

INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA III



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

Carrera de especialista en cardiología

TRATAMIENTO



MIOCARDIOPATÍA HIPERTROFICA

SINTOMAS

PERFIL
GENETICO

MUERTE
SUBITA

Farmacológico

2016



Treatment of HFpEF

Recommendations	COR	LOE
Systolic and diastolic blood pressure should be controlled according to published clinical practice guidelines	I	B
Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload	I	C
Coronary revascularization for patients with CAD in whom angina or demonstrable myocardial ischemia is present despite GDMT	IIa	C
Management of AF according to published clinical practice guidelines for HFpEF to improve symptomatic HF	IIa	C
Use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs for hypertension in HFpEF	IIa	C
ARBs might be considered to decrease hospitalizations in HFpEF	IIb	B
Nutritional supplementation is not recommended in HFpEF	III: No Benefit	C





2016

Obstrucción al tracto de salida del VI

NO

SI

Asintomático
ó CF I-II (NYHA)

CF III-IV (NYHA) con gradiente ≥ 50 mmHg
Refractario al tratamiento farmacológico

Sin contraindicación para cirugía o con
patología orgánica asociada de la válvula mitral

SI

NO

Anatomía coronaria adecuada para
realizar ablación con alcohol

SI

NO

Tratamiento
farmacológico

Miectomía
quirúrgica

Ablación septal
con alcohol

Marcapaseo
doble cámara

Insuficiencia cardíaca CF III-IV (NYHA) intratable
o arritmia ventricular refractaria

Trasplante
cardíaco

Tabla 15. Recomendaciones sobre medidas generales y tratamiento farmacológico en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda tratar los factores de riesgo coronario (comorbilidades) como HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, en todos los pacientes con diagnóstico de MCH.	I	C
Se recomienda utilizar beta bloqueantes para aliviar la disnea o el angor en pacientes con o sin OTSVI, teniendo cuidado si presentan bradicardia sinusal o trastornos severos de conducción, tratando de alcanzar una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto.	I	C
Se recomienda utilizar el verapamilo en dosis crecientes hasta 480 mg/día si los pacientes no respondieran o tuvieran efectos colaterales con los betabloqueantes.	I	B
Se recomienda intentar con disopiramida (asociada a beta bloqueantes) si el paciente sigue sintomático después de ser tratado con beta bloqueantes y/o verapamilo a dosis máximas o que no las tolere.	I	B
Los beta bloqueantes o el verapamilo se pueden considerar para adultos o niños asintomáticos con OTSVI en reposo o provocada, para reducir las presiones del VI y disminuir los episodios de isquemia mediante el control de la frecuencia cardíaca.	IIb	C
Se recomienda utilizar con cuidado dosis bajas de diuréticos en pacientes con disnea persistente luego del tratamiento con beta bloqueantes y/o bloqueantes cálcicos.	IIa	C
Se recomienda intentar con diltiazem cuando el paciente no tolere o no responda al beta bloqueante y/o verapamilo.	IIa	C
Se recomienda administrar drogas vasoactivas y beta bloqueantes orales o intravenosos en pacientes con hipotensión o EAP y severa OTSVI	IIa	C
Se recomienda evitar los vasodilatadores arteriales y venosos (nitratos, dihidropiridinas como la nifedipina) en los pacientes con OTSVI en reposo o con provocación.	IIa	C
La digoxina no se recomienda para pacientes con OTSVI en reposo o con provocación.	III	C

Recomendación**Clase****Nivel de
evidencia**

Se recomienda tratar los factores de riesgo coronario (comorbilidades) como HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, en todos los pacientes con diagnóstico de MCH.

I**C**

Se recomienda utilizar beta bloqueantes para aliviar la disnea o el angor en pacientes con o sin OTSVI, teniendo cuidado si presentan bradicardia sinusal o trastornos severos de conducción, tratando de alcanzar una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto.

I**C**

Se recomienda utilizar el verapamilo en dosis crecientes hasta 480 mg/día si los pacientes no respondieran o tuvieran efectos colaterales con los betabloqueantes.

I**B**

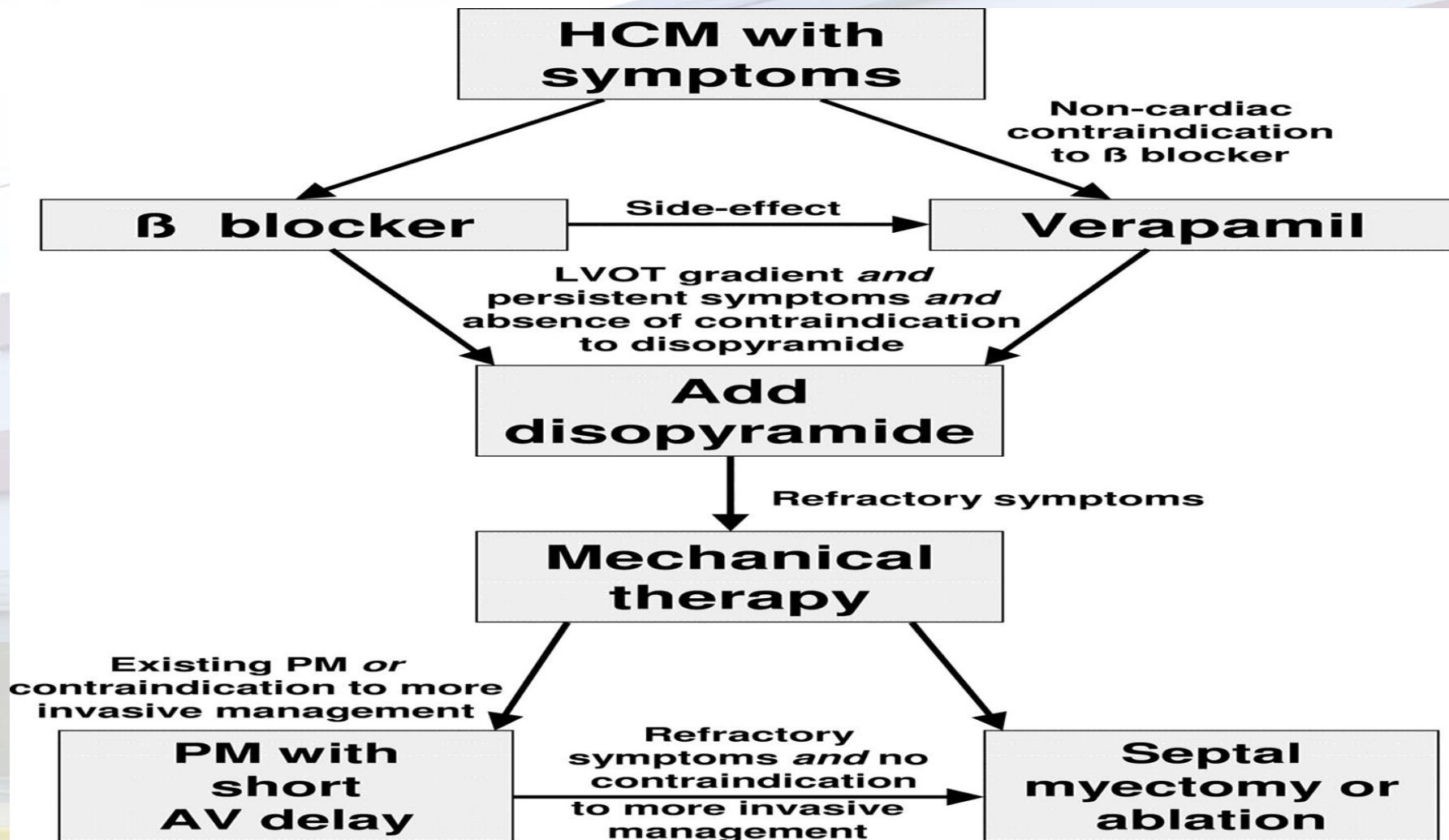
Se recomienda intentar con disopiramida (asociada a beta bloqueantes) si el paciente sigue sintomático después de ser tratado con beta bloqueantes y/o verapamilo a dosis máximas o que no las tolere.

I**B**

Tabla 21. Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCH no obstructiva.

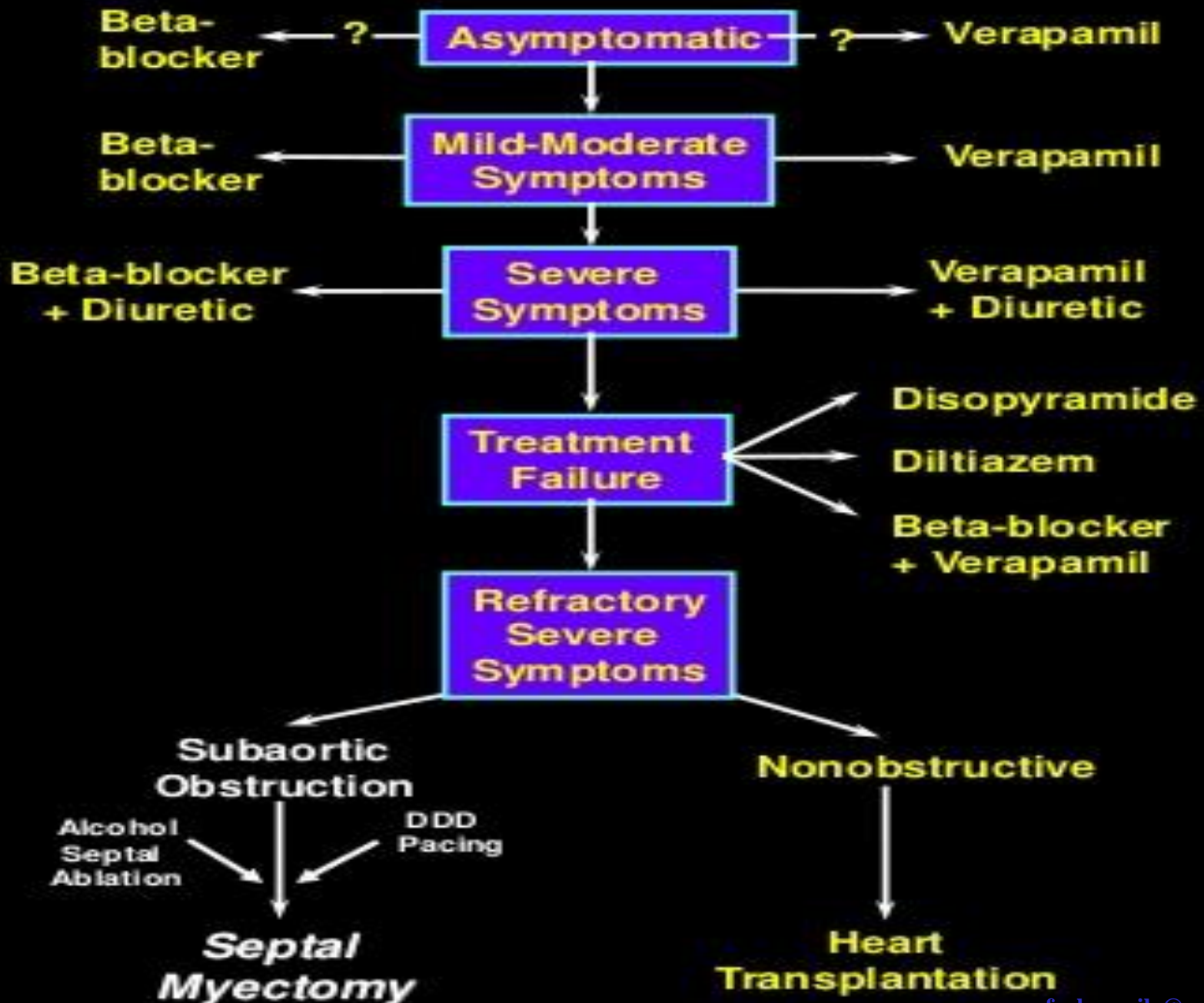
Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con MCH no obstructiva con DS (FEy < 50%), se recomienda cinecoronariografía invasiva para descartar la presencia de enfermedad coronaria concomitante.	I	B
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) se debe considerar IECA (o ARA II si no se toleran los IECA) sumado a betabloqueantes.	IIa	C
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) en CF II-IV (NYHA) se debe considerar dosis bajas de diuréticos de asa para mejorar los síntomas de IC.	IIa	C
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) y FA permanente se puede considerar dosis bajas de digoxina para controlar la frecuencia cardíaca.	IIb	C
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEy ≥ 50% en CF II-IV (NYHA) se deben considerar los beta bloqueantes, verapamilo y diltiazem para mejorar el llenado ventricular y disminuir la disfunción diastólica.	IIa	C
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEy ≥ 50% en CF II-IV (NYHA) se deben considerar dosis bajas de diuréticos de asa y tiacidas para mejorar los síntomas de IC.	IIa	C

Figure 5. Proposed algorithm for management of symptoms in HCM. PM indicates pacemaker.



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.
2008;117:429-439


Management of HCM



Disopiramida



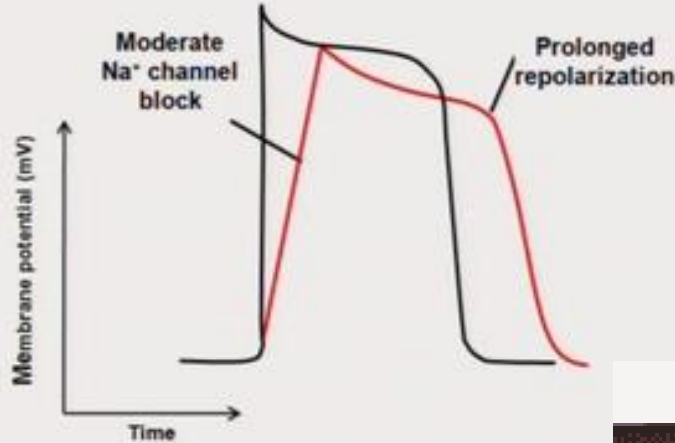
Clasificación de los Antiarrítmicos

Clase I	Clase Ia	Procainamida Quinidina Disopiramida	
	Clase Ib	Lidocaína Mexiletina	
	Clase Ic	Flecainida Propafenona	
Clase II		Propranolol Esmolol Atenolol Metoprolol	
Clase III		Sotalol Dofetilida Ibutilida Amiodarona	
Clase IV		Verapamilo Diltiazem	

Class IA Antiarrhythmics

Quinidine, Procainamide, Disopyramide

**Enlentecen la velocidad de despolarización de la fase 0 (dV/dt).
Disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción.
••Disminuye pendiente la fase 4 y PU
(disminuye el automatismo)**



Fast-Response Action Potential
(e.g., ventricular myocyte)

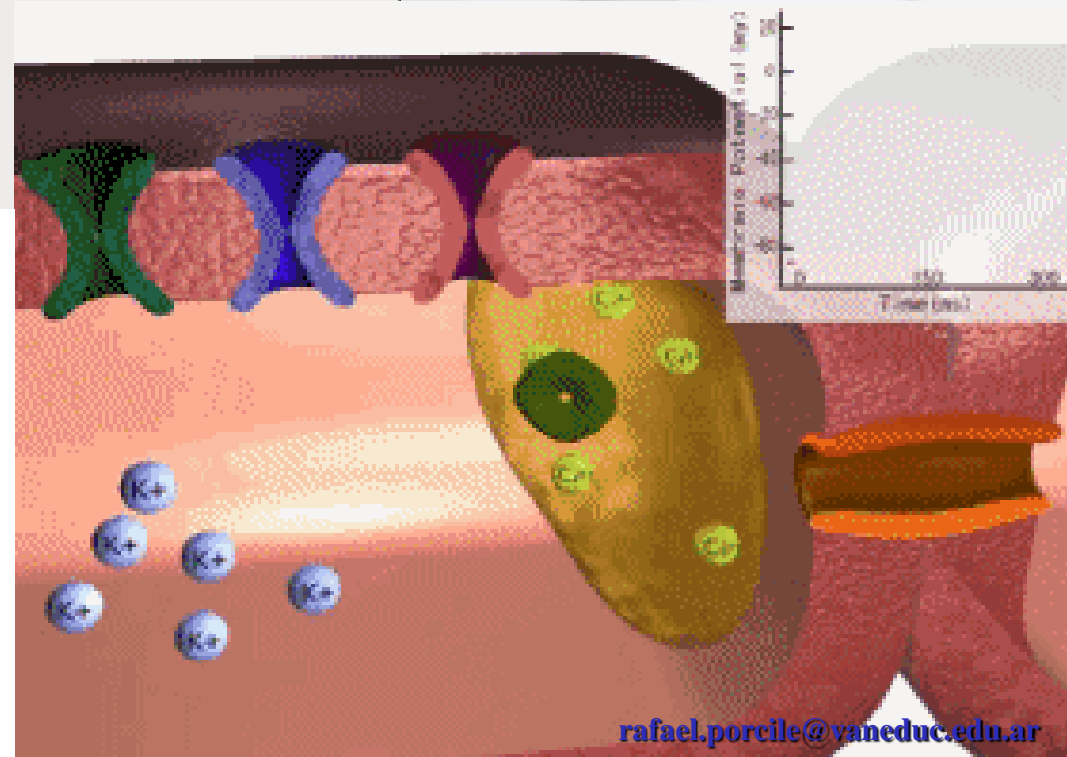
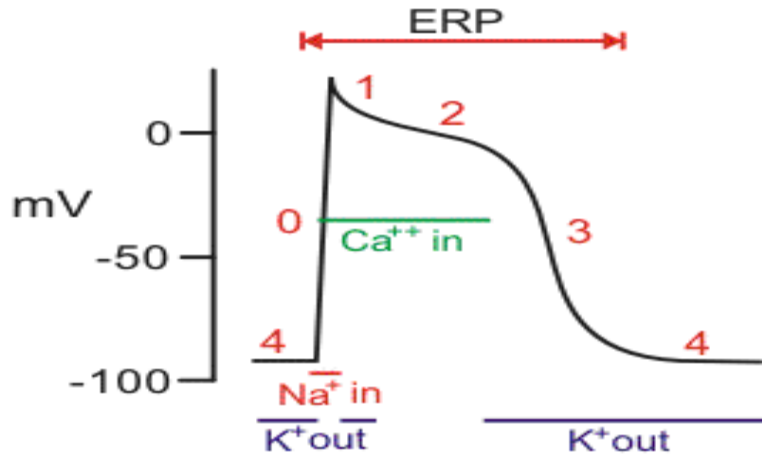
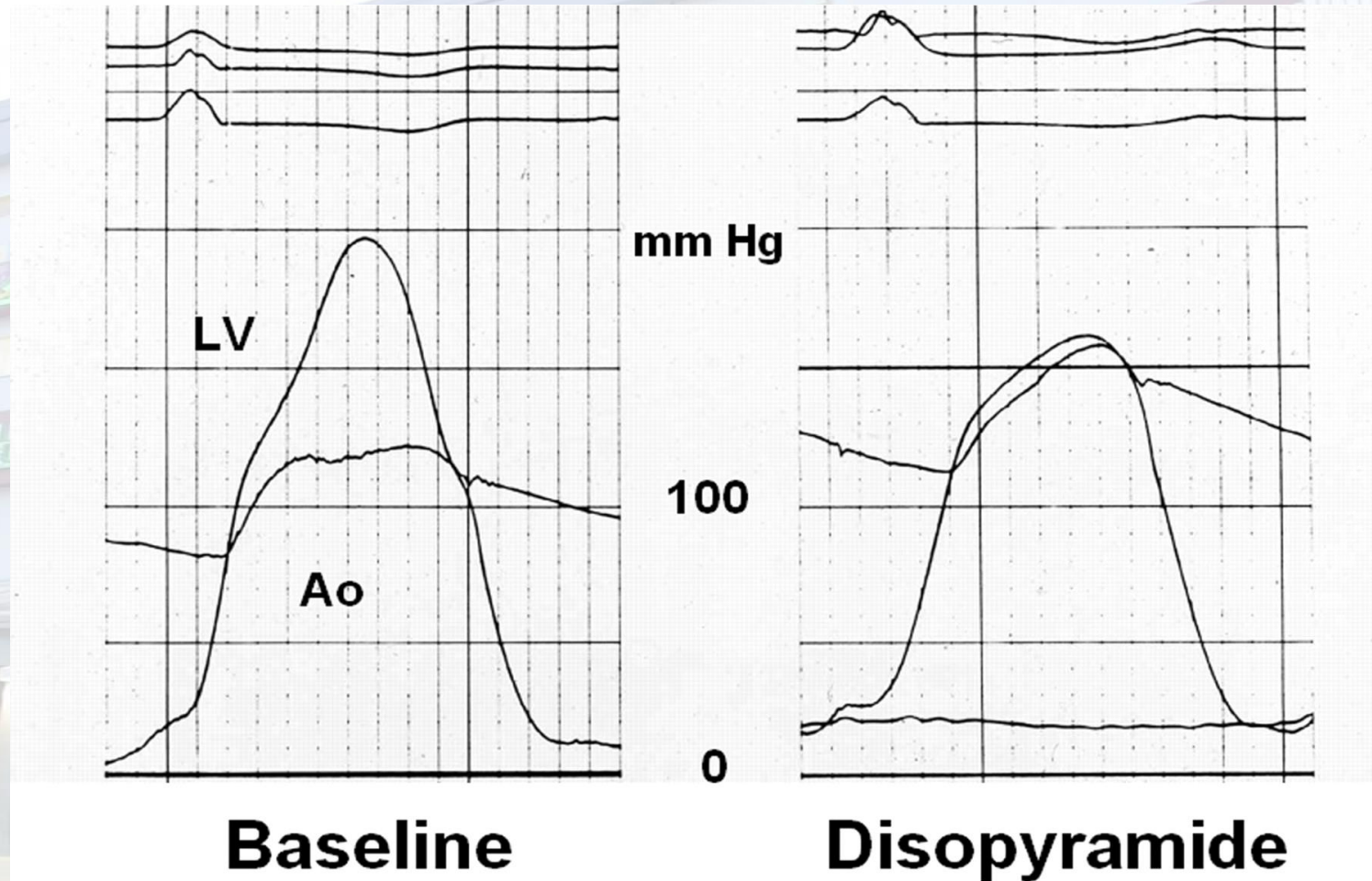
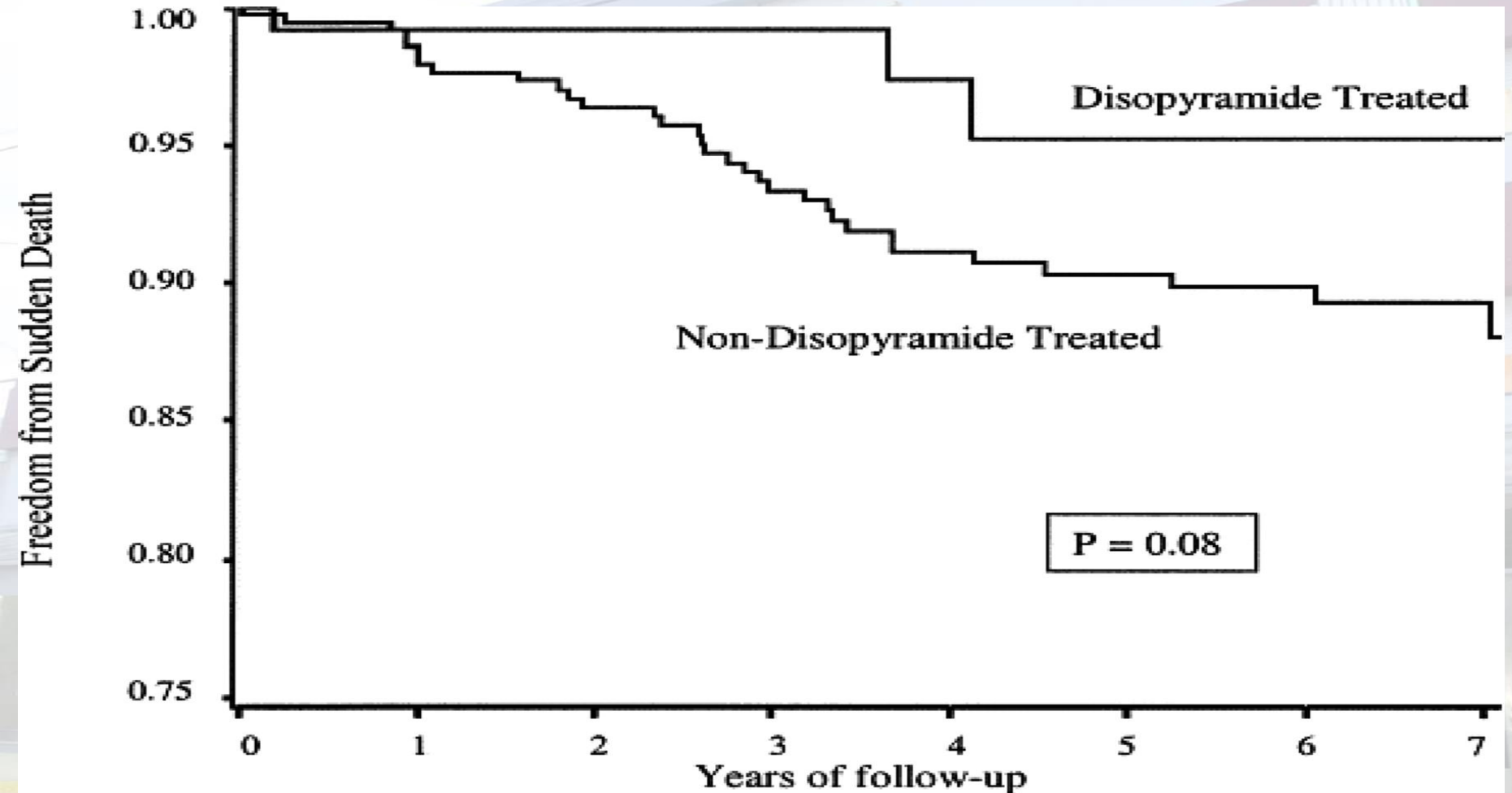


Figure 2. LV and aortic (Ao) pressures obtained with a double-micromanometer catheter before and after the intravenous administration of disopyramide to a patient with HOCM, demonstrating marked reduction of the LVOT gradient.



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.
2008;117:429-439

Figure 3. Kaplan–Meier survival plots for all-cause cardiac mortality in disopyramide-treated and non-disopyramide-treated patients with HOCM. Reproduced from Sherrid et al⁷⁴ with permission of the publisher.



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.
2008;117:429-439

Disopiramida

Vía oral: adultos: 100 a 150mg
cada 6 horas, (totalizando 400 a
800mg/día)

- rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Norpaso (Searle Argentina)

o intravenosos en pacientes con hipotensión o EAP y severa OTSVI

Se recomienda evitar los vasodilatadores arteriales y venosos (nitratos, dihidropiridinas como la nifedipina) en los pacientes con OTSVI en reposo o con provocación.

IIa

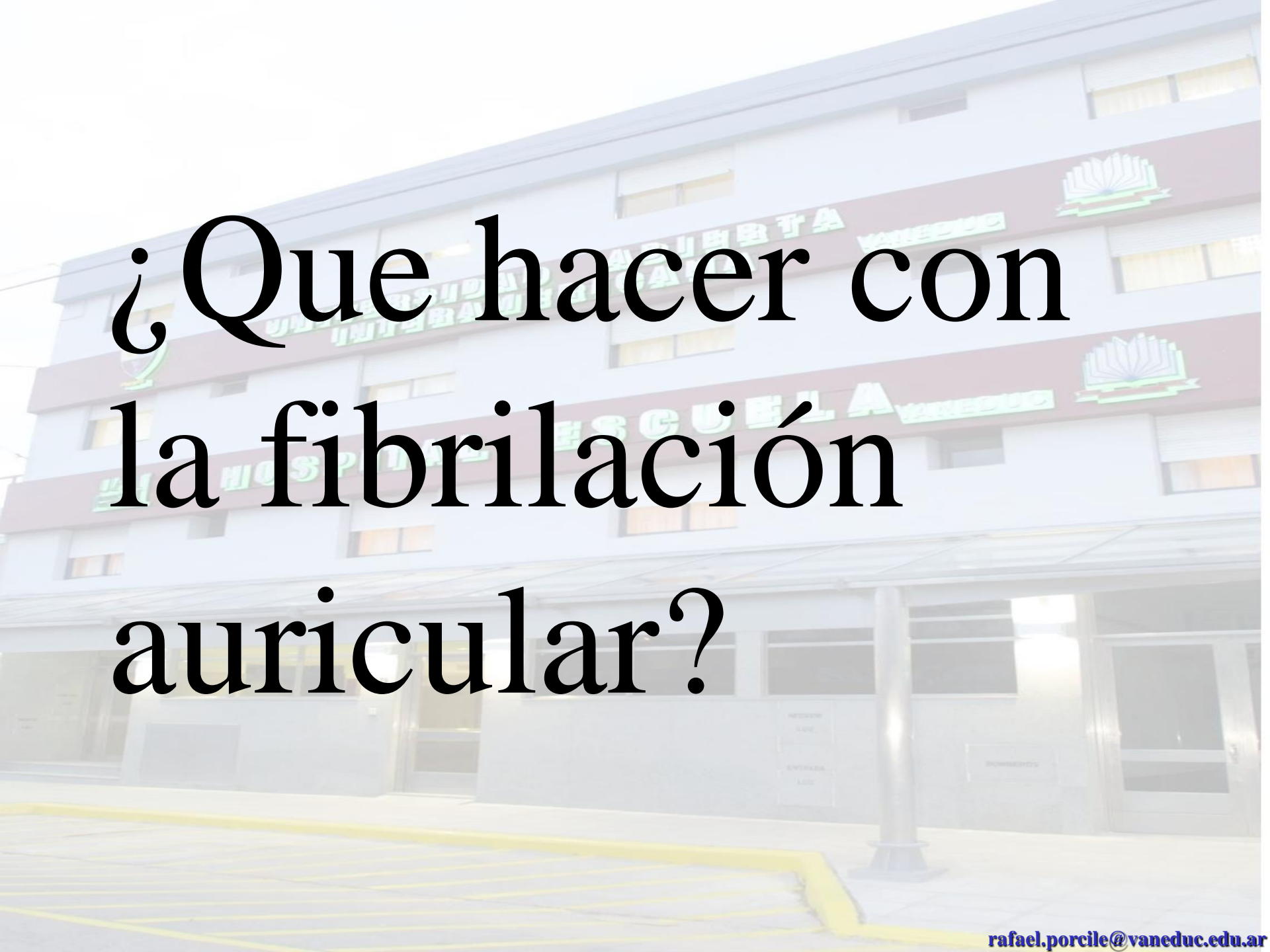
C

La digoxina no se recomienda para pacientes con OTSVI en reposo o con provocación.

III

C

Contraindicados los digitalitos



¿Que hacer con
la fibrilación
auricular?

Miocardiopatía hipertrófica

Identificar y tratar factores precipitantes de muerte súbita

1. Fibrilación auricular paroxística (amiodarona + anticoagulación)
2. TV sostenida monomorfa (DAI ± amiodarona)
3. Bloqueo A-V marcapaso
4. Vía accesoria (ablación con radiofrecuencia)
5. Isquemia miocárdica (verapamil altas dosis)

Factores de riesgo de muerte súbita

1. Antecedente de parada cardíaca
2. TV no sostenida en Holter o con el ejercicio
3. Respuesta anormal TA con el ejercicio
4. Síncope inexplicado
5. Historia familiar de muerte súbita prematura
6. Hipertrofia VI severa (≥ 30 mm)

≥ 2 factores riesgo

DAI
±
Amiodarona

1 factor de riesgo

Decisión
individualizada

Ningun factor de riesgo

Tranquilizar al paciente

Recomendación

Clase

Nivel de
evidencia

Se recomienda la CVE en pacientes con MCH con FA y descompensación hemodinámica.

I

C

Se recomienda la administración de amiodarona endovenosa en los pacientes con MCH que tienen una FA aguda sin descompensación hemodinámica. De no revertir se indica la CVE.

I

B

En los pacientes con MCH y síndrome de pre-excitación se indica realizar directamente CVE.

I

B

Indicaciones absolutas

Recomendación

Clase

**Nivel de
evidencia**

Se recomienda la CVE en pacientes con MCH con FA y descompensación hemodinámica.

I

C

Se recomienda la administración de amiodarona endovenosa en los pacientes con MCH que tienen una FA aguda sin descompensación hemodinámica. De no revertir se indica la CVE.

I

B

En los pacientes con MCH y síndrome de pre-excitación se indica realizar directamente CVE.

I

B

Se recomienda anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en todos los pacientes con FA, salvo contraindicación.

I

B

Se recomienda el uso de NOACs cuando no es posible tener estabilidad en el rango terapéutico con antagonistas de la vitamina K o por preferencia del paciente.

I

C



En los pacientes con MCH que presentan FA, es razonable realizar ablación quirúrgica de la arritmia durante la cirugía de miectomía.

Ila

B

En los pacientes con MCH con FA paroxística, es razonable la ablación por radiofrecuencia o crio una vez que se corrijan los factores predisponentes.

Ila

B

Es razonable el control de la frecuencia en pacientes con MCH que tienen FA persistente y AI muy dilatada.

Ila

B

Puede ser razonable la ablación del nodo AV con implante de marcapasos en los pacientes con MCH en los que es difícil manejar la frecuencia cardíaca de una FA permanente.

Ilb

C

Puede ser razonable la ablación con radiofrecuencia de la FA persistente en un paciente con MCH.

Ilb

C

Indicaciones relativas

En los pacientes con MCH que presentan FA, es razonable realizar ablación quirúrgica de la arritmia durante la cirugía de miectomía.

Ila

B

En los pacientes con MCH con FA paroxística, es razonable la ablación por radiofrecuencia o crio una vez que se corrijan los factores predisponentes.

Ila

B

Es razonable el control de la frecuencia en pacientes con MCH que tienen FA persistente y AI muy dilatada.

Ila

B

Puede ser razonable la ablación del nodo AV con implante de marcapasos, en los pacientes con MCH en los que es difícil manejar la frecuencia cardíaca de una FA permanente.

IIb

C

Puede ser razonable la ablación con radiofrecuencia de la FA persistente en un paciente con MCH.

IIb

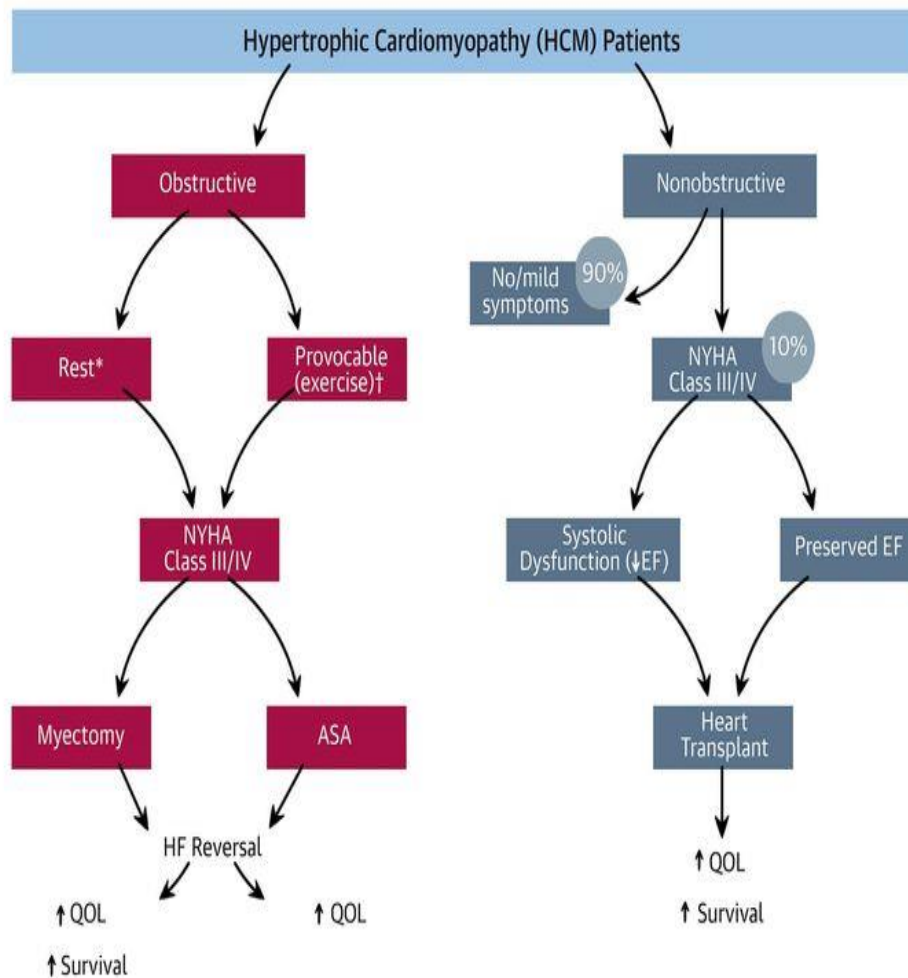
C

Tratamiento invasivo

La idea es desorganizar

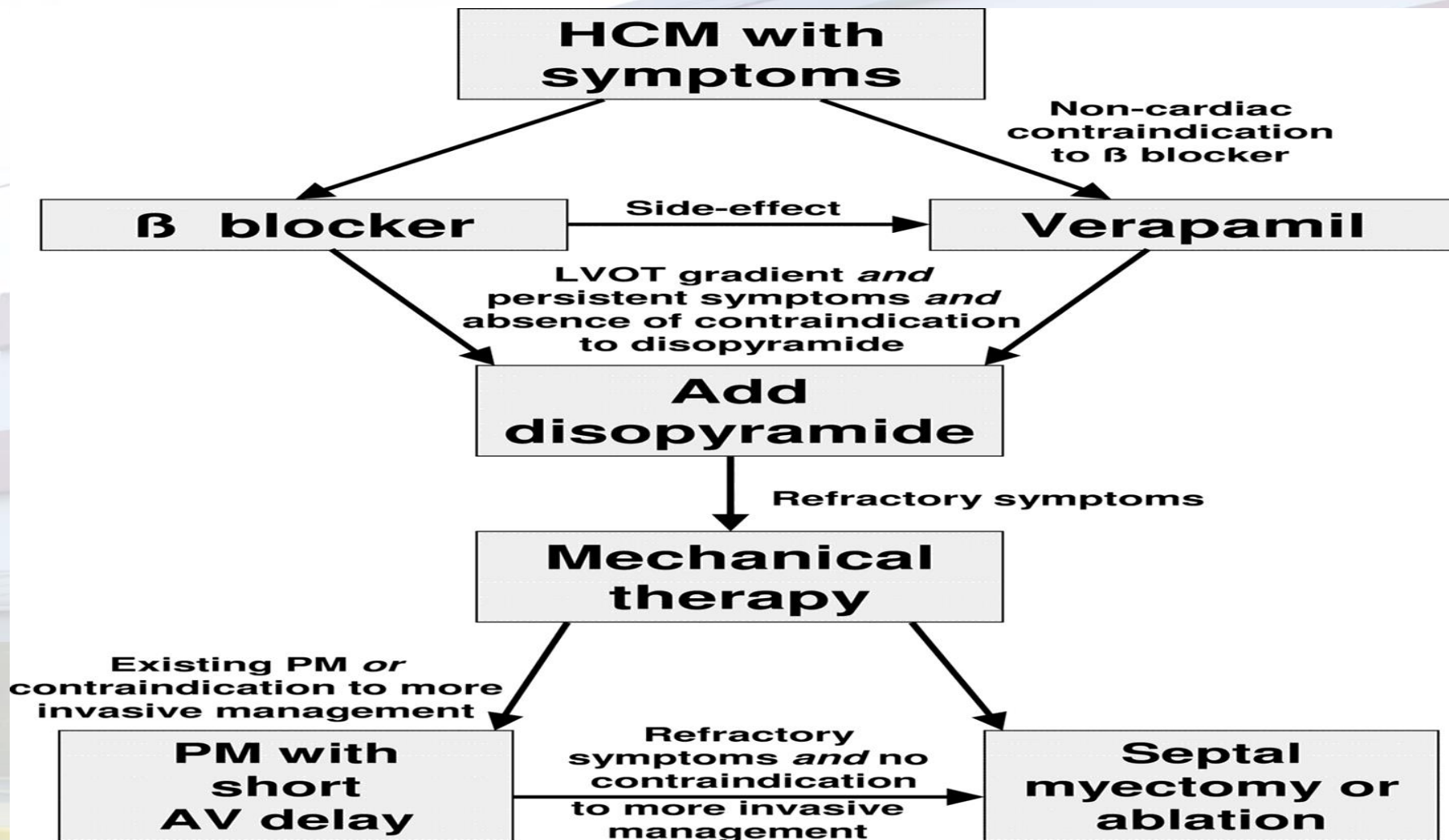


CENTRAL ILLUSTRATION: Clinical Course in HCM Associated With HF Symptoms and Functional Impairment



Maron, B.J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2018;6(5):353-63.

Figure 5. Proposed algorithm for management of symptoms in HCM. PM indicates pacemaker.



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.
2008;117:429-439

Obstrucción al tracto de salida del VI

NO

SI

**Asintomático
ó CF I-II (NYHA)**

**CF III-IV (NYHA) con gradiente \geq 50 mmHg
Refractario al tratamiento farmacológico**

**Sin contraindicación para cirugía o con
patología orgánica asociada de la válvula mitral**

SI

NO

**Anatomía coronaria adecuada para
realizar ablación con alcohol**

SI

NO

**Tratamiento
farmacológico**

**Miectomía
quirúrgica**

**Ablación septal
con alcohol**

**Marcapaseo
doble cámara**

**Insuficiencia cardíaca CF III-IV (NYHA) intratable
o arritmia ventricular refractaria**

**Trasplante
cardíaco**

Obstrucción al tracto de salida del VI

NO

SI

**Asintomático
ó CF I-II (NYHA)**

**CF III-IV (NYHA) con gradiente ≥ 50 mmHg
Refractario al tratamiento farmacológico**

**Sin contraindicación para cirugía o con
patología orgánica asociada de la válvula mitral**

SI

NO

**Anatomía coronaria adecuada para
realizar ablación con alcohol**

SI

NO

**Tratamiento
farmacológico**

**Miectomía
quirúrgica**

**Ablación septal
con alcohol**

**Marcapaseo
doble cámara**

**Insuficiencia cardíaca CF III-IV (NYHA) intratable
o arritmia ventricular refractaria**

**Trasplante
cardíaco**

Obstrucción al tracto de salida del VI

NO

SI

Asintomático
ó CF I-II (NYHA)

CF III-IV (NYHA) con gradiente ≥ 50 mmHg
Refractario al tratamiento farmacológico

Sin contraindicación para cirugía o con
patología orgánica asociada de la válvula mitral

SI

NO

Anatomía coronaria adecuada para
realizar ablación con alcohol

SI

NO

Tratamiento
farmacológico

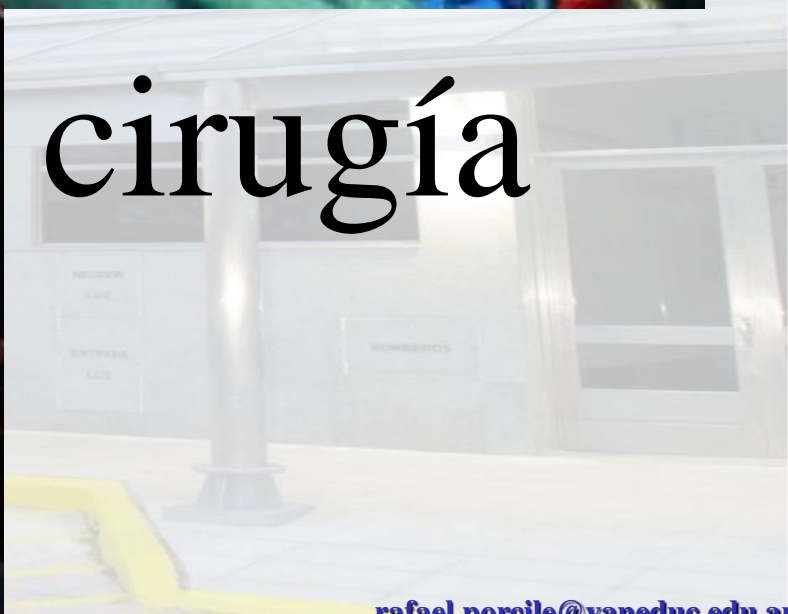
Miectomía
quirúrgica

Ablación septal
con alcohol

Marcapaseo
doble cámara

Insuficiencia cardíaca CF III-IV (NYHA) intratable
o arritmia ventricular refractaria

Trasplante
cardíaco



Ablación

Miectomía

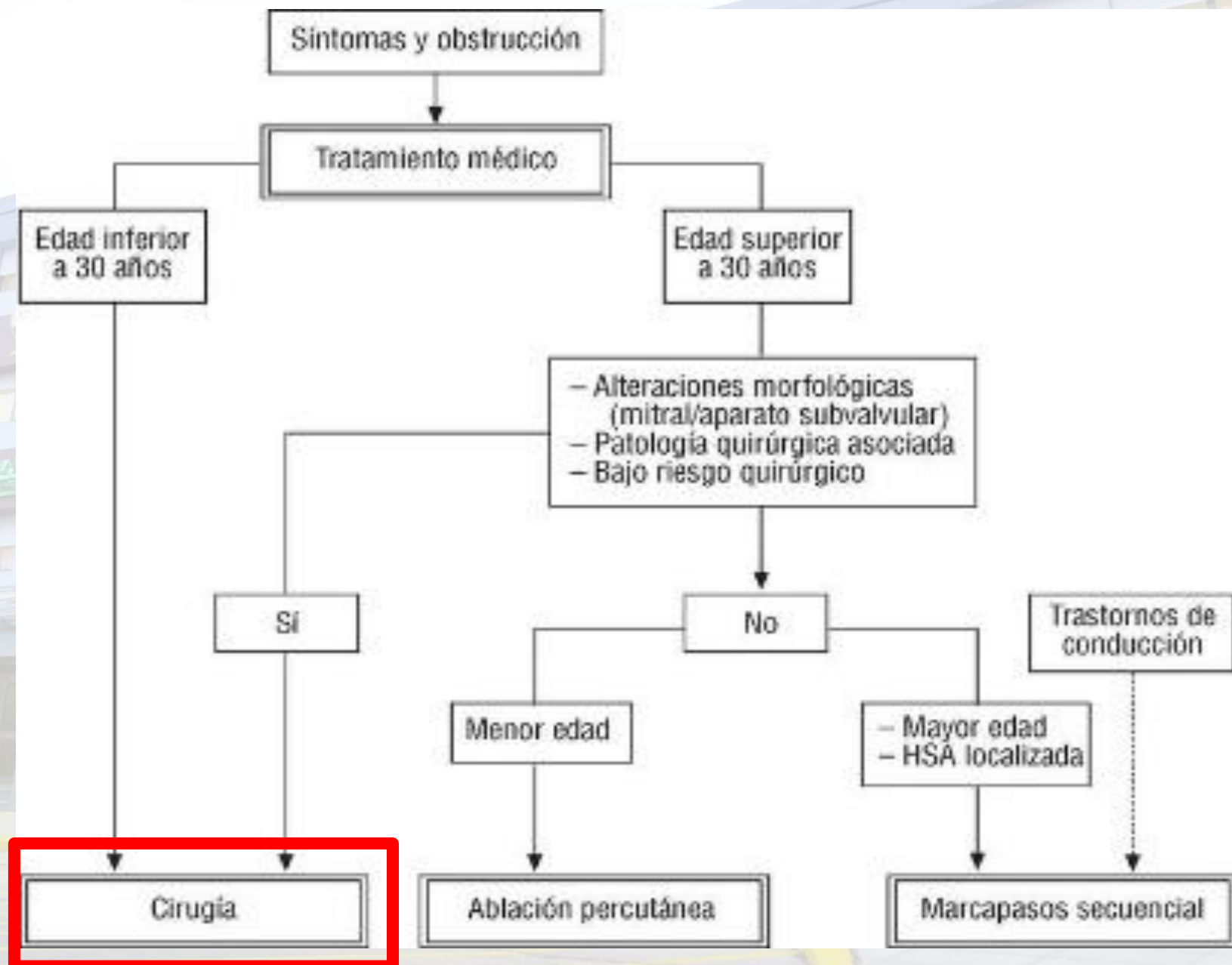


Ancianos
Comorbilidades
Corta esperanza de vida
Sedentarios

Jóvenes
Sanos
Larga esperanza de vida
Activos

Otros factores

- Riesgo de BCC
- Necesidad de DAI
- Presencia de otras obstrucciones y anomalías de válvula mitral



■ Tabla III: Indicaciones del tratamiento quirúrgico en la miocardiopatía hipertrófica*

Síntomas refractarios al tratamiento farmacológico combinado.

Gradiente superior a 50 mm Hg con tratamiento conservador.

Deterioro progresivo de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia mitral por anomalías intrínsecas de la válvula.

Lesiones coronarias corregibles con revascularización.

Endocarditis mitral o aórtica complicadas.

* Fuente:

<http://www.uninet.edu/tratado/c0106t04.html>



Tabla 16. Recomendaciones para tratamiento quirúrgico en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda que el tratamiento invasivo sea realizado por operadores con experiencia trabajando en equipo multidisciplinario de expertos.	I	C
Se recomienda miectomía quirúrgica en pacientes con síntomas grado III-IV de la NYHA refractarios al tratamiento médico óptimo y un gradiente en reposo o con provocación ≥ 50 mmHg.	I	B
Se recomienda miectomía quirúrgica en pacientes con indicación de tratamiento invasivo por MCH que presentan otras lesiones o patologías que requieran tratamiento quirúrgico (insuficiencia mitral orgánica, cirugía coronaria asociada, anomalía de músculos papilares).	I	C
No se recomienda la terapéutica de reducción del septum interventricular (quirúrgica o por catéter) en los pacientes asintomáticos.	III	C

Surgical Septal Myectomy: Quality of Life/Survival (Operative mortality: 0.4%)

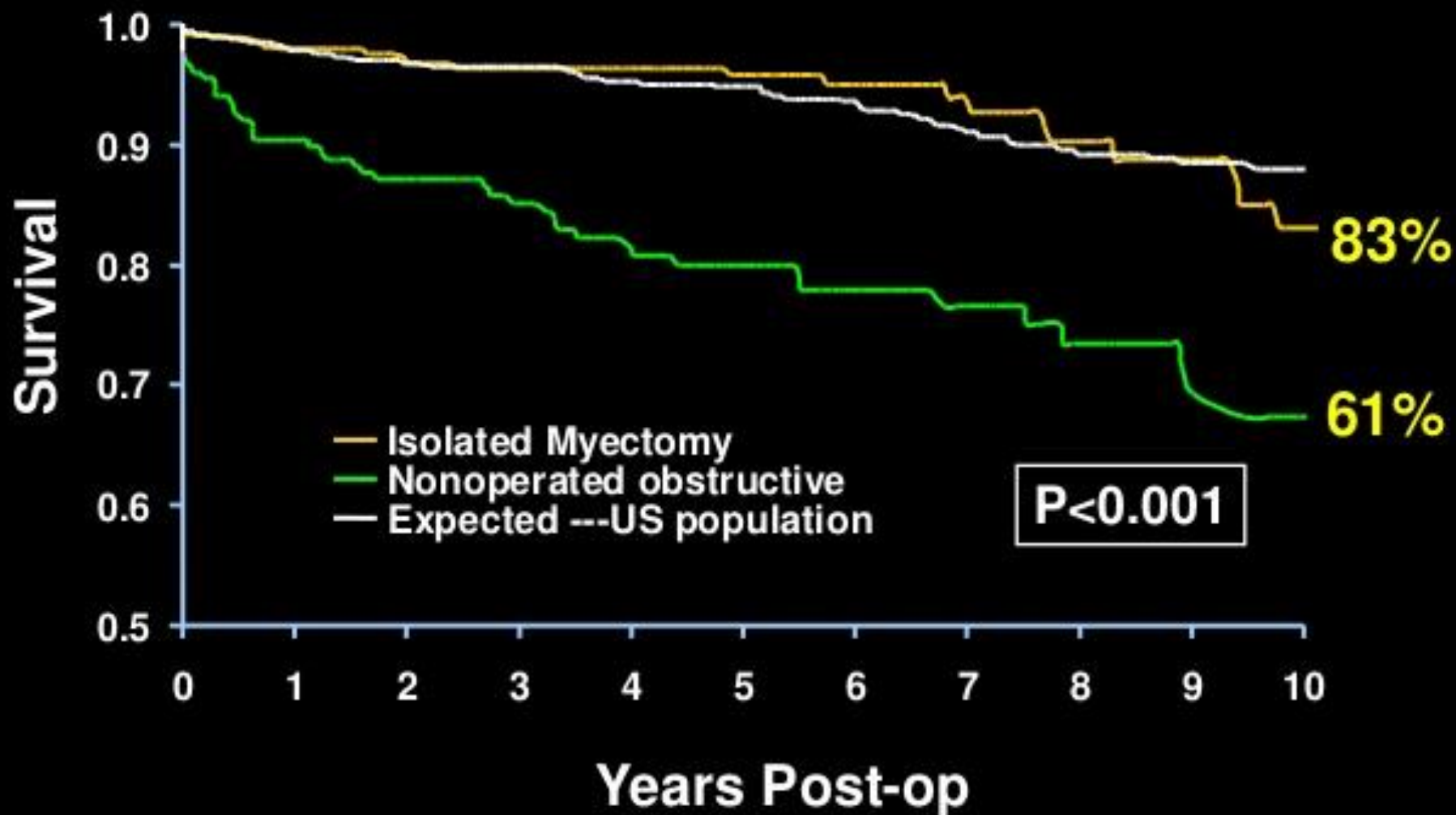
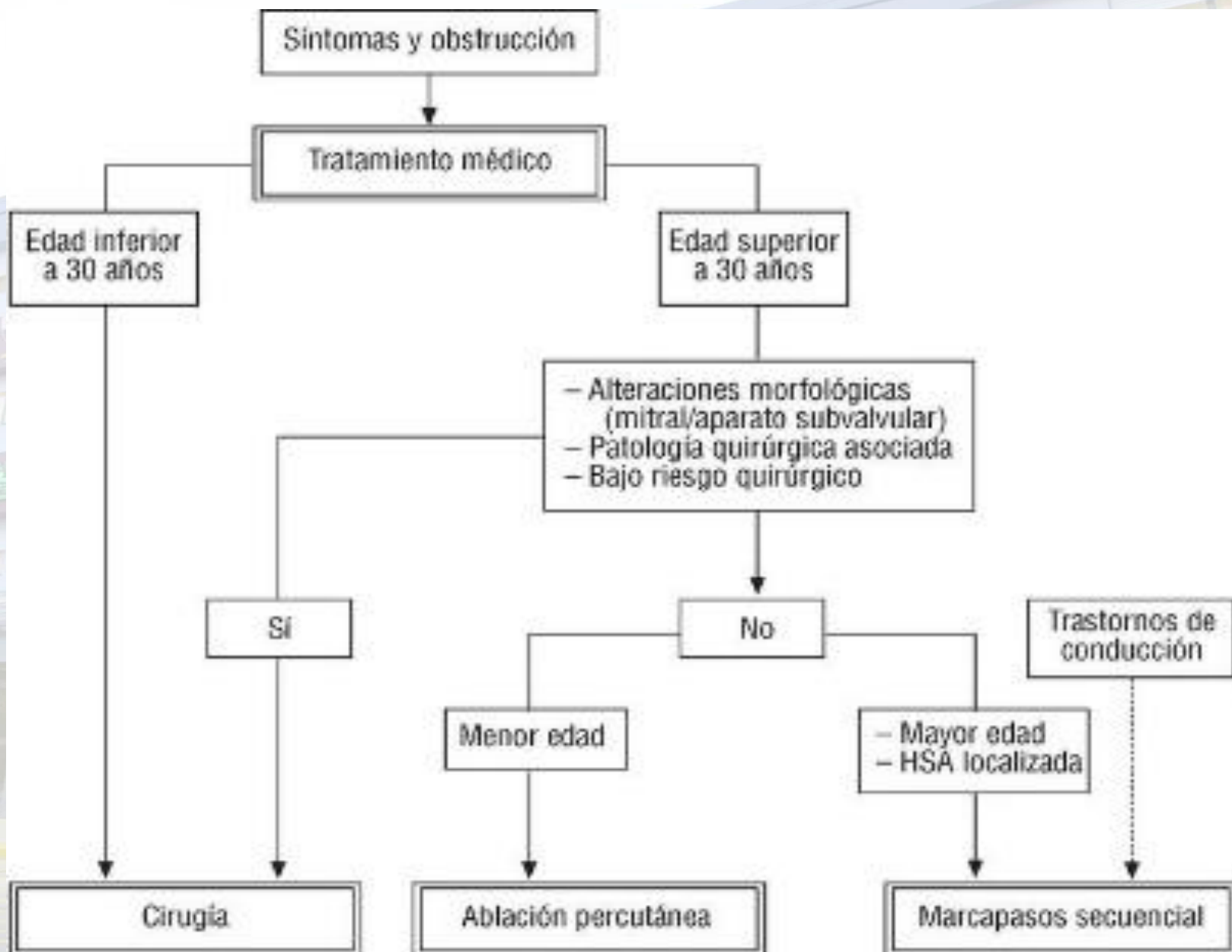
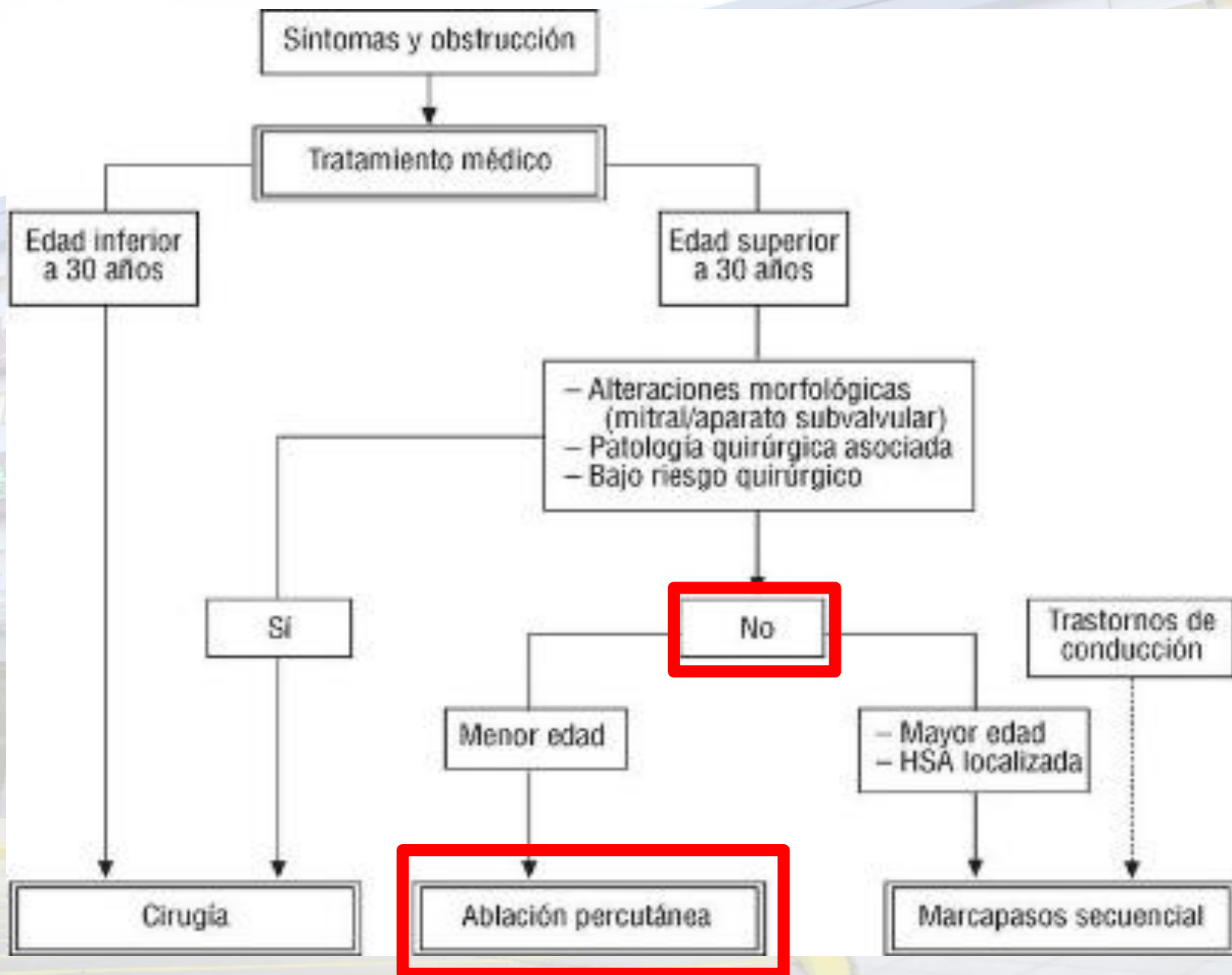


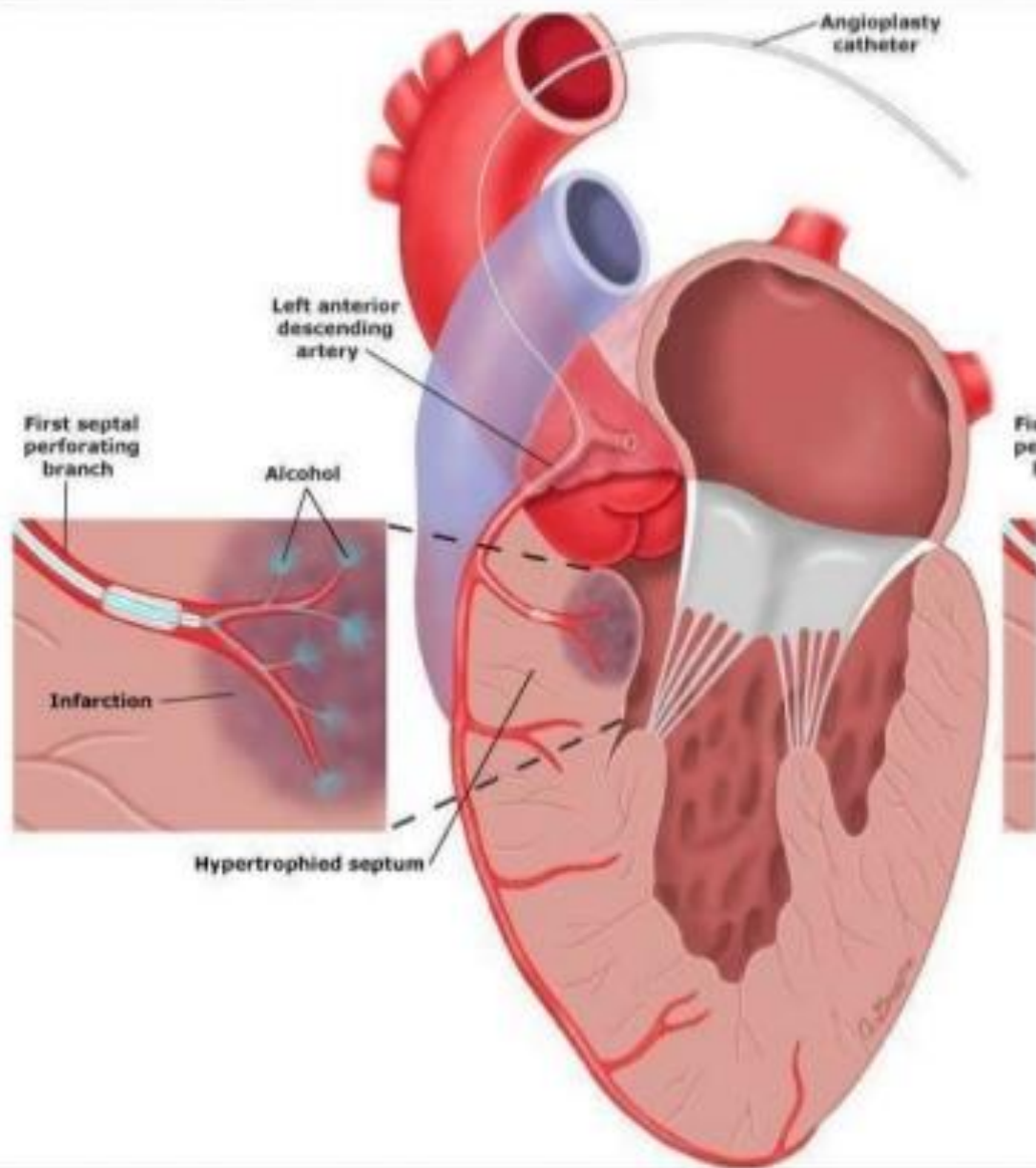
Tabla 23. Recomendaciones de trasplante cardíaco en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) se debe considerar el trasplante cardíaco si persisten con síntomas en CF III-IV NYHA a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.	Ila	B
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) se debe considerar el trasplante cardíaco si presentan arritmias ventriculares intratables que producen descompensación hemodinámica.	Ila	B
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEY \geq 50% se puede considerar el trasplante cardíaco si persisten con síntomas en CF III-IV NYHA producidos por disfunción diastólica a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.	Ilb	B





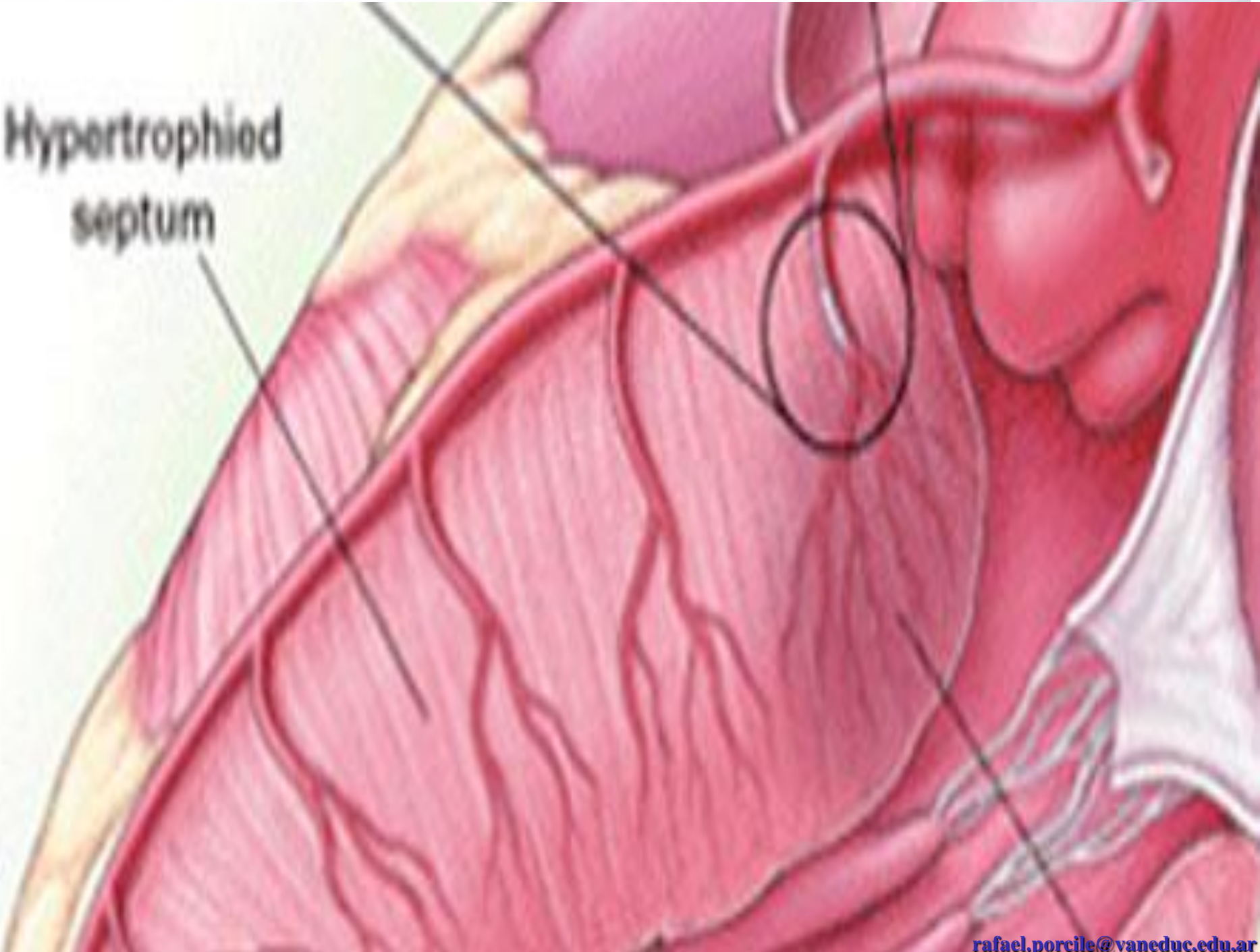
Ethanol ablation



Depiction of alcohol (ethanol) septal ablation. Infarction of the proximal interventricular septum is caused by infusion of ethanol into the first septal perforating branch of the left anterior descending coronary artery through an angioplasty catheter. The inset demonstrates a balloon occluding the septal branch during the ethanol infusion.

Uptodate

Hypertrophied
septum



Ablación

Miectomía



Ancianos
Comorbilidades
Corta esperanza de vida
Sedentarios

Jóvenes
Sanos
Larga esperanza de vida
Activos

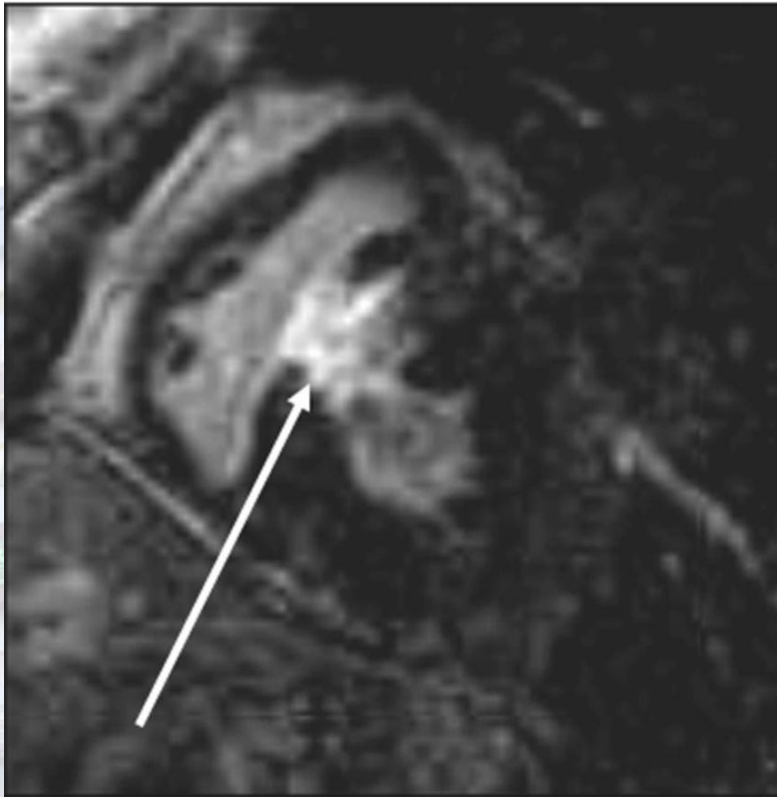
Otros factores

- Riesgo de BCC
- Necesidad de DAI
- Presencia de otras obstrucciones y anomalías de válvula mitral

Tabla 17. Recomendaciones para ablación con alcohol en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la realización de una ASA en centros con operadores experimentados y trabajando dentro de un grupo multidisciplinario en MCH.	I	C
Se recomienda la ASA en pacientes con gradientes pico > 50 mmHg, espesor septal > 15 mm, anatomía coronaria accesible, ausencia de patología estructural de la válvula mitral significativa y riesgo quirúrgico elevado o negativa para una miectomía; que se encuentren en CF III-IV con tratamiento médico completo	I	B

Post-ablation

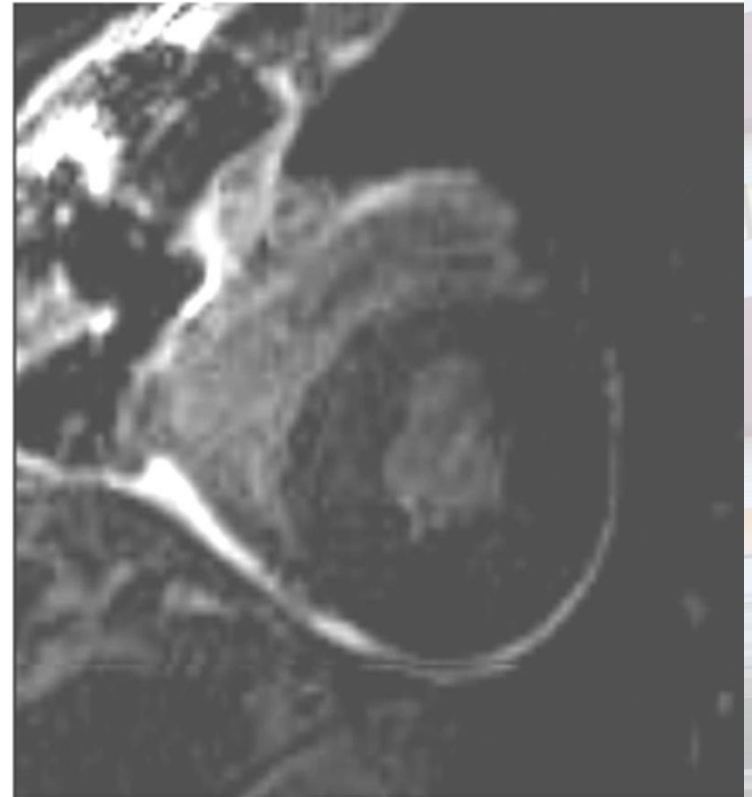


Septal Scar

VS = 30%

LV = 10%

Post-myectomy



No Scar

A dramatic sky with dark, stormy clouds and bright light breaking through. The clouds are dark and heavy, with a bright light source shining through a gap, creating a lens flare effect. The overall color palette is dominated by deep blues and greys, with a bright white and yellow light source.

CINCO MINUTOS...



U A I

CCG nov. 09

- O Y T sin lesión significativa
- DA importante primer ramo septal con compresión extrínseca en sístole. SLAS
- CX y CD: SLAS

ECO ago 2009

DDVI 43 mm y DSVI 25 / AI 46 mm

SIV 22 mm y PP 11 mm

Masa VI 360 gr. / IM e IT leves

Patrón de relajación pseudonormal del VI

PSAP 30 mmhg

- MCPH asimétrica con obstrucción dinámica del TSVI que a nivel basal presenta un gradiente de 55 mmhg y aumenta a 76 mmhg con valsalva

Ventriculograma

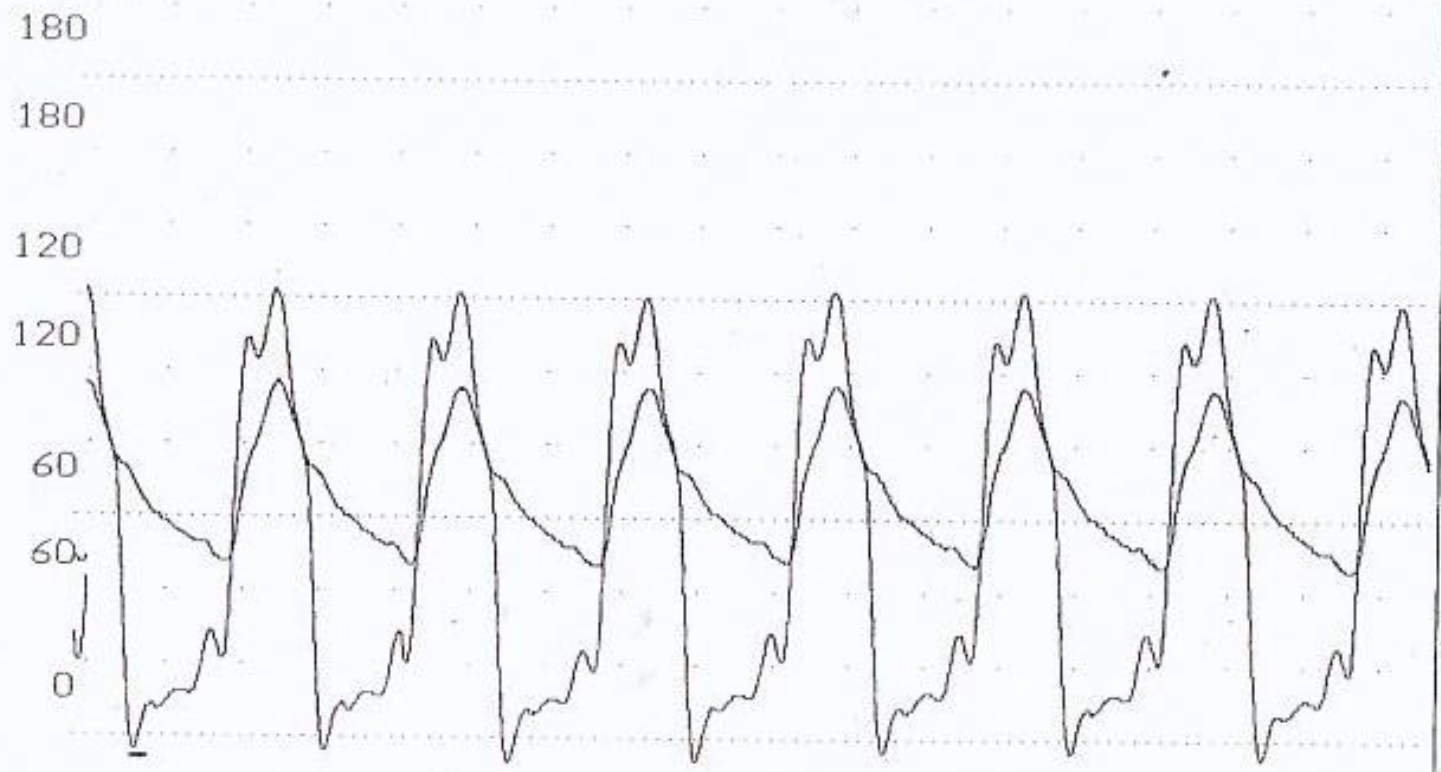
- En OAD: gradiente transvalvular aórtico de 40 mm Hg.

Hipertrofia a predominio del tracto de salida.

- VI 165/0-15
- AO 110/70

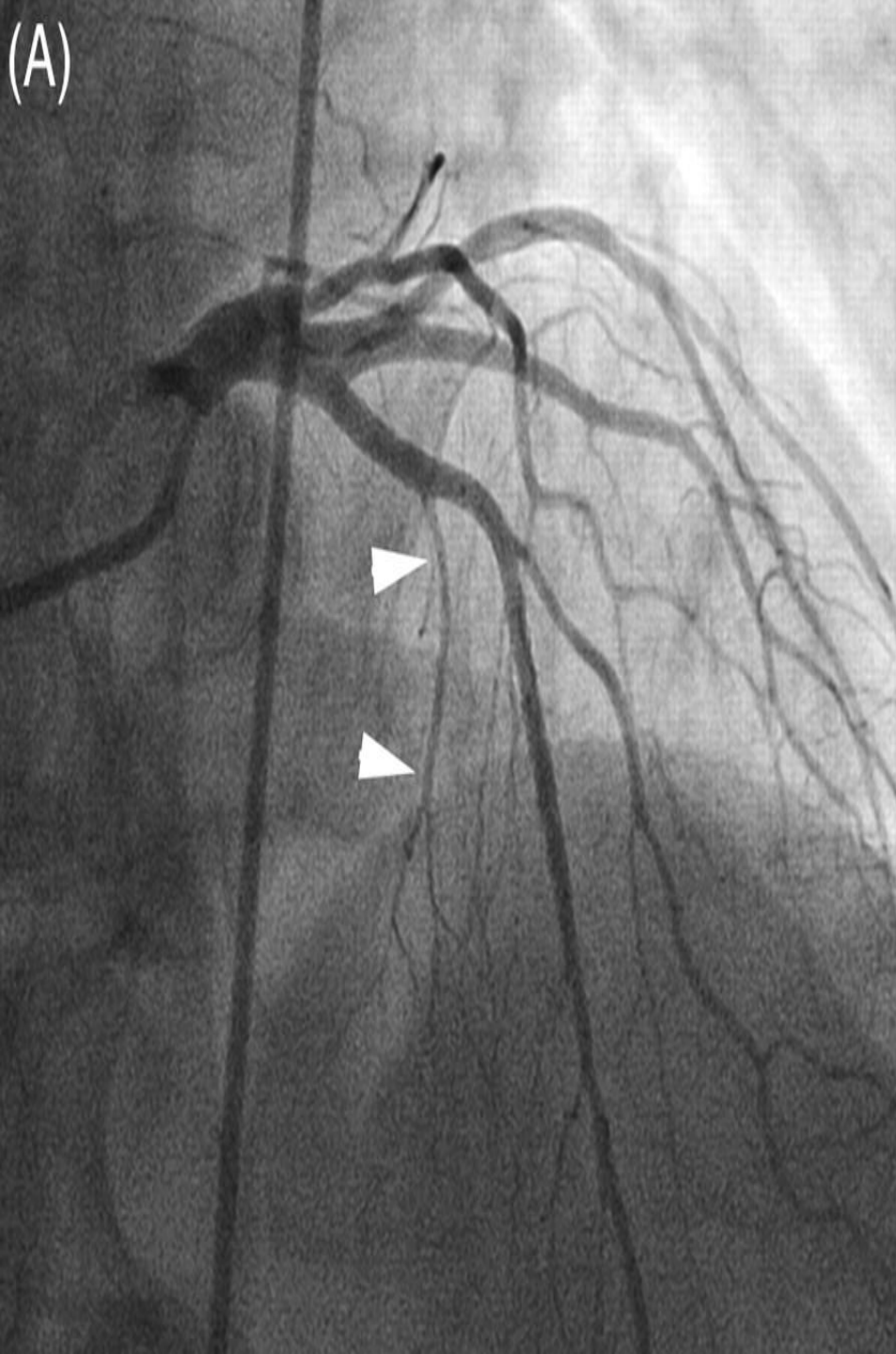


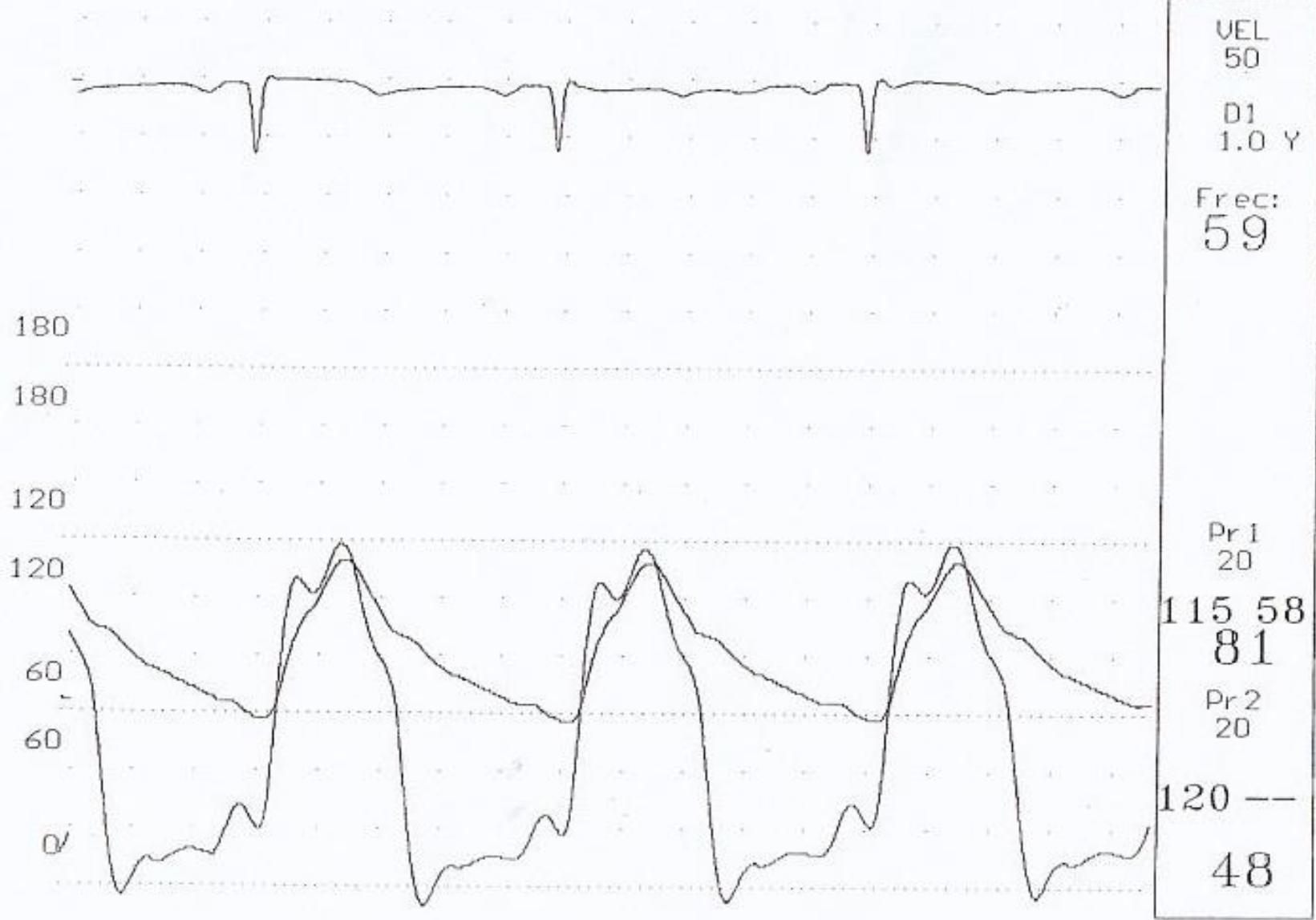
UEL
25
Di
1.0 Y
Frec:
60



Pr 1
20
97 47
67
Pr 2
20
122 --
48

Test 1' minutos



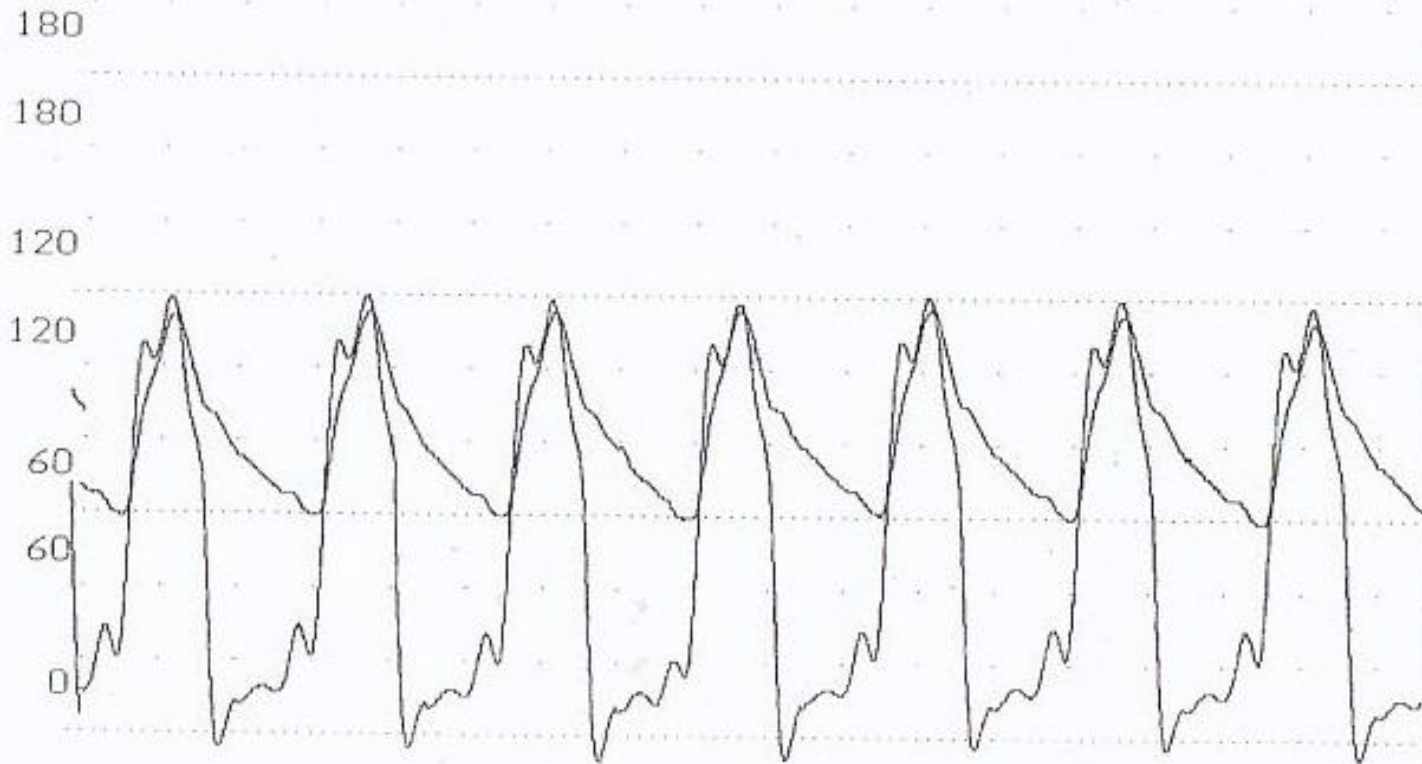


Test 3'



VEL
25
D1
1.0 Y

Frec:
59



Pr 1
20

115 57
81

Pr 2
20

119 --

47

Test 3'



VEL
50

DI
1.0 Y

Frec:
59

180

180

120

120

60

60

0

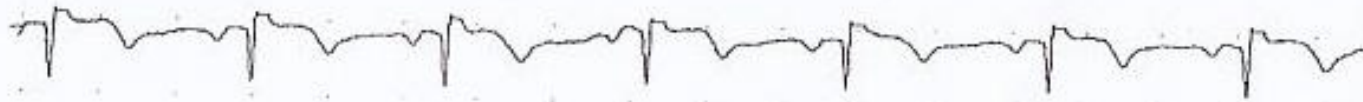
Pr1
20

111 55
77

Pr2
20

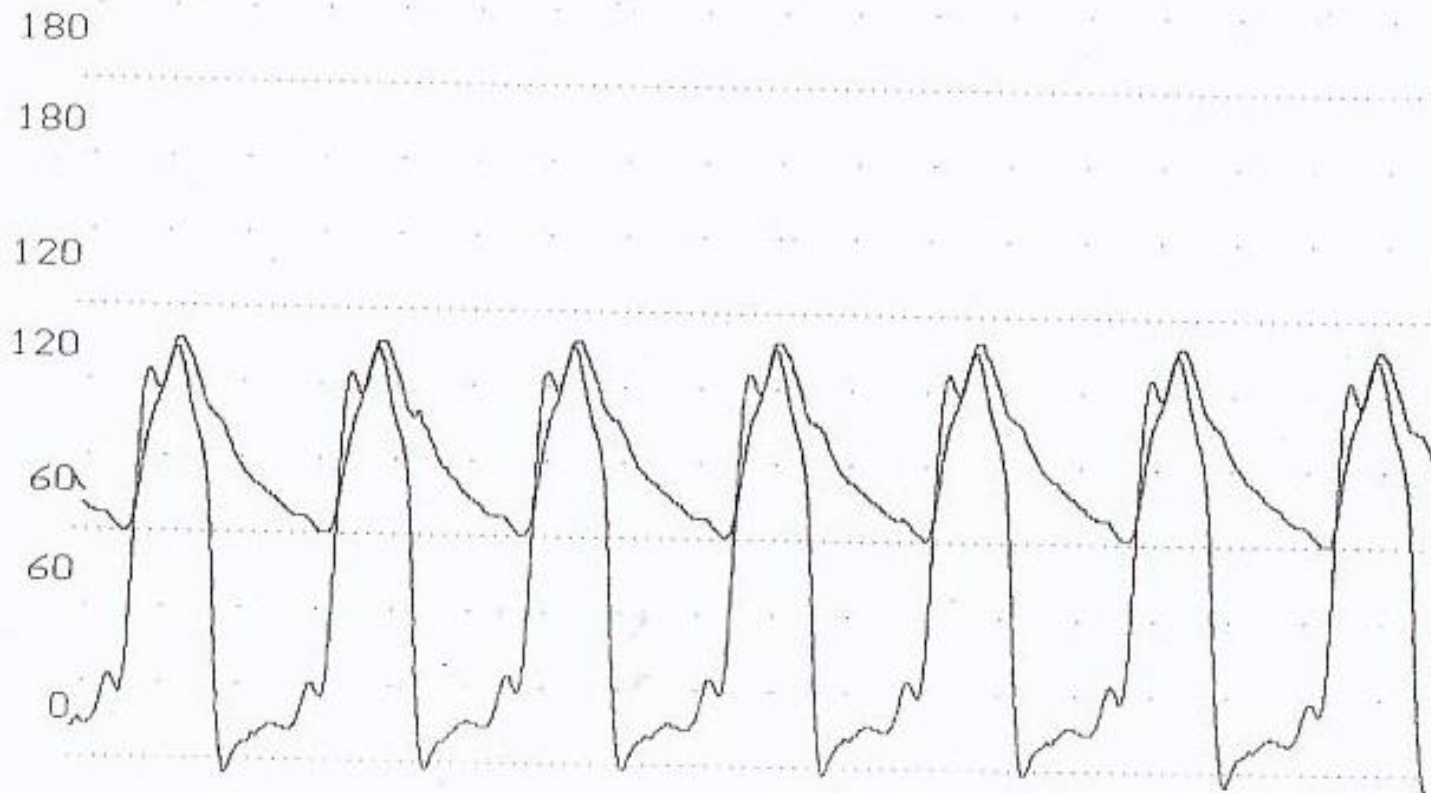
117 --

45



UEL
25
D1
1.0 Y

Frec:
56



Pr1
20

117 59
80

Pr2
20

115 --

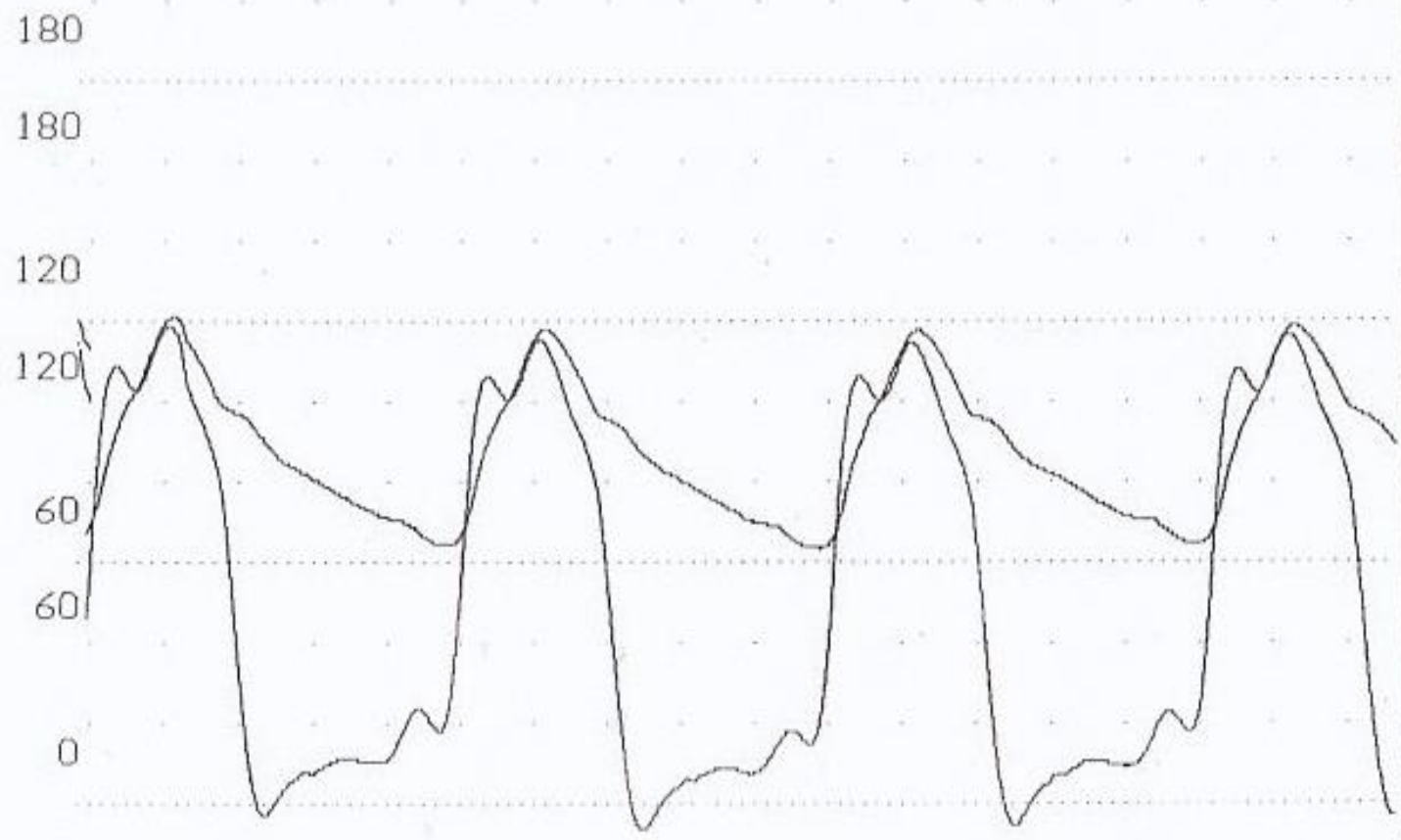
42

Test



VEL
50
DI
1.0 Y

Frec:
57



Pr 1
20

132 66
89

Pr 2
20

129 --

47



VEL
25

D1
1.0 Y

Frec:
56

180

180

120

120

60

60

0

Pr1
20

116 59

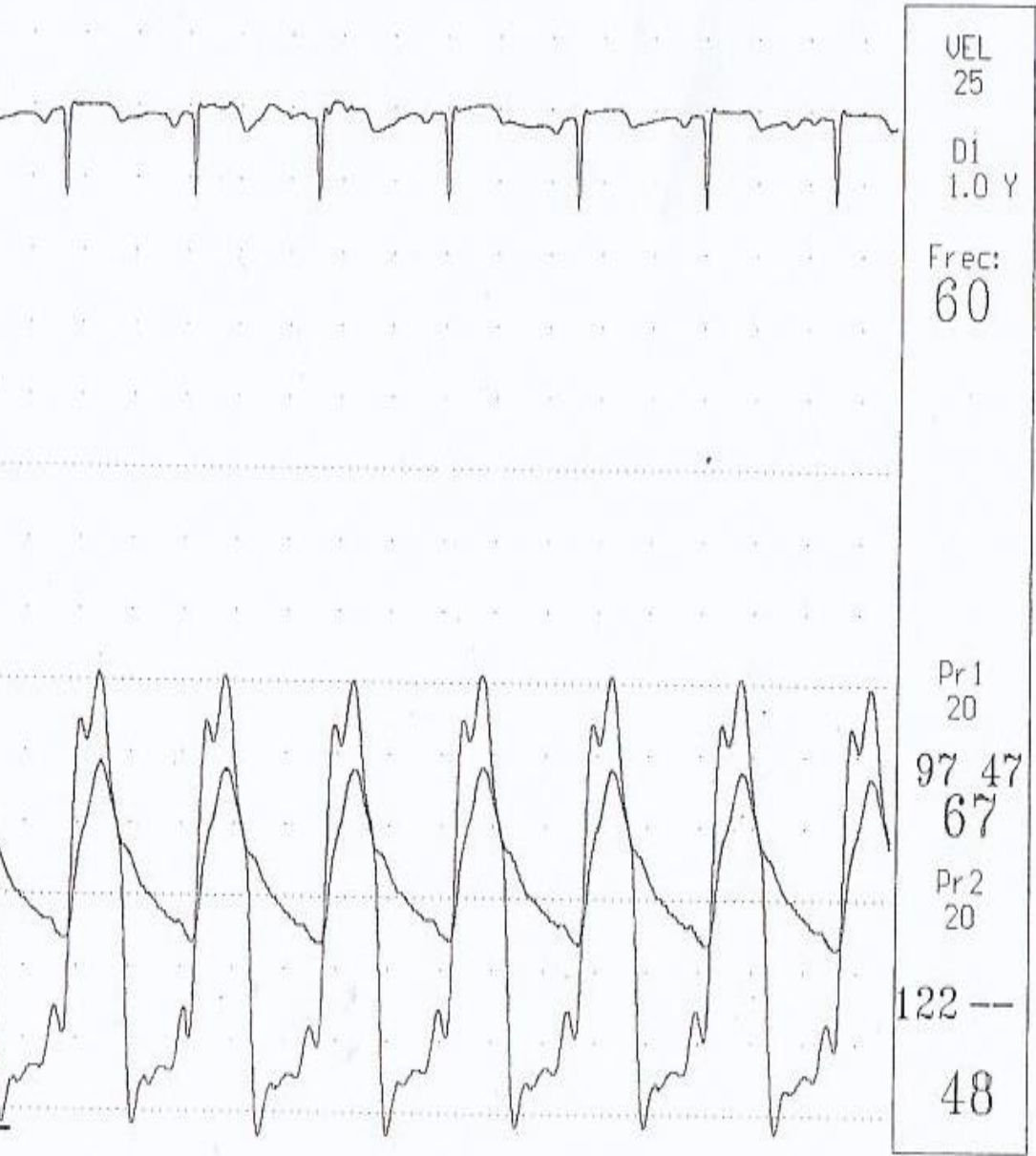
82

Pr2
20

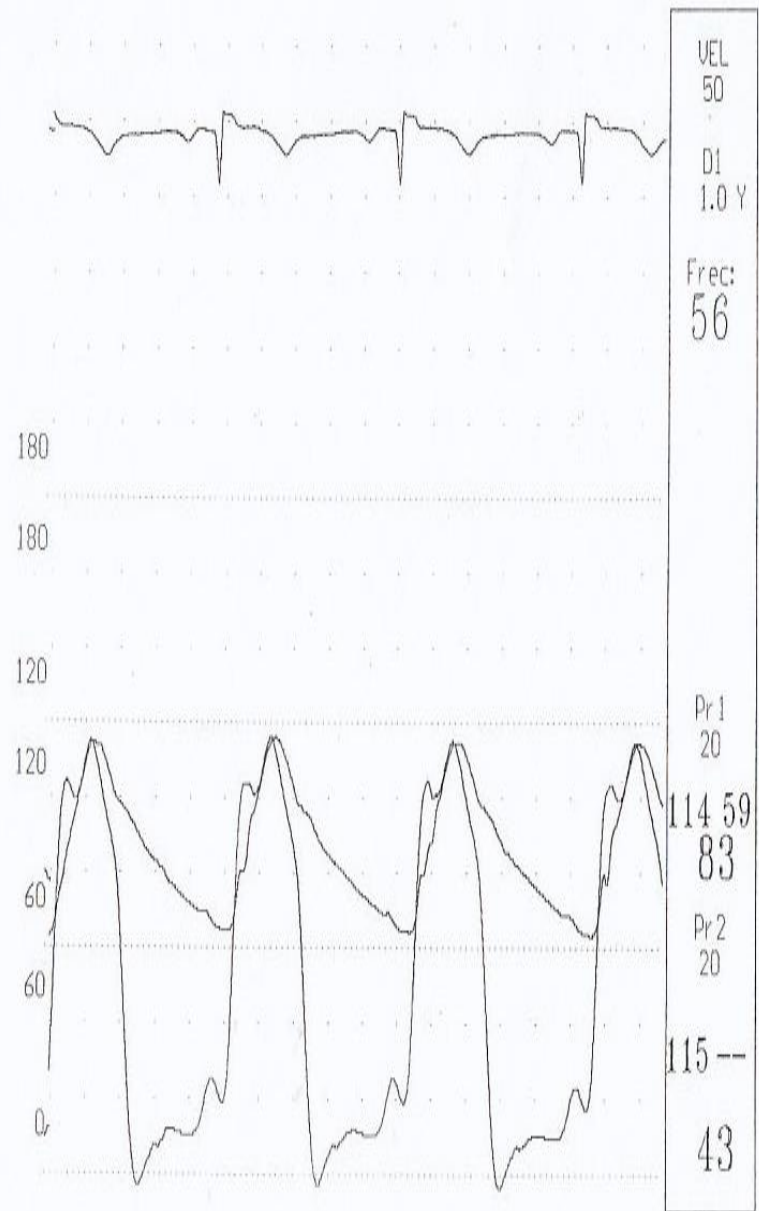
117 --

43

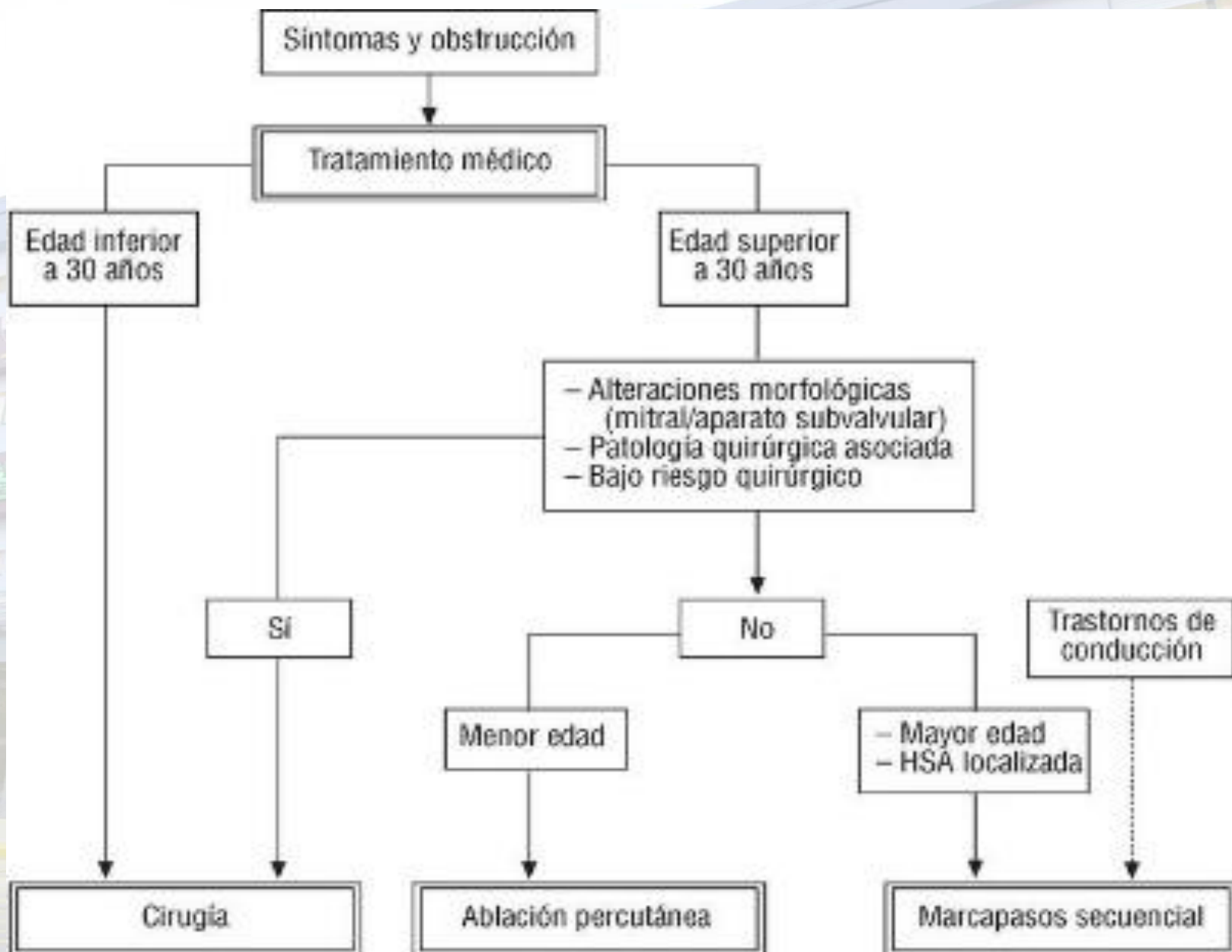
Test post Alcohizocini de Ramo

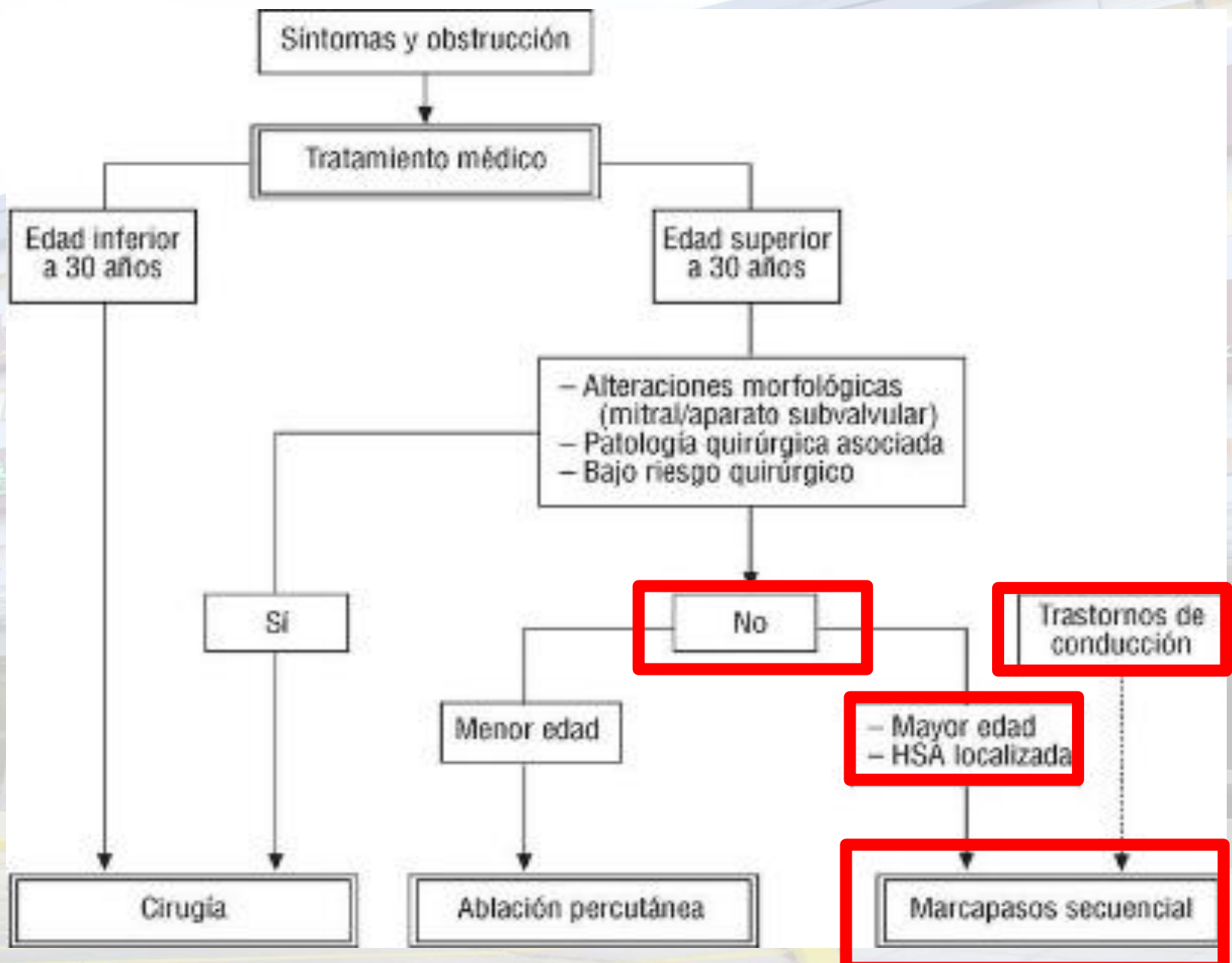


Test 1 minuto



Test post





Objetivo del marcapaso secuencial

La electroestimulación, al preexcitar el ápex del ventrículo derecho, produce:

***Movimiento paradójico del septo interventricular
contracción ventricular menos uniforme y efectiva,
que conlleva**

- Reducción del gradiente en el TSVI**
- Reducción M.A.S.**
- Reducción del grado de insuficiencia mitral**
- Reducción a largo plazo, el grosor de la pared ventricular**

Tabla 18. Recomendaciones para marcapaseo doble cámara en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda en pacientes con ritmo sinusal en casos de disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV, ya sean primarios o secundarios al uso de drogas o terapias de reducción septal (miectomía o ASA).	I	C
Puede ser considerado como alternativa a las terapias de reducción septal cuando los pacientes no reúnen criterios para ellas, no cuentan con centros de experiencia para realizar este tipo de procedimientos o no desean realizarlos.	IIb	B
Puede ser considerado cuando los pacientes reúnen criterios para implante de un CDI con la finalidad de intentar reducir el GTSVI y/o facilitar el tratamiento con beta bloqueantes o verapamilo.	IIb	C

TABLA 12. Indicación de estimulación auriculoventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

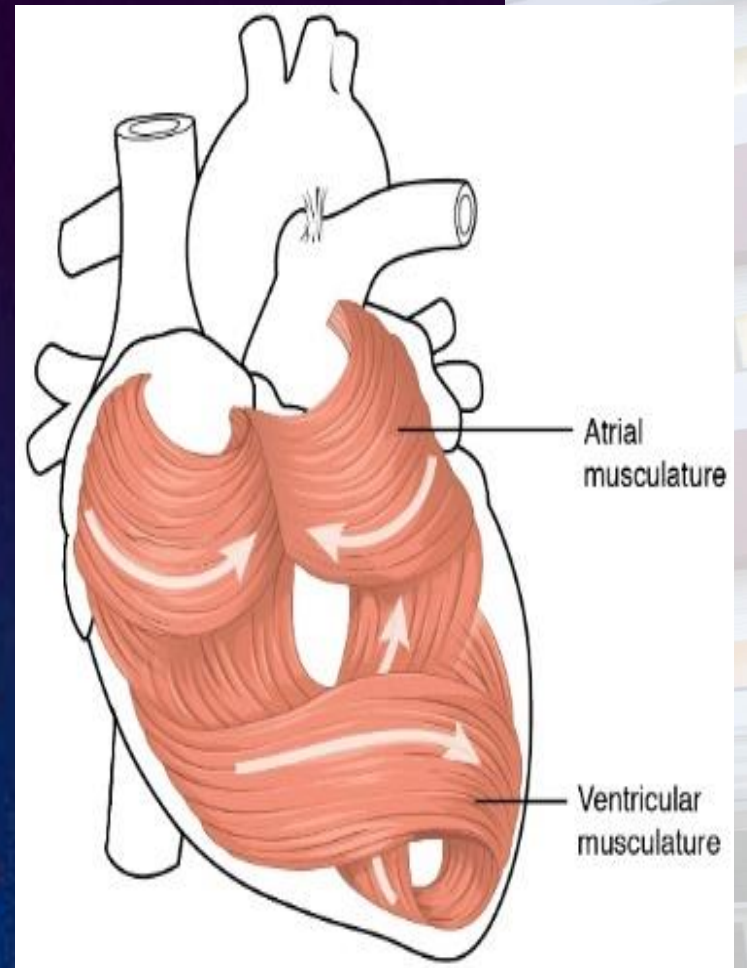
Pacientes de más de 65 años

Clase funcional III-IV de la NYHA

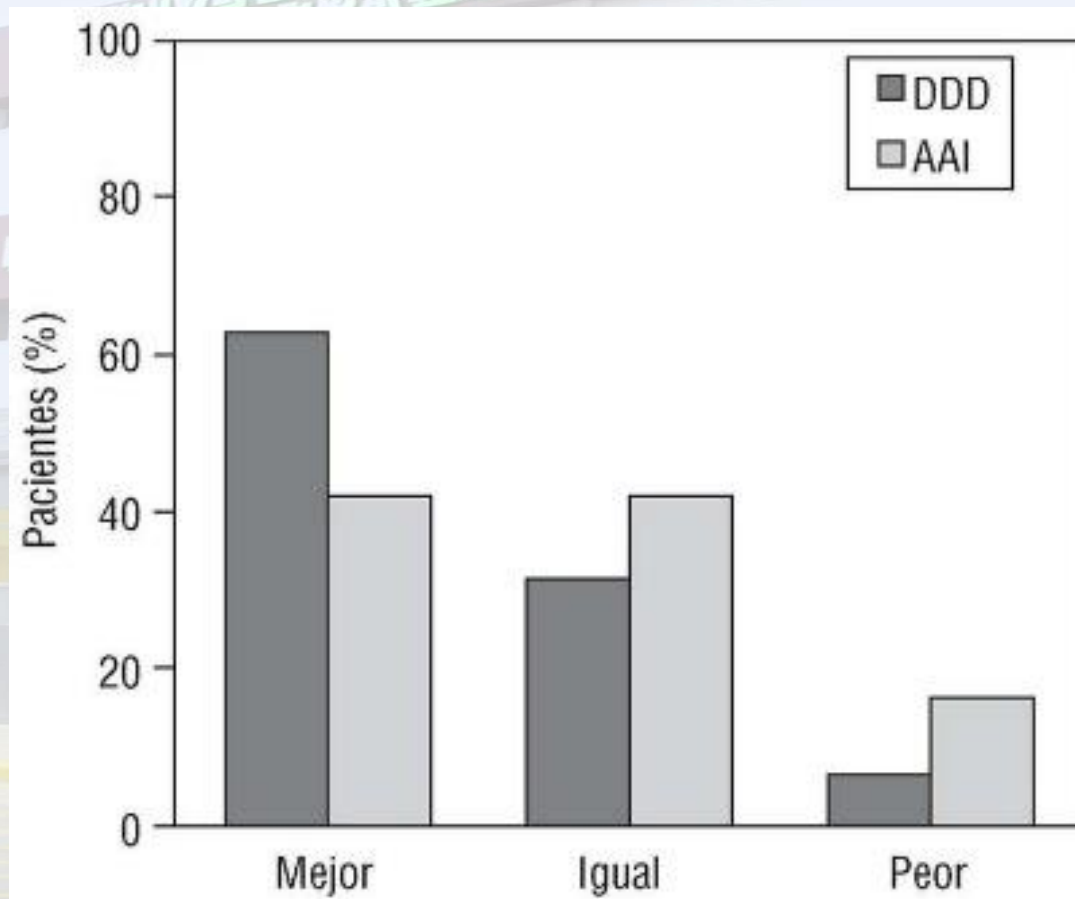
Gradiente subaórtico severo

Insuficiencia mitral severa no orgánica

Alto riesgo quirúrgico



Modo DDD



¿Existe un efecto beneficioso a largo plazo con el tratamiento con marcapasos de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa?

La implantación de marcapasos en pacientes con MCH obstructiva con síntomas incapacitantes

***Disminuye el gradiente obstructivo del TSVI**

***Disminuye el grosor máximo del VI**

***Sólo el 43,1% consigue una mejoría clínica subjetiva.**

Rev Esp Cardiol. 2009;62(11):1233-9 - Vol. 62 Núm.11

DOI: 10.1016/S0300-8932(09)73075

**En el análisis un variable
el sexo femenino**

(OR = 3,43; p = 0,020)

La clase funcional III/IV

(OR = 4,17; p = 0,009)

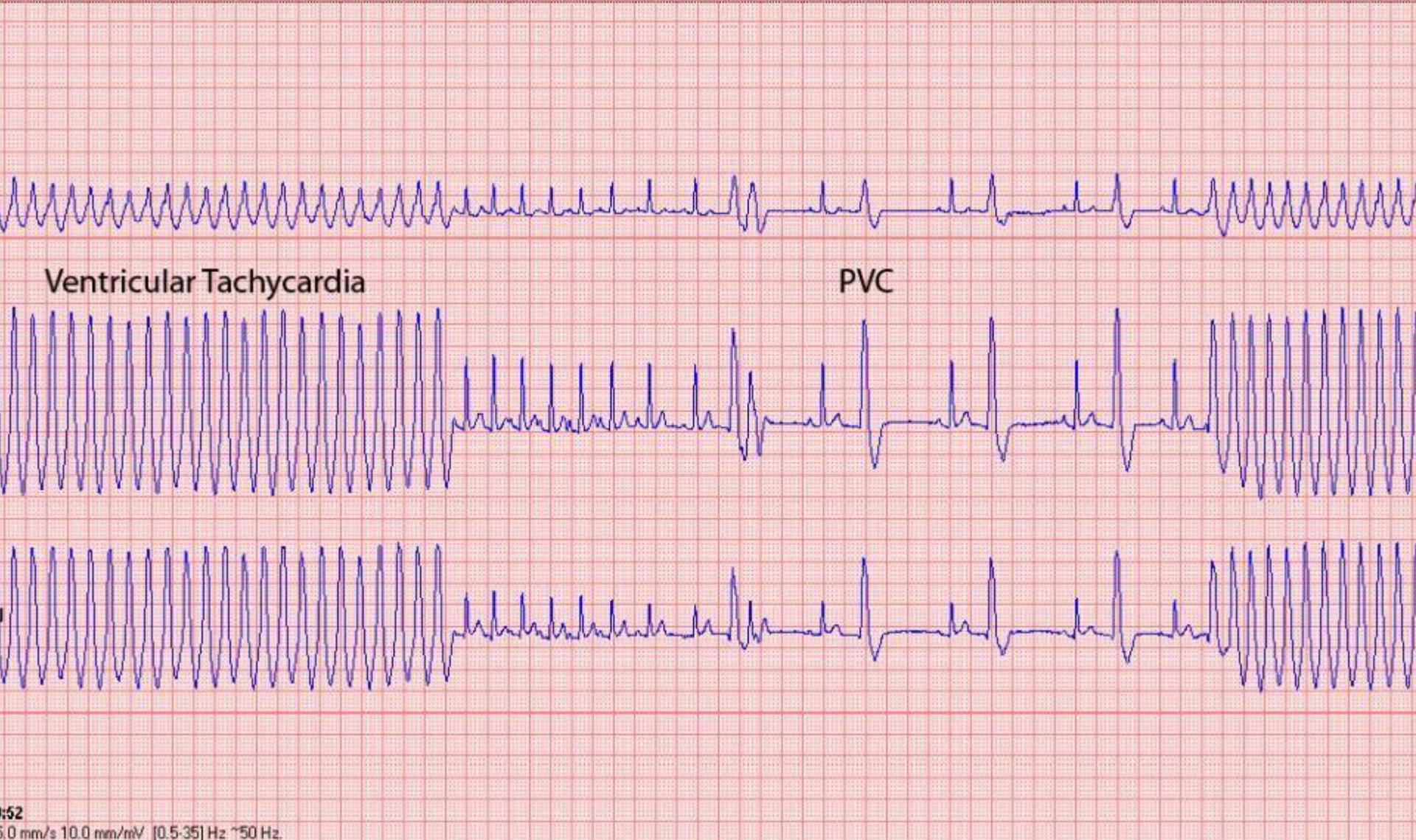
se asociaron a una mejoría clínica

Tabla 22. Recomendaciones de terapia de resincronización en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con DS (FEy < 50%) se puede considerar la terapia de resincronización para mejoría sintomática en los pacientes con BRI y un QRS > 120 ms que tienen síntomas CF II-IV NYHA refractarios al tratamiento farmacológico.	IIIb	C

The background image shows a multi-story building facade. At the top, there is text in Spanish: 'UNIVERSIDAD INTERAMERICANA' and 'ESCUELA'. Below this, the word 'HOSPITAL' is partially visible. To the right, there is a logo consisting of a stylized book or fan shape. The building has several windows and a covered entrance area at the bottom. The overall scene is slightly faded to make the overlaid text stand out.

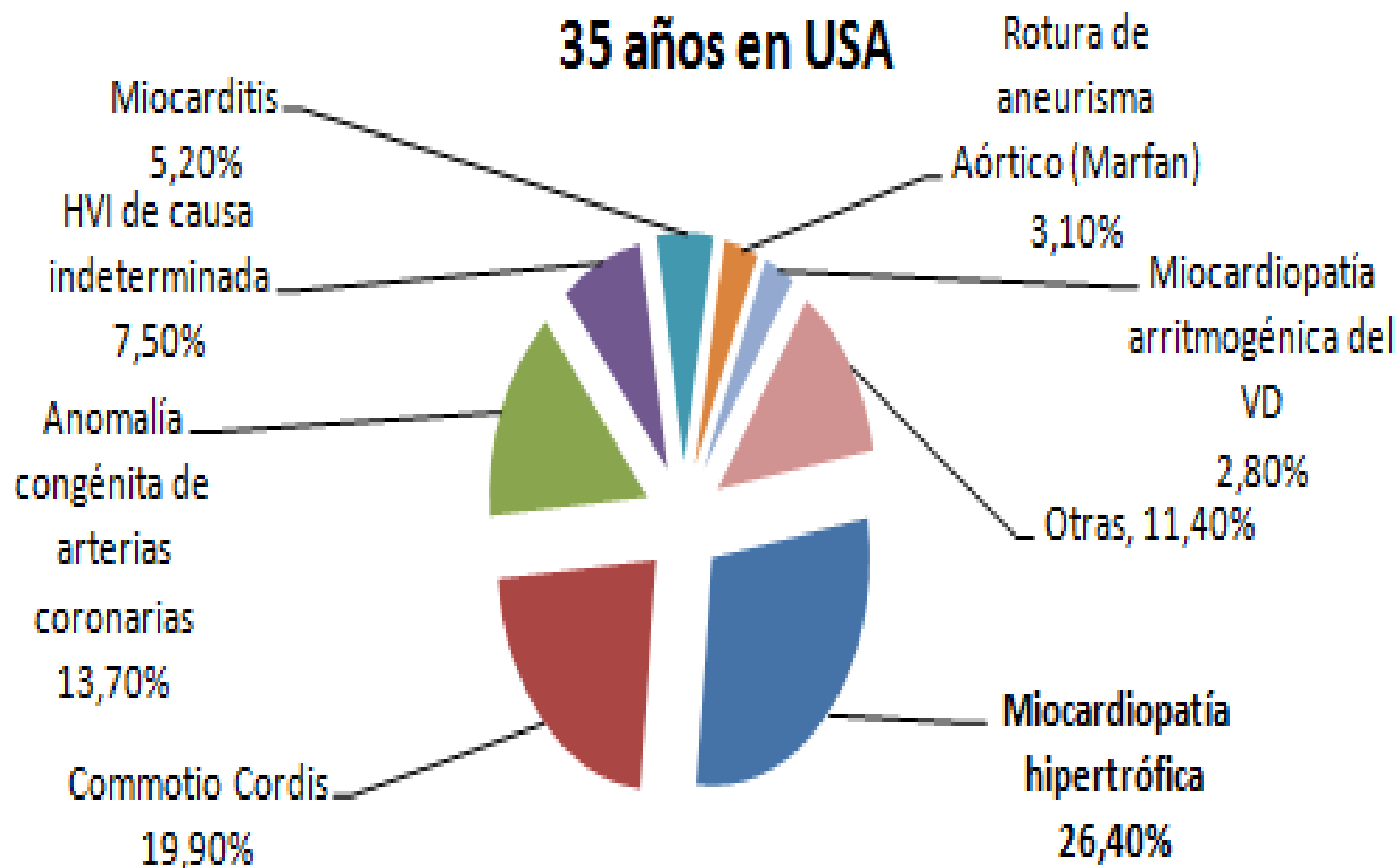
**Sin impacto
sobre
mortalidad**





Muerte súbita y miocardiopatía hipertrófica

Causas de Muerte Súbita en Deportistas menores de 35 años en USA



<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>

HCM Risk-SCD Calculator

HCM Risk-SCD Calculator

Age: Years
Age at evaluation:

Maximum LV wall thickness: mm
Tanzanopic echocardiographic measurement

Left aortic size: mm
Left aortic diameter determined by 2D Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient: mm Hg
The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: gradient = $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD: No Yes
History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (past or ante-mortem diagnosis)

Non-sustained VT: No Yes
3 consecutive ventricular beats at a rate of >100 beats per minute and >30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation

Unexplained syncope: No Yes
History of unexplained syncope at or prior to evaluation

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy (Eur Heart J 2014; 35:1050-1061) 2014

© Murray C et al. Eur Heart J (2014) 35 (20): 2010-2020

HCM Risk-SCD should not be used in:

- Paediatric patients (<16 years)
- Electrolyte abnormalities
- HCM associated with metabolic diseases (e.g. Anderson-Fabry disease), and syndromes (e.g. Noonan syndrome)
- Patients with a previous history of aborted SCD or sustained ventricular arrhythmia who should be treated with an ICD for secondary prevention

Caution should be exercised when assessing the SCD in patients following invasive reduction in left ventricular outflow tract obstruction with myectomy or alcohol septal ablation.

Pending further studies, HCM Risk-SCD should be used cautiously in patients with a maximum left ventricular wall thickness ≥ 22 mm.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; NSVT = non-sustained ventricular tachycardia; SCD = sudden cardiac death; VT = ventricular tachycardia

HCM Risk-SCD Calculator

Age Years

Age at evaluation

Maximum LV wall thickness mm

Transthoracic Echocardiographic measurement

Left atrial size mm

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

Max LVOT gradient mmHg

The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient = $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD No Yes

History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).

Non-sustained VT No Yes

3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.

Unexplained syncope No Yes

History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY*



**No todos los
factores inciden
igual**

GENERALLY ACCEPTED RISK FACTORS FOR SUDDEN DEATH IN HCM

- Aborted cardiac arrest with VF
- Sustained VT
- Malignant family history of SD

Predictors
of high risk

- Nonsustained VT on Holter
- Abnormal BP response during exercise

Low positive
predictive accuracy

August 16, 2018
N Engl J Med 2018; 379:655-668
DOI: 10.1056/NEJMra1710575

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy

Barry J. Maron, M.D.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (HCM), THE MOST COMMON MONO-genic cardiovascular disorder, is diverse in presentation and natural history, frequently misunderstood, and often underrecognized in clinical practice.¹⁻³ A comprehensive clinical description of the disease was first made 55 years ago by the Braunwald group at the National Institutes of Health; at that time it was called idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.⁴ An understanding of diag-

Major Risk Markers

Family history of HCM-related sudden death
Unexplained syncope
Multiple, repetitive NSVT
Massive LVH (≥ 30 mm)
LV apical aneurysm
Extensive LGE
End stage (ejection fraction $< 50\%$)

Potential Risk Mediators

Hypotensive response to exercise
Marked LV outflow obstruction at rest
Alcohol septal ablation (?)
Reduced risk: age ≥ 60 yr

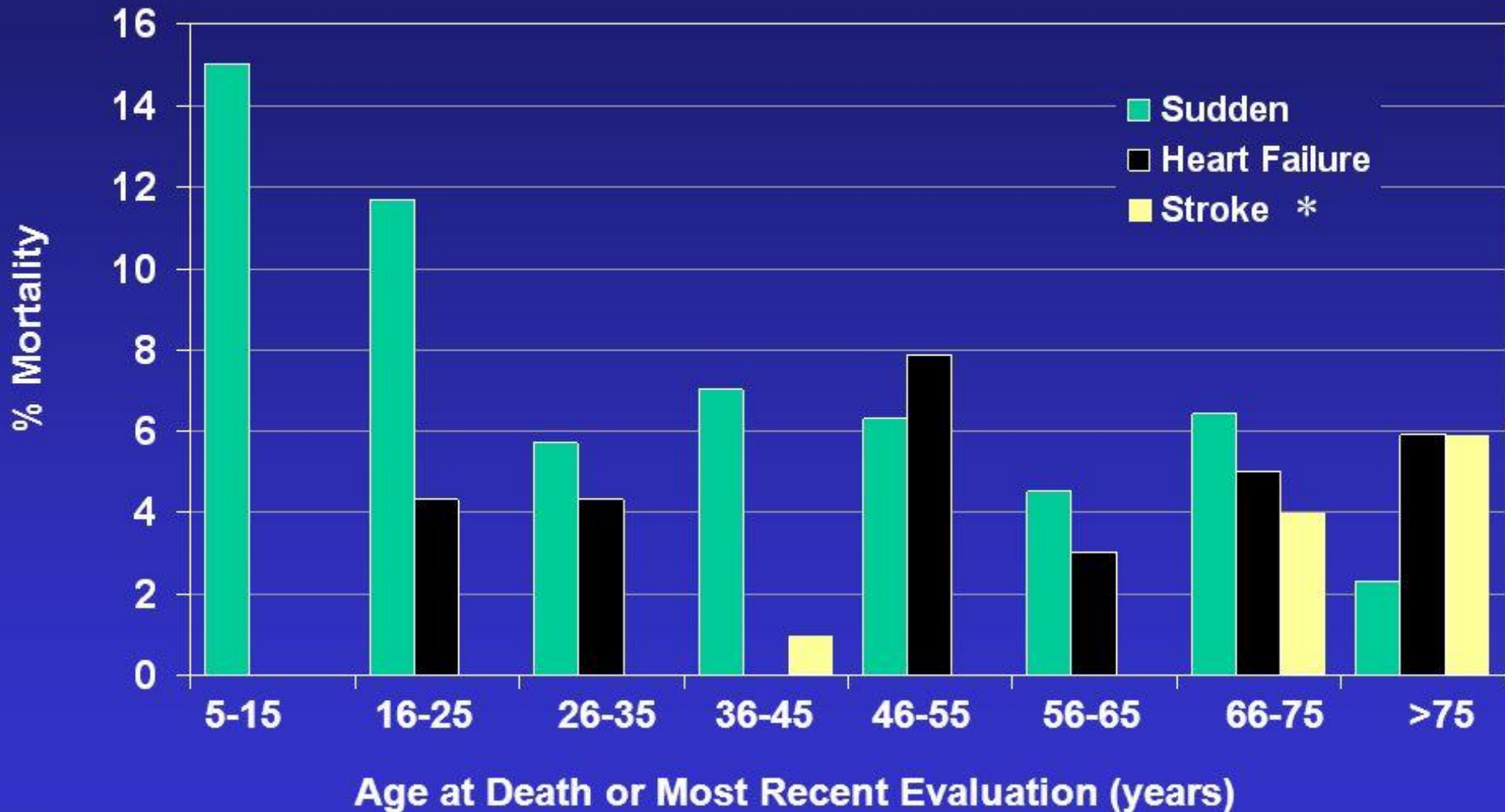
Increased Risk
(≥ 1 major marker alone or with mediator)

Consideration of primary prevention with ICD

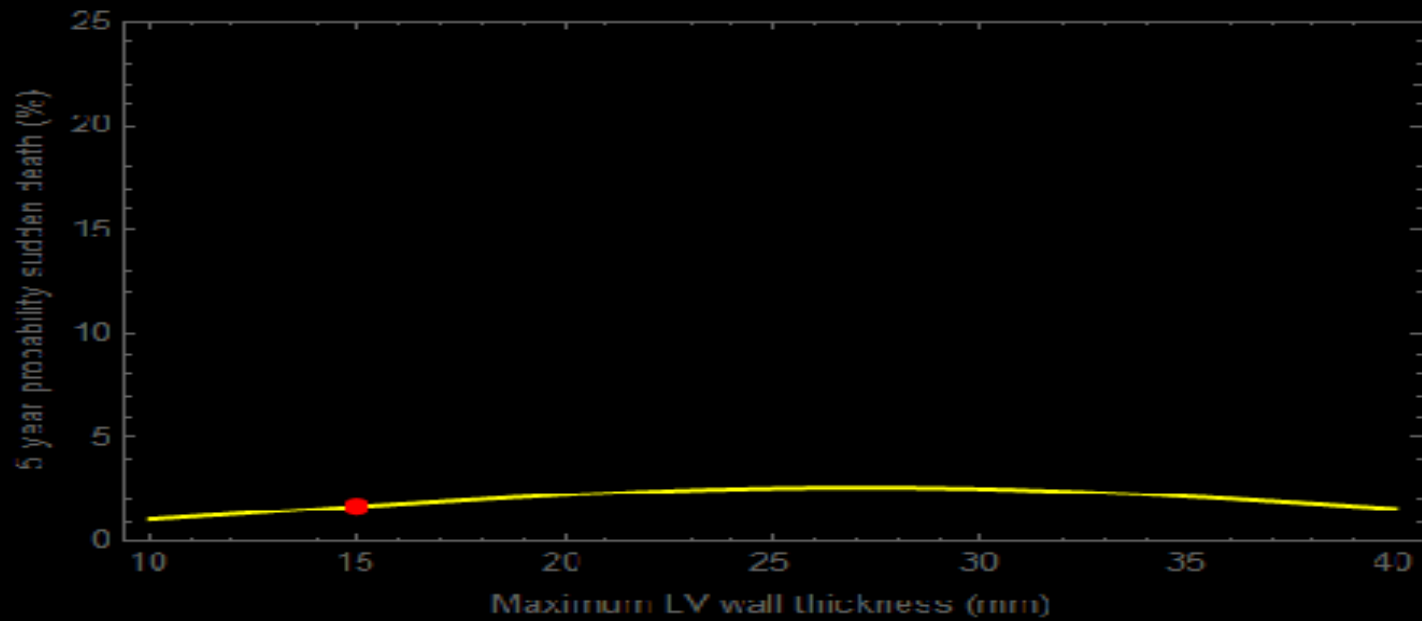
Appropriate intervention (VT or VF), 4% per yr

Low risk of heart failure after ICD intervention
($< 1\%$ per yr)

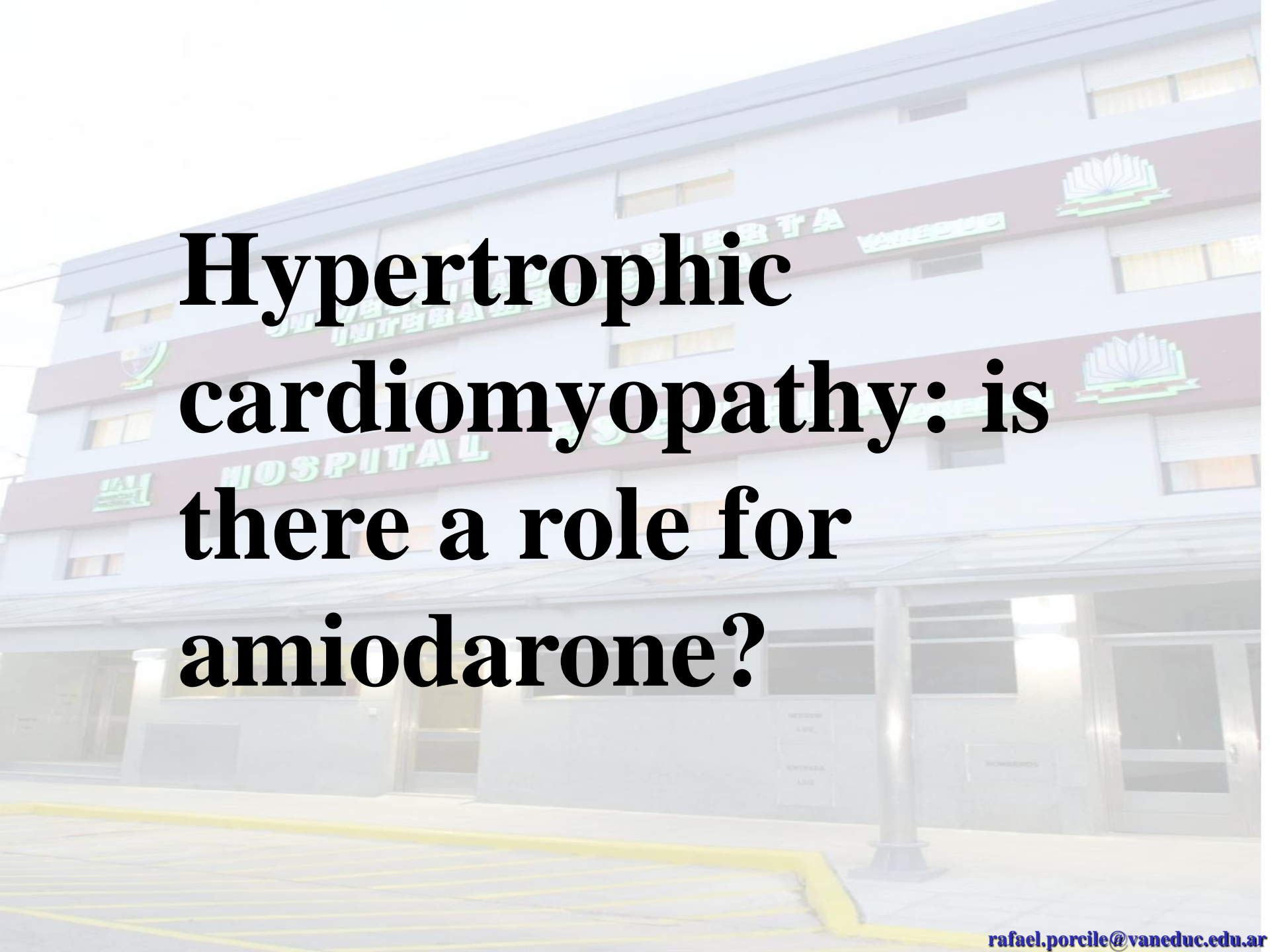
Mortality in HCM



- Maximal LV wal thickness (mm)
- Left atrial diameter (mm)
- Left ventricular outflow gradient (mm Hg)
- Family history SCD
- Non-sustained VI
- Unexplained syncope
- age



Maximal left ventricular wall thickness (mm)	15
Left atrial diameter (mm)	30
Maximal left ventricular outflow gradient (mm Hg)	0
Family history sudden cardiac death	0
Non-sustained VT	0
Unexplained syncope	0
Age at clinical evaluation (years)	20
5 year probability SCD (%)	1.7



**Hypertrophic
cardiomyopathy: is
there a role for
amiodarone?**

**Amiodarone,
administered in relatively low
doses, did not carry an independent and
additive risk for cardiac mortality.**

**Amiodarone
may have contributed to the absence of sudden
cardiac death in patients
believed to be at higher risk because
of multiple repetitive NSVT.**

(Heart 1998;79:331–336)

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

RIESGO DE MUERTE SÚBITA

- 1) Ciertas anomalías genéticas que involucran a la troponina T y B-miosina.**
- 2) Síncopes recurrentes**
- 3) Edad: 12 a 35 años**
- 4) La progresión de la enfermedad**
- 5) TVNS en el Holter (2 o más)**
- 6) El aumento de la masa o del espesor de la pared del VI (sin riesgo <15 mm o gran riesgo >30 mm)**
- 7) Obstrucción dinámica severa del tracto de salida del VI**
- 8) Los factores moduladores (isquemia, alteraciones SNA)**
- 9) Hipotensión arterial o respuesta plana de la TA durante el esfuerzo**
- 10) Dispersión del QRS y QT**

Miocardiopatía hipertrófica

Identificar y tratar factores precipitantes de muerte súbita

1. Fibrilación auricular paroxística (amiodarona + anticoagulación)
2. TV sostenida monomorfa (DAI ± amiodarona)
3. Bloqueo A-V marcapaso
4. Vía accesoria (ablación con radiofrecuencia)
5. Isquemia miocárdica (verapamil altas dosis)

Factores de riesgo de muerte súbita

1. Antecedente de parada cardíaca
2. TV no sostenida en Holter o con el ejercicio
3. Respuesta anormal TA con el ejercicio
4. Síncope inexplicado
5. Historia familiar de muerte súbita prematura
6. Hipertrofia VI severa (≥ 30 mm)

≥ 2 factores riesgo

DAI
±
Amiodarona

1 factor de riesgo

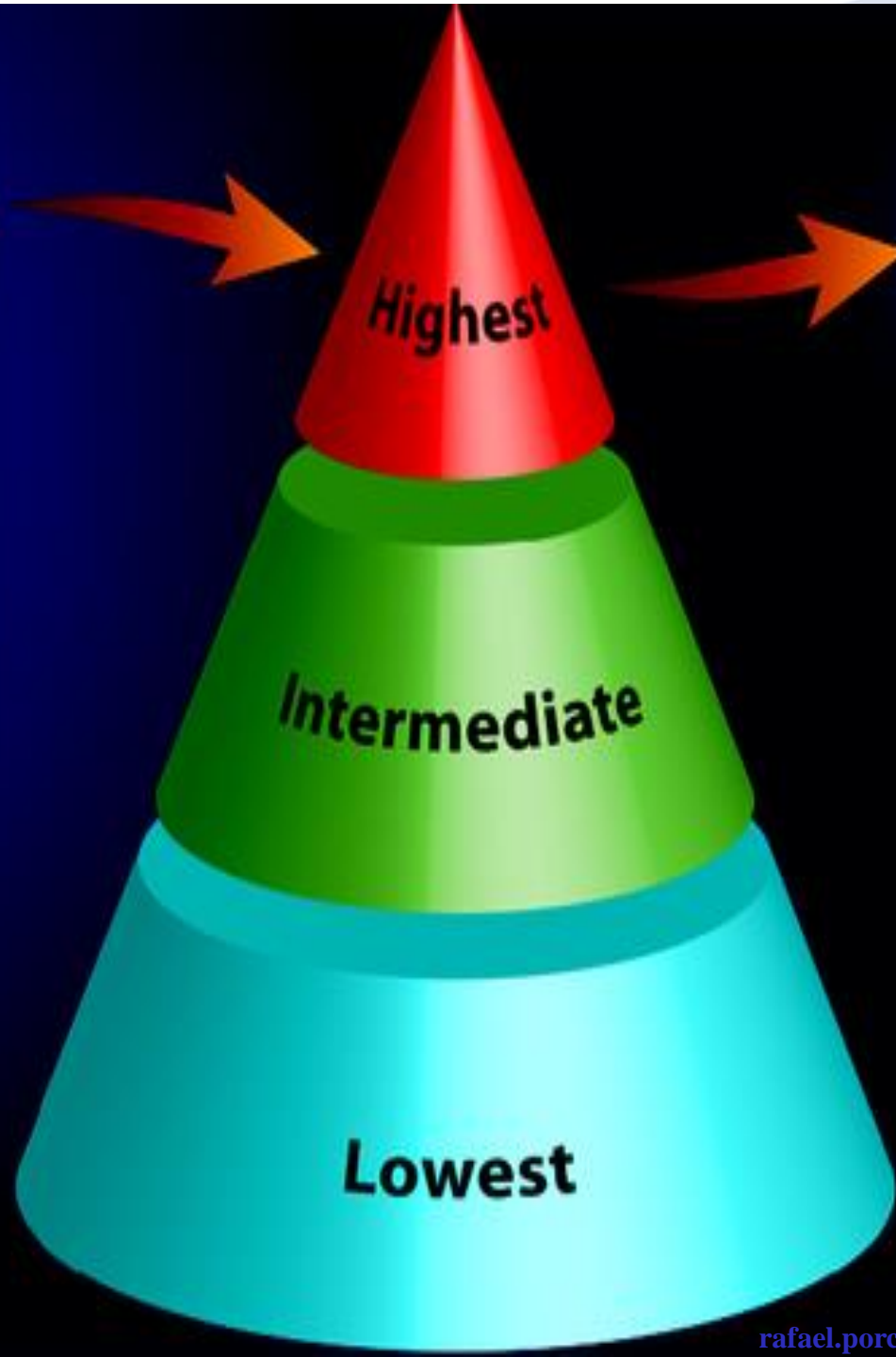
Decisión
individualizada

Ningun factor de riesgo

Tranquilizar al paciente

Strongest Risk Factors:

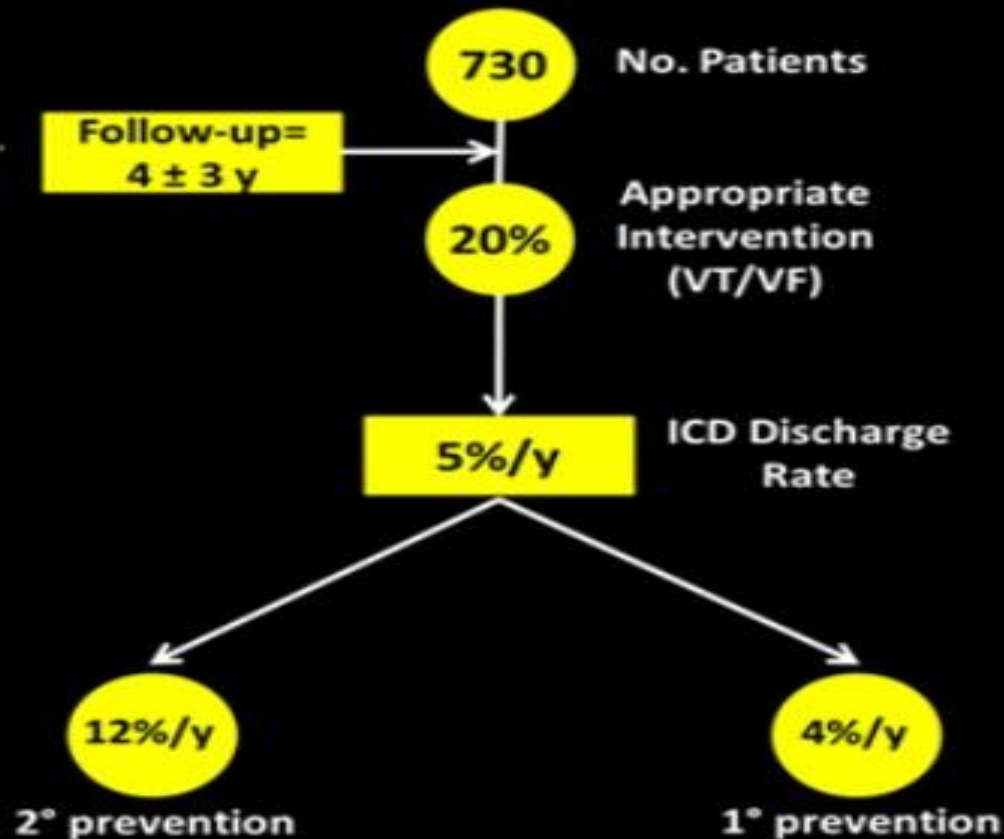
- Cardiac arrest/sustained VT
- Familial SD
- Malignant genotype (?)
- Syncope
- Multiple-repetitive NSVT
- Hypotension with exercise
- End-stage phase
- Alcohol Septal Ablation (?)
- Coronary Artery Disease
- Massive LVH



ICD

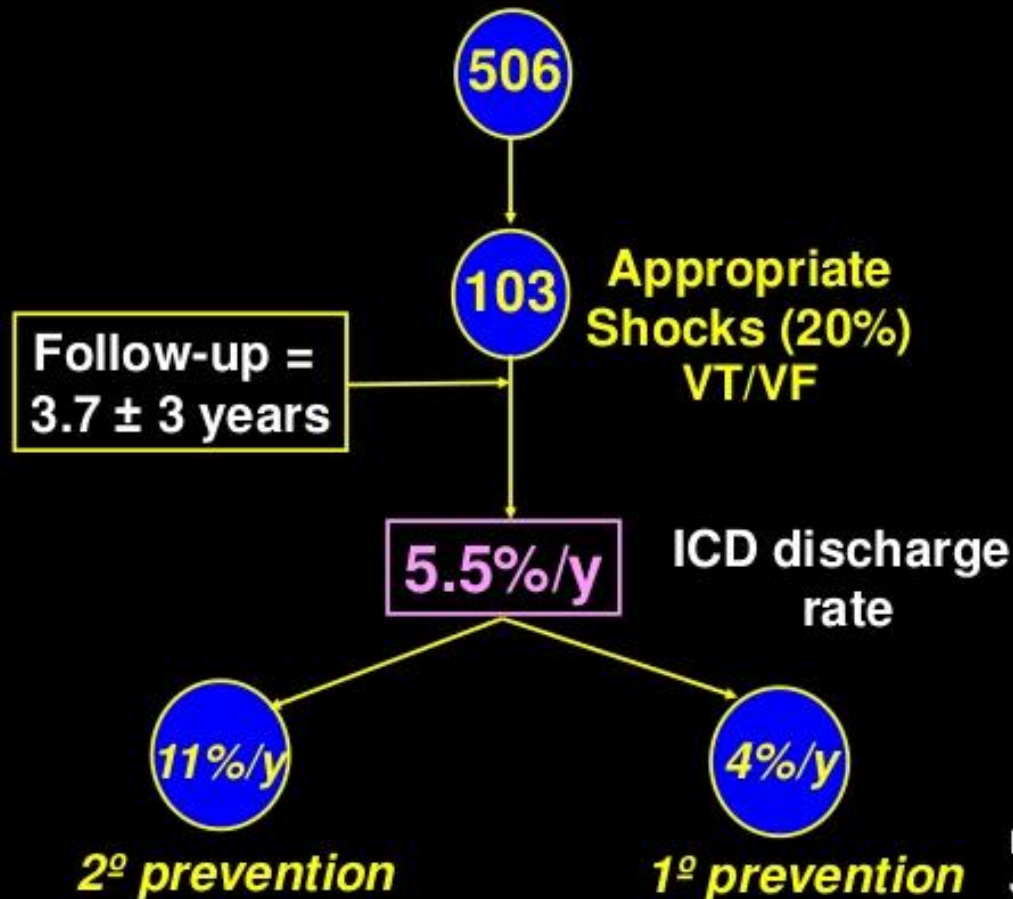
CDI a todos?

ICD Performance in High Risk Adults & Children with HCM



¿Cual es la tasa de efectividad?

ICD Performance in HCM



<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>

HCM Risk-SCD Calculator

HCM Risk-SCD Calculator

Age Years Age at evaluation

Maximum LV wall thickness mm Transthoracic echocardiographic measurement

Left aortic size mm Left aortic diameter determined by 2D Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient mm Hg The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: gradient = $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD No Yes History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis)

Non-sustained VT No Yes 3 consecutive ventricular beats at a rate of >100 beats per minute and >30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation

Unexplained syncope No Yes History of unexplained syncope at or prior to evaluation

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

Reset

2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy (Eur Heart J 2014; 35:1050-1061) (http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu204)

© Murray C et al. Eur Heart J (2014) 35 (20): 2010-2020

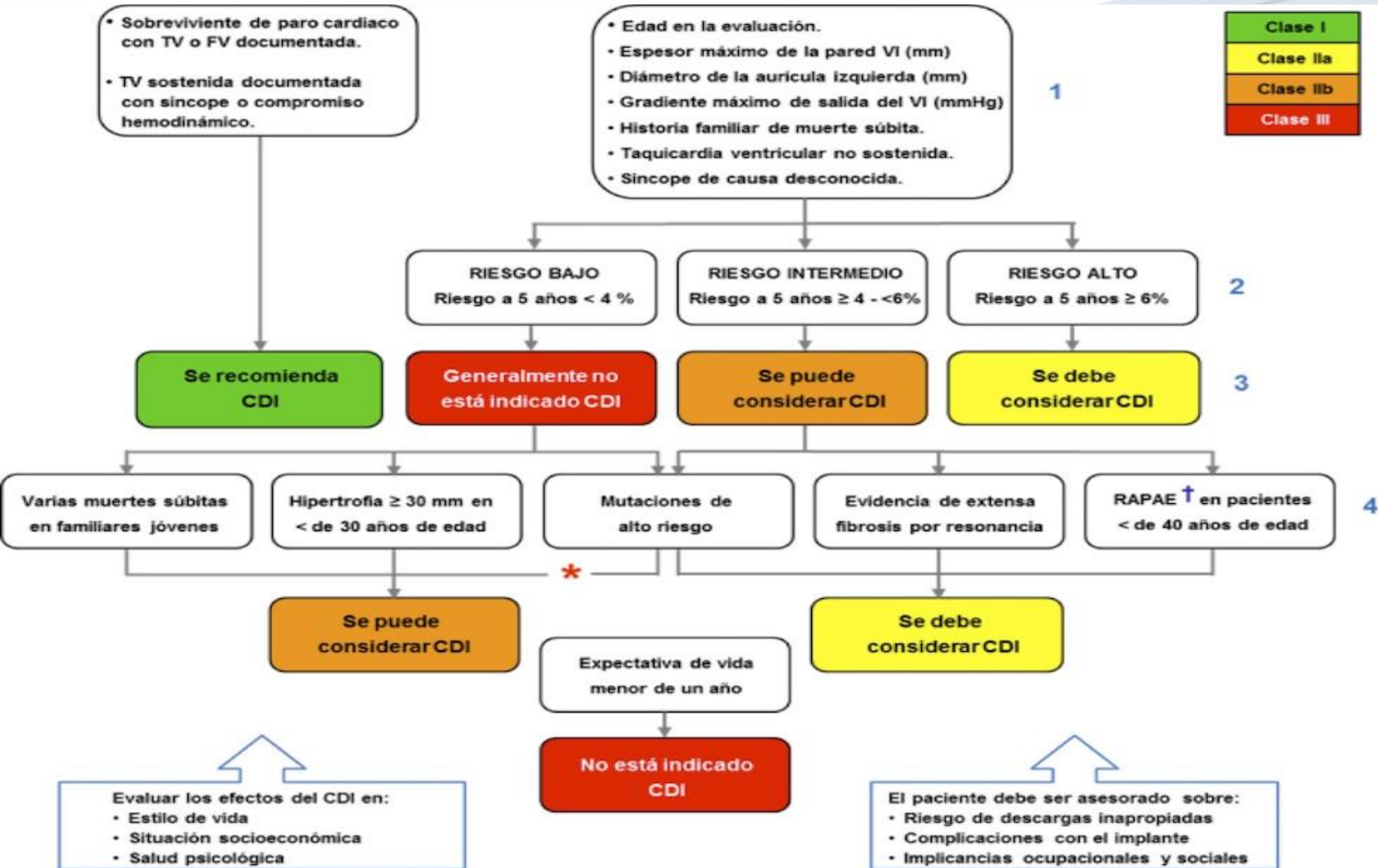
HCM Risk-SCD should not be used in:

- Paediatric patients (<16 years)
- Electrolyte imbalance
- HCM associated with metabolic diseases (e.g. Anderson-Fabry disease), and syndromes (e.g. Noonan syndrome)
- Patients with a previous history of aborted SCD or sustained ventricular arrhythmia who should be treated with an ICD for secondary prevention.

Caution should be exercised when assessing the SCD in patients following invasive reduction in left ventricular outflow tract obstruction with myectomy or alcohol septal ablation.

Pending further studies, HCM Risk-SCD should be used cautiously in patients with a maximum left ventricular wall thickness ≥ 22 mm.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; NSVT = non-sustained ventricular tachycardia; SCD = sudden cardiac death; VT = ventricular tachycardia



* Esta decisión debe considerar las características clínicas del paciente y de la mutación en forma individualizada. En estos casos se sugiere que la re-estratificación de riesgo de MS se realice con intervalos de tiempo más cortos.

3) Indicación de CDI de acuerdo a las Guías 2014 de la SEC.

4) Presencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica.

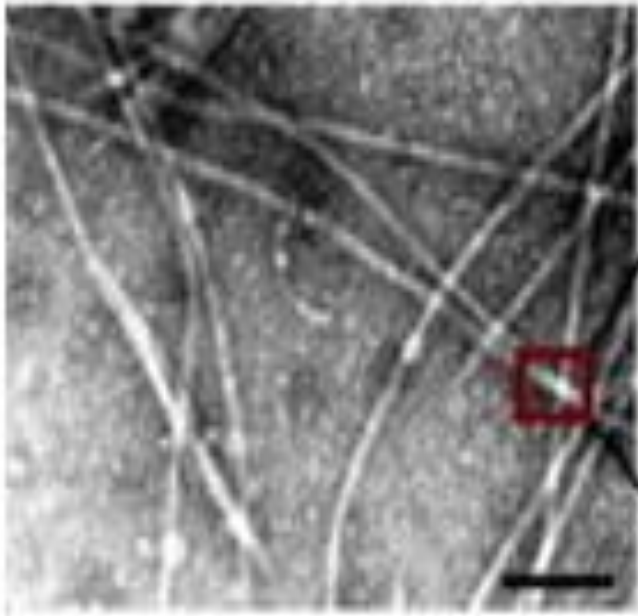
† RAPAE: respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio.

Tabla 20. Recomendaciones para el implante de un cardiodesfibrilador en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El paciente debe recibir información sobre calidad de vida, riesgo de descargas inapropiadas, complicaciones con el implante y las implicancias ocupacionales y psicosociales de un paciente con un CDI.	I	C
Se recomienda el implante de CDI en sobreviviente de un paro cardíaco con TV o FV documentada, o TV sostenida documentada con síncope o descompensación hemodinámica y una expectativa de vida > 1 año.	I	B
Se debe considerar el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años \geq 6% de acuerdo al modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2014 de la SEC y una expectativa de vida > 1 año.	Ila	B
Se debe considerar el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años \geq 4% y < 6% de acuerdo al modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2014 de la SEC en presencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica como RAPAE *, evidencia de extensa fibrosis por resonancia y mutaciones genéticas de alto riesgo en pacientes con una expectativa de vida > 1 año.	Ila	B
Se puede considerar el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años \geq 4% y < 6% de acuerdo al modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2014 de la SEC y una expectativa de vida > 1 año.	Ilb	B
Se puede considerar el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años < 4% de acuerdo al modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2014 de la SEC, en presencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica como varias MS en familiares jóvenes, o hipertrofia \geq 30 mm en pacientes < de 30 años de edad, con una expectativa de vida > 1 año en ambos casos.	Ilb	B
No se recomienda el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años < 4% en ausencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica.	III	B
El estudio electrofisiológico invasivo no está indicado para definir el implante de un CDI en la MCH.	III	C

The background image shows a multi-story building with a light blue facade and a dark red horizontal band. The band contains the text 'UNIVERSIDAD AMERICANA' in white and green, and 'ESCUELA' in green. There are logos on either side of the text. The building has several windows and a covered entrance area. The text 'TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES' is overlaid in large, bold, black serif font.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES



Neurona Sana

Estabilización de Moléculas Tau

Microtúbulos

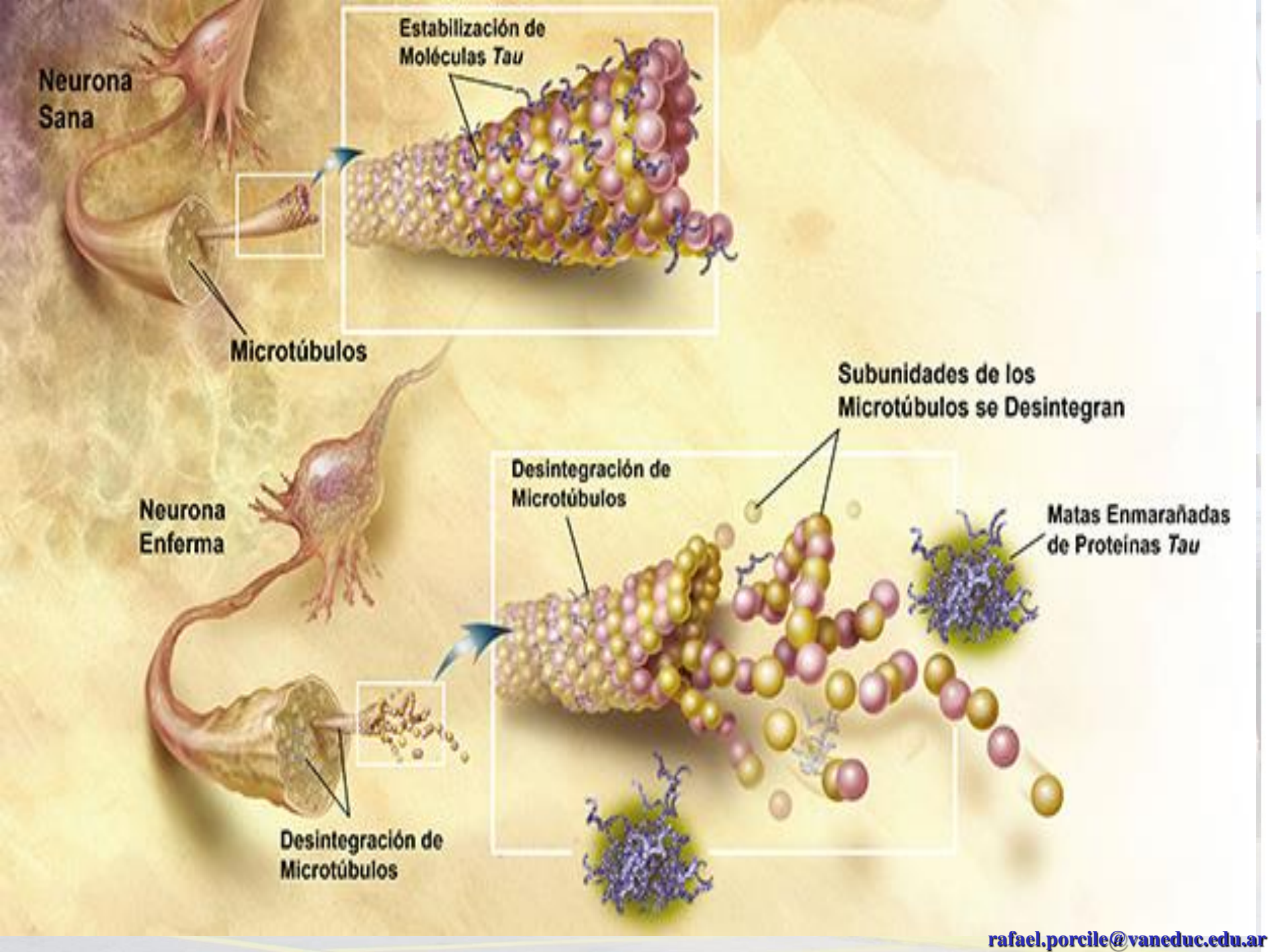
Neurona Enferma

Desintegración de Microtúbulos

Subunidades de los Microtúbulos se Desintegran

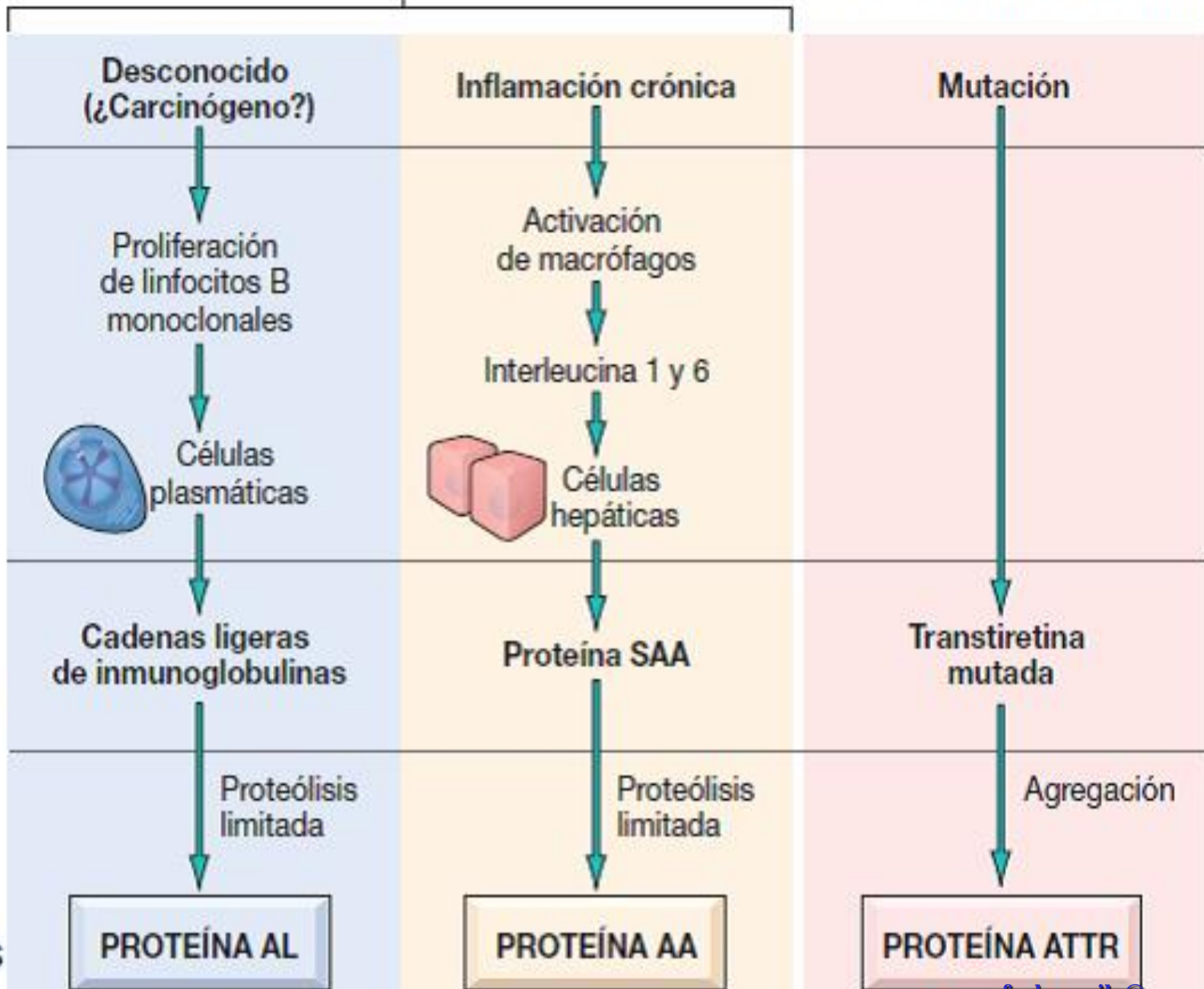
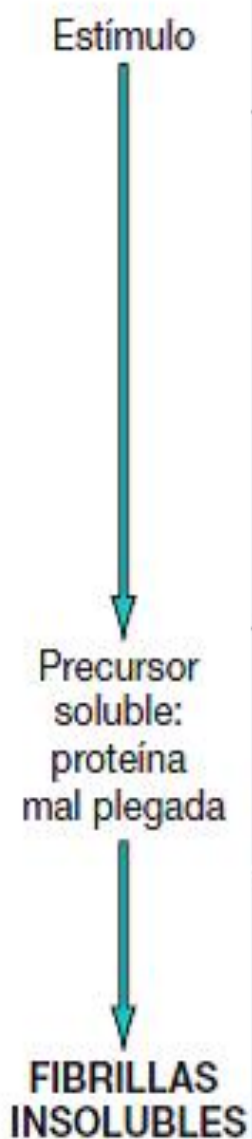
Matas Enmarañadas de Proteínas Tau

Desintegración de Microtúbulos



PRODUCCIÓN DE CANTIDADES ANORMALES DE PROTEÍNA

PRODUCCIÓN DE CANTIDADES NORMALES DE PROTEÍNA MUTANTE (p. ej., transtiretina)



Emerging Therapies for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Could Herald a New Era for the Treatment of HFPEF Oct 14, 2015 |

- Maurer MS, Mancini D. HFpEF: is splitting into distinct phenotypes by comorbidities the pathway forward? J Am Coll Cardiol 2014;64:550-2 -

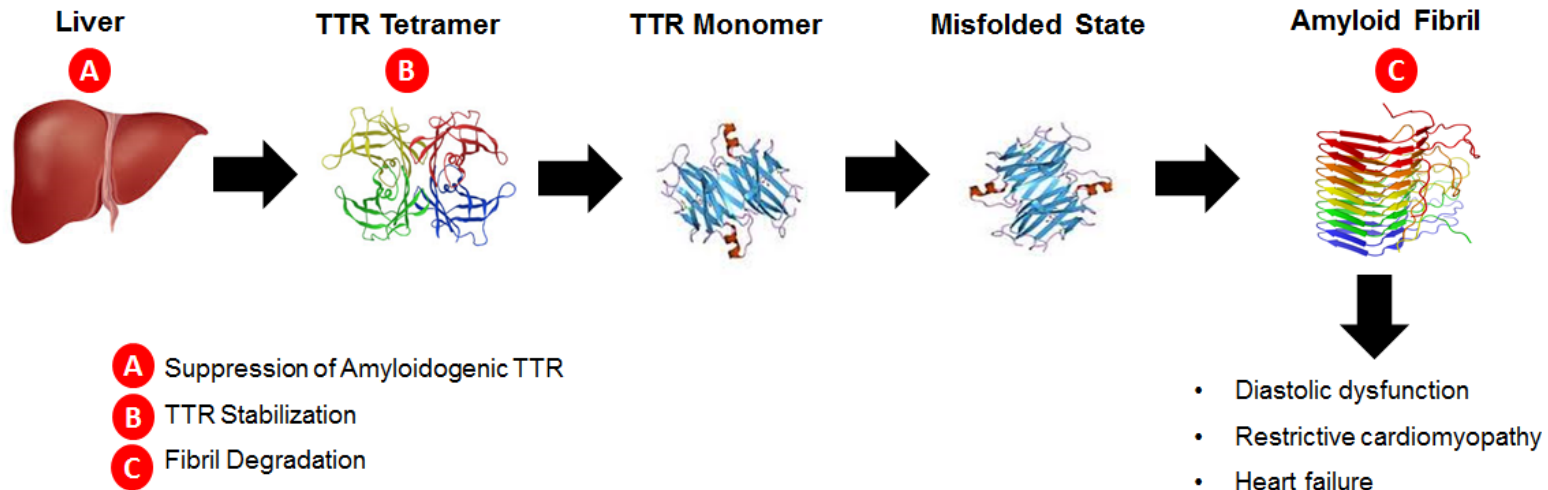
Emerging Therapies for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Could Herald a New Era for the Treatment of HFPEF

Oct 14, 2015

TTR Stabilizers: Diflunisal, Tafamidis

Amyloid Degraders Doxycycline

Amyloidogenic TTR Cascade

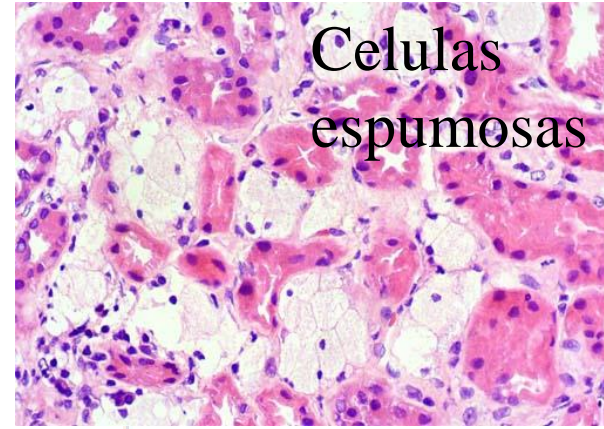


TTR THERAPEUTIC DRUG CLASS / DRUG	MECHANISM OF ACTION	POTENTIAL RISKS	PIPELINE STAGE	ROUTE	DOSING	DRUG COMPANY
SILENCERS A						
ASO	Suppresses hepatic TTR mRNA and serum TTR levels.	Injection site reaction	Phase 3	IV/SQ	300 mg	ISIS
siRNA	Small interfering RNA bound to the RNA-induced silencing complex mediates the cleavage of target messenger RNA. Delivery agents includes lipid nanoparticles (ALN-TTR01, ALNTTR02) and GalNAC conjugation (ALN-TTRSC).	Injection site reaction; LFT changes; Monocytosis	Phase 3	IV/SQ	5 or 7.5 mg/kg QD x5 days, QWK x5 weeks	Alnylam
STABILIZERS B						
Tafamidis	Binds to thyroxine-binding sites of the TTR tetramer, inhibiting dissociation into monomers and blocking the rate-limiting step in the TTR amyloidogenesis cascade.	Urinary tract infection, diarrhea, abdominal pain	Phase 3	Oral	20 mg QD	Pfizer
Diflunisal	NSAID; Binds and stabilizes common familial TTR variants against acid-mediated fibril formation.	COX enzyme- related volume overload, GI bleeding, renal dysfunction	Phase 3	Oral	250 mg BID	Merck
DEGRADERS C						
Doxycycline-TUDCA	Removes already-deposited amyloid.	Under investigation	Phase 2	Oral	100 mg BID/ 250 mg TID	West-Ward
Monoclonal anti-SAP Antibodies	Antibody against a normal non-fibrillar glycoprotein SAP promotes a giant cell reaction that removes visceral amyloid deposits.	Infusion site reaction	Phase 1	IV	To be determined	GSK

ASO = antisense oligonucleotides; TTR = transthyretin; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; COX = cyclooxygenase; TTR-WT = transthyretin wild type; TUDCA = tauroursodeoxycholic acid and doxycycline; SAP = serum amyloid P component; IV = intravenous injection; ASO = anti-sense oligonucleotides; mRNA = messenger RNA; SQ = subcutaneous injection; GalNAC = triantennary N-acetylgalactosamine.

Fabry's Disease:

FABRY'C (replace S with C)



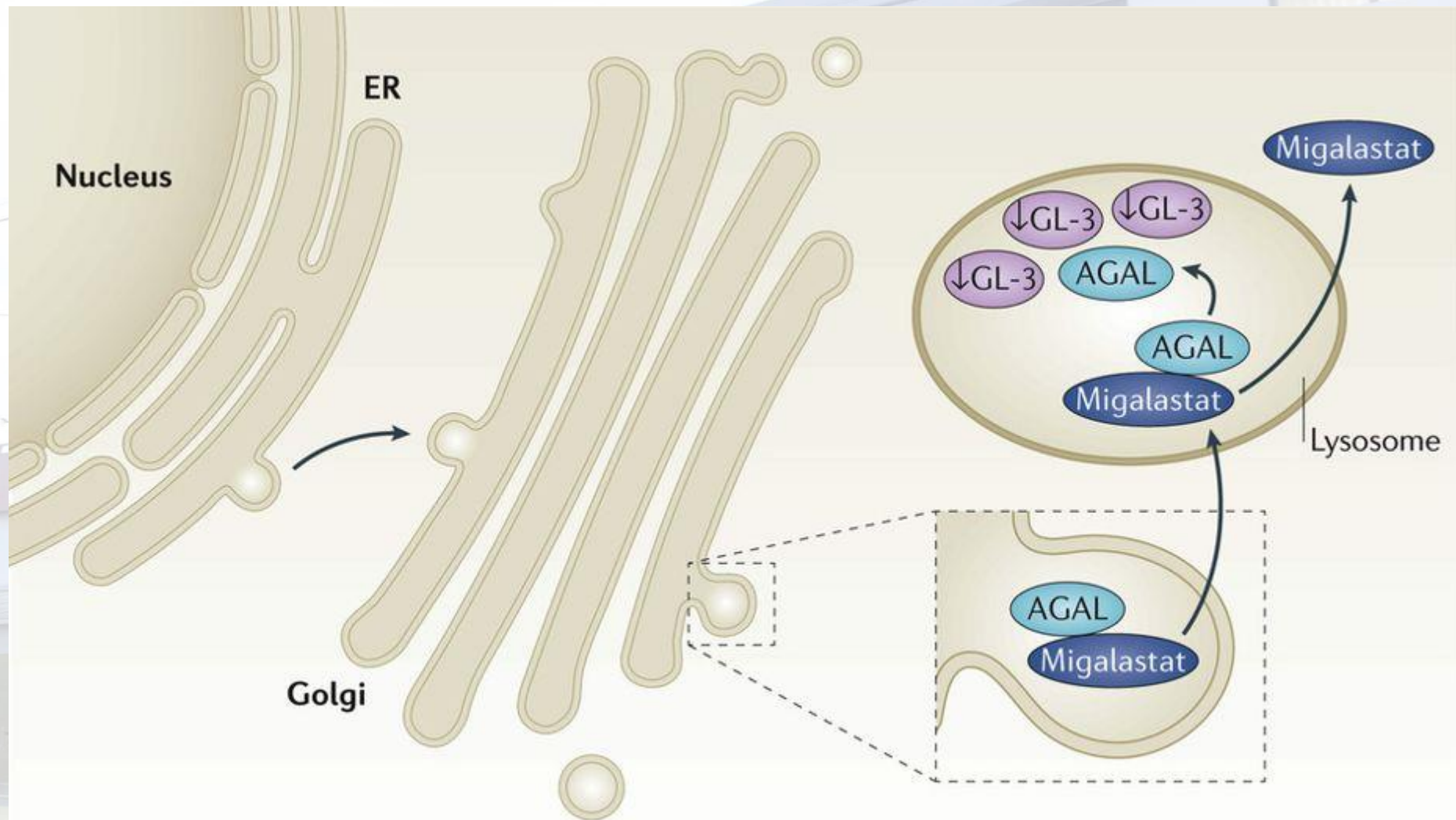
Celulas
espumosas

- **F**oam cells / **F**ebrile episodes
- **A**lpha galactosidase **A** deficiency / **A**ngiokeratomas
- **B**urning pain in hands & feet "Peripheral neuropathy" / **B**oys
- **R**enal Failure
- **YX** genotype (Male, X-linked recessive)
- **C**eramide trihexoside accumulation / **C**ardiovascular disease

Migalastat

pharmacological chaperone which is engineered to selectively and reversibly bind to specific mutant forms of **alpha-Gal A** present in patients with **GLA** mutation

The European Commission approved the drug in May 2016.



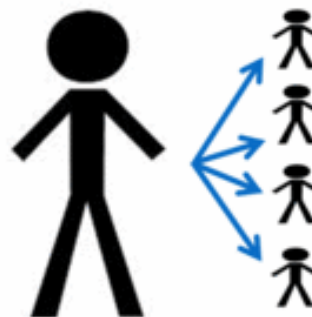
Migalastat is used for the long-term treatment of Fabry disease in adults and adolescents aged 16 or older with an amenable mutation of the enzyme alpha-galactosidase A (α -GalA). An "amenable" mutation is one that leads to misfolding of the enzyme, but otherwise would not significantly impair its function

Evolving Epidemiology

Although ~30% of Currently Diagnosed Fabry Patients Estimated to Have Amenable Mutations, 75-100% of Patients Identified in Recent Newborn Screening Studies Have Mutations Potentially Amenable to Migalastat HCl

Recent Newborn Screening Studies	# Newborns Screened	# Confirmed Fabry Mutations	% Potentially Amenable
Burton, 2012, US	8,012	7 [1: ~1100]	TBD
Mechtler, 2011, Austria	34,736	9 [1: ~3,800]	100%
Hwu, 2009, Taiwan	171,977	75 [1: ~2300]	75%
Spada, 2006, Italy	37,104	12 [1: ~3100]	86%

Index Patient



3-5 :1 Index

Due to X-linked nature of Fabry, patients identified by screening typically yield 3-5 affected family members (Weidemann 2010)

1. Burton, LDN WORLD Symposium, 2012 Feb.

2. Mechtler *et al.*, The Lancet, 2011 Dec.

3. Hwu *et al.*, Hum Mutation, 2009 Jun

4. Spada *et al.*, Am J Human Genet., 2006 Jul

Mean No. of GL-3 Inclusions
per Kidney Interstitial Capillary

