

# ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MIOCARDIOPATÍAS FAMILIARES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE VALLADOLID



---

## Universidad de Valladolid

---

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
Grado en Medicina

Curso 2018-2019

<p><u>Autoría:</u> Ana Centeno Sotillo</p> <p><u>Tutoría:</u> Fernando Centeno Malfaz Sara Rellán Rodríguez</p>
---

## **ÍNDICE**

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	p. 2
2. INTRODUCCIÓN .....	p. 4
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	p. 8
4. OBJETIVOS.....	p. 9
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	p. 9
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	p. 9
5. RESULTADOS .....	p. 9
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	p. 9
5.2. SEXO Y MIOCARDIOPATÍAS FAMILIARES.....	p. 10
5.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	p. 11
5.4. CLÍNICA.....	p. 12
5.5. DIAGNÓSTICO.....	p. 12
5.6. TRATAMIENTO.....	p. 13
5.7. CARDIOPATÍAS FAMILIARES EN PRIMER Y SEGUNDO GRADO.....	p. 14
6. DISCUSIÓN.....	p. 15
6.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	p. 15
6.2. CLÍNICA.....	p. 16
6.3. DIAGNÓSTICO.....	p. 16
6.4. TRATAMIENTO.....	p. 17
6.5. PRONÓSTICO.....	p. 19
6.6. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN LA ACTUALIDAD.....	p. 19
7. CONCLUSIONES.....	p. 21
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	p. 22
9. ANEXOS.....	p. 24

## **1. RESUMEN/ABSTRACT**

**Introducción y objetivos:** Las Miocardiopatías familiares son aquellas enfermedades del corazón que se caracterizan por tener una presentación familiar, una base genética y por poder ser causa de muerte súbita. El estudio genético ha ido evolucionando a lo largo de los años hasta desempeñar, actualmente, un papel fundamental en el manejo de estas enfermedades.

El análisis realizado para este trabajo tiene como objetivo describir las principales características de las Miocardiopatías familiares en una muestra de la población pediátrica de Valladolid y confirmar la importancia del estudio genético en su abordaje.

**Materiales y métodos:** se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en una muestra de n=49 pacientes pertenecientes a ambas áreas de salud de la provincia de Valladolid. Este grupo de sujetos tiene edades comprendidas entre los 1 y los 17 años, pertenecen a ambos sexos y tienen como característica común fundamental estar diagnosticados de una miocardiopatía familiar.

**Resultados:** la estadística descriptiva realizada sobre esta muestra pone de manifiesto que se trata de un grupo de enfermedades con baja prevalencia (0,06%), sin asociación con el sexo y con una importante carga genética (estudio genético positivo en el 86,66% de los pacientes a los que se les solicita). La edad de diagnóstico no está claramente definida, pero el objetivo es identificar la patología de la manera más precoz posible.

**Conclusiones:** las miocardiopatías familiares son enfermedades poco frecuentes, pero con gran repercusión en la vida de aquel que las padece y de sus familiares. Es fundamental progresar en el estudio de este tipo de cardiopatías, principalmente por su riesgo de producir muerte súbita, pues se pretende orientar el tratamiento hacia una terapia genética en el futuro.

**Palabras clave:** miocardiopatías familiares, miocardiopatías, canalopatías, muerte súbita y estudio genético.

**Introduction and aims.** Familial cardiomyopathies are heart diseases characterized by having a familial presentation, a genetic basis and may be the cause of sudden death. Genetic studies have evolved over the years and nowadays play an essential role in the management of these diseases.

The aim of the analysis carried out throughout this project is to describe the main characteristics of familial cardiomyopathies in a sample of paediatric population of Valladolid and to confirm the importance of the genetic study in its approach.

**Materials and methods.** A retrospective descriptive study was carried out on a sample of n=49 patients which belong to both health areas of the province of Valladolid. These subjects from both genders are aged between 1 and 17 and they are diagnosed with familial cardiomyopathy as a main common characteristic.

**Results.** The descriptive statistic performed on this sample shows that there exists a group of diseases with a low prevalence (0.06%), without association with gender and with a significant genetic load (positive genetic study in 86.66% of the patients requested). The age of diagnosis is not clearly defined, but the aim is to identify the pathology as early as possible.

**Conclusions.** Familial cardiomyopathies are rare diseases, but with great impact on the life of the patient and his relatives. It is essential to make progress in the study of this type of heart disease mainly because of the risk of sudden death, since treatment is intended to be guided towards genetic therapy in the future.

**Keywords:** familial cardiomyopathies, cardiomyopathies, channelopathies, sudden death and genetic study.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías son aquellas enfermedades del músculo cardiaco que tienen en común una alteración de la función miocárdica. Su origen es diverso y su expresividad variable. Afectan, al menos, a 100.000 niños en el mundo, con una mayor incidencia en menores de 1 año, y es la causa más frecuente de trasplante cardiaco en niños por encima del año de vida<sup>1</sup>.

Hablamos de **miocardiopatías familiares cuando el origen es genético**. La importancia de esto radica en que la presencia de mutaciones asociadas a estas cardiopatías abre nuevas posibilidades respecto al diagnóstico, consejo genético y, en los próximos años, también en lo relativo al tratamiento.

Existen diversas clasificaciones de las miocardiopatías, como la de la OMS (1995), la AHA (2006), la ESC (2008) o la MOGES<sup>2</sup> (aún no generalizada). Para este trabajo, hemos tomado como referencia la de la AHA porque incluye las canalopatías, objeto también de este estudio (Tabla 1- Anexos).

Por tanto, a lo largo de esta memoria se van a tratar de analizar, mediante un estudio descriptivo retrospectivo referido a la población pediátrica perteneciente a las dos áreas de salud de Valladolid, las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de las siguientes miocardiopatías familiares: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía no compactada, miocardiopatía arritmogénica, síndrome de Brugada y síndrome del QT largo.

A. Miocardiopatía dilatada: es la más frecuente, con una prevalencia del 0,4% en la población general (1:250). Consiste en una dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo o de ambos en ausencia de otras condiciones (enfermedad valvular, arteriopatía coronaria, hipertensión o cardiopatía congénita). Suele ser de origen idiopático, aunque se reconoce **una mutación familiar en el 20-50% de casos (autosómica dominante habitualmente)**.

El diagnóstico inicial se basa en una correcta historia clínica y exploración física, pues suelen ser niños con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna y edemas periféricos. La confirmación diagnóstica se logra con la ecocardiografía bidimensional y Doppler, aunque se pueden emplear otras pruebas complementarias que ayudan a identificar

esta patología (ECG, Holter, radiografía de tórax, resonancia magnética, estudio genético...).

Respecto al tratamiento sintomático, los fármacos más empleados son diuréticos, los betabloqueantes y los IECAs, siempre asociados a una serie de recomendaciones sobre el estilo de vida. El trasplante cardiaco constituye la solución final una vez agotadas las demás posibilidades.

- B. Miocardiopatía hipertrófica: se trata de la segunda miocardiopatía en frecuencia, con una prevalencia del 0,2% en la población general (1:500). En este caso, hablamos de una hipertrofia del ventrículo izquierdo asociada o no a la del ventrículo derecho, lo que condiciona una obstrucción, con un componente dinámico, en la salida del ventrículo izquierdo. Entre las formas familiares (**mutación identificada en el 50-60% de casos**), se distinguen dos tipos: una genética con herencia autosómica dominante y penetrancia variable, y otra secundaria a enfermedades metabólicas, endocrinológicas o pertenecientes a síndromes generalizados (Sd. De Noonan)<sup>1</sup>.

Es importante tener en cuenta que la primera manifestación clínica puede ser la muerte súbita (más frecuente en adolescentes), por lo que debe tratar de hacerse un diagnóstico precoz normalmente por ecocardiografía (grosor de las paredes > 2 Z-score en niños junto a disfunción diastólica). Existen otras pruebas complementarias útiles como la radiografía de tórax o el ECG. En los casos familiares, el estudio genético puede ayudar a identificar la enfermedad antes de la aparición de los síntomas (*recomendado para el caso índice y todos los familiares de primer grado cuando se identifica una mutación*).

Los betabloqueantes representan la primera línea de tratamiento en pacientes sintomáticos. Debe plantearse la colocación de un DAI en aquellos enfermos con alto riesgo de muerte súbita.

- C. Miocardiopatía no compactada: se considera la tercera en frecuencia. La prevalencia es del 0,014 al 1,3% en los pacientes sometidos a ecocardiografía, aunque se desconoce este dato en la población general (criterios diagnósticos en evolución). Se justifica anatómicamente por la presencia de trabeculaciones profundas en la pared ventricular y recesos profundos que comunican la cavidad ventricular principal, sobre todo en el ápex y en la pared libre del ventrículo izquierdo. **La incidencia familiar, en familiares de primer grado de pacientes afectados, se encuentra entre el 13 y el 50%<sup>3</sup>.**

Las manifestaciones clínicas engloban la triada de tromboembolismos (7-24%), disnea/insuficiencia cardiaca (61%) y arritmias (FA, TV y WPW).

Para el diagnóstico son útiles las pruebas de imagen como la ecocardiografía o la RMN, estando definidos los criterios diagnósticos en base a los hallazgos en esta última<sup>4</sup>. El estudio genético, al igual que en los casos anteriores, permite identificar la mutación en casos de enfermedad familiar.

El tratamiento sintomático se basa en el empleo de betabloqueantes, asociando anticoagulantes si hay desarrollo de FA o FEVI disminuida. El trasplante cardiaco se plantea como tratamiento final ante la refractariedad del resto de medidas terapéuticas.

D. Miocardiopatía arritmogénica: se trata de una forma poco frecuente de miocardiopatía hereditaria, cuya prevalencia en la población general se estima en un 0,02% (1:5000). **La mayoría de las veces la herencia es autosómica dominante, aunque se han descrito mutaciones recesivas (genética positiva en el 40-60% de casos)**. Afecta predominantemente al ventrículo derecho con pérdida progresiva de miocitos y reemplazo de éstos por tejido graso o fibromatoso, lo que da lugar a anomalías segmentarias o globales.

Tiene un amplio espectro clínico, que normalmente se manifiesta con arritmias ventriculares, pudiendo ser causa de muerte súbita (especialmente en atletas jóvenes).

Para llegar al diagnóstico se debe partir de una alta sospecha clínica. Las pruebas complementarias que se podrían emplear son un ECG de 12 derivaciones, una ecocardiografía, una angiografía del ventrículo, imágenes de RMN y TAC y estudio genético.

El tratamiento consistiría en paliar los síntomas de la insuficiencia cardiaca, frenar las arritmias y colocación de un DAI en caso de alto riesgo de muerte súbita.

E. Síndrome de QT largo: es una canalopatía con una prevalencia del 0,05% en su forma congénita (1:2000) (*determinada mediante un estudio prospectivo basado en criterios diagnósticos de ECG y screening molecular en 44000 niños de 15-25 días*), siendo probablemente más alta si se tienen en cuenta, a mayores, a los pacientes con genética negativa (1:1000). **Se identificaron mutaciones en un 29-43% de los sujetos del estudio con QT alterado; sin embargo, también hay casos de pacientes con ECG normal y genética positiva (20-25%)**.<sup>5</sup>

Es importante tener en cuenta que, hoy en día, existen 17 subtipos de síndrome de QT largo definidos por las mutaciones genéticas a las que se asocian. Los más relevantes y prevalentes en la práctica clínica son los 3 primeros: LQT1 (*KCNQ1* – 35 a 40% de casos), LQT2 (*KCNH2* – 23 a 30%) y LQT3 (*SCN5A* – 5 a 10%).

Las manifestaciones clínicas son derivadas de los eventos arritmogénicos, siendo característico de esta patología el Torsade de Pointes: síncope, paro cardíaco o muerte súbita.

El diagnóstico se basa en la medición del QTc con la fórmula de Bazett (*Figura 1.*), excluyendo las causas secundarias de alargamiento del QT. Se puede realizar un estudio genético y pruebas de provocación en caso de ser necesario (la epinefrina es el fármaco más empleado para este fin).

$$\text{Intervalo QTc} = \frac{\text{Intervalo QT}}{\sqrt{\text{Intervalo RR}}}$$

**Figura 1.** Fórmula de Bazett

Los betabloqueantes constituyen el tratamiento de primera línea en estos pacientes. Se puede plantear la colocación de un DAI, LCSD si está contraindicado lo anterior y, en el futuro, terapias genéticas. Sin embargo, aunque hoy en día el tratamiento no tiene como diana el gen causal, sí que está guiado por la mutación presente: por ejemplo, se sabe que los betabloqueantes son muy útiles en el subtipo 1 y no tienen efecto en el 3.

- F. Síndrome de Brugada: la prevalencia del patrón ECG del Brugada está aparentemente entre el 0,1-1% de la población. No se sabe cual es exactamente la prevalencia del síndrome sintomático porque es menos estudiado, pero se concluye que existe un predominio en la raza asiática. Además, está demostrado que aparece de 8 a 10 veces más en varones que en mujeres<sup>5</sup>. **Las anomalías genéticas están presentes en 1/3 de los pacientes afectados y normalmente se transmiten con un patrón autosómico dominante.**

La clínica asociada a esta patología incluye la fibrilación ventricular o muerte súbita abortada, síncope, respiración agónica nocturna, palpitaciones y dolor torácico. Estos síntomas suelen tener lugar durante el sueño y como consecuencia de la fiebre y de cuadros vagales, pero rara vez aparecen durante el ejercicio físico.



El diagnóstico es electrocardiográfico. Se identifican tres patrones diferentes relacionados con esta canalopatía, pero únicamente el 1 es diagnóstico: bloqueo de rama derecha con elevación del segmento ST y del **punto J**. El estudio genético está indicado en casos familiares, aunque normalmente se prefiere realizar un test de provocación primero (los fármacos empleados para ello son flecainida > procainamida > ajmalina).

El manejo terapéutico incluye fármacos antiarrítmicos (Isoproterenol/Quinidina) y colocación de un DAI ante el riesgo de muerte súbita.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio descriptivo de carácter retrospectivo, siendo revisadas las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos que acudieron a la consulta de Cardiología Infantil, tanto en el Hospital Río Hortega como en el Hospital Clínico de Valladolid durante el año 2018, con el fin de seleccionar sólo a aquellos diagnosticados de cardiopatías familiares. De este modo se obtuvieron los 49 pacientes que conforman la base de datos de este estudio.

**Criterios de inclusión:** pacientes pertenecientes a la Consulta de Cardiología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega y del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desde el 1 de Enero de 2018 hasta el 31 de Diciembre de 2018. La característica común a todos ellos es la detección de una miocardiopatía familiar.

Los datos obtenidos de la historia clínica para cumplimentar la base de datos son los siguientes: número de historia clínica, diagnóstico, fecha de nacimiento, sexo del paciente, malformaciones cardiacas (si/no), otras malformaciones (si/no), enfermedades importantes, fecha de primera visita, edad al diagnóstico, motivo de primera consulta (soplo, síntomas, antecedentes familiares, otros), presencia de sintomatología (síncopes, palpitaciones, dolor torácico, parada cardiaca, otros), ecocardiografía (normal/patológica), otras pruebas de imagen, ECG (normal/patológico), estudio genético (normal/patológico/no realizado), tratamiento farmacológico (si/no: betabloqueantes/IECAs/Diuréticos/Otros), cirugía cardiaca infantil (si/no) y cardiopatías en familiares de 1º y 2º grado ((P)= rama paterna y (M)= rama materna/no/desconocido).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo principal:**

El objetivo de nuestro estudio es analizar las principales características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de las miocardiopatías familiares más frecuentes en la población pediátrica de Valladolid.

### **4.2 Objetivos secundarios:**

- Investigar los diferentes factores genéticos y no genéticos que influyen en el diagnóstico, el manejo, la evolución y el pronóstico de las diferentes miocardiopatías familiares.
- Comparar los hallazgos descubiertos en la población pediátrica de Valladolid con lo descrito en la literatura hasta ahora.

## **5. RESULTADOS**

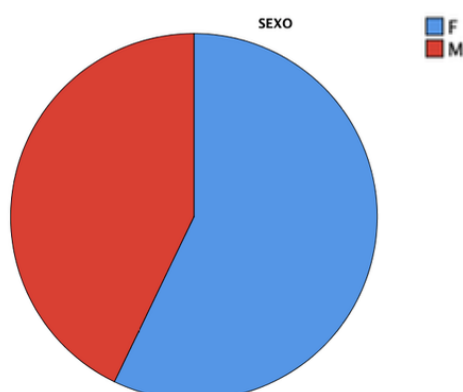
### **5.1 Descripción de la muestra poblacional:**

El análisis realizado en este trabajo se refiere a la población pediátrica de Valladolid, de la que se extrae, a su vez, una muestra con un n=49 según los criterios de inclusión descritos anteriormente. Se trata de un grupo de pacientes diagnosticados de **miocardiopatías familiares**, pertenecientes a ambos sexos, con edades comprendidas entre los 1 y los 17 años. Aunque hablamos de población pediátrica hasta el momento en el que se cumplen 15 años, en este estudio hay 7 pacientes que sobrepasan este límite, pero se incluyen para el análisis porque el diagnóstico se realizó de manera previa y su seguimiento se sigue llevando a cabo en la consulta de Cardiología Infantil.

Podemos decir que la división de los sujetos según el área de salud al que pertenecen es bastante equilibrada, pues 27/49 (55,10%) son pacientes del HURH y 22/49 del HCUV (44,90%). Si tenemos en cuenta la ratio de población pediátrica de cada área, en 2016 había 37750 pacientes pertenecientes al Área Oeste de Valladolid y 33116 al área Este de la misma ciudad (datos obtenidos del padrón municipal). Aunque los datos no se correspondan con los del año 2018, periodo que abarca nuestro estudio, nos pueden servir para justificar la variación del 10% a favor del área Oeste, ya que la población joven es mayor en esta localización.

En nuestra muestra, la distribución por sexos es similar, sin un predominio claro de uno sobre el otro. Contamos con **28 mujeres (57,14%) y 21 varones (42,86%)** diagnosticados de Miocardiopatías familiares (*Figura 2.*). Esto nos hace pensar que no

son patologías asociadas a uno de los dos sexos, excepto el Síndrome de Brugada, en el que está descrita una mayor prevalencia en el sexo masculino.



**Figura 2.** Distribución por sexos.

Respecto a las edades actuales de los pacientes estudiados podemos decir que la **media es de 9,16 años**, la mediana y la moda coinciden con un valor de 10 años y la desviación estándar es de 4,49 años.

### **5.2 Sexo y miocardiopatías familiares:**

Para comprobar la hipótesis planteada anteriormente sobre la relación entre el sexo y las miocardiopatías familiares, realizamos una Chi-cuadrado comparando, distribuidos por sexos, a nuestros pacientes con la población de Valladolid entre los 0 y los 14 años (datos correspondientes al año 2018 obtenidos del Instituto Nacional de Estadística):

	<b>MIOCARDIOPATÍA</b>	<b>SANO/A</b>
<b>HOMBRES</b>	21	35632
<b>MUJERES</b>	28	33830

#### Hipótesis:

*Ho= el sexo y el desarrollo de miocardiopatías familiares son variables independientes.*

*H1= el sexo influye en el desarrollo de una miocardiopatía familiar.*

**El resultado obtenido es de 1,39.** Por tanto, teniendo en cuenta el modo de interpretar la distribución chi-cuadrado con 1 grado de libertad, debemos **aceptar la hipótesis nula** y podemos afirmar que **no existe relación entre el sexo y el desarrollo de estas patologías con un  $p < 0,01$**  (nivel de significación del 99%).

### 5.3 Epidemiología:

Los principales datos epidemiológicos que podemos extraer de nuestra muestra se resumen en la siguiente tabla (Figura 3.):

<b>Prevalencia de las miocardiopatías familiares</b>	0,06%
<b>Prevalencia de miocardiopatías excluyendo las canalopatías</b>	0,03%
<b>Prevalencia aislada de las canalopatías</b>	0,03%
<b>Incidencia de las miocardiopatías familiares</b>	18,70 casos/100.000 niños/año
<b>Incidencia de las miocardiopatías excluyendo las canalopatías</b>	12,94 casos/100.000 niños/año
<b>Incidencia aislada de las canalopatías</b>	5,75 casos/100.000 niños/año

Figura 3. Tabla resumen de los principales datos epidemiológicos de la muestra de estudio.

Para el cálculo de las prevalencias se han excluido aquel grupo de pacientes que sobrepasa los 15 años en el momento actual. Las incidencias se obtienen con los pacientes diagnosticados durante el año 2018.

Si agrupamos a los sujetos de nuestro estudio según el diagnóstico recibido, obtenemos la siguiente distribución (Figura 4.)

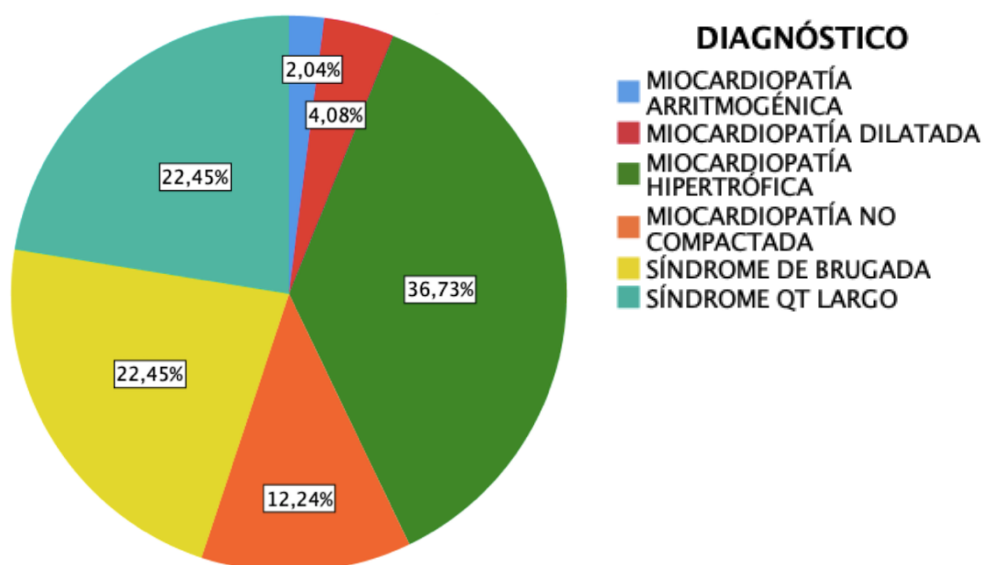
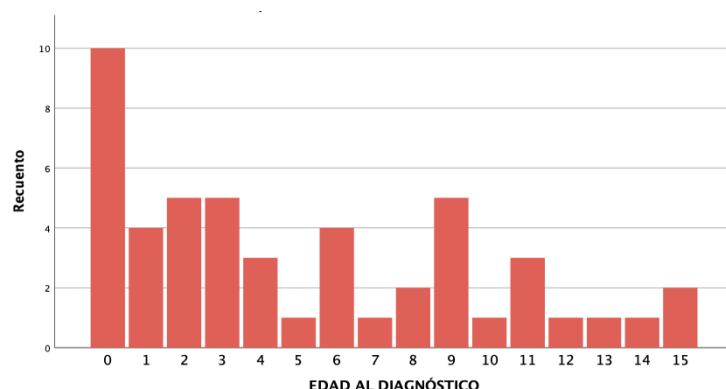


Figura 4. Distribución de las principales miocardiopatías familiares según el porcentaje de pacientes diagnosticados.

Por último, nos interesa saber cual es la tendencia respecto a la edad al diagnóstico, ya que algunos autores avalan que son patologías con una incidencia mayor en < 1 año<sup>1</sup>, dato que se confirma en nuestro estudio (Figura 5.):



**Figura 5.** Relación entre la edad de los pacientes del estudio medido en años cumplidos (eje X) y el número de sujetos con dicha edad (eje Y).

#### **5.4 Clínica:**

Sólo 1 de los 49 pacientes de nuestra muestra acude a consulta por sintomatología, pero en otros 4 se identifican manifestaciones clínicas de su enfermedad (10% son pacientes sintomáticos). Si clasificamos los síntomas, los más frecuentes son el dolor torácico (4/5) y el mareo (3/5; asociada al dolor en 2/5 y de manera independiente en otro paciente).

#### **5.5 Diagnóstico:**

El primer paso para abordar a estos pacientes es establecer una sospecha diagnóstica, que se inicia conociendo el **motivo de consulta**. En nuestro estudio hemos establecido el siguiente orden de frecuencias respecto al motivo de la primera visita: **Antecedentes familiares (51,02%) > Otros motivos (28,57%) > soplo (18,36%) > síntomas (2%)**.

Además de la exploración, todos los pacientes son sometidos a dos pruebas complementarias en la primera consulta: **electrocardiograma y ecocardiografía** (Figura 6.). Algunos requieren otras pruebas de imagen a mayores (**RMN**) y, a la mayoría, se les hace un **estudio genético** (en relación con el motivo de consulta).

<b>PRUEBA DIAGNÓSTICA</b>	<b>NORMAL</b>		<b>PATOLÓGICA</b>	
<b>ECOCARDIOGRAFÍA</b>	12 MCH	10 Brugada	6 MCH	2MNC
	11 QTL	4 MCNC	2 MCD	1 Brugada
		1 M. Arritmogénica		

<b>ELECTROCARDIOGRAMA</b>	13 MCH	4 MCNC	10 QTL	2 MCNC
	4 Brugada	1 QTL	7 Brugada	1 MCD
	1 M. Arr.	1 MCD	5 MCH	

**Figura 6.** Resumen de resultados en ecocardiografía y electrocardiograma según el diagnóstico.

Llama la atención el hallazgo de una alteración ecocardiográfica en un síndrome de Brugada, por lo que merece la pena explicar que se trata de una Insuficiencia aórtica ligera sin relación con la canalopatía que padece el paciente y sin repercusión clínica.

Respecto al **estudio genético**, en nuestros pacientes se realiza en el 91,83% (45/49) de los casos. Los resultados son positivos en 39/45 pacientes (86,66%) y negativos en 6/45 (13,33%). Dentro de los negativos diferenciamos tres miocardiopatías hipertróficas, dos síndromes de Brugada y un síndrome de QT largo. Solo 1 de los 6 pacientes con estudio genético negativo presentaba antecedentes en familiares de primer y segundo grado. Además, se debe tener en cuenta que existe un grupo de niños y niñas que se han sometido a estudio genético por ser hijos de pacientes con genética positiva, pero al obtener un resultado negativo se descarta el diagnóstico de miocardiopatía familiar, se les puede dar el alta y, por consiguiente, dejan de ser objeto de este trabajo.

Las pruebas de imagen adicionales, generalmente **RMN**, sólo se hicieron en 8 de los 49 pacientes pediátricos de nuestro estudio (16,32%): 4 miocardiopatías no compactadas, 2 miocardiopatías hipertróficas, 1 miocardiopatía dilatada y 1 miocardiopatía arritmogénica.

### **5.6 Tratamiento:**

Los pacientes en tratamiento farmacológico se corresponden con un 34,70% (17/49) de los individuos estudiados. Dentro de este grupo los fármacos más usados son los betabloqueantes, asociados o no a otros tratamientos, pues son empleados en 14 de los 17 pacientes (82,35%). Las otras opciones más frecuentes de tratamiento están constituidas por diuréticos (1/17 = 5,88%), IECAs (4/17 = 23,23%) y otros (6/17 = 35,3%), que engloban antiarrítmicos, AAS, calcioantagonistas y marcapasos.

Respecto a la relación del tratamiento con el diagnóstico establecido, 9 de los 17 pacientes (52,94%) están diagnosticados de síndrome de QT largo, 3/17 de miocardiopatía hipertrófica (17,65%), 2/17 de miocardiopatía no compactada (11,76%),

2/17 de síndrome de Brugada (11,76%) y 1/17 de miocardiopatía no compactada (5,88%). Por tanto, **la patología que más frecuentemente requiere tratamiento farmacológico sería el síndrome de QT largo.**

Es interesante hacer referencia a que no existe relación entre la presencia de sintomatología y la decisión de tratar a los pacientes, pues sólo 1 de los 17 pacientes tratados tiene síntomas.

Fijándonos en los antecedentes de cirugía cardiaca de nuestros pacientes, sólo 3/49 (6,12%) han sido intervenidos, cada uno con un diagnóstico diferente (síndrome de Brugada, miocardiopatía no compactada y miocardiopatía dilatada), lo que rechaza cualquier tipo de asociación entre estas dos variables (diagnóstico y cirugía cardiaca infantil).

### **5.7 Cardiopatías familiares en primer y segundo grado:**

Encontramos cardiopatías familiares en primer y segundo grado en 39/49 sujetos (79,59%), teniendo en cuenta que 2 de los 10 pacientes que no presentan los antecedentes familiares no tienen realizado el estudio genético. Es importante reseñar que no es imprescindible tener un estudio genético positivo en los familiares para solicitárselo al paciente, ya que si la sospecha de miocardiopatía familiar es alta conviene descartarlo.

La distribución de estos pacientes según si la herencia procede de la rama familiar paterna o de la materna es la siguiente:

- Materna (M)  $\rightarrow 20/39 = 51,28\%$  de los pacientes del estudio recibe la miocardiopatía familiar por rama materna.
- Paterna (P)  $\rightarrow 18/39 = 46,15\%$  de los pacientes del estudio recibe la miocardiopatía familiar por rama paterna.
- Materna (M) y Paterna (P)  $\rightarrow 1/39 = 2,56\%$  de los pacientes del estudio recibe la miocardiopatía familiar por ambas ramas. *Este caso es un ejemplo de lo descrito anteriormente, pues a raíz de la positividad del estudio genético en el paciente se diagnosticó a sus progenitores (asintomáticos).*

Si analizamos los resultados obtenidos al relacionar la variable estudio genético con la variable cardiopatías familiares en primer y segundo grado, podemos extraer la siguiente conclusión (*Figura 7.*):

		CARDIOPATÍAS FAMILIARES EN 1ER Y 2º GRADO					
		desconocido	M	M y P	no	P	Total
ESTUDIO GENÉTICO	negativo	0	0	0	5	1	6
	no realizado	1	0	0	3	0	4
	positivo	1	20	1	0	17	39
Total		2	20	1	8	18	49

**Figura 7.** Relación entre variables estudio genético y cardiopatías familiares.

En la gran mayoría de los casos la presencia de antecedentes familiares se relaciona con una positividad en el estudio genético de miocardiopatías familiares, pues sólo 1 de los pacientes tiene el estudio negativo en presencia de cardiopatías familiares en primer y/o segundo grado. Este paciente sale de la norma y su inclusión en este trabajo se podría explicar por el diagnóstico paterno de síndrome de Brugada en ausencia de un estudio genético que confirme su etiología familiar. Para poder descartar dicha enfermedad en nuestro paciente sería necesaria la realización de un test de provocación.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Epidemiología

Las miocardiopatías familiares son enfermedades poco prevalentes, pues afectan únicamente a unos 100.000 niños a nivel mundial. En nuestro análisis de la población pediátrica vallisoletana se confirma lo anterior, ya que todas las patologías estudiadas se incluyen dentro del grupo de las enfermedades raras (definidas por una prevalencia <0,05%). Esto se explica porque la prevalencia de todas ellas en conjunto es de un 0,06%.

Si atendemos a la división en miocardiopatías y canalopatías, obtenemos prevalencias idénticas, contrastando con lo descrito en la literatura hasta ahora<sup>1,5</sup>. Sin embargo, en términos de incidencia, los casos nuevos por cada 100.000 niños y año son mayores en las enfermedades del miocardio que en los trastornos del ritmo. Si además queremos comparar la incidencia de las miocardiopatías (sin incluir las canalopatías) en nuestro estudio con la descrita en la población general: 1,1-1,5 casos/100.000 habitantes/año<sup>6</sup>, obtenemos un número mucho mayor de casos nuevos en nuestra muestra (12,94 casos/100.000 niños/año), probablemente en relación con el avance en el diagnóstico genético.



En relación con la distribución por sexos, tanto en la literatura como en nuestro trabajo se comprueba que no existe asociación entre el sexo y el desarrollo de estas enfermedades. La única excepción es el Síndrome de Brugada, en el que está demostrado que aparece de 8 a 10 veces más en varones que en mujeres<sup>5</sup>. Esta diferencia se puede observar también en nuestros datos, aunque menos acusada.

## **6.2 Clínica**

Cada una de las miocardiopatías familiares objeto de este estudio tiene sus propias manifestaciones clínicas, que pueden abarcar desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita, pasando por la presencia de disnea, mareo, dolor torácico o síncope<sup>5,7</sup>. No se puede determinar cual es la miocardiopatía familiar que más se relaciona con la aparición de sintomatología, pues normalmente depende de la evolución de la enfermedad, empezando a manifestarse clínicamente cuando existe un cierto grado de insuficiencia cardíaca. Lo más importante es tratar de evitar la muerte súbita, ya que en ocasiones es la primera manifestación de la patología subyacente.

Si trasladamos lo anterior a nuestro estudio, sólo un 10% de nuestros pacientes presentan síntomas y únicamente 1 de ellos acude por este motivo a la consulta de Cardiología Infantil. Esto se debe al desarrollo del diagnóstico genético, ya que permite identificar la patología antes del desarrollo de los síntomas y de las alteraciones estructurales.

## **6.3 Diagnóstico**

Igual que ocurre con los síntomas, los criterios diagnósticos están descritos para cada miocardiopatía familiar en concreto, atendiendo a una serie de pruebas complementarias específicas de cada una de las enfermedades. Sin embargo, podemos afirmar que el estudio genético es la herramienta diagnóstica más útil común a todas ellas<sup>8</sup>.

Si nos fijamos en la distribución por diagnósticos que tiene lugar en nuestra muestra, vemos un contraste con todo lo publicado hasta ahora. Numerosos autores hablan de la Miocardiopatía Dilatada como la más frecuente, seguida por la Hipertrófica y con una diferencia importante respecto a la No Compactada, a la Arritmogénica y a las canalopatías<sup>1,5,9,10</sup>; mientras que en nuestros pacientes la tendencia es completamente diferente: **Miocardiopatía Hipertrófica > síndrome de Brugada = síndrome QT largo > Miocardiopatía No Compactada > Miocardiopatía Dilatada >**

**Miocardopatía Arritmogénica.** Esta diferencia observada con lo descrito en la literatura se podría explicar porque algunas de las Miocardopatías Dilatadas acaban en trasplante cardiaco y no se han seleccionado para este estudio.

Independientemente del motivo de consulta, a todos los niños que acuden a Cardiología Infantil se les realiza una ecocardiografía y un electrocardiograma. Los sujetos de nuestro trabajo tienen alteraciones en el ECG más frecuentemente que en la ecocardiografía, pero muchas veces son inespecíficas (sin relación con su enfermedad). En ocasiones, como por ejemplo en la Miocardopatía No Compactada, los criterios diagnósticos se establecen en función de imágenes de otras pruebas complementarias<sup>4</sup>, lo que requiere estudios adicionales (4 de los 8 pacientes derivados para la realización de una RMN están diagnosticados de MNC).

Como se ha visto anteriormente, el estudio genético representa en la actualidad una prueba diagnóstica fundamental incluida en los algoritmos diagnósticos de las miocardopatías familiares con altos niveles de recomendación<sup>8</sup>. Además, en nuestros pacientes hemos podido detectar que el principal motivo de consulta son los **antecedentes familiares** (51, 02% de los pacientes), lo que nos lleva a solicitar un estudio genético en el 91,83% de los casos. Los resultados observados en dicho estudio genético sólo confirman lo explicado hasta ahora, pues es positivo en el 86,66% de los niños estudiados, teniendo antecedentes en familiares de primer y/o segundo grado el 97,43% de los positivos.

La edad al diagnóstico no tiene una tendencia clara descrita. Se sabe que la incidencia es mayor en menores de 1 año<sup>1</sup>, dato que podemos comprobar en nuestros pacientes: al analizar el número de años cumplidos en el momento del diagnóstico el número que más se repite es el 0 (10 de los 49 pacientes = 20,41%).

#### **6.4 Tratamiento**

Cada de una de las miocardopatías familiares descritas en este trabajo tiene un tratamiento adecuado a sus características, pero todos ellos tienen como objetivo paliar los síntomas y prevenir la muerte súbita. Aunque relacionamos la palabra tratamiento con fármacos o cirugía, todos los enfermos de miocardopatías familiares deben seguir una serie de recomendaciones sobre el estilo de vida, específicas de cada una de las enfermedades. Los **betabloqueantes** son empleados en la mayoría de estas cardiopatías, siendo de especial importancia en la Miocardopatía Hipertrófica, en la que

además de mejorar la clínica tiene un papel fundamental sobre el pronóstico<sup>6</sup>. Aquellas patologías que pueden dar lugar a eventos tromboembólicos (Miocardiopatía No Compactada y trastornos del ritmo) requieren AAS en su pauta de tratamiento. En caso de muy alto riesgo de muerte súbita, como ocurre en el Síndrome de Brugada, Síndrome de QT largo y Miocardiopatía Hipertrófica, se puede valorar de manera individualizada la colocación de un DAI.

Si estudiamos a los pacientes tratados en nuestra muestra, observamos que solo hay un 34,70% de los sujetos que requieren fármacos para el control de su enfermedad. Además, concordando con lo dicho anteriormente, el 82,35% de este grupo toma betabloqueantes. La diferencia tan llamativa del uso de este grupo de fármacos respecto al resto se explica porque la mayoría de los pacientes están diagnosticados de Miocardiopatía Hipertrófica y síndrome de QT largo, patologías en las que constituye el tratamiento de elección. Los IECAs y los diuréticos son mucho menos empleados y, los niños que requieren otras terapias asociadas representan el 35,3% de los tratados. Este tratamiento asociado varía desde antiarrítmicos (Flecainida, Adenosina, Amiodarona), calcioantagonistas y AAS en caso de riesgo de trombosis, hasta la implantación de un marcapasos en uno de los enfermos. Ninguno de los pacientes estudiados tiene un riesgo elevado de muerte súbita pues, aunque se plantea en algunos pacientes, en ninguno se ha llegado a colocar el DAI.

Un dato importante para tener en cuenta es que, aunque en la literatura se refieren constantemente a “tratamiento sintomático de las miocardiopatías familiares”, en nuestro grupo de pacientes los fármacos no se pautan como consecuencia de la aparición síntomas, pues sólo 1 de los 17 niños tratados presenta manifestaciones clínicas.

El tratamiento quirúrgico definitivo de las miocardiopatías familiares, una vez agotadas todas las posibilidades, es el trasplante cardiaco<sup>1</sup>. Ninguno de nuestros pacientes se encuentra en lista de espera, probablemente debido a que en la mayoría de los casos el diagnóstico es genético y la patología no está lo suficientemente evolucionada como para generar un fallo cardiaco.

## **6.5 Pronóstico**

No se puede hablar de pronóstico de las miocardiopatías a nivel general, pues depende tanto del riesgo de muerte súbita individual como de la evolución de la enfermedad hacia fallo cardiaco. Por ejemplo, en la Miocardiopatía Hipertrófica y en las canalopatías es muy importante determinar el **riesgo de muerte súbita**, pues puede ser la primera manifestación de la patología. Sin embargo, en la Miocardiopatía Dilata y en la No Compactada, el pronóstico se relaciona más con el desarrollo de disfunción ventricular.

Existen datos poco alentadores acerca del desenlace de algunas de las miocardiopatías familiares tratadas en este trabajo:

- La MCD tiene un pronóstico pobre, pues aproximadamente el 40% de los pacientes requiere trasplante cardiaco o muere a los 5 años de recibir el diagnóstico<sup>10</sup>.
- La MCH parece que evoluciona mejor que otros tipos de miocardiopatías y tiene una mayor supervivencia sin necesidad de trasplante, pero requiere tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad<sup>10</sup>.
- El pronóstico de la MNC depende de la presencia de los síntomas pues, en ausencia de clínica, evoluciona de manera lenta y progresiva hacia un fallo de ventrículo izquierdo, situación que se acelera en presencia de arritmias o fenómenos tromboembólicos<sup>10</sup>.

Los datos anteriores cada vez están más lejos de la situación actual, pues el diagnóstico genético ha revolucionado tanto el manejo como el pronóstico de este tipo de cardiopatías. El conocimiento del diagnóstico antes del inicio de la enfermedad permite tomar una serie de medidas y precauciones de cara al futuro, amortiguando los síntomas y mejorando la supervivencia de estos pacientes.

## **6.6 Importancia del estudio genético en la actualidad**

Las cardiopatías familiares son un grupo de enfermedades cardiovasculares que comparten 3 características fundamentales: tienen una presentación familiar, su base es genética (en su mayoría con un patrón de herencia autosómico dominante) y pueden ser causa de muerte súbita, en ocasiones como manifestación inicial de la enfermedad<sup>8</sup>. En estas características se fundamenta el desarrollo de diferentes documentos y guías de consenso creadas en los últimos años para el manejo de estas enfermedades. En

todos ellos se incide en la necesidad de estudiar a los familiares de primer y segundo grado de los pacientes afectados, así como en la realización de estudios genéticos<sup>8</sup>.

En la consulta de Cardiología Infantil nos podemos encontrar con dos situaciones frecuentes: por un lado, aquellos pacientes con una sospecha diagnóstica de cardiopatía familiar (por la clínica, alteraciones en la exploración física o en las pruebas complementarias) y, por otro, familiares de pacientes con una cardiopatía familiar. En nuestro trabajo más de la mitad de los pacientes pertenecerían al segundo grupo (51,02%), lo que confirma la importancia del diagnóstico genético en este grupo de patologías.

El momento de realización del estudio genético continúa siendo un tema controvertido, aunque existe una clara diferenciación entre las enfermedades estructurales (miocardiopatías) y las no estructurales (canalopatías)<sup>8</sup>. En las primeras, el pronóstico suele depender de las manifestaciones de la enfermedad, por lo que se podría esperar a la mayoría de edad para que el paciente decida si quiere hacérselo. Sin embargo, en las canalopatías se considera necesario un diagnóstico precoz para tomar una serie de medidas que eviten los eventos arrítmicos<sup>8</sup>. Trasladado a nuestra muestra de pacientes, no existe ningún dato que nos haga concluir que se ha establecido una edad determinada para la realización del estudio genético.

Además de todas las ventajas descritas hasta el momento, el estudio genético tiene relevancia a la hora de ofrecer asesoramiento reproductivo. El objetivo en este caso es que las familias conozcan el patrón de herencia de su enfermedad, las posibilidades de transmitirla a la descendencia y las alternativas reproductivas que existen<sup>8</sup>. Existen diferentes formas de diagnóstico prenatal de estas enfermedades (biopsia corial, amniocentesis...) así como posibilidad de un diagnóstico preimplantacional, pero son opciones sujetas a implicaciones éticas y legales.

Por último y atendiendo a los aspectos éticos del estudio genético en general, se debe tener en cuenta que las enfermedades familiares son siempre complicadas de abordar y hay que tener un tacto especial a la hora de aconsejar la realización del estudio genético al resto de miembros de la familia.

## **7. CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta los resultados del estudio realizado sobre las miocardiopatías familiares en una muestra de la población pediátrica de Valladolid y lo descrito en la literatura hasta ahora, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- ◆ Las miocardiopatías familiares son enfermedades con baja prevalencia en la población, pero con importante repercusión en la vida de aquellos que las padecen, así como de sus familias.
- ◆ El sexo no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de miocardiopatías familiares, excepto en el caso del síndrome de Brugada que es de 8 a 10 veces más frecuente en el sexo masculino.
- ◆ La presencia de sintomatología es rara y cuando aparece suele estar relacionada con estadios avanzados de la enfermedad (insuficiencia cardiaca).
- ◆ Los fármacos más empleados en las cardiopatías familiares son los betabloqueantes, aunque sólo se ha demostrado una implicación clara en la modificación de la historia natural de la Miocardiopatía Hipertrófica, mejorando la supervivencia.
- ◆ Es necesario valorar el riesgo de muerte súbita en todos los pacientes diagnosticados de miocardiopatías familiares, especialmente en aquellos con trastornos del ritmo y miocardiopatía hipertrófica.
- ◆ El estudio genético es una herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes, pues permite el diagnóstico precoz de todas estas enfermedades y, en algunos casos como en el síndrome del QT largo, permite orientar el tratamiento.
- ◆ Se debe seguir profundizando en el estudio de los genes implicados en el desarrollo de las miocardiopatías familiares para conseguir, en el futuro, una terapia genética.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centeno Malfaz, Fernando, Alcalde Martín, Carlos. Miocardiopatías. *Pediatría Integral* [Internet]: 2016 [cited 2019 May 2018]; 20(8):562-572. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-10/>
2. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 May 18];62(22):2046–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713057252>
3. Lorca R, Rozado J, Martín M. Non compaction cardiomyopathy: Review of a controversial entity. *Medicina Clínica (English Edition)* [Internet]. 2018 May [cited 2019 May 18];150(9):354–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020618300901>
4. Connolly HM, Attenhofer-Jost CH. Left ventricular noncompaction (LVNC) cardiomyopathy. Literature review [Internet]. 2012 Sept 12 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://www.uptodate.com>
5. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 May 18];10(12):1932–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527113005523>
6. Lee TM, Hsu DT, Kantor Paul, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Cardiomyopathy Compendium* [Internet]. 2017 Sept 15 [cited 2019 May 18]; 11(12): 855-873. Available from: <https://ahajournals.org>
7. F. Price J, Jeewa A, W. Denfield S. Clinical Characteristics and Treatment of Cardiomyopathies in Children. *Current Cardiology Reviews* [Internet]. 2016 Apr 4 [cited 2019 May 18];12(2):85–98. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=12&issue=2&spage=85>
8. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans À, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 May 18];69(3):300–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893215006752>

9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* [Internet]. 2006 Apr 11 [cited 2019 May 18];113(14):1807–16. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
10. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiology* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 May 18];9(6):817–48. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fca.13.66>
11. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *EP Europace* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 May 18];15(9):1337–82. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eut082>
12. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2019 Jun 3];35(39):2733–79. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu284>



## 9. ANEXOS

### ANEXO 1.

**Tabla 1 – Clasificación de las Miocardiopatías AHA 2006:**

Tabla II. Clasificación de las miocardiopatías (AHA 2006*)	
<b>Miocardiopatías primarias</b>	
Genéticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrofica</li> <li>- Arritmogénica de ventrículo derecho</li> <li>- Miocardio no compactado</li> <li>- Depósito de glucógeno: PRKAG2, Danon</li> <li>- Defectos de conducción (enfermedad de Lenegre)</li> <li>- Mitocondriales</li> <li>- Canalopatías: síndrome de Brugada, síndrome de QT corto, síndrome de QT largo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, fibrilación ventricular idiopática</li> </ul>
Mixtas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dilatada</li> <li>- Restrictiva (no hipertrofica ni dilatada)</li> </ul>
Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miocarditis (inflamatorias): toxinas o drogas, infecciones, hipersensibilidad, de células gigantes</li> <li>- Estrés: Tako-Tsubo</li> <li>- Periparto</li> <li>- Taquicardia ventricular o supraventricular</li> <li>- Alcohol</li> <li>- Niños de madres insulino dependientes</li> </ul>
<b>Miocardiopatías secundarias</b>	
Infiltrativas	Amiloidosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, enfermedad de Hunter
Depósito	Hemocromatosis, glucogenosis (enfermedad de Pompe), enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick
Tóxicas	Drogas, metales pesados, agentes químicos
Endomiocárdicas	Fibrosis endomiocárdica, síndrome hipereosinofílico de Löeffler
Granulomatosas o inflamatorias	Sarcoidosis
Endocrinas	Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, acromegalia
Cardiofacial	Síndrome de Noonan, Lentiginosis
Neuromuscular/ neurológica	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia miotónica, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
Déficit nutricional	Beri-beri, carnitina, selenio, pelagra, kwashiorkor
Autoinmunes/ colagenosis	Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, poliarteritis nodosa
Trastornos electrolíticos	
Terapia para el cáncer	Antraciclinas, ciclofosfamida, radiación

## **ANEXO 2.**

**Tabla 2 – Abreviaturas:**

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
OMS	Organización Mundial de la Salud
AHA	American Heart Association
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
MOGES	Morfofuncional/Órgano/Genética/Etiológica/Stage
ECG	Electrocardiograma
IECAs	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
Sd.	Síndrome
DAI	Desfibrilador automático implantable
FA	Fibrilación auricular
TV	Taquicardia ventricular
WPW	Wolf-Parkinson-White
RMN	Resonancia magnética nuclear
TAC	Tomografía Axial Computarizada
QTc	QT corregido
LCSD	Denervación simpática del ventrículo izquierdo
HURH	Hospital Universitario Río Hortega
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Ho	Hipótesis nula
H1	Hipótesis alternativa
MCH	Miocardiopatía Hipertrófica
MCD	Miocardiopatía Dilatada
MCNC	Miocardiopatía No Compactada
M. Arritmogénica	Miocardiopatía arritmogénica
QTL	QT largo
AAS	Ácido acetilsalicílico

### ANEXO 3.

Base de datos:

HOSPITAL	DIAGNÓSTICO	FECHA DE NACIMIENTO	SEXO	MAFORMACIONES CARDIACAS	OTRAS MALFORMACIONES	ENFERMEDADES	PRIMERA VISITA	EDAD AL DIAGNÓSTICO
1	HURH	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	F	no	no	no	24/1/13	9 años
2	HURH	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	M	si	no	no	16/4/07	6 meses
3	HURH	MIOCARDIOPATÍA DILATADA	M	si	no	no	30/4/09	6 años
4	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	3/1/05	Congénito
5	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	si	no	no	20/8/07	11 años
6	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	23/11/12	11 meses
7	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	19/6/12	Congénito
8	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	8/4/15	4 años
9	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	si	si	no	18/9/12	7 meses
10	HURH	MIOCARDIOPATÍA DILATADA	M	no	no	no	31/8/06	2 años
11	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	28/4/09	1 mes
12	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	19/2/14	9 años
13	HURH	SINDROME DE BRUGADA	M	no	si	no	3/4/18	6 años
14	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	23/5/18	1 mes
15	HURH	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	30/3/16	3 años
16	HURH	SINDROME QT LARGO	M	no	no	no	6/7/06	15 años
17	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	19/8/09	3 años
18	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	17/11/16	8 años
19	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	26/3/15	13 años
20	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	26/4/16	9 años
21	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	2/8/17	4 años
22	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	17/8/15	15 años
23	HCLV	DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DE VD	F	no	no	no	1/12/15	12 años
24	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	24/8/17	11 años
25	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	24/8/17	14 años
26	HCLV	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	F	no	no	no	8/6/18	4 años
27	HCLV	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	M	no	no	no	20/9/18	6 años
28	HCLV	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	F	si	no	no	20/10/16	2 años
29	HCLV	MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	F	no	no	no	13/1/09	6 meses
30	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	21/7/16	10 años
31	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	11/2/10	3 años
32	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	3/8/09	2 años
33	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	F	no	si	no	3/8/09	2 años
34	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	F	no	no	no	22/1/15	3 años
35	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	28/1/16	1 año
36	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	9/11/15	6 años
37	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	9/11/15	9 años
38	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	22/7/14	8 años
39	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	si	no	no	26/4/17	1 año
40	HCLV	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	no	no	29/1/18	11 meses
41	HCLV	SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	24/10/12	11 años
42	HCLV	SINDROME QT LARGO/SINDROME DE BRUGADA	M	no	no	no	16/6/14	2 años
43	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	si	no	7/5/13	1 día
44	HURH	SINDROME QT LARGO	F	si	no	no	15/5/13	9 años
45	HURH	SINDROME QT LARGO	F	no	no	no	30/8/17	3 años
46	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	18/5/17	1 año
47	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	M	no	si	no	24/2/16	7 años
48	HURH	MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	F	no	no	no	24/2/16	1 año
49	HURH	SINDROME DE BRUGADA	F	no	no	no	11/4/12	5 años
50	HURH	SINDROME DE BRUGADA	F	no	no	no		

	1. MOTIVO DE 1ª CONSULTA	SINTOMATOLOGÍA	ECOCARDIOGRAFÍA	OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN	ECG	ESTUDIO GENÉTICO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	OX	CARDIACA	INFANTIL	CARDIOPATÍAS FAMILIARES EN 1ER Y 2º GRADO
1	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
2	Soplo	no	patológica	si	patológico	positivo	si	si	si	si	P
3	Soplo	no	patológica	si	patológico	positivo	si	si	si	si	M
4	Otros	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M y P
5	Otros	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
6	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	P
7	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
8	Otros	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
9	Soplo	no	normal	no	normal	negativo	si	si	si	si	no
10	Otros	no	patológica	no	normal	no realizado	no	no	no	no	desconocido
11	Otros	si	patológica	no	normal	negativo	si	si	si	si	no
12	Soplo	no	patológica	si	patológico	negativo	si	si	si	si	no
13	Soplo	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
14	Otros	no	patológica	no	patológico	negativo	no	no	no	no	no
15	Soplo	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
16	Otros	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
17	Soplo	no	normal	no	patológico	no realizado	no	no	no	no	no
18	Otros	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	desconocido
19	Síntomas	si	normal	no	patológico	negativo	no	no	no	no	no
20	Otros	no	patológica	no	patológico	no realizado	no	no	no	no	no
21	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	si	si	si	si	P
22	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
23	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	no	no	no	no	P
24	Antecedentes familiares	no	normal	si	normal	positivo	no	no	no	no	P
25	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
26	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
27	Antecedentes familiares	no	normal	si	normal	positivo	no	no	no	no	P
28	Antecedentes familiares	no	normal	si	normal	positivo	no	no	no	no	M
29	Otros	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
30	Otros	no	patológica	si	patológico	positivo	si	si	si	si	M
31	Soplo	si	patológica	si	normal	negativo	no	no	no	no	no
32	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	no	no	no	no	no
33	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
34	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
35	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
36	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	P
37	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
38	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	no	no	no	no	M
39	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	no	no	no	no	P
40	Otros	no	patológica	no	patológico	no realizado	si	si	si	si	no
41	Antecedentes familiares	no	patológica	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
42	Antecedentes familiares	si	normal	no	patológico	positivo	no	no	no	no	P
43	Otros	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	P
44	Otros	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
45	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
46	Soplo	no	normal	no	patológico	positivo	si	si	si	si	M
47	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
48	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
49	Antecedentes familiares	no	normal	no	normal	positivo	no	no	no	no	M
50	Antecedentes familiares	no	normal	no	patológico	negativo	no	no	no	no	P

1	SÍNCOPE	PALPITACIONES	DOLOR TORÁCICO	PCR	OTROS	
2	no	no	sí	no	sí	mareo
3	no	no	sí	no	no	
4	no	no	sí	no	sí	mareo + vómito
5	no	no	sí	no	no	
6	no	no	no	no	no	mareo
7	no	sí	no	no	no	

1	BETABLOQUEANTES	DIURÉTICOS	IECAs	OTROS	
2	no	no	sí	si	Adiro
3	sí	no	no	no	
4	sí	no	no	no	
5	sí	no	no	no	
6	sí	no	no	no	
7	sí	no	no	si	Adiro + marcapasos
8	sí	no	no	no	
9	sí	no	no	si	Flecainida
10	sí	no	no	no	
11	sí	no	no	no	
12	sí	no	sí	sí	Adiro
13	no	no	sí	sí	Calcioantagonista
14	no	sí	sí	no	
15	sí	no	no	no	
16	sí	no	no	sí	Adenosina + Amiodarona
17	sí	no	no	no	
18	sí	no	no	no	