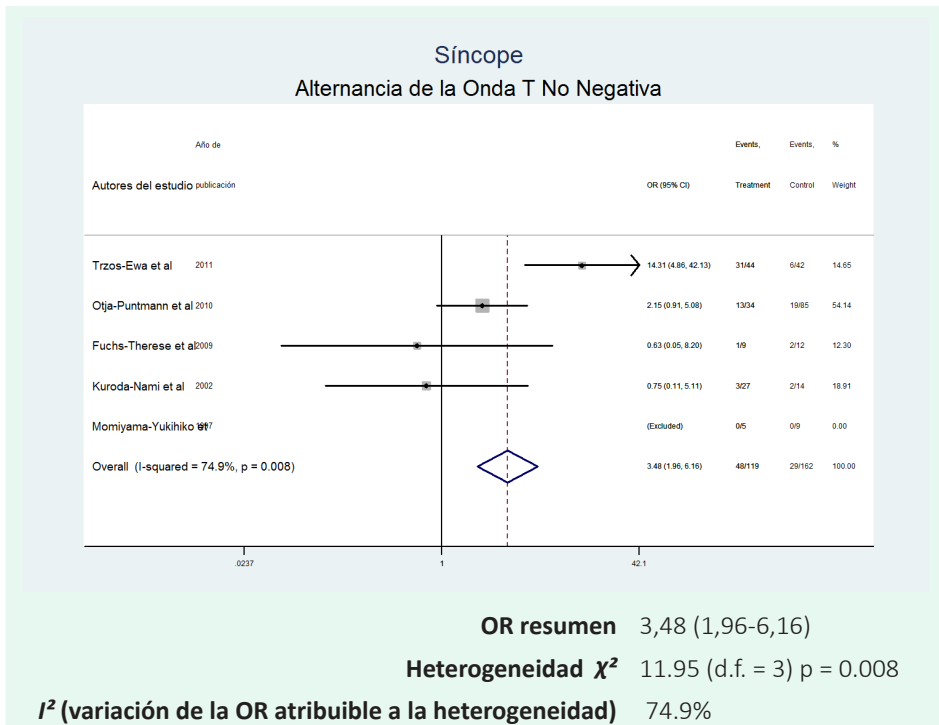
### 5.2.1. Alternancia de la onda T y síncope

#### 5.2.1.1. Descripción de los resultados por estudio

<b>Trzos-Ewa et al.</b> (2011)	OR 14.308	(4.859-42.131)
<b>Otja-Puntmann et al.</b> (2010)	OR 2.150	(0.910-5.079)
<b>Fuchs-Therese et al.</b> (2009)	OR 0.625	(0.048-8.201)
<b>Kuroda-Nami et al.</b> (2002)	OR 0.750	(0.110-5.109)

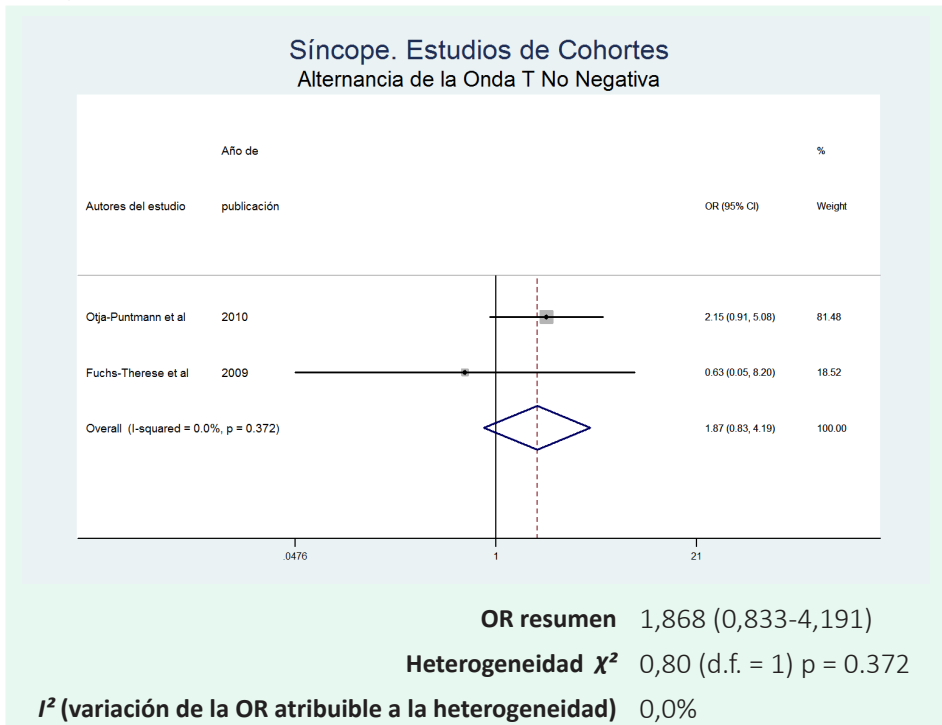
#### 5.2.1.2. Descripción ponderada de los resultados

Todos los estudios incluidos excepto el de Momiyama *et al.* porque aparece un 0 en alguna de las casillas. En este caso los resultados presentan cierto nivel de heterogeneidad entre estudios. Cuando sólo se trabaja con estudios de cohortes desaparece la heterogeneidad.





Si incluimos sólo los estudios con un claro diseño de cohortes, desaparece la heterogeneidad.



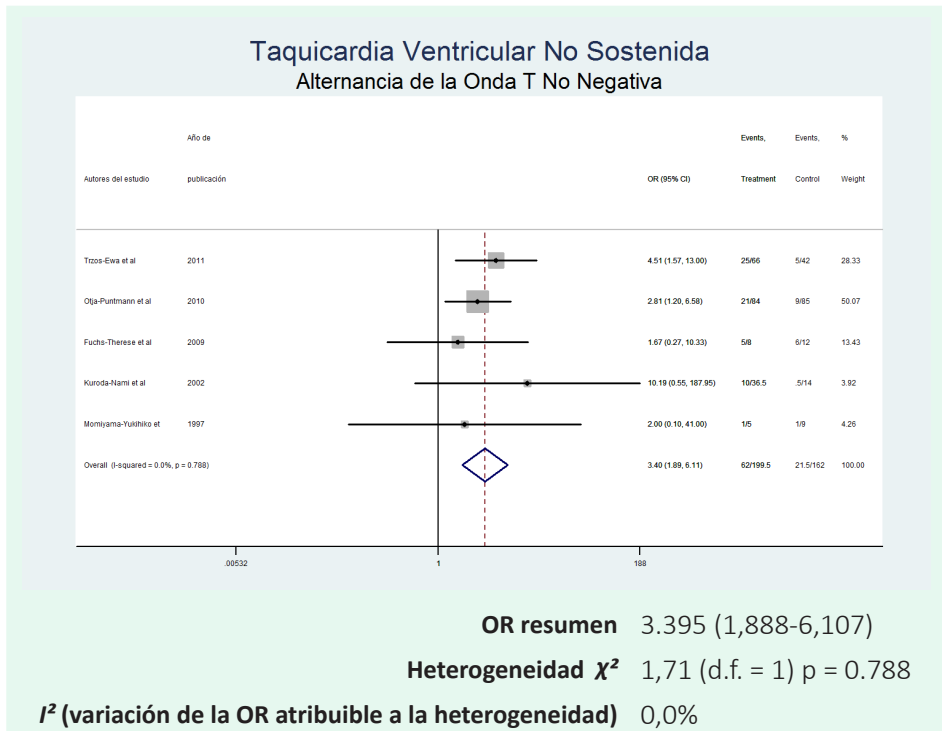
## 5.2.2. Alternancia de la onda T y TVNS

### 5.2.2.1. Descripción de los resultados por estudio

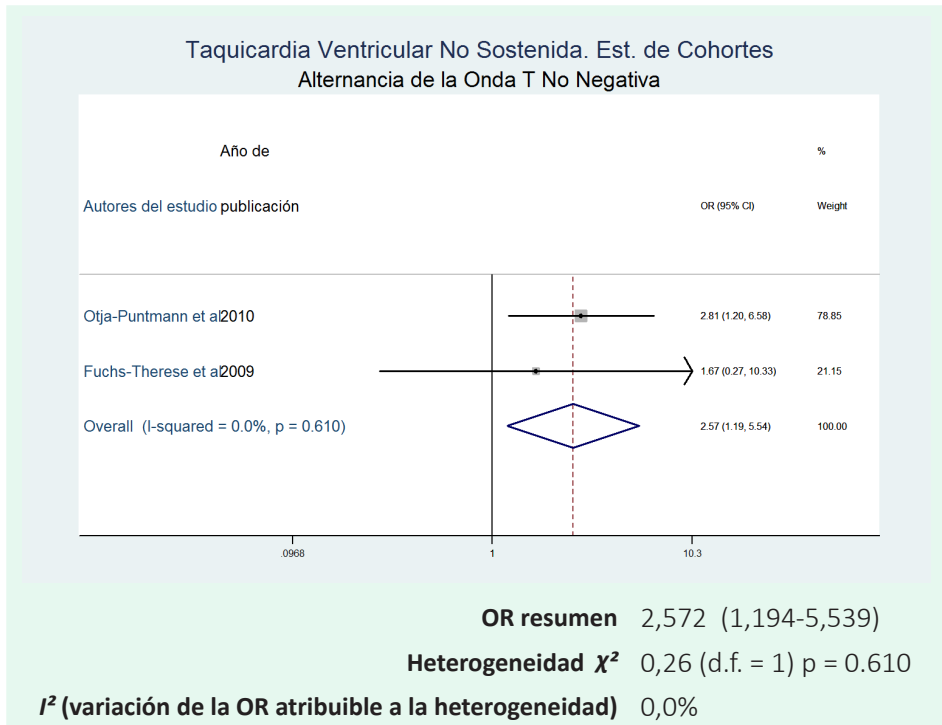
<b>Trzos-Ewa et al.</b> (2011)	OR 4.512	(1.566-12.998)
<b>Otja-Puntmann et al.</b> (2010)	OR 2.815	(1.204-6.581)
<b>Fuchs-Therese et al. (2009)</b>	OR 1.667	(0.269-10.334)
<b>Kuroda-Nami et al.</b> (2002)	OR 10.189	(0.552-187.948)
<b>Momiyama-Yukihiko et al.</b> (1997)	OR 2.000	(0.098-41.003)

### 5.2.2.2. Descripción ponderada de los resultados

Incluyendo todos los estudios, los resultados son los siguientes:



Incluyendo solo aquellos cuyo diseño era claramente de cohortes:



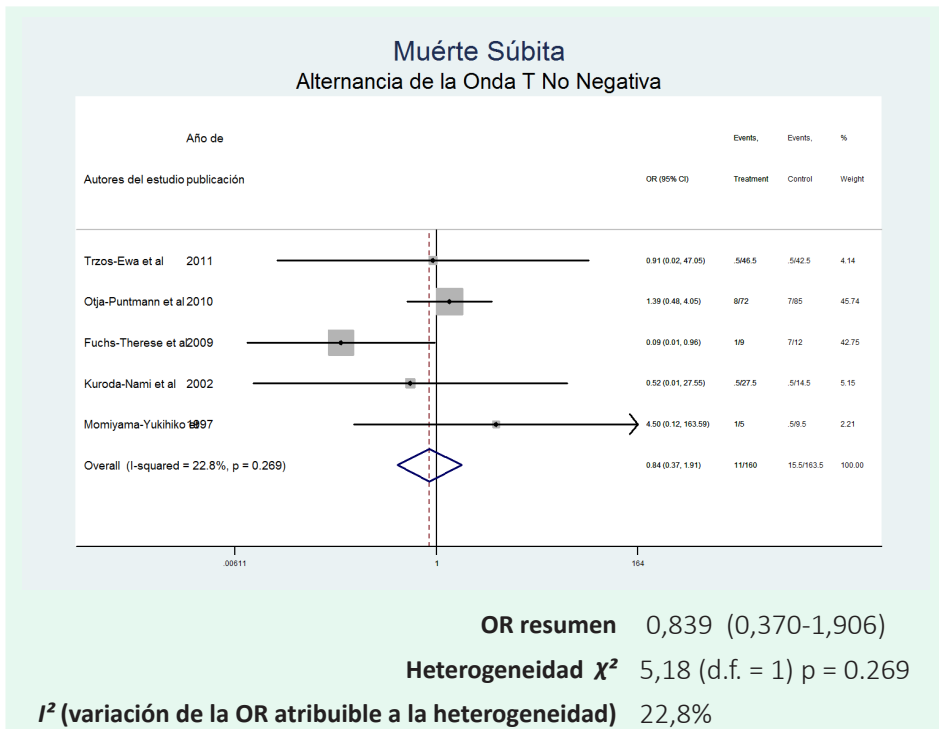
### 5.2.3. Alternancia de la onda T y Muerte súbita cardiaca

#### 5.2.3.1. Descripción de los resultados por estudio

<b>Trzos-Ewa et al.</b> (2011)	OR 0.913	(0.018-47.050)
<b>Otja-Puntmann et al.</b> (2010)	OR 1.393	(0.479-4.048)
<b>Fuchs-Therese et al.</b> (2009)	OR 0.089	(0.008-0.960)
<b>Kuroda-Nami et al.</b> (2002)	OR 0.519	(0.010-27.548)
<b>Momiyama-Yukihiko et al.</b> (1997)	OR 4.500	(0.124-163.587)

#### 5.2.3.2. Descripción ponderada de los resultados

En el estudio de la muerte súbita, ha sido frecuente encontrar el 0 en algunas casillas, problema evidente, por lo que se ha trabajado con la aproximación de DerSimonian-Laird. Estos son los resultados incluyendo todos los estudios.



Tras el análisis de los estudios exclusivamente de cohortes, los resultados obtenidos son similares a los anteriores.

## CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

En primer lugar, hay que destacar la escasa bibliografía existente que intente analizar la relación entre miocardiopatía hipertrófica, alternancia de la onda T y riesgo de muerte súbita cardiaca. La alternancia de la onda T ha sido ampliamente estudiada en la cardiopatía isquémica y en otras miocardiopatías. De hecho, más de 600 referencias fueron encontradas para la búsqueda que relacionaba alternancia de la onda T y muerte súbita cardiaca. Es decir, es un campo poco explorado hasta el momento, y los estudios existentes trabajan con números de muestra muy pequeños. En total, los cinco estudios conforman una muestra de 336 pacientes, poco potente para establecer una relación concluyente a pesar de los resultados obtenidos en esta revisión.

Uno de los problemas a la hora de realizar un Metanálisis es el sesgo de no publicación, bien sabido es que los resultados no significativos tienden a no publicarse. En este sentido, se aprovechó la presencia física de personal del Servicio de Cardiología del Hospital Virgen de las Nieves en la unidad de miocardiopatía hipertrófica del Dr. W. McKenna del Heart Hospital of London para investigar, al menos parcialmente, la existencia de trabajos no publicados.

La principal limitación de la revisión es el pequeño número de trabajos seleccionados y su calidad metodológica. Uno de los criterios de selección fue que el diseño fuera de cohortes o de casos y controles, sin embargo, en el proceso de selección, se evidenció que tan sólo 2 de los cinco estudios inicialmente incluidos especificaban claramente el diseño realizado (V Puntmann *et al.* y T Fuchs *et al.*). En el resto de ellos, ni se indicaba ni se pudo obtener tras el análisis del estudio, aún así fueron incluidos para poder aumentar el número de muestra. Por tanto, hay que pensar que parte de la variabilidad de los resultados (heterogeneidad) sea debida a gran variabilidad metodológica de los trabajos seleccionados, prueba de ello, es la desaparición de la heterogeneidad en los resultados obtenidos entre la relación de la AOT y el síncope al incluir únicamente los estudios con un diseño de cohortes.

En todos los estudios, se incluyeron pacientes ya diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica, por lo que si la muerte súbita puede ser una de las presentaciones iniciales de esta patología, quedaron excluidas de todos los estudios aquellas personas asintomáticas, con un riesgo de muerte súbita existente pero desconocido, y por tanto no analizado, podría ser considerada otra gran limitación tanto de los estudios como de la revisión realizada, aunque teniendo en cuenta la prevalencia real de la enfermedad y su gran heterogeneidad clínica, el tamaño de muestra de un estudio cuyo objetivo fuera analizar la existencia de una posible relación entre la alternancia de la onda T y el riesgo de muerte súbita real sería tan grande que habría que analizar la relación coste-efectividad antes de poder llevarlo a cabo. Por otra parte, la población donde se lleva a cabo cada estudio es diferente, incluyéndose británicos, centroeuropeos, israelíes y asiáticos. A la hora de analizar los resultados habrá que tener en cuenta la variabilidad resultante tanto del amplio espectro clínico de la MCH como de la población incluida en la revisión.

La validez interna de la revisión depende a su vez de la validez interna de los estudios seleccionados, y como hemos analizado anteriormente, los errores sistemáticos han sido frecuentes en todos los estudios. Una puntuación media de 4,4 sobre 6 es demasiado alta y limita la calidad de los resultados obtenidos. Destaca entre los errores sistemáticos analizados, la poca atención prestada a los posibles factores de confusión. En ninguno de los estudios se describen, por lo que en ninguno de los análisis se ajustan los resultados en función de ellos. Es más, cuando se obtienen diferencias significativas en algunas de variables de distribución en los dos grupos de comparación, tampoco se tienen en cuenta y tampoco se ajustan los resultados en función de esas variables. Siempre existen posibles factores de confusión no incluidos a pesar del rigor metodológico, pero en esta ocasión los resultados no son claramente independientes de variables tan importantes como la edad y el sexo.

A pesar de todas las limitaciones anteriormente descritas y teniendo en cuenta su importancia, es esencial valorar los resultados. En el estudio entre la relación del síncope y la AOT, se encontró una heterogeneidad atribuida en mayor medida a la variabilidad en el diseño de los estudios y que desapareció al sólo tener en cuenta los estudios de cohortes. En el análisis de todos los estudios estable una relación causal entre el síncope y la AOT, sin embargo, analizando los resultados de los estudios con un claro diseño de cohortes dicha relación causal desaparece.

Se estableció también una relación causal entre la taquicardia ventricular no sostenida y la alternancia de la onda T, siendo más frecuente en aquellos sujetos con AOT positiva, teniendo en cuenta la medida del efecto homogénea y objetiva en todos los estudios (Holter ambulatorio), los resultados obtenidos posiblemente se acerquen más a la realidad que en el resto de resultados. Tras realizar el análisis de los estudios de cohortes, los resultados siguieron estableciendo la misma relación causal.

Por último, el objetivo principal de esta revisión era analizar la posible relación entre la AOT y la muerte súbita. No se han obtenido resultados significativos, principalmente por la ausencia de homogeneidad entre todos los estudios, además de todas las fuentes de heterogeneidad descritas, hay que añadir la baja incidencia de muerte súbita que sumado al pequeño número de muestra, provoca prácticamente la ausencia de eventos y por tanto la obligación de trabajar con métodos de aproximación que empeoran la calidad de los resultados.

Para estudiar la asociación entre muerte súbita cardiaca y la alternancia de la onda T se deben utilizar estudios exclusivamente prospectivos puesto que si la información sobre el efecto (muerte súbita) se recoge de forma retrospectiva, nunca se podrán obtener los sujetos que ya murieron, con lo que todos los estudios quedarán claramente sesgados.

Concluimos por tanto que esta revisión arroja datos prometedores en cuanto a la relación entre la alternancia de la onda T y algunos de los factores de riesgo de muerte súbita tradicionales, aunque siguen siendo necesarios nuevos estudios con mayor número de muestra y mayor rigor metodológico para que los resultados obtenidos

tengan una mayor validez. Sin embargo, no podemos afirmar que exista una relación directa entre la alternancia de la onda T y la muerte súbita, pero también serían necesarios nuevos estudios que tomaran un amplio número de muestra e incluyeran todo el amplio espectro clínico que abarca la miocardiopatía hipertrófica de forma que se obtuvieran resultados más homogéneos y consistentes para terminar de clarificar la relación entre la alternancia de la onda T y la muerte súbita.





## CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

1. El número de trabajos que estudian la posible relación entre la alternancia de la onda T y la muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica es muy pequeño, en su mayoría se tratan de estudios con pequeño número de muestra.
2. En los estudios analizados, no se pueden descartar los errores sistemáticos en cuanto a la selección y clasificación, así como el ajuste de los resultados según posibles factores de confusión.
3. La heterogeneidad que hay en la presentación clínica de la miocardiopatía hipertrófica, así como la población seleccionada en los trabajos, hace difícil valorar la validez del parámetro resumen calculado sobre las relaciones analizadas en esta revisión.
4. A partir de la revisión sistemática de la literatura científica realizada, se establece una relación causal entre la alternancia de la onda T y la taquicardia ventricular no sostenida en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, aunque no es posible establecer una relación directa entre la alternancia de la onda T y la muerte súbita.
5. Es necesario realizar nuevos estudios con mayor número de muestra y mayor rigor metodológico que permitan obtener resultados más ajustados a la relación real entre la alternancia de la onda T y la miocardiopatía hipertrófica.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Braunwald, E., et al.** (2009). *Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. 8ª Edición.
2. **Gersh, J., et al.** (2011). *ACCF/AHA. Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology*.
3. **Nistri, S., et al.** (2009). Looking for Hypertrophic Cardiomyopathy in the Community: Why Is It Important? *J. of Cardiovasc Trans. Res.*
4. **Maron, B.J., et al.** (1995). Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *J. Am. Circulation*.
5. **Maron, B.J., et al.** (2004). Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 5 to 77 years (the Strong Heart Study). *J. Am. Circulation*.
6. **Zou, Y., Song, L., Z.** (2004). Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis in 8080 adults. *American Journal of Medicine*.
7. **Olivotto, I., Cecchi, F.** (2003). The epidemiologic evolution and present perception of hypertrophic cardiomyopathy. *Italian Heart Journal*.
8. **Bos, J.M., Omman, S.R., Ackerman, M.J.** (2007). Genetics of Hypertrophic Myocardopathy: one, two or more diseases. *Current Opinion Cardiology*.
9. **Maron, M.S., et al.** (2006). Hypertrophic Cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *J. American Circulation*.
10. **Maron, B.J., Shen, W.K. y Link, M.S.** (2000). Efficacy of implantable cardioverter-desfibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic myocardopathy. *N Eng J Med*.
11. **Haghjoo, M., Arya, A., Sadr-Ameli, M.A.** (2006). Microvolt T-wave alternans: A review of techniques interpretation, utility, clinical studies, and futures perspectives. *International journal of cardiology*.
12. **Bloomfield, D., Hohnloser, S.H. y Cohen, R.J.** (2002). Interpretation and Classification of Microvolt T wave alternans Tests. *J. Cardiovasc Electrophysiology*.
13. **Elliott, P. y McKenna, W.J.** (2004). Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet*.
14. **Maron, B.J., et al.** (2000). Epidemiology of hypertrophic Cardiomyopathy-Related death: Revisited in a large non referral base patient population. *Circulation*.

- 15. Maron, B.J., Thompson, P.D. y Puffer, J.C.** (1996). Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: A statement for health professionals from the sudden death committee (clinical Cardiology) and Congenital Cardia Defects Committee (Cardiovascular disease in the Young), American Heart Association. *Circulation*.
- 16. Maron, B.J., et al.** (1999). *Clinical course of Hypertrophic Cardiomyopathy in a regional United States Cohort*. JAMA.
- 17. Maron, B.J.** (2010). Risk Stratification and Role of Implantable Defibrillators for prevention of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Journal*.
- 18. Trzos, E., Kasprzak, J. y Krzemminska, M.** (2011). The prevalence and the prognostic value of Microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*.
- 19. Puntmann Yap, Y.G. y McKenna, W.J.** (2010). T-Wave alternans and left ventricular wall thickness in predicting arrhythmic risk in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation journal*.
- 20. Fuchs, T. y Torkman, A.** (2009). The usefulness of Microvolt T-wave alternans in the risk stratification of patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *IMAJ*.
- 21. Kuroda, N., et al.** *Clinical significance of T wave alternans in hypertrophic Cardiomyopathy*.
- 22. Momiyama, Y., et al.** (1997). Exercise-Induced T wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation journal*.







Medicina y Salud

