

Registro Uruguayo de Miocardiopatía Hipertrófica (RUMHI)

Dres. Inés Vidal, Jorge Estigarribia, Álvaro Báez, Luis Vidal

Resumen

Fundamento y objetivos: no contamos con datos clínicos, morfológicos, de manejo ni pronósticos de la miocardiopatía hipertrófica (MH) en Uruguay. Para obtenerlos, implementamos un Registro Uruguayo de MH (RUMHI).

Método: se estudió una población de 52 pacientes con MH, con seguimiento promedio de $31,7 \pm 12,5$ meses.

Resultados: con predominio femenino (58%) y edad de 6 a 82 años ($50,3 \pm 20,7$), el 69% presenta síntomas, preponderando la disnea (54%), que se asoció a la presencia de obstrucción intraventricular ($p=0,048$) y el síncope a los antecedentes familiares de muerte súbita ($p=0,033$); 13% presenta fibrilación auricular. Veinticinco (48%) asocian hipertensión arterial (HTA); 23 de grado 1. Tienen patrón ecocardiográfico típico: cavidad pequeña, función sistólica conservada, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) asimétrica (71%) y máximo espesor en los segmentos basales del septum (90%). El 58% presenta obstrucción dinámica; se pesquisó la latente solo en 25%. La insuficiencia mitral asoció su severidad con la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo ($p=0,04$). Los hipertensos no mostraron mayor hipertrofia ni peor clase funcional (CF). Con una mortalidad global de 8,7%, se observa mejoría sintomática significativa al final del seguimiento (69% vs. 43% ; $p=0,001$).

Conclusiones: pese al limitado número de pacientes, el RUMHI mostró una población uruguaya con MH de similares características a las descritas en la literatura. La coexistencia con HTA es frecuente (48%), pero no se relacionó con una mayor HVI ni con peor CF. Se detectó búsqueda deficitaria de obstrucción dinámica latente. La población seguida (88,5%) mostró mejoría de la CF, en probable relación con el tratamiento instaurado.

Palabras clave: MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA
REGISTRO
URUGUAY

Uruguayan Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy

Summary

Grounds and objectives: we do not have clinical, morphological, handling or prognostic data of hypertrophic cardiomyopathy (HC) in Uruguay. To obtain them, we implemented an Uruguayan Registry of HC (RUMHI).

Method: we studied a population of 52 patients with HC, with average follow-up of 31.7 ± 12.5 months.

Results: with female predominance (58%) and age 6 to 82 years (50.3 ± 20.7), 69% present symptoms, prevailing dyspnea (54%) associated with the presence of intraventricular obstruction ($p = 0,048$) and syncope, related to a family history of sudden death ($p = 0.033$). 13% have atrial fibrillation. Twenty-five (48%) associated arterial hypertension (AH); 23 of grade 1. They have typical echocardiographic pattern: small cavity, preserved systolic function, asymmetric left ventricular hypertrophy (LVH) (71%) and maximum thickness on the basal segments of the septum (90%). 58% present dynamic obstruction; latent was searched only in 25%. Mitral regurgitation severity was associated with dynamic left ventricular outflow tract obstruction ($p=0,04$). Hypertensive subjects showed no major hypertrophy nor worse Functional Class (FC). With a global mortality rate of 8.7%, significant symptomatic improvement was observed at the end of the follow-up (69% vs. 43% ; $p=0,001$).

Conclusions: despite the limited number of patients, the RUMHI showed a Uruguayan population with HC presenting similar characteristics to those described in literature. Coexistence with AH is frequent (48%) but was not related to a greater LVH nor with worse FC. Insufficient search for latent dynamic obstruction was detected. The population followed (88.5%) showed improvement in FC, likely related to the treatment established.

Key words: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY
REGISTRY
URUGUAY

Cardiólogos. Coordinadores del Registro Uruguayo de Miocardiopatía Hipertrófica. Sociedad Uruguaya de Cardiología.

Correspondencia: Dra. Inés Vidal. Presidente Giró 2540. Montevideo CP 11600. Correo electrónico: invi@montevideo.com.uy

Recibido octubre 20, 2015; aceptado noviembre 5, 2015.

Introducción

La MH es una miocardiopatía primaria de etiología genética con transmisión autosómica dominante^(1,2), ocasionada por mutaciones en genes que codifican diversas proteínas del sarcómero⁽³⁾. Se caracteriza fenotípicamente por hipertrofia parietal de uno o ambos ventrículos (más frecuentemente el izquierdo), de distribución típicamente asimétrica, sin dilatación ventricular y en ausencia de patología cardíaca o sistémica que pueda explicarla⁽⁴⁾. Siendo mayoritariamente familiar, hay casos esporádicos por mutaciones *de novo*^(5,6), luego de las cuales la condición se transmite a la descendencia. Frecuente, pero no invariablemente, se observa obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo⁽⁷⁾ (TSVI) ocasionada por la hipertrofia del septum basal anterior junto con un movimiento anómalo de la valva anterior de la válvula mitral que genera a su vez grados variables de insuficiencia valvular⁽⁸⁾.

La forma más sencilla y accesible de realizar su diagnóstico es objetivar una HVI sin sobrecarga hemodinámica que la justifique en un ecocardiograma bidimensional⁽⁹⁾.

Su prevalencia es de 1/500, según relevamientos ecocardiográficos en poblaciones de individuos de 16 a 87 años pertenecientes a distintas etnias y comunidades⁽¹⁰⁻¹²⁾, aunque ciertas características de la enfermedad permiten suponer que podría ser aún mayor^(13,14). Si la prevalencia en Uruguay fuera la misma, tendríamos más de 6.500 portadores de MH⁽¹⁵⁾. Se trata de una patología incómoda y desafiante para el cardiólogo clínico, con dificultades diagnósticas derivadas de la amplia prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y estenosis aórtica en las poblaciones adultas occidentales y del carácter inconstante y dinámico de la estenosis del TSVI⁽¹⁶⁾. También dificultan su reconocimiento la existencia de una etapa de latencia fenotípica y algunas variantes de distribución de la hipertrofia de difícil detección ecocardiográfica^(17,18). Además, las manifestaciones electrocardiográficas pueden llamar a confusión con la cardiopatía isquémica⁽¹⁹⁾.

Adicionalmente, el manejo práctico de los pacientes afectados puede generar áreas de incertidumbre, dadas su heterogeneidad anatómica y clínica, su compleja fisiopatología y la dificultad para estimar el riesgo individual de muerte súbita (MS)⁽²⁰⁻²³⁾. Se suma su inapropiada percepción como una patología rara, configurando un ámbito proclive a la escasa atención a la enfermedad, el subdiagnóstico y la pobre sistematización de su tratamiento⁽²⁴⁾.

Durante el año 2009, a instancias de las autoridades de la Sociedad Uruguaya de Cardiología

(SUC), conformamos un grupo de trabajo con la finalidad de mejorar el conocimiento y manejo clínico de la MH en Uruguay y decidimos implementar un registro de pacientes con diagnóstico confirmado de la enfermedad. Lo denominamos Registro Uruguayo de Miocardiopatía Hipertrófica (RUMHI) y nos constituimos como Grupo RUMHI.

Objetivos

1. Obtener un mejor conocimiento de las presentaciones clínicas y ecocardiográficas de la enfermedad, y de la forma en que se estudia en nuestro medio.
2. Mantener una base de datos prospectiva para obtener información sobre la evolución sintomática, la realización de nuevos procedimientos terapéuticos y la sobrevida.
3. Explorar la posible asociación del estado sintomático y la mortalidad con diversas variables clínicas y ecocardiográficas, asumiendo que, con el diseño adoptado, la comprobación de una asociación estadísticamente significativa no implica necesariamente una relación de causalidad.
4. Comparar la información obtenida a nivel nacional con la procedente de otros países.

Material y método

Los fundamentos del RUMHI fueron divulgados en una publicación previa⁽²⁵⁾.

Se trata de un estudio observacional analítico con seguimiento prospectivo (registro activo).

Se incluyeron pacientes cuyo ecocardiograma evidenciara un espesor parietal del ventrículo izquierdo (VI) en diástole ≥ 15 mm en cualquier segmento, sin una causa cardíaca o sistémica que la explicara⁽⁴⁾, referidos voluntariamente por colegas de todo el país convocados por el Grupo RUMHI. Los niños se incorporaron con un máximo espesor diastólico mayor de 2 desvíos estándar por encima de la media normal para la superficie corporal⁽²⁶⁾.

Fueron criterios de exclusión del registro:

1. Antecedentes de HTA crónica grado 3 de la European Society of Cardiology (ESC)⁽²⁷⁾. La HTA grados 1 y 2 no se consideró un criterio de exclusión absoluto si la severidad y la distribución del engrosamiento parietal excedían francamente lo esperable para esa condición.
2. La estenosis valvular aórtica de grado moderado o mayor.
3. Pacientes con diagnóstico de amiloidosis u otros procesos infiltrativos del miocardio.

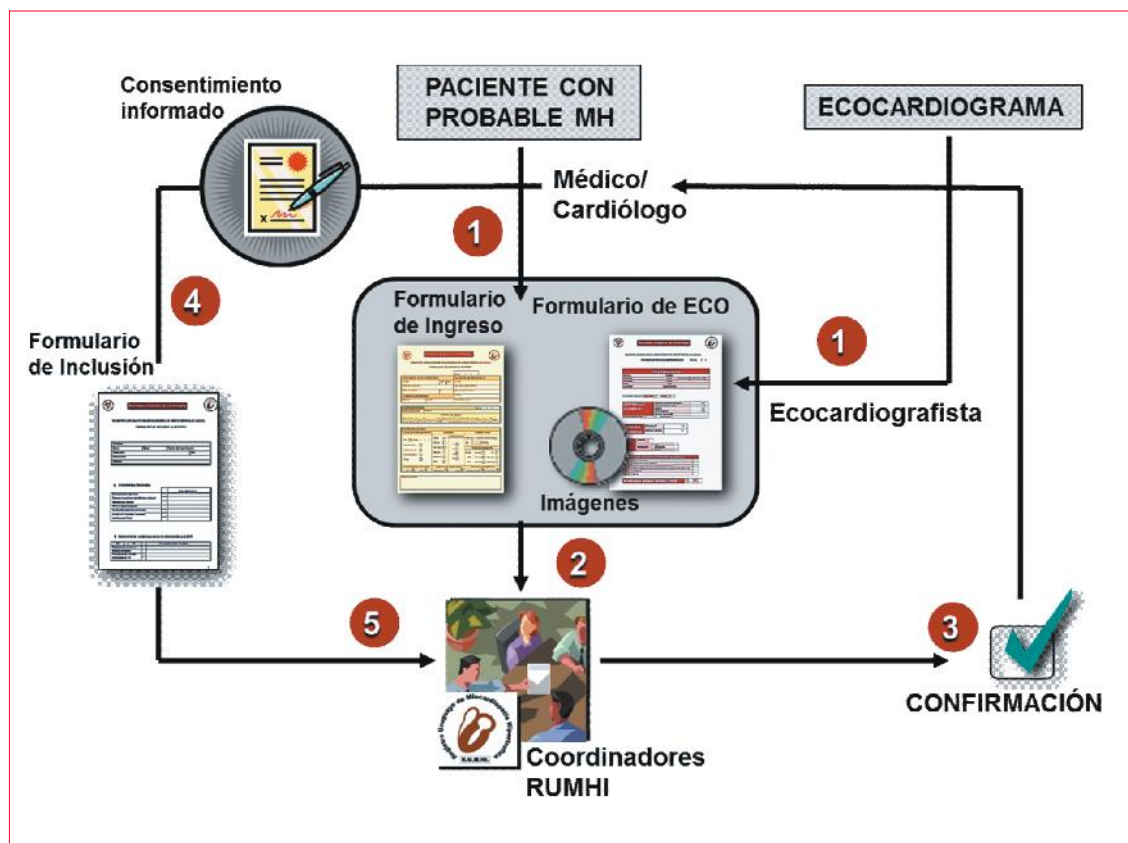


Figura 1. Flujograma de la operativa RUMHI.

El cardiólogo tratante y el ecocardiografista referentes del caso (1) reúnen la documentación, consistente en el formulario de ingreso y el formulario de ecocardiografía debidamente completados, junto con las imágenes del ecocardiograma. Esta documentación es enviada a los coordinadores del registro (2), quienes luego de analizarla y confirmar la pertinencia de su reclutamiento (3), solicitan al cardiólogo la obtención del consentimiento informado y el llenado del formulario de inclusión (4), para su posterior envío al grupo e ingreso a la base de datos (5).

Se requirió el llenado de un *formulario de ingreso* con datos clínicos y un *formulario de ecocardiografía* acompañado de una secuencia dinámica del ecocardiograma o una imagen estática representativa, a ser evaluados por los coordinadores del estudio. Una vez aceptado el caso, se solicitó al colega remitente recabar el *consentimiento informado* y completar un *formulario de inclusión* con la totalidad de los datos requeridos por el estudio (figura 1).

Ingresaron pacientes desde junio de 2010 al 31 de mayo de 2013, registrándose: antecedentes familiares (AF) de MH y de MS, tratamientos invasivos previos, posibles causas de sobrecarga hemodinámica del VI, síntomas, clase funcional (CF), ritmo cardíaco, datos del electrocardiograma (ECG) y datos ecocardiográficos. Se consideró *fracción de eyección del VI (FEVI) normal* a un valor $\geq 55\%$. *Hipertrofia asimétrica del VI* implica una relación entre el espesor máximo del septum interventricular (SIV) y el de la pared posterior (PP) $\geq 1,5$. Un gradiente ≥ 30 mmHg en cualquier sector ventricular, basalmente o con maniobras dinámicas se consideró *obstrucción*.

En el período agosto-noviembre de 2014 los coordinadores realizaron la revisión de historias o establecieron contacto telefónico con los pacientes o sus médicos. Se investigaron tres aspectos: a) sobrevida; b) síntomas y CF, y c) nuevos procedimientos relacionados con la enfermedad.

Estadística

Para el análisis de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher (variables dicotómicas) y el test de chi cuadrado de Pearson (variables no dicotómicas). Para la diferencia de medias en las variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y el test t-Student.

El intervalo de confianza para la media de las variables continuas se obtuvo con un nivel de 95%.

En el análisis del seguimiento se utilizó el test de Mc Nemar para datos nominales pareados.

Para todos los tests se consideró que existe asociación significativa entre las variables si p-valor $< 0,05$.

Tabla 1. Características clínicas de los 52 pacientes al momento de ingresar al registro.

Dato	Valor			
	Mínima	Máxima	Media ± DS	
Edad (años)	6	82	50,3 ± 20,7	
Anteced. familiares	MH	9 (17%)		
	M. súbita	14 (27%)		
Procedim. previos	Marcapasos	DAI	Miectomía	Ablación
	7 (13%)	6 (11%)	5 (10%)	1 (2%)
HTA		Grado 1	Grado 2	Grado 3
	25 (48%)	23	2	0
Síntomas		Disnea	Ángor	Síncope
	36 (69%)	28 (54%)	14 (27%)	9 (17%)
CF	I	II	III	IV
	24 (46%)	19 (37%)	8 (15%)	1 (2%)
Ritmo	Sinusal	FA	Marpapasos	
	42 (81%)	7 (13%)	3 (6%)	

MH: miocardiopatía hipertrófica; M. súbita: muerte súbita; DAI: desfibrilador automático implantable; HTA: hipertensión arterial; CF: clase funcional; FA: fibrilación auricular.

Todas las tablas y los gráficos del trabajo se realizaron utilizando el software estadístico R (<http://www.r-project.org/>).

Ética

El protocolo del registro fue diseñado en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores, y recibió la aprobación del Comité de Ética de la SUC y de la Comisión Nacional de Ética en Investigación del Ministerio de Salud Pública.

Resultados

Fueron considerados 59 pacientes; tres se excluyeron por HTA grados 2 o 3 que podía explicar la hipertrofia que presentaban, y cuatro por información insuficiente. Las características clínicas de los 52 incluidos aparecen en la tabla 1; 30 son de sexo femenino (58%). La edad varía entre 6 y 82 años, con media de 50,3 ± 20,7 y distribución bimodal (31 a 40 y 71 a 80 años; figura 2). El sexo femenino muestra una edad significativamente mayor (55,3 ± 20,2 vs 43,6 ± 19,8 años; p=0,035). La edad también se asoció con otras características clínicas (tabla 2).

Catorce pacientes (27%) tienen AF de MS y nueve (17%) de MH, incluyendo tres pacientes (6%) con ambas condiciones. Veinticinco presentan HTA

(48%), 23 de ellos de grado 1 y dos de grado 2. La HTA se asoció en forma directa y significativa con mayor edad (p=0), y negativamente con los antecedentes de MH entre familiares (p=0,002) y con el espesor septal (p=0,001) (tabla 3).

Treinta y seis estaban sintomáticos al momento de su inclusión en el registro (69%), presentando 28 (54%) disnea, 14 (27%) ángor pectoris y 9 (17%) síncope (figura 3). Los pacientes sintomáticos se asociaron con una edad significativamente mayor (55,6 ± 17,7 vs. 38,4 ± 22,4 años; p=0,009). La disnea se asoció a la presencia de obstrucción intraventricular (obstrucción 66,7% vs. no obstrucción 36,4%; p=0,048) y el síncope a los antecedentes familiares de MS (con AF 35,7% vs. sin AF 8,6%; p=0,033). Veinticuatro pacientes (46%) estaban en CF I, 19 (37%) en CF II, 8 (15%) en CF III y 1 (2%) en CF IV, con media de 1,7.

Los pacientes sintomáticos se asociaron con una edad significativamente mayor (p=0,009).

Doce pacientes (23%) tienen dispositivos implantados previamente; 7 (13%) marcapasos definitivo (MPD) y 6 (11%) desfibrilador automático implantable (DAI), incluyendo un paciente con ambos implantes en forma sucesiva, y seis poseen antecedentes de intervenciones de reducción septal: cinco miectomías quirúrgicas (cuatro con sustitución de válvula mitral concomitante) y una ablación septal con alcohol.

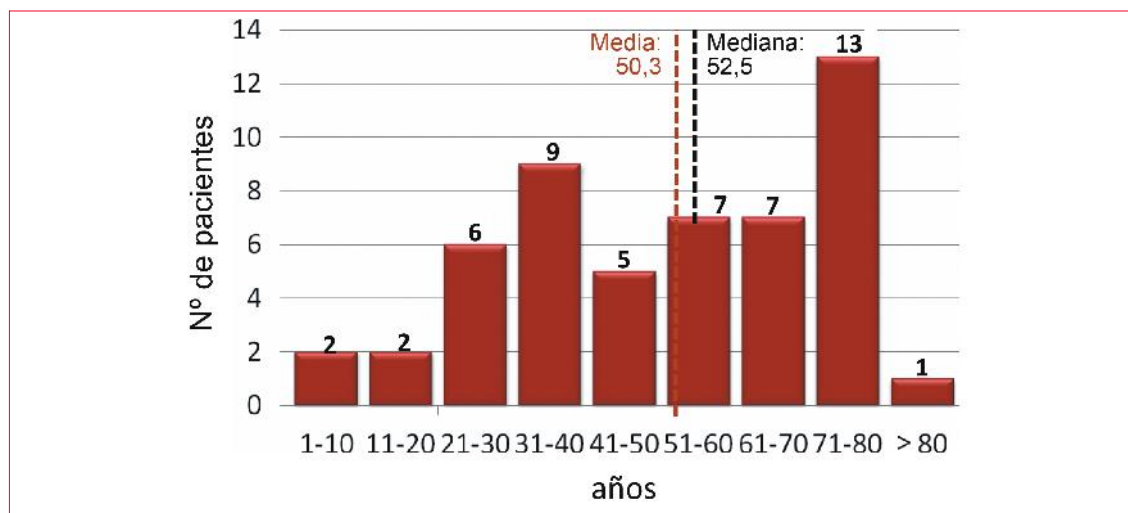


Figura 2. Histograma con la distribución de la población según rangos de edad. Se esboza claramente una curva bimodal.

Tabla 2. Edad (media, desvío estándar y valor de p) en función del sexo y la presencia o ausencia de algunas condiciones clínicas.

Variable		Edad en años		p	
Sexo	M	43,6 ± 19,8	F	55,3 ± 20,2	0,035
AF de MH	Sí	37,1 ± 16,1	No	53,0 ± 21,0	0,025
HTA	No	38,9 ± 19,2	Sí	62,6 ± 14,3	0
Síntomas	No	38,4 ± 22,4	Sí	55,6 ± 17,7	0,009
Disnea	No	43,4 ± 21,5	Sí	56,3 ± 18,3	0,036

M: masculino; F: femenino; AF: antecedentes familiares; MH: miocardiopatía hipertrófica; HTA: hipertensión arterial.

El ECG muestra ritmo sinusal en 42 pacientes (81%), fibrilación auricular (FA) en 7 (13%) y 3 tienen ritmo de marcapasos (6%). El complejo QRS se evaluó en 40 pacientes (en 12 individuos no se consignó esta información), resultando anormal en 31 (77,5%). La repolarización ventricular resultó anormal en el 91% de los casos consignados (40 de 44 pacientes).

Valores ecocardiográficos

Se observó asimetría de la HVI en 37 pacientes (71%), con máximo espesor del VI en los segmentos basal y medio del SIV en 47 pacientes (90%), en el SIV y el segmento anterobasal en dos, en el SIV y el ápex en uno, en el segmento anteroseptal en otro y en el ápex en un caso (tabla 4). El espesor septal se asoció directa y significativamente con AF de MH (con AF $25,4 \pm 1,42$; sin AF $21,1 \pm 0,67$ mm; $p=0,009$) e inversamente con el antecedente de HTA (hipertensos $19,6 \pm 2,99$ mm; no hipertensos $24 \pm 4,71$ mm; $p=0,001$). El espesor de la pared pos-

terior (PP) no se diferenció según presencia o no de HTA ($12,3 \pm 1,37$ vs $12,4 \pm 3,52$ mm; $p=0,863$).

La FEVI resultó normal en 51 pacientes (98%).

En 30 pacientes (58%) se objetivó obstrucción, pero solo en 13 (25%) se practicaron maniobras para detectar obstrucción latente. La media del gradiente pico registrado fue de 91 mmHg. La obstrucción intraventricular se correlacionó en forma significativa con la CF ($p=0,042$; figura 4 y tabla 5).

Se observó una paciente de 16 años muy sintomática, con máxima hipertrofia septal media y de ápex y severa estenosis medioventricular, con participación similar del ventrículo derecho (VD) (figura 5). Los demás pacientes presentaron la obstrucción en el TSVI.

Se comprobó algún grado de insuficiencia mitral (IM) en 31 pacientes (60%): grado 0 (ausente) en 21 (40%); grado 1 (leve) en 18 (35%), grado 2 (moderada) en 11 (21%) y grado 3 (severa) en 2 (4%). Hubo una correlación significativa entre la IM y la obs-

Tabla 3. Análisis comparado de algunas variables clínicas y ecocardiográficas entre pacientes hipertensos y no hipertensos. La coexistencia de hipertensión arterial se asoció con mayor edad, ausencia de antecedentes familiares (AF), de miocardiopatía hipertrófica (MH) y menor espesor del septum; no presentó relación con el sexo (FEM: femenino), el espesor de la pared posterior (PP), la clase funcional (CF) ni la mortalidad.

Variable	No hipertensos	Hipertensos	p
Edad	38,9 ± 19,2	62,6 ± 14,4	0
Sexo fem.	48,1%	68,0%	0,171
AF de MH	34,6%	0%	0,002
Espesor septal	24 ± 4,71 mm	19,6 ± 2,99 mm	0,001
Espesor PP	12,4 ± 3,52 mm	12,3 ± 1,37 mm	0,863
CF III-IV	14,8%	20,0%	0,134
Mortalidad	4,8%	12,0%	0,614

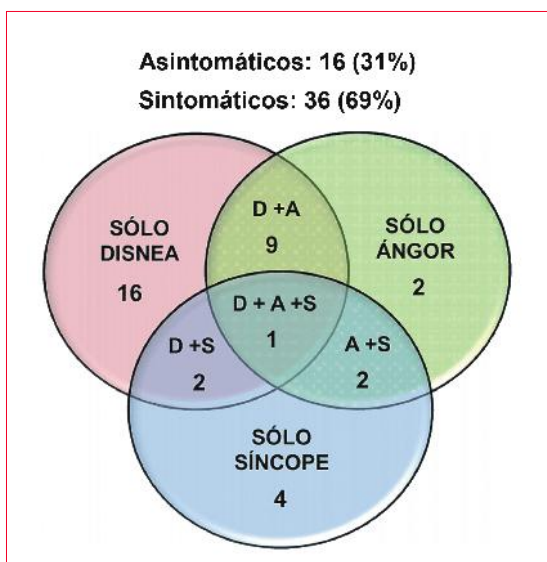


Figura 3. Diagrama de Venn mostrando frecuencia y asociación de los síntomas presentes en el ingreso al registro. Los números indican la cantidad de pacientes presentes en cada grupo.

D: disnea; A: ángor pectoris; S: síncope.

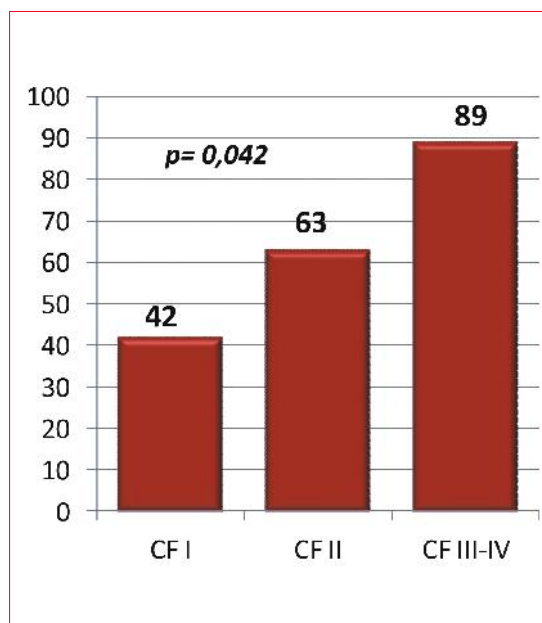


Figura 4. Frecuencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo expresada como porcentaje en cada categoría de clase funcional (CF).

trucción cuando se la dividió en subgrupos de acuerdo con su severidad (grados 0-1 46,2%; grados 2-3 92,3%, p=0,004; figura 6). Siete pacientes (13%) tienen una cardiopatía asociada (isquémica en tres, prolapso de válvula mitral en tres, y aneurisma del septum interauricular en uno).

Seguimiento

Fueron seguidos 46 pacientes (88,5%) durante un período de 4 a 50 meses (media de 31,7 ± 12,5 meses). Fallecieron cuatro mujeres: una por accidente cerebrovascular (ACV) de naturaleza no definida; otra por hematoma subdural; otra por insuficiencia cardíaca (IC), y otra por causa no aclarada, aunque

el DAI que tenía implantado no registró arritmias agudas previo al deceso. No se encontró correlación significativa de la mortalidad con ninguna de las variables exploradas (tabla 6). De 42 sobrevivientes reevaluados, 24 (57%) se encuentran asintomáticos y 18 (43%) presentan síntomas: 15 disnea, 1 ángor y 4 episodios sincopales. La comparación de la proporción de sintomáticos al inicio (69%) y al final del seguimiento (43%) muestra una mejoría significativa (p=0,008 para test de igualdad de proporciones; p=0,001 para test de Mc Nemar). La evolución de la CF de los 42 pacientes se muestra en la figura 7.

Durante el seguimiento se indicó implante de DAI en tres pacientes: dos por episodio sincopal con

Tabla 4. Datos ecocardiográficos de los 52 pacientes en el momento de ingresar al registro.

Dato	Valor			
	Mínimo	Máximo	Medio	
DDVI (mm)	29	59	42	
Espesor SIV (mm)	15	34	22	
Espesor PP (mm)	7	22	12	
Grad. TSVI (mm Hg)*	30	190	91	
FEVI \geq 55%	51 (98%)			
HVI asimétrica	37 (71%)			
Insuficiencia mitral	31 (60%)	Grado 1	Grado 2	Grado 3
		18 (35%)	11 (21%)	2 (4%)

* Solo se consideran los pacientes con obstrucción.
 DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular; PP: pared posterior; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

demostración de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) en el Holter y uno por episodio sincopal de causa no aclarada en paciente con antecedentes de MS de cuatro hermanos. Dos fueron implantados; uno no aceptó el procedimiento.

Discusión

El proyecto original del RUMHI previó el reclutamiento de más de 100 pacientes, expectativa no cumplida a pesar de los esfuerzos realizados en diseño, convocatoria y difusión, ya que dependía de la colaboración de la comunidad cardiológica, que resultó limitada. No obstante tratarse de una población pequeña, el haberse comportado como se describe en la literatura en la mayoría de los aspectos analizados (distribución etaria, rasgos ecocardiográficos, síntoma predominante, correlación positiva entre obstrucción y disnea, frecuencia de FA y mortalidad), permite considerar como probablemente ciertas algunas observaciones adicionales.

La mayoría de individuos con MH son asintomáticos y tienen una expectativa de vida normal^(4,28-30). Dos tercios de nuestros pacientes tenían síntomas al ingresar al registro, siendo el más frecuente, como se ha señalado⁽²⁹⁾, la disnea de esfuerzo, que se presentó en más de la mitad de los casos, seguida por el ángor y en menor proporción por el síncope. Dada la metodología de reclutamiento, nuestra serie proviene de diferentes servicios terciarios, incluyendo pacientes de una policlínica de portadores de MH e individuos que recibieron procedimientos invasivos, y no representa el espectro global de los afectados por esta patología. De acuerdo a informes previos, pueden constituir una subpoblación más sintomática y de mayor riesgo para eventos adversos, incluyendo mortalidad⁽³¹⁻³³⁾. La distribución

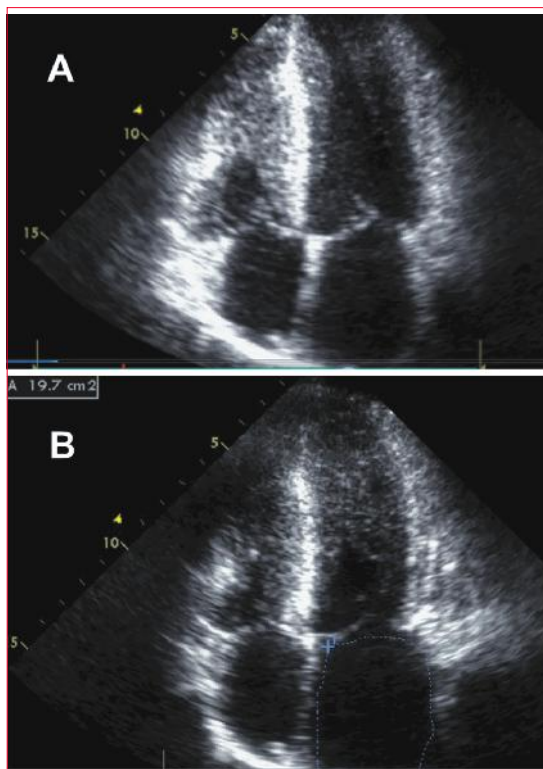


Figura 5. Ecocardiograma transtorácico (apical cuatro cámaras) en un caso con distribución atípica de la hipertrofia. A: diástole B: sístole. Compromiso biventricular a predominio de segmentos medios y ápex. En sístole se observa en el ventrículo izquierdo un desfiladero medioventricular que respeta parcialmente el ápex, generando con el Doppler un gradiente ápico-basal de 105 mmHg. La aurícula izquierda se encuentra dilatada.

por sexos mostró un definido predominio femenino (58% vs 42%), diferente al equilibrio esperable considerando el patrón hereditario de la enfermedad⁽³⁴⁾, aunque esto bien puede depender del azar dado el bajo número de pacientes. Como está descri-

Tabla 5. Proporción y porcentaje de pacientes en clase funcional (CF) III y IV de acuerdo a variables clínicas y ecocardiográficas expresadas en categorías dicotómicas.

Variable	Categoría	CF III-IV	%	p
Edad	< 50 años	5/24	20,8	NS
	≥ 50 años	4/28	14,3	
Sexo	Femenino	8/30	26,7	NS
	Masculino	1/22	4,5	
HTA	No	4/27	14,8	NS
	Sí	5/25	20	
Disnea	No	0/24	0	<0,05
	Sí	9/28	32,1	
Ángor	No	4/38	10,5	NS
	Sí	5/14	35,7	
Ritmo	Sinusal	6/42	14,6	NS
	FA	2/7	28,6	
Espesor máximo	< 25 mm	9/37	24,3	<0,05
	≥ 25 mm	0/15	0	
Obstrucción	No	1/22	4,5	<0,05
	Sí	8/30	26,6	
Insuficiencia mitral	Grados 0-1	5/39	12,8	NS
	Grados 2-3	4/13	30,8	

HTA: hipertensión arterial; FA: fibrilación auricular; NS: no significativo.

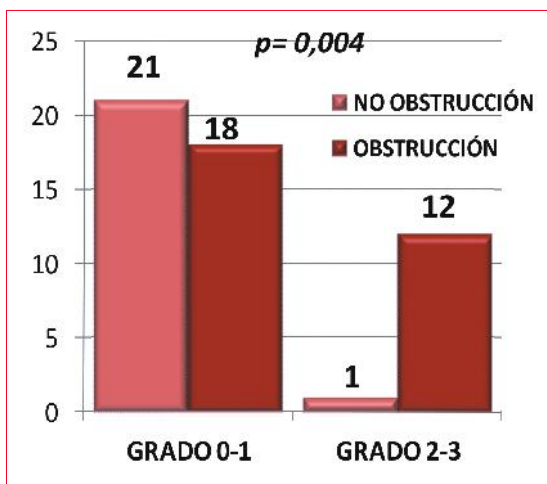


Figura 6. Relación entre dos categorías de severidad de insuficiencia mitral y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Grados: 0-1 ausente y leve; 2-3 moderada y severa. En ordenadas: número de pacientes.

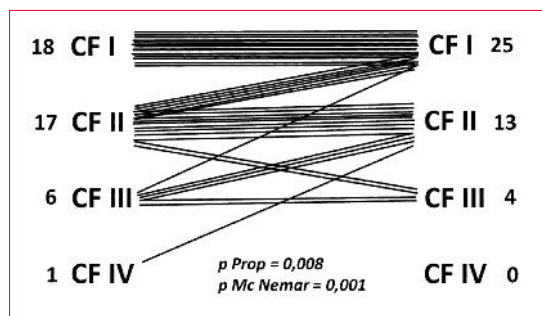


Figura 7. Evolución individual de la clase funcional (CF) en 42 pacientes al término de un seguimiento medio de 2,6 años.

to, las edades abarcaron un amplio espectro, desde individuos en edad pediátrica hasta sujetos añosos, ya que a pesar de la existencia de un período de latencia para el desarrollo de la hipertrofia, la MH puede diagnosticarse a cualquier edad⁽³⁵⁾. Se observó una configuración bimodal. Diversas caracterís-

ticas clínicas se distribuyeron en correspondencia con distinta media etaria (tabla 2). En base a ello, sin perder de vista el bajo número de pacientes, ciertas correlaciones permitirían dividir a nuestra población en dos grupos: una cohorte más joven de predominio masculino, con mayor frecuencia de MH detectable en consanguíneos y prevalencia mínima de HTA, con mayor hipertrofia septal aunque con menor frecuencia de síntomas, y otra más añosa con atributos opuestos.. Podría especularse en un sustrato genético para explicarlo, ya que diferentes proteínas mutantes pueden determinar divergen-

Tabla 6. Mortalidad en función de algunas variables clínicas y ecocardiográficas.

Variable	Categoría	Mortalidad	%	P
Edad	< 50 años	1/18	5,6	1
	≥ 50 años	3/28	10,7	
Sexo	Femenino	4/28	14,3	0,144
	Masculino	0/18	0	
CF	I - II	3/38	7,9	0,548
	III - IV	1/8	12,5	
Ritmo	Sinusal	2/38	5,3	0,108
	FA	2/7	28,6	
HTA	No	1/21	4,8	0,614
	Sí	3/25	12	
Síncope	No	3/37	8,1	1
	Sí	1/9	11,1	
Disnea	No	2/20	10	1
	Sí	2/26	7,7	
Ángor	No	3/33	9,2	1
	Sí	1/13	7,7	
Obstrucción	No	1/20	5	0,622
	Sí	3/26	11,5	
Insuficiencia mitral	Grados 0-1	4/34	11,8	0,56
	Grados 2-3	0/12	0	

CF: clase funcional; HTA: hipertensión arterial.

cias en la edad de aparición de la hipertrofia, su severidad, patrón de distribución y expresión clínica, incluyendo síntomas y riesgo de MS⁽³⁸⁻⁴²⁾.

El AF de MH no resultó tan común como podría esperarse de acuerdo a la herencia de la enfermedad, pero el de MS en consanguíneos se presentó en más de la cuarta parte de los pacientes (27%). El hallazgo de una relación significativa entre los AF de MS y el síncope ($p=0,033$) refuerza la consideración de dicho síntoma dentro de los principales factores de riesgo de MS en los pacientes con MH⁽⁴³⁾. Un problema de particular importancia, tanto para el diagnóstico individual de un caso como para su inclusión en un registro, es la posible coexistencia con HTA, ya que la definición de MH exige la exclusión de una sobrecarga hemodinámica que explique la hipertrofia observada. La guía de la ESC⁽⁴⁴⁾ reconoce que en la práctica clínica el diagnóstico diferencial entre la cardiopatía hipertensiva y la MH asociada a HTA puede resultar un desafío, y en la lite-

ratura existen discrepancias acerca de cómo considerar la HTA en el contexto de la MH. El antecedente de HTA se ha utilizado como un criterio de exclusión para el diagnóstico de MH^(45,46), pero la mayoría de los investigadores incluyen en sus estudios a pacientes con HTA si consideran que el grado de hipertrofia es mayor del que sería esperable de la hipertensión aislada^(11,47-50), criterio adoptado en nuestro registro. La HTA leve a moderada frecuentemente coexiste con la MH, predominantemente en ancianos^(50,51). La frecuencia de esta asociación varía entre 19,5% y 62%^(49,51-53) probablemente debido a los diferentes criterios diagnósticos en relación con la HTA y a la edad de la población estudiada. En el trabajo de Aslam y colaboradores⁽⁵²⁾, 62% de sus pacientes con MH presentaba HTA, eran significativamente mayores que los pacientes sin HTA y asociaban mayor incidencia de diabetes, coronariopatía y muerte no cardíaca. Karam y colaboradores⁽⁵¹⁾ encontraron asociación con HTA en el

35% de sus pacientes con MH, también más frecuente entre mayores de 50 años. Dimitrow y colaboradores⁽⁵³⁾, en 123 pacientes con MH, refirieron 19,5% con HTA asociada (15,7% en los menores de 50 años y 38% en los mayores). En nuestra serie coexistieron la MH y la HTA (mayoritariamente leve) en 48%, observándose también correlación directa entre la edad y la HTA ($p=0$). El mismo comportamiento ocurre en la población general, lo que aboga a favor de que se trate de una asociación de dos patologías. En nuestro país, el 38,7% de los adultos de entre 25 y 64 años padece HTA⁽⁵⁴⁾. Concibiéndolas como dos entidades independientes, la posibilidad aleatoria de que un paciente de mediana edad con una auténtica MH sea hipertenso es entonces $>1/3$, de modo que si adoptáramos el criterio restrictivo estaríamos excluyendo $>1/3$ de las MH. Por otra parte, hay evidencia de que factores ambientales como la dieta, la actividad física y el propio régimen tensional ejercen influencia sobre las características fenotípicas de una MH genéticamente determinada^(55,56). Se sabe también que además de los *genes primarios* de las proteínas sarcoméricas afectadas por la mutación existen *genes modificadores* que refuerzan o atenúan la expresión de la enfermedad, como el polimorfismo I/D del gen de la enzima convertidora de la angiotensina humana, que también está involucrado en el desarrollo de HTA, lo que podría aumentar la coincidencia de ambas patologías más allá de lo esperable según la prevalencia de cada una^(41,55,57). Tarazi y Levy⁽⁵⁸⁾ señalaron que la severidad de la hipertrofia a menudo no puede ser relacionada con la gravedad o duración de la hipertensión y sugirieron que algunos pacientes pueden tener una sensibilidad miocárdica predispuesta a desarrollar hipertrofia en el marco de la HTA. Ello podría responder a un sustrato genético⁽⁵⁹⁾. Otros investigadores, en cambio, han demostrado que solo una minoría de pacientes con hipertensión leve a moderada desarrollan una HVI detectable ecocardiográficamente⁽⁶⁰⁾, y la mayoría de los pacientes con HVI de origen hipertensivo tiene un espesor parietal máximo <15 mm^(44,61). Los datos de prevalencia de la enfermedad también indican que la HTA, un trastorno común⁽⁵⁴⁾, no conduce previsiblemente a cardiomiopatía, una condición relativamente rara⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La hipertensión puede, sin embargo, ser un cofactor, si no necesariamente la causa de la remodelación cardíaca. En un corazón con MH se podría esperar que agravara la situación, causando un aumento de masa adicional. Esta posibilidad estaría apoyada por los hallazgos de Karam y colaboradores⁽⁵¹⁾, quienes encontraron que los pacientes hipertensos tenían mayor hipertrofia de la PP que los

normotensos, dato no coincidente con nuestros resultados, que más bien apoyan la idea de una escasa remodelación secundaria esperable si la HTA es leve o moderada. Más aún, el espesor parietal máximo resultó menor entre nuestros pacientes con HTA concomitante ($p=0,001$). Los hallazgos de una relación inversa entre el espesor septal y la presencia de HTA, así como la ausencia de relación entre esta condición y el espesor de la pared posterior, contribuyen a reafirmar nuestro criterio de no exclusión absoluta de pacientes con HTA asociada. Para evitar que la inclusión de hipertensos afectara la especificidad diagnóstica, en el RUMHI se consideraron, además de la importancia relativa de la HTA y la hipertrofia, su asimetría y distribución^(47,48,62), la presencia de significativa obstrucción dinámica⁽⁴⁾ y los AF de MH⁽⁴⁴⁾. En ningún caso contamos con estudios de resonancia nuclear magnética (RNM).

Se han planteado diversos enfoques adicionales para diferenciar la MH de la miocardiopatía hipertensiva, incluyendo el tipo morfológico de la HVI⁽⁶³⁾, Doppler tisular con *strain rate*⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, estimación con Doppler de la velocidad diastólica en las arterias septales⁽⁶⁷⁾, estudios metabólicos con PET y fluorodeoxiglucosa⁽⁶⁸⁾, centellografía con carnitina y ácidos grasos marcados⁽⁶⁹⁾, y tests de regresión de la HVI con tratamiento⁽⁷⁰⁾, todos ellos de limitada aplicabilidad clínica. Por el contrario, la RNM se ha demostrado una herramienta de gran utilidad en los diagnósticos positivo y diferencial de la MH, no solo con la cardiopatía hipertensiva, sino con otras miocardiopatías que cursan con aumento del espesor septal⁽⁷¹⁻⁷³⁾. El realce tardío con gadolinio en los puntos de inserción del VD o su localización mesoparietal en los segmentos de máximo espesor del VI, irían a favor del diagnóstico de MH^(74,75).

No está claro si una enfermedad afecta, no ya la expresión morfológica cardíaca, sino también la evolución clínica de la otra. Un estudio poblacional⁽⁷⁶⁾ mostró que los portadores de MH sin HTA tenían una mortalidad anual de 0,7%, superponible a la de la población general ajustada por sexo y edad, que ascendía a 5%/año en los hipertensos. En el estudio de Dimitrow y colaboradores⁽⁵³⁾, la superposición de HTA empeoraba la CF sustancialmente en los pacientes más jóvenes, mientras que entre los mayores la diferencia en CF entre hipertensos y normotensos era insignificante. Por su parte, Karam y colaboradores⁽⁵¹⁾, estudiando una población de 113 pacientes con MH, concluyen que, con la excepción de un mayor engrosamiento parietal, las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes con hipertensión son indistinguibles de las de aquellos de similar edad no hipertensos. Aslam y colaboradores⁽⁵²⁾, en cambio, no encontraron diferencias significativas ni morfológi-

cas, ni en CF, entre grupos con y sin HTA asociada. De igual modo, los pacientes hipertensos de nuestro registro no mostraron diferencias significativas con los normotensos en su CF ni en la presencia de síntomas ($p=0,722$).

La prevalencia de FA en nuestra serie (13%), con edad promedio de 50 años, es marcadamente mayor que para un rango etario similar de la población general^(77,78) y algo menor que la descrita en la literatura para la MH, en el entorno de 18% a 22%⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. La FA en la MH constituye un marcador de riesgo de ACV, discapacidad y mortalidad por insuficiencia cardíaca (IC)⁽⁷⁹⁻⁸³⁾.

Los datos morfológicos y funcionales del ecocardiograma presentan rasgos típicos de la enfermedad.

Como ha sido descrito, en la mayoría de los pacientes la hipertrofia es asimétrica e involucra preferencialmente al SIV en sus segmentos basales^(47,48,84,85). Se registró comportamiento obstructivo basal en 54% de los casos, un valor superior al publicado en estudios de previos -25% en la serie de 1.101 pacientes de Maron y colaboradores⁽⁸⁶⁾, 27% en los 526 de Autore⁽⁸⁷⁾ y 38,5% en los 646 de Casabé y colaboradores⁽⁸⁸⁾-, probablemente por sesgo de inclusión, con elevada proporción de pacientes sintomáticos.

Debemos señalar que en nuestra serie solo se practicaron maniobras sensibilizadoras durante el estudio ecocardiográfico en la cuarta parte de ellos. Solamente en un caso la obstrucción no asentó a nivel del TSVI sino medio ventricular, variante reputada como rara⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾, que no obstante ocurre hasta en 9,4% en ciertas series⁽⁹²⁾, y se asocia con mayor discapacidad, disfunción ventricular, ACV y mortalidad súbita y por IC^(92,93).

La guía de la ESC 2014⁽⁴⁴⁾ recomienda buscar en todos los pacientes obstrucción dinámica, inicialmente con Valsalva en las posiciones sentada y semisupina y, por último, si no se provoca gradiente, en ortostatismo. Estudios de grandes poblaciones de pacientes con MH han identificado una relación consistente entre el gradiente en el TSVI en reposo y deterioro sintomático y muerte por IC y ACV^(86,87,94). En nuestra serie observamos una relación estadísticamente significativa entre la existencia de un patrón obstructivo y la presencia de disnea ($p=0,048$) y CF avanzada ($p=0,042$).

La insuficiencia mitral comparte una base fisiopatológica común con la obstrucción del TSVI y no sorprende que, acorde con informes previos⁽⁸⁾, hayamos encontrado una relación directa entre la obstrucción subaórtica y la severidad de la IM concomitante.

Lamentablemente no pudimos contar con datos ecocardiográficos confiables de la dimensión de la

aurícula izquierda, otra importante variable pronóstica⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Se dispuso de trazados electrocardiográficos de adecuada calidad en la mayoría de los pacientes y tanto el complejo QRS como la repolarización ventricular resultaron anormales en 77,5% y 91% de los casos, respectivamente, datos coincidentes con lo registrado en la literatura⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾.

En tres pacientes hubo asociación con enfermedad coronaria, circunstancia no infrecuente que ha sido señalada en varias publicaciones previas⁽¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾.

Al cabo de 31,7 meses de seguimiento medio de 46 pacientes, cuatro fallecieron, lo que representa una mortalidad global de 8,7% o anualizada de 3,3%, comparable con series de centros terciarios que reportan una mortalidad de 3% a 6% por año^(107,108). Nuevamente el síntoma más frecuente fue la disnea, pero en una proporción menor (36%). El cambio experimentado en la CF se muestra en la figura 7.

Comparando el estado sintomático basal con el evolutivo en los 42 sobrevivientes se observó una diferencia favorable estadísticamente significativa ($p=0,001$), cuya interpretación podría radicar en un efecto positivo del tratamiento realizado⁽¹⁰⁹⁾, o bien en un sesgo de selección natural por fallecimiento de los más afectados. Sin embargo, de los cuatro pacientes fallecidos, dos estaban al comienzo del estudio en CF I y uno en CF II, y solo uno de ellos falleció por una causa claramente atribuible o relacionada con la enfermedad, como es la IC. Además, el único con antecedentes arrítmicos no mostró arritmias agudas en su DAI.

En tres pacientes surgió la indicación de implante de cardiodesfibrilador automático a causa de su elevado riesgo de MS. Este requerimiento no es contradictorio con la aceptable CF promedio de la población, porque el riesgo de MS en la MH no guarda relación con el grado de limitación funcional, sino que depende de otros factores cuyo valor relativo ha intentado sistematizarse en numerosos trabajos originales y guías de manejo de la enfermedad^(4,44,110-115). El brusco e inesperado deceso de individuos jóvenes previamente asintomáticos y de deportistas con estado de salud en apariencia excelente constituye un lamentable recordatorio de que la MS puede ser el primer síntoma de la enfermedad⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾.

Conclusiones

- 1) El RUMHI es el primer estudio nacional del perfil clínico-ecocardiográfico de una población con MH, con un seguimiento a mediano plazo del estado sintomático y la sobrevida de los pacientes.

Pese al escaso número reclutado, muestra una población uruguaya con MH de similares características a las descritas en otros países: niveles etarios, hipertrofia predominante en segmentos basales del SIV, relación positiva entre la obstrucción dinámica del TSVI y la disnea (síntoma más frecuente) y entre la obstrucción y la IM, elevada frecuencia de FA y mortalidad. Se diferenció en mostrarse mayoritariamente sintomática y con frecuente obstrucción dinámica del tracto de salida, probablemente por sesgo de inclusión, observándose el síncope particularmente en aquellos pacientes con AF de MS.

- 2) La coexistencia con HTA es frecuente (48%), pero esta asociación no se relacionó con una mayor hipertrofia ventricular ni con peor CF, reforzando el concepto de que no debe descartarse la presencia de MH solo por el antecedente de HTA.
- 3) En los estudios ecocardiográficos se detectaron deficiencias en la búsqueda de obstrucción dinámica latente.
- 4) La población seguida (88,5%) mostró mejoría de la CF, en probable relación con el tratamiento instaurado.

Bibliografía

1. **Maron B, Towbin J A, 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* 2006; 113: 1807-1816.
2. **Watkins H, Ashrafian H, McKenna W.** The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart* 2008; 94: 1264-1268.
3. **Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE.** Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 205-209.
4. **Gersh B, Maron B, Bonow R, Dearani J, Fifer M, Link M, et al.** 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212-60.
5. **Watkins H, Thierfelder L, Hwang D, McKenna W, Seidman J, Seidman C.** Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest* 1992; 90: 1666-1671.
6. **Olson T, Doan T, Kishimoto N, Whitby F, Ackerman M, Fananapazir L.** Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1687-1694.
7. **Maron M, Olivotto I, Zenovich A, Link M, Pandian N, Kuvin J, et al.** Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-2239.
8. **Yu E H, Omran A, Wigle E, Williams W, Siu S, Rakowsky H.** Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relation with obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2219-2225.
9. **Williams L, Frenneaux P, Steeds R.** Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis and role in management. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 9-14
10. **Maron B, Gardin J, Flack J, Gidding S, Kuroski T, Bild D.** Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
11. **Maron B, Mathenge R, Casey S, Poliac L, Longe T.** Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1590-1595.
12. **Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al.** Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: A population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *The Am J Medicine* 2004; 116: 14-18.
13. **Fananapazir L, Epstein N.** Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy and limitations of screening methods. *Circulation* 1995; 92: 700-704.
14. **Semsarian C, Ingles J, GenCouns D, Maron M, Maron B.** New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249-1254.
15. **Instituto Nacional de Estadística, Uruguay.** Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad. [Internet]. Uruguay: INE; 2011 [consultado 4 Nov 2015]. Disponible en: www.ine.gub.uy
16. **Wigle ED.** The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 709-714.
17. **Rickers M, Wilker N, Jerosh-Herold M, Casey S, Panse P, Panse N, et al.** Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-861.
18. **Maron M, Maron B, Harrigan C, Buros J, Gibson C, Olivotto I, et al.** Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardio-

- vascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 220-228.
19. **Dumont C, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernández X, Peteiro J, et al.** Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with Cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006; 27: 1725-1731.
 20. **Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ et al.** Validation of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines Risk Prediction Model for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Aug; 8(4):829-35. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002553. Epub 2015 Apr 28
 21. **Maron B.** Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445-456.
 22. **Spirito P, Autore C, Formisano F, Egidio Assenza G, Biagini E, Haas T, et al.** Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1550-1555.
 23. **Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron ES.** Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 1; 116(5):757-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047. Epub 2015 Jun 4
 24. **Olivotto I, Cecchi F.** The epidemiologic evolution and present perception of hypertrophic cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2003; 4: 596-601.
 25. **Estigarribia J, Vidal I, Báez A, Vidal L.** Miocardiopatía hipertrofica. Aspectos conceptuales de la enfermedad y fundamentos del Registro Uruguayo de Miocardiopatía Hipertrofica. *Rev Urug Cardiol* 2011; 26: 27-37.
 26. **Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al.** Normal values of M mode echocardiographic measures of more than 2000 healthy infants and children in Central Europe. *Heart* 2000; 83: 667-672.
 27. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
 28. **Takagi E, Yamakado T, Nakano T.** Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 206-11.
 29. **Maron B, Casey S, Poliac L, Gohman T, Almquist A, Aeppli D.** Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-655.
 30. **Maron B, Casey S, Haas T, Kitner C, Garberich R, Lesser J.** Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1341-1347.
 31. **Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni Berisso M, Bellotti P, Vecchio C.** Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-755.
 32. **Sorajja P, Nishimura R, Gersh B, Dearani JA, Hodge D, Wiste H, et al.** Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 234-241.
 33. **Enriquez A, Goldman M.** Management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Global Health* 2014; 80: 35-45.
 34. **Ho C Y.** Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy. *Progr Cardiovasc Dis* 2012; 54: 456-60.
 35. **Wilkinson J, Sleeper A, Álvarez J, Bublik N, Lipshultz S, and the pediatric cardiomyopathy study group.** The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Progr Pediatr Cardiol* 2008; 25: 31-36.
 36. **Moak JP, Kaski JP.** Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 1044-1054.
 37. **Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Nishinaga M, Doi Y.** Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatr Gerontol* 2010; 10: 9-16.
 38. **Niimura H, Patton K, McKenna W, Soultis J, Maron B, Seidman J G et al.** Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002; 105: 446-451.
 39. **McKenna W, Coccolo F, Elliot P.** Genes and disease expression in hypertrophic cardiomyopathy. Commentary. *The Lancet* 1998; 352: 1162-1163.
 40. **Varnava A, Elliot P, Baboonian C, Davidson F, Davies M, McKenna W.** Hypertrophic cardiomyopathy. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation* 2001; 104: 1380-1384.
 41. **Chung MW, Tsoutsman T, Semsarian C.** Hypertrophic cardiomyopathy: from gene defect to clinical disease. *Cell Res* 2003; 13: 9-20.
 42. **Maron B, Rowin E, Casey S, Haas T, Chan R, Udelson L, et al.** Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation* 2013; 127: 585-593.
 43. **Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabó P, Badagliacca R, Maron M, et al.** Syncope and risk of

- sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; 119: 1703-1710.
44. **Elliot P, Anastasakis A, Borger M, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al.** Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Grupo de trabajo de la ESC para el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 63.e1-e52.
 45. **Ho Hee-Hwa, Lee K, Lau Chu-Pak, Tse Hung-Fat.** Clinical characteristics of and long-term outcome in chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 116: 19-23.
 46. **Carasso S, Yang H, Woo A, Jamorski M, Wigle E, Rakowski H.** Diastolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 164-171.
 47. **Klues H, Schiffers A, Maron B.** Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1699-1708.
 48. **Nagueh S, Mahmarian J.** Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2410-2422.
 49. **Arias A, Bagnati R, Pérez de Arenaza D, Oberti P, Falconi M, Pizarro R, et al.** Perfil clínico de pacientes con miocardiopatía hipertrófica en un hospital universitario. *Rev Argent Cardiol* 2014; 82:366-372.
 50. **Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Irashiki A, Okumura T, Kubota A, et al.** Clinical characteristics and long-term outcome of hypertrophic cardiomyopathy. Results from the Aichi hypertrophic cardiomyopathy (AHC) registry. *Int Heart J* 2015; 56: 415-420.
 51. **Karam R, Lever H, Healy B.** Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension?: A study with 78 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 580-584.
 52. **Aslam F, Haque A, Foody JA, Shirani J.** The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 240-245.
 53. **Dimitrow P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Dubiel JS.** The frequency and functional impact of hypertension overlapping on hypertrophic cardiomyopathy: comparison between older and younger patients. *J Human Hypertension* 1998; 12: 633-634.
 54. **Ministerio de Salud Pública.** 2a Encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles [Internet]. 2015 [consultado 4 Nov 2015]. Montevideo: MSP. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy>
 55. **Alcalai R, Seidman J, Seidman C.** Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 104-110.
 56. **Keren A, Syrris P, McKenna W.** Hypertrophic cardiomyopathy: the genetics determinants of clinical disease expression. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 158-168.
 57. **Marian AJ.** Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 242-252.
 58. **Tarazi RC, Levy MN.** Cardiac responses to increased afterload: state-of-the-art review. *Hypertension* 1982; 4 (suppl II): II-8—II-18.
 59. **Bella JN, Göring H.** Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2: 267-278.
 60. **Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Pickering TG, Harshfield GA, Laragh JH.** Sensitivity of echocardiography for detection of left ventricular hypertrophy. In: Ter Keurs HEDJ, Schipperheyn JJ, eds. *Cardiac left ventricular hypertrophy*. Boston, MA: Martinus Nijhoff, 1983: 17-37.
 61. **Desai M, Ommen S, McKenna W, Lever H, Elliott P.** Imaging phenotype versus genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 156-168.
 62. **Syed IS, Ommen S, Breen J, Tajik AJ.** Hypertrophic cardiomyopathy: Identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Imaging vignette*. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1: 377-379.
 63. **Binder J, Ommen S, Gersh B, Van Driest S, Tajik AJ, Nishimura R, et al.** Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 459-467.
 64. **Kato T, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, et al.** Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004; 110: 3808-3814.
 65. **Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al.** Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1175-1181.
 66. **Baratta S, Chejtman D, Fernández H, Ferroni F, Bilbao J, Kotliar C, et al.** Valor clínico de la utilización del strain rate sistólico en el estudio de distintas formas de hipertrofia ventricular izquierda. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75: 367-373
 67. **Sherrid M, Mahenthiran J, Casteneda V, Fincke R, Gasser M, Barac I, et al.** Comparison of diastolic septal perforator flow velocities in hypertrophic

- cardiomyopathy versus hypertensive left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 106-112.
68. **Shiba N, Kagaya Y, Ishide N, Takeyama D, Yamane Y, Chida M, et al.** Myocardial glucose metabolism is different between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease associated with asymmetrical septal hypertrophy. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182: 125-138.
 69. **Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, Yoneyama S, Azuma A, Nakagawa M.** Can serum carnitine levels distinguish hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive hearts? *Hypertension* 2000; 36: 215-219.
 70. **Takeda A, Takeda N.** Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2961-2965.
 71. **Hansen MW, Merchant N.** MRI of hypertrophic cardiomyopathy: Part 2, Differential diagnosis, risk stratification and posttreatment MRI appearances. *Am J Roentgenol.* 2007; 189: 1344-1352.
 72. **To AC, Dhillon A, Desai M.** Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4: 1123-1137.
 73. **Maron B, Maron M.** Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2015; 132: 292-298.
 74. **Hansen MW, Merchant N.** MRI of hypertrophic cardiomyopathy: Part 1, MRI appearances. *Am J Roentgenol.* 2007; 189: 1335-1343.
 75. **Noureldin R, Liu S, Nacif M, Judge D, Halushka M, Abraham T, et al.** The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Mag Res* 2012; 14: 17-30.
 76. **Cannan C, Reeder G, Bailey K, Melton III L J, Gersh B.** Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995; 92: 2488-2495.
 77. **Go AS, Hylek E, Phillips K, Chang Y, Henault L, Selby J, et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
 78. **Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al.** Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013; 15: 486-493.
 79. **Higashikawa M, Nakamura Y, Yoshida M, Kinoshita M.** Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1997; 61: 673-681.
 80. **Siontis K, Geske J, Ong K, Nishimura R, Ommen S, Gersh B.** Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations and mortality in a large high risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e00 1002 doi: 10. 1161/JAHA. 114. 001002.
 81. **Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM.** Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014 Mar; 100(6):465-72. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276. Epub 2013 Sep 7.
 82. **Olivotto I, Cecchi F, Casey S, Dolara A, Traverso J, Maron B.** Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-1524.
 83. **Maron B, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring B.** Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307.
 84. **Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, et al.** Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and the pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 7-26.
 85. **Afonso L, Bernal J, Bax JJ, Abraham T.** Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The role of conventional and emerging technologies. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1: 787-800.
 86. **Maron M, Olivotto I, Betocchi S, Casey S, Lesser J, Losi MA.** Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
 87. **Autore C, Bernabó P, Barillá C, Bruzzi P, Spirito P.** The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1076-1080.
 88. **Casabé JH, Fernández A, Renedo MF, Guevara E, Favaloro LE, Favaloro R.** Endocarditis infecciosa en la miocardiopatía hipertrofica. *Rev Argent Cardiol [Internet].* 2015 Ago [consultado 4 Nov 2015]; 83(4): [aprox.3p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i4.5476>.
 89. **de Almeida Gripp E, Garcia M, do Amaral SI, Rabischoffsky R, Pupo Barbosa F, Riskalla Correa R, et al.** Miocardiopatía hipertrofica medioventricular asociada a aneurisma apical: Estudio ecocardiográfico de dos casos. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2012; 25: 236-239.
 90. **Petrou E, Kyrzopoulos S, Sbarouni E, Tsiapras D, Voudris V.** Mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy complicated by an apical

- aneurysm, presenting as ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014; 22: 158-159.
91. **Cianciulli TF, Saccheri MC, Konopka I, Serans D, Acunzo R, García Escudero A, et al.** Subaortic and mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm: a case report. *Cardiovascular Ultrasound* 2006; 4: 15-20.
 92. **Minami Y, Kajimoto, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, et al.** Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2346-2355.
 93. **Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofiliogiannakos EK, et al.** Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction. *Circ J* 2013; 77:2366-2374.
 94. **Maron B, Maron J, Wigle E, Braunwald E.** The 50-year history, controversy and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: From idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 191-200.
 95. **Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al.** Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006; 98: 960-965.
 96. **Yang Woo-Ing, Shim CI, Kim YJ, Kim Sung-Ai, Rhee SJ, Choi Eui-Young, et al.** Left atrial volume index: A predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1338-1343.
 97. **Losi MA, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti C, Pastore F, et al.** Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 76-81.
 98. **Savage D, Seides SF, Clark C, Henry W, Maron B, Robinson F, et al.** Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978; 58: 402-408.
 99. **Maron B.** The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: Revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001; 6: 277-279.
 100. **Konno T, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Uchiyama K, et al.** Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of preclinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 246-251.
 101. **Lakdawala N, Thune JJ, Maron B, Cirino A, Havndrup O, Bundgaard H, et al.** Electrocardiographic features of sarcomere mutations carriers with versus without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1606-1613.
 102. **Walston A, Behar BS.** Spectrum of coronary heart disease in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1976; 38: 12-16.
 103. **Cokkinos DV, Krajcer Z, Leachman RD.** Coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1437-8.
 104. **Sorajja P, Ommen S, Nishimura R, Gersh B, Berger P, Tajik A.** Adverse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 2342-2348.
 105. **Soca G, Cura L, Genta F, Montero H, Ligüera L, Dayan V, et al.** Evaluación de resultados quirúrgicos de la miectomía como tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Experiencia de un centro en Uruguay. *Rev Urug Cardiol* 2010; 25: 5-10.
 106. **Estigarríbia J.** Miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía isquémica. Una asociación frecuente. *Rev Urug Cardiol* 2010; 25: 229-234.
 107. **Maron B.** Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-1320.
 108. **Hecht GM, Maron B.** Conceptos actuales en miocardiopatía hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 446-452.
 109. **Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH et al.** Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 12; 65(18):1915-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.061.
 110. **Saumarez R, Pytkowsky M, Sterlinski M, Bourke J, Clague J, Cobbe S, et al.** Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29: 1653-1661.
 111. **Östman-Smith I, Wisten A, Nylander E, Bratt E, de Wahl-Granelli A, Oulhaj A, et al.** Electrocardiographic amplitudes: a new risk factor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31: 439-449.
 112. **Dimitrow P, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziotkowska L, Wojtarowicz A, et al.** Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur J Cardiol* 2010; 31: 3084-3093.
 113. **Miller M, Gomes J, Fuster V.** Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 667-676
 114. **Adabag S, Maron B, Appelbaum E, Harrigan C, Buros J, Gibson M, et al.** Occurrence and fre-

quency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1369-1374.

115. **O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al.** A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35: 2010-2020 doi: 10.1093/eurheartj/eh439.
116. **Maron B.** Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation

screening and criteria for disqualification. *Cardiol Clin* 2007; 25: 399-414. doi:10.1016/j.ccl.2007.07.006

117. **Rowland T.** Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering "Hypertrophic Cardiomyopathy". *Pediatrics* 2009; 123: 1217-1222.
118. **Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G.** Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-369.
119. **Panhuyzen-Goedkoop N, Verheugt F.** Sudden cardiac death due to hypertrophic cardiomyopathy can be reduced by pre-participation cardiovascular screening in young athletes. Editorial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2152-2153.

Apéndice

Impulsados por las autoridades de la SUC del año 2009, se realizaron reiterados llamados abiertos a través de la lista de correos electrónicos de socios para incorporar a todos los colegas interesados en trabajar en el proyecto. Estos fueron, en orden alfabético, los Dres. Álvaro Báez, Eduardo Benkel, Alejandro Cuesta, Aída De Luca, Gabriel Echegaray, Natalia Esmite, Jorge Estigarribia, Bettina Frugoni, Mónica Giambruno, Alejandra Machado, Cristina Martínez, Silvia Mato, Carlos Peluffo, José Pérez, Nelson Pizzano, Edgardo Sandoya, Inés Vidal, Luis Vidal y Fernando Wajner.

En agosto de 2010, fueron designados como coordinadores del Registro los Dres. Álvaro Báez, Jorge Estigarribia, Inés Vidal y Luis Vidal, siendo designada la Dra. Inés Vidal como investigadora responsable ante la Comisión Nacional de Ética en Investigación. Los Dres. Álvaro Báez e Inés Vi-

dal, en su condición de ecocardiografistas, fueron además los encargados, en caso de duda de cumplimiento con los criterios de inclusión al Registro, de revisar el ecocardiograma presentado.

Los colegas que remitieron casos finalmente aceptados e incluidos fueron designados médicos colaboradores; la lista completa por orden alfabético es la siguiente:

Beatriz Ansín, Álvaro Báez, Gerard Burdiat, Aída De Luca, Guillermo Dermit, Jorge Estigarribia, Mónica Giambruno, Ricardo Lorenzo, María Alejandra Machado, Ruben Madera, Florencia Maglione, Silvia Mato, Félix Rivedieu, Marcelo Santoro, Alicia Tortero, Horacio Vázquez, Inés Vidal y Luis Vidal.

Los pacientes incluidos proceden de los departamentos de Canelones, Florida, Maldonado, Montevideo y Paysandú.