

Consenso de Miocardiopatía hipertrófica. Consenso Argentino SAC

Comité Organizador

Director

Dr. J. Horacio Casabé

Comité de Redacción

Dres. Rafael Acunzo, Adrián Fernández, José Gabay,
Néstor Galizio, Alejandro Hita, Gustavo Ontiveros,
Roberto Peidro

Por Área de Normatizaciones y Consensos de la SAC

Dr. Eduardo Alberto Sampó

Comisiones de Trabajo

Introducción y consideraciones generales, definición y nomenclatura, fisiopatología

Dr. J. Horacio Casabé

Genética

Dres. Gustavo Ontiveros, Jorge Scaglione y
Alejandra Guerchicoff

Electrocardiograma

Dres. Rafael S. Acunzo, Isabel V. Konopka y
M. Cristina Saccheri

Ecocardiografía

Dres. Alejandro Hita, Sergio Baratta, Jorge Lax y
Eduardo Guevara

Historia natural y tratamiento médico

Dr. J. Horacio Casabé

Tratamiento quirúrgico

Dres. Roberto R. Favalaro y J. Horacio Casabé

Ablación percutánea

Dres. José Manuel Gabay y Antonio Pocoví

Marcapasos

Dr. Néstor Galizio

Evaluación de riesgo de muerte súbita

Dr. Adrián Fernández

Fase final de la MCH

Dr. Adrián Fernández

Ejercicio y MCH

Dr. Roberto Peidro

Comité Asesor

Dra. Gabriela Hecht
Dr. Tomás F. Cianciulli
Dr. Augusto Torino

1. INTRODUCCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una afección que fue descripta anatomopatológicamente por los franceses y desde el punto de vista clínico, por Brock y Teare en Inglaterra hace 50 años. (1, 2) Se observa en 1 de cada 500 nacimientos (3) y en su historia natural se destacan fundamentalmente dos aspectos: la producción de síntomas que en ocasiones son incapacitantes y la aparición de muerte súbita (MS), principalmente en gente joven, (4) aunque la mayoría de los pacientes presentan una expectativa de vida normal. (5) Esta enfermedad fue motivo de intensas investigaciones en los últimos años y, lo que es aún más importante, en la actualidad disponemos de terapias que abortan las arritmias ventriculares letales que llevan a la MS (6) y se logra además una mejor estratificación en su evaluación. El propósito de este Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología fue revisar las evidencias existentes y establecer guías en el diagnóstico y el tratamiento de esta multifacética enfermedad para el médico clínico, el médico cardiólogo y el subespecialista. Para ello, la SAC convocó a un grupo de especialistas en enfermedades cardiovasculares y a biólogos moleculares con amplia experiencia en esta enfermedad para desarrollar una serie de recomendaciones actualizadas y prácticas basadas en su experiencia personal y en las evidencias que existen en la bibliografía. Es necesario destacar que dada la prevalencia relativamente baja de la MCH (3) no existen como en otras áreas de la cardiología estudios aleatorizados a gran escala (nivel de evidencia A), por lo que las recomendaciones estuvieron basadas mayormente en estudios únicos aleatorizados o en grandes estudios de cohorte no aleatorizados o retrospectivos (nivel de evidencia B) o en su defecto en consensos u opinión de expertos (nivel de evidencia C). Al respecto, es de destacar que en el año 2003 la Sociedad Europea de Cardiología publicó junto con el Colegio Norteamericano un Consenso de Expertos en el que se desarrollaron en forma exhaustiva todos los aspectos de esta enfermedad (7) y resulta fundamental para nuestro propio Consenso. De todas maneras, cabe destacar que luego de su publicación aparecieron trabajos importantes que necesariamente influyeron en las conclusiones de nuestro Consenso. (6) Por todo lo comentado, creemos que las opiniones vertidas en este Consenso tendrán vigencia por varios años.

2. DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

La MCH se caracteriza por un ventrículo izquierdo hipertrófico no dilatado en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producirlo (p. ej., estenosis valvular aórtica o hipertensión arterial sistémica). (8) Dentro de la última clasificación de miocardiopatías primarias (genéticas, mixtas o adquiridas), es la miocardiopatía primaria genética más frecuente. (8) Desde su descripción, esta entidad recibió una variedad de nombres, de los que los más salientes son: hipertrofia septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica dinámica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el término miocardiopatía hipertrófica, que resulta el más preciso para describir esta hipertrofia primaria que puede ocurrir con obstrucción dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella. (9)

Desde el punto de vista clínico, es importante clasificar hemodinámicamente la MCH en:

1. Obstructiva: la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) puede ser **persistente** en reposo, **latente** (provocable) o **lábil** (variable). Las dos formas de obstrucción son la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular (5% aproximadamente). La primera se debe al movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior o posterior de la mitral, del aparato cordal o de ambos, que por "arrastre" (efecto Venturi) provoca un apoyo incompleto sobre el septum con insuficiencia mitral; la segunda reconoce su origen en una inserción anómala del músculo papilar anterior o en hipertrofia excesiva medioventricular o del músculo papilar, con alineamiento patológico; ambas pueden coexistir. (10-12)
2. No obstructiva: la obstrucción no está en reposo ni es provocable con Valsalva o ejercicio. Se dividen en las que tienen función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (FSVI) (o supranormal) y las que tienen FSVI alterada (fase final). (11)

Evidencias recientes demostraron que alrededor del 70% de los pacientes con MCH presentan OTSVI en reposo o latente, (13) aunque el significado real de este hallazgo para el manejo terapéutico aún no está aclarado. Lo que se sabe con certeza es que los pacientes con obstrucciones significativas (> 30 mm Hg) presentan mayor progresión de síntomas graves, insuficiencia cardíaca y muerte, principalmente cuando se encuentran poco sintomáticos. (14, 15)

3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la MCH es compleja y multifactorial; en cada paciente pueden predominar uno o más mecanismos para producir el mismo síntoma. Estos mecanismos son: disfunción diastólica, OTSVI, isquemia miocárdica, insuficiencia mitral, fibrilación auricular y disfunción autonómica.

Disfunción diastólica

Todos los pacientes con MCH tienen algún grado de disfunción diastólica; de hecho, ésta se puede comprobar por Doppler tisular en parientes de pacientes con esta patología que no presentan fenotípicamente la enfermedad. A medida que aumenta la fibrosis miocárdica, el VI aumenta su rigidez y existe un aumento de la presión auricular para completar el llenado ventricular; esto puede llevar al aumento de la presión de enclavamiento y producir disnea. (7, 16-19)

Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Los pacientes con obstrucción dinámica pueden tener síntomas que mejoran con el alivio de la obstrucción, ya sea por medicación o por miomectomía quirúrgica o ablación de una rama septal. (10-12) Como ya se mencionó, el pronóstico de los pacientes con OTSVI significativa es peor que en el paciente sin esta obstrucción, probablemente debido al daño crónico que conlleva mayor estrés parietal, isquemia miocárdica, necrosis y fibrosis de reemplazo. (14, 20, 21)

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica se evidencia en esta enfermedad en ocasiones por angor típico o atípico, presencia de defectos de perfusión permanentes o reversibles, (22) alteraciones de la reserva coronaria (23, 24) y áreas de fibrosis en la anatomía patológica. (25) En la MCH existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno: por un lado existen anomalías anatómicas (hipertrofia intimal de las arteriolas) (26) y funcionales (23, 24) de la microvasculatura con disminución de su luz y, por otro, una importante hipertrofia y aumento de la masa muscular, características de esta enfermedad. Es importante no olvidar que la cardiopatía isquémica arteriosclerótica puede asociarse y complicar la evolución clínica y así empeorar el pronóstico. (27)

Insuficiencia mitral

Como se ya mencionó, la insuficiencia mitral (por lo general leve a moderada) se debe fundamentalmente a la distorsión del aparato mitral como resultado del MAS y el efecto Venturi de "succión": el *jet* regurgitante se dirige en forma lateral y posterior, sobre todo durante la sístole media y tardía. Habitualmente, la gravedad de la regurgitación es directamente proporcional al gradiente subaórtico. (28) Cuando el *jet* es central o anterior o es múltiple, se deben sospechar anomalías intrínsecas de la válvula mitral (degeneración mixomatosa, fibrosis valvular, inserción anómala). (29)

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en la MCH y está asociada en forma independiente con evolución a la insuficiencia cardíaca progresiva, mayor mortalidad por falla cardíaca y embolia cerebral fatal y no fatal. Puede llegar a tolerarse mal debido al acortamiento diastólico secun-

dario a una alta frecuencia ventricular y/o a la ausencia de la contracción auricular en la contribución al llenado ventricular. (30, 31)

Disfunción autonómica

Alrededor del 25% de los pacientes con MCH presenta una respuesta inadecuada al ejercicio, que se manifiesta por la imposibilidad de elevar la TA más de 20 mm Hg o por una caída de la misma. Esta respuesta se debe a una vasodilatación sistémica durante el ejercicio y ocurre a pesar de un volumen minuto adecuado al esfuerzo; como veremos más adelante, este hallazgo se asocia con una incidencia mayor de muerte súbita. (32-34)

4. GENÉTICA

Hasta ahora se han identificado más de 450 mutaciones en los 20 genes que causan fenotipos compatibles

con MCH. Entre estos genes se encuentran los estrictamente sarcoméricos, los genes del disco-Z, los de la homeostasis del calcio y, dentro de los diagnósticos diferenciales, los involucrados en procesos metabólicos (Tabla 1). (35, 36)

Las mutaciones en los genes sarcoméricos se transmiten a la descendencia con rasgo autosómico dominante. (37) Éstas se han identificado en el 36% al 60% de los casos familiares de MCH y en el 5% al 50% de las formas esporádicas de la enfermedad. Sin embargo, el porcentaje puede ser aún menor según los criterios de inclusión aplicados para realizar el estudio de genotipo. Un 2% a 7% adicional de los casos corresponden a mutaciones de los genes no sarcoméricos. Las mutaciones del gen de la α -miosina (MYH7) y de la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) son las causantes más frecuentes de MCH y en un tercer lugar se encuentran las mutaciones del gen de la troponina T (TNNT2). (38, 39)

Tabla 1. Genes relacionados con miocardiopatía hipertrofica*

Gen	Locus	Proteína	Miocardiopatía Hipertrofica		
			Septal-Media	Sigmoidea	Apical
Sarcoméricos			70-85%	10-15%	30-40%
Filamentos Gigantes	TTN	2q24.3	Titina	-	-
Filamentos Gruesos	MYH7	14q11.2-q12 b-	Cadena pesada de la β -miosina	30-40%	< 5%
	MYH6	14q11.2-q12	Cadena pesada de la α -miosina	-	-
	MYL2	12q23-q24.3	Cadena ligera reguladora de la miosina	< 5%	0
	MYL3	3p21.2-p21.3	Cadena ligera esencial de la miosina	-	-
Filamentos Intermedios	MYBPC3	11p11.2	Proteína C de unión a la miosina	30-40%	0,05
Filamentos finos	TNNT2	1q32	Troponina T	5-10%	< 1%
	TNNI3	19p13.4	Troponina I	1-2%	< 1%
	TPM1	15q22.1	α - Tropomiosina	1-2%	0
	ACTC	15q14	α - Actina	< 1%	0
Disco Z			0	5-10%	< 5%
	LBD3	10q22.2-q23.3	Proteína de unión al dominio 3 de LIM	0	0,03
	CSRP3	11p15.1	Proteína de músculo LIM	0	< 1%
	TCAP	17q12-q21.1	Teletonina	0	< 1%
	VCL	10q22.1-q23	Vinculina/Metavinculina	0	< 1%
	ACTN2	1q42-q43	α - Actina 2	0	0,01
Homeostasis del Calcio			-	-	-
	RyR2	1q42.1-q43	Receptor Rianodina	-	-
	JPH2	20q12	Juntofilina 2	< 1%	< 1%
	PLN	6q22.1	Fosfolamban	-	-
Metabolismo			-	-	-
	PRKAG2	7q35-q36.36	Proteincinasa activada por AMP	-	-
	LAMP2	Xq24	Proteína 2 de membrana asociada al lisosoma	-	-
	GLA	Xq22	α - Galactosidasa A	-	-
	FXN	9q13	Frataxina	-	-

* Adaptada de Bos y colaboradores. (40)

Los genes **sarcoméricos** incluyen: los que codifican las proteínas de los filamentos finos (troponinas T, I, y C; α -tropomiosina, actina), las proteínas de los filamentos intermedios (proteína C de unión a la miosina) y los filamentos gruesos (β -miosina y las cadenas reguladoras de la miosina ligeras y esenciales). Los genes del **disco-Z** son un grupo de genes que codifican proteínas involucradas en la citoarquitectura de los cardiomiocitos y en señales mecanosensoras. Entre sus productos se destacan la titina, la proteína del músculo LIM y la teletonina. De los genes involucrados en la **homeostasis del calcio**, los del retículo sarcoplasmático son los de mayor participación en esta patología. Entre los genes involucrados en **procesos metabólicos** se encuentran los genes mitocondriales y los genes de las proteínas lisosómicas, cuyas alteraciones se manifiestan como fenocopias de MCH.

Sigmoidea = en referencia a la forma ecocardiográfico (Sigma) del septum intraauricular hipertrofica.

Fisiopatología genético-molecular

Las mutaciones que se observan con más frecuencia son las sustituciones de una base única del ADN, las cuales originan un cambio del aminoácido (*missense*) o un codón de terminación (*nonsense*). En las mutaciones del gen MYH7 suele observarse un efecto dominante negativo del alelo mutado sobre el salvaje, mientras que las mutaciones de la MYBPC3 ejercen principalmente un efecto de haploinsuficiencia alélica. (40, 41) Los mecanismos moleculares por los cuales estas mutaciones conducen a hipertrofia ventricular izquierda (HVI) aún no se han develado con exactitud. Los mecanismos más firmemente argumentados son dos, sin que sean necesariamente excluyentes entre sí. Una de las hipótesis es que las mutaciones darían origen a una alteración del uso de energía por parte de la proteína mutada con deterioro de la función miocítica y la consiguiente HVI como mecanismo compensador. (42) Otra hipótesis postula que la mutación genera *per se* un desarreglo estructural a través de la modificación conformacional de la proteína sarcomérica alterada. (43) En ambos mecanismos postulados, los cambios en la actividad de ATPasa y la homeostasis del Ca^{++} se reconocen como participantes importantes del proceso, como también numerosos factores modificadores de la expresión génica. (44)

Correlación entre el fenotipo y el genotipo

Se ha puesto en evidencia que los casos de MCH con mutaciones identificadas en los **genes sarcoméricos** se asocian con un grado mayor de HVI mediodorsal, mientras que las mutaciones de los **genes de la línea-Z** lo hacen con las formas sigmodeas de HVI y con mayor obstrucción funcional al tracto de salida del VI. (45) Por su parte, las **fenocopias de MCH** (pacientes que portan genotipos diferentes con presentaciones clínicas similares) debidas a enfermedades de depósito como LAMP2, PRKAG2 y GLA presentan un engrosamiento pronunciado de la pared del VI y una incidencia mayor de arritmias y haces accesorios, pero por sobre todo una presencia mayor de lesiones extracardíacas que los grupos anteriores. (36)

Los casos de MCH debidos a mutaciones del gen de la **BMH7** se han asociado desde un inicio con formas graves de hipertrofia presentes en edades tempranas de la vida, con OTSVI importante y muerte súbita. (46) Los casos debidos a mutaciones del gen de la **MYBPC3** se han asociado con un desarrollo tardío de la enfermedad y con buen pronóstico general, mientras que los de las mutaciones del gen **TNNT2** se han vinculado con grados leves o moderados de HVI pero con riesgo alto de muerte súbita. (47, 48) Sin embargo, tales asociaciones carecen de significación estadística, por lo que aún no es posible discriminar fehacientemente fenotipos sobre la base del conocimiento del gen mutado. (49) Igualmente, al presente existen limitaciones importantes para establecer una correlación fenotipo-genotipo adecuada para las mutaciones ya determinadas (correlación fenotípica) debido a los efectos

funcionales ejercidos por numerosos moduladores genéticos y a los demostrados grados de plasticidad fenotípica en esta enfermedad. (50, 51)

Por otra parte, ha quedado demostrada una correlación directa entre la gravedad del cuadro clínico y las mutaciones en formas de heterocigotos compuestos, homocigotos o mutaciones dobles, ya que éstas presentan una evolución más agresiva de la enfermedad que en quienes son heterocigotos simples. Se estima que un 5% de los pacientes con MCH presentan estas formas genéticas compuestas y representan por lo tanto una subpoblación de riesgo incrementado para la ocurrencia de un evento clínico adverso. (52)

Modificadores genéticos

Tanto los **factores genéticos como ambientales** pueden comportarse como modificadores de la enfermedad. Se ha demostrado el efecto modulador de la expresión fenotípica ejercida sobre una mutación determinada por el sexo, así como por numerosos polimorfismos genéticos, principalmente los de los genes involucrados en el sistema renina-angiotensina. (53)

Además, factores adquiridos y ambientales, como la dieta, el ejercicio físico y el nivel de presión arterial de cada sujeto, también ejercen efectos moduladores sobre las mutaciones genéticas que condicionan la expresión fenotípica de la enfermedad. Aún falta caracterizar adecuadamente el alcance de estos factores, tanto como posibles marcadores de predicción de evento clínico como de modulación de la enfermedad. (54)

Estudio genético

El diagnóstico genético tiene como objetivo la detección de las alteraciones a nivel genético molecular con claros propósitos clínicos. Entre las técnicas vigentes al presente, la de secuenciación directa del ADN es la más empleada para tal fin. Indudablemente, esta técnica se ha convertido en el método más adecuado para establecer el **diagnóstico de MCH**. De esta manera es posible confirmar la verdadera etiología en pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de MCH, así como identificar a una vasta población de pacientes que, encuadrados bajo esta denominación, padecen sin embargo de fenocopias de MCH. (36, 55)

Mediante el análisis genético también se puede identificar a los familiares que son portadores asintomáticos de la mutación. Se estima que hasta un 30% de los familiares pueden presentar esta condición de portador silente. (56) Por medio del **diagnóstico presintomático** es posible programar y optimizar un seguimiento ecocardiográfico más estrecho a los portadores que a los no portadores de mutaciones y de este modo arribar al diagnóstico precoz de la enfermedad. (57) La posibilidad de **estratificar el riesgo** para la ocurrencia de eventos clínicos desfavorables con la aplicación de estas técnicas es incierta al día de hoy. Posiblemente, la incorporación de nuevos marcadores genéticos puedan hacerlo factible en un futuro próximo. (50)

Es ineludible mencionar que en nuestro medio aún resta transitar un largo camino en la faz de la investigación básica para la concreción de un análisis genético incorporado a la práctica asistencial para los pacientes con MCH. Asimismo, deberán resolverse numerosas consideraciones en lo referente a la validación clínica y analítica del método antes de decidir la realización del análisis en algunos de los centros internacionales que lo ofrecen como servicio, para obtener de esta manera una interpretación correcta de sus resultados. (58)

Análisis genético. Conclusiones

- En nuestro medio, el análisis genético se realiza en el campo de la investigación y no con fines diagnósticos, hasta la debida demostración de su validación clínica. Nivel de evidencia C.
- En centros internacionales, el análisis genético con fines diagnósticos se recomienda con las debidas consideraciones de sus limitaciones. Nivel de evidencia C.
- No existe consenso para la recomendación de análisis genético con fines pronósticos.

5. DIAGNÓSTICO

A. Electrocardiograma

En la MCH se observan numerosas anomalías electrocardiográficas, que están determinadas por la extensión, el grado y la distribución de la hipertrofia del miocardio comprometido, la presencia de fibrosis y/o necrosis del músculo cardíaco y la aparición de trastornos de la conducción intraventriculares. (20, 59-62)

Alrededor del 95% de los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica presentan alteraciones electrocardiográficas que no son diagnósticas de la afección. (20) Las anomalías más frecuentes afectan al segmento ST y a la onda T y alrededor del 50% de los pacientes presentan signos de agrandamiento ventricular izquierdo. (59, 60)

Una de las características más notorias de los ECG de pacientes jóvenes con miocardiopatía hipertrófica es la presencia de ondas Q patológicas angostas, profundas y “limpias”; se observan en el 30% de los casos y en ocasiones pueden preceder a la aparición de la hipertrofia en el ecocardiograma. (63) Estas ondas Q se observan con más frecuencia en las derivaciones que enfrentan a la cara inferior y lateral del ventrículo izquierdo. En la Figura 1 se muestra un ejemplo.

Al contrario de lo que ocurre en una necrosis miocárdica por enfermedad arteriosclerótica de las arterias coronarias, las ondas q de la MCH aparecen por el aumento de las fuerzas eléctricas que se generan en las zonas hipertrofiadas. Su dirección y su magnitud estarán relacionadas con el vector resultante de la ubicación de las áreas de mayor hipertrofia ventricular y las modificaciones que ésta produce sobre la geometría cardíaca. (63, 64) El reconocimiento

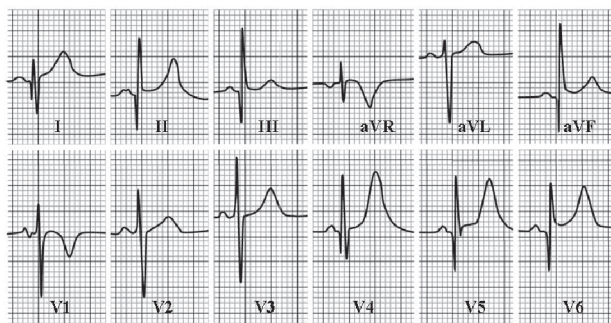


Fig. 1. ECG de un paciente con MCH.

de estas características de las ondas Q en la miocardiopatía hipertrófica es de gran importancia, pues a menudo suelen atribuirse en forma errónea a la presencia de necrosis miocárdica. (65)

En cambio, la presencia de ondas Q anchas y empastadas están relacionadas con un grado mayor de desorganización del músculo hipertrofiado o con la aparición de fibrosis y/o necrosis de éste. (66) Si bien la desorganización miofibrilar y la fibrosis intersticial comprometen principalmente al miocardio ventricular común, también pueden afectar al sistema de conducción especializado con la aparición de diversos trastornos de la conducción intraventricular. (61, 62)

En los familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es del 50% y, en este contexto, la presencia de anomalías, ya sea en el electrocardiograma y/o en el ecocardiograma, tienen una significación clínica mucho mayor que en la población general. En 1997, un grupo de especialistas encabezado por McKenna propuso una serie de criterios ecocardiográficos, electrocardiográficos y clínicos para el diagnóstico de la enfermedad cuando ésta es familiar (con dos o más miembros afectados). (67)

Los criterios electrocardiográficos son:

Criterios mayores

1. Signos de agrandamiento del ventrículo izquierdo con cambios en la repolarización ventricular (puntaje de Romhilt-Estes ≥ 5) (Tabla 2).
2. Ondas T negativas con amplitud ≥ 3 mm en las derivaciones I, aVL con un ángulo entre los ejes eléctricos del complejo QRS y de la onda T ≥ 30 grados, de V3 a V6 o ≥ 3 mm y en las derivaciones II, III y aVF ≥ 5 mm.
3. Ondas Q anormales (duración mayor de 40 mseg o amplitud mayor del 25% del voltaje de la onda R) en por lo menos dos derivaciones. (68)

Criterios menores

1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en las derivaciones que exploran el ventrículo izquierdo.

Tabla 2. Puntaje de Romhilt-Estes

1. Onda S en V1 o V2 u onda R en V5 o V6 > 30 mm	3 puntos
2. Alteración secundaria del segmento ST	3 puntos
3. Crecimiento auricular izquierdo	3 puntos
4. Desviación del eje del QRS a la izquierda*	2 puntos
5. Tiempo de la deflexión intrínseca 0,05 seg	1 punto

* En ausencia de hemibloqueo anterior.

Se diagnostica hipertrofia del ventrículo izquierdo cuando la suma de los puntos es ≥ 5 .

- Alteraciones leves de la repolarización ventricular en las derivaciones precordiales izquierdas.
- Onda S profunda en V2 (>25 mm).

Las principales alteraciones electrocardiográficas que presentan los pacientes con miocardiopatía hipertrófica se detallan en la Tabla 3.

En la población general, estos hallazgos electrocardiográficos tienen relevancia para el diagnóstico de MCH, en ausencia de cualquier otra causa que los justifique.

En las guías europeas, la realización de un electrocardiograma en reposo tiene una indicación de clase I, con nivel de evidencia B, para la exclusión de enfermedades cardiovasculares que pueden provocar muerte súbita en los individuos que van a realizar actividad física, ya sea recreativa o competitiva. (69) Por el contrario, en los Estados Unidos, la realización de un electrocardiograma aún no se recomienda como *screening* precompetitivo incluso en los deportistas de alto rendimiento. (70)

La MCH apical es una forma particular de miocardiopatía hipertrófica cuyo ECG típico (Figura 2) muestra la ausencia de la onda Q en I, aVL y en V5 y V6, la presencia de ondas R altas desde la derivación V2, un segmento ST rectificado y ascendente, fundamentalmente en la derivación V2, y ondas T negativas "gigantes" "seudoisquémicas" en la cara anterolateral. Estas alteraciones electrocardiográficas características de la MCH apical no están presentes en todos los casos, sobre todo en las etapas iniciales y tardías de la afección, en las que el diagnóstico es dificultoso y suele confundirse con otras patologías. (59, 71)

De esta manera, el ECG de los portadores de una MCH apical en algunos casos puede variar en forma sustancial, cuando la hipertrofia ventricular progresa hacia otras zonas del miocardio ventricular o cuando se necrosa parte o la totalidad de la región apical del ventrículo izquierdo. (71)

B. Ecocardiografía

La definición morfológica de la MCH es la de un ventrículo hipertrofiado no dilatado en ausencia de otras enfermedades cardíacas o sistémicas capaces de

Tabla 3. Alteraciones electrocardiográficas que presentan los pacientes con MCH

Onda P

- Agrandamiento auricular izquierdo: en V1 porción negativa de la onda p $\geq 0,1$ mV en amplitud con una duración $\geq 0,04$ seg
- Agrandamiento auricular derecho: amplitud de la onda p en II, III o V1 $\geq 0,25$ mV

Complejo QRS

- Desviación del eje del complejo QRS en el plano frontal hacia la derecha $\geq 120^\circ$ o hacia la izquierda de -30° a -90°
- Incremento del voltaje:
 - De la onda R en el plano frontal ≥ 2 mV o en V5 y V6 ≥ 3 mV
 - De la onda S en V1 o V2 ≥ 3 mV
 - R o R' en V1 $\geq 0,5$ mV
 - Relación R/S ≥ 1

Onda Q (excepto en aVR)

- Duración $\geq 0,04$ seg
- Relación Q/R $\geq 25\%$
- Amplitud ≥ 3 mm en dos derivaciones contiguas
- Patrón QS en dos o más derivaciones
- Ausencia de la onda Q normal

Duración del complejo QRS

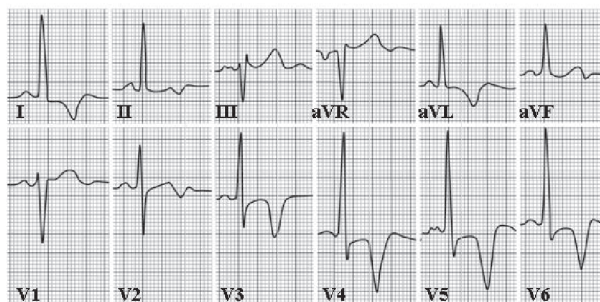
Bloqueos de rama derecha o izquierda con una duración $\geq 0,12$ seg

Repolarización ventricular

- Segmento ST
 - Supradesnivel o infradesnivel del segmento ST en dos o más derivaciones contiguas
- Onda T
 - Plana o invertida en más de dos derivaciones, excepto en los niños
 - Amplitud ≥ 10 mm
- Intervalo QTc
 - Duración $> 0,44$ seg en los hombres o $> 0,46$ seg en las mujeres

Alteraciones del ritmo y de la conducción

- Extrasístoles ventriculares prematuras o arritmias ventriculares complejas
- Taquicardias supraventriculares, aleteo y/o fibrilación auricular
- Intervalo PR corto ($< 0,12$ seg) con onda delta o sin ésta
- Bradicardia sinusal en reposo (frecuencia ≤ 40 lpm)
- Bloqueos AV de primer grado (PR $\geq 0,21$ seg, salvo en deportistas), bloqueo AV de segundo y de tercer grado

**Fig. 2.** ECG de un paciente con MCH apical.

producir esa magnitud de engrosamiento parietal, (8) de ahí la importancia de la ecocardiografía como herramienta diagnóstica.

El eco-Doppler cardíaco transtorácico es el método diagnóstico que con más frecuencia permite hacer el diagnóstico de MCH, ya sea por la confirmación de la presunción diagnóstica clínica y/o electrocardiográfica o bien como hallazgo no sospechado. También aporta información sobre la morfología y el tipo de MCH, la función ventricular diastólica y sistólica, la presencia y gravedad de la obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el grado de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos y sobre la respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas.

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda que debe ser ≥ 15 mm en alguna región ventricular (20) y que con frecuencia supera los 20 mm de espesor. En algunos pacientes puede ser inferior a los 15 mm; en estos últimos, el diagnóstico de MCH se debe considerar cuando el grosor parietal no puede explicarse por otras causas cardíacas o extracardíacas (hipertensión arterial, estenosis o insuficiencia aórtica, amiloidosis, deportistas o el depósito de glucoesfingolípidos intracelular o enfermedad de Fabry). Otro hallazgo ecocardiográfico, como es la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior mayor o igual a 13 mm, también está fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH. (72)

La diferenciación de la MCH del corazón de atleta requiere la integración de información relacionada con el grosor parietal, el patrón y la distribución de la hipertrofia, el tamaño de las cavidades, la evaluación de la función diastólica, el Doppler tisular, la presencia de historia familiar y, en ocasiones, la respuesta al reposo deportivo. (73, 74)

En relación con el pronóstico, la identificación ecocardiográfica de un grosor parietal ≥ 30 mm se considera un factor de riesgo mayor para muerte súbita, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. (75-77) El ecocardiograma permite además caracterizar el tipo y la extensión del compromiso hipertrofico ventricular, el cual a menudo es muy variable de un paciente a otro; puede ser de tipo concéntrico y simétrico, septal con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella, apical, de la pared libre del ventrículo izquierdo o bien ventricular derecho. (78, 78 bis) En algunos casos, la resonancia magnética nuclear permite detectar sectores de hipertrofia subdiagnosticados por la ecocardiografía (3 de 48 casos). (79) Recientemente, la hipertrofia de un músculo papilar se ha definido como un espesor diastólico mayor de 11 mm. En el *screening* de familiares de primer grado de pacientes con MCH se han detectado casos en los que la hipertrofia aislada del músculo papilar precedió al desarrollo del fenotipo de MCH. Se presume que la hipertrofia aislada del músculo papilar podría representar un subtipo de MCH locali-

zada o bien ser el estadio inicial de una MCH. (79 bis) E realidad, poco se sabe sobre el significado clínico de la hipertrofia aislada de un músculo papilar. (79 bis)

La ecocardiografía permite además la detección de OTSVI, expresado por la presencia de un movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y un gradiente subaórtico de tipo dinámico a dicho nivel, que se puede detectar mediante Doppler color y continuo. La OTSVI se detecta en el 25% de las MCH y puede estar presente en forma basal o bien ser provocado por un esfuerzo físico, por la maniobra de Valsalva o por pruebas farmacológicas (nitrito de amilo) que reduzcan la precarga, la poscarga o bien que aumenten la contractilidad. En todo estudio ecocardiográfico de la MCH, la maniobra de Valsalva está indicada para desencadenar o provocar el aumento de gradiente subaórtico. (80-82) La presencia de un gradiente > 30 mm Hg se considera un factor de riesgo de grado menor para muerte súbita dado su bajo valor predictivo positivo (14) y es un predictor evolutivo independiente de insuficiencia cardíaca; la evaluación con eco de ejercicio permite identificar el componente dinámico obstructivo en el 70% de la población con MCH, lo que convierte a esta modalidad en la forma más adecuada para su detección. (13)

Es importante recordar, especialmente si se está definiendo una conducta terapéutica, que pueden coexistir más de un componente obstructivo dinámico o que éste puede estar presente sólo a nivel medioventricular. (83)

La insuficiencia mitral acompaña casi siempre a la forma obstructiva, ya que es consecuencia del desplazamiento anterior sistólico de la válvula mitral y su gravedad es variable; en esta situación, el *jet* casi siempre está dirigido hacia a la pared posterior de la aurícula izquierda. (84) Pero también se observa en el 20-30% de las formas no obstructivas. En esta última situación, la regurgitación generalmente es leve y como consecuencia de alguna anomalía propia de la válvula, como prolapso, rotura cordal, calcificación del anillo valvular o rotura de las cuerdas tendinosas (85) o mal posicionamiento de un músculo papilar. La presencia de un *jet* no dirigido a la pared posterior sugiere algún tipo de anomalía estructural asociada con estos mecanismos.

La presencia de disfunción diastólica detectada mediante Doppler pulsado puede preceder a la etapa sintomática, detectarse aun en ausencia de obstrucción dinámica y en niños es un factor de riesgo para taquicardia ventricular sostenida y muerte. (86) La hipertrofia de los miocitos, la desorganización miofibrilar, la alteración de la geometría ventricular, la isquemia y la fibrosis son los mecanismos responsables de la alteración de la relajación ventricular, que en algunos pacientes puede alcanzar un patrón de llenado de tipo restrictivo con relación E/A mayor de 2 y tiempo de desaceleración mitral acortado (< 140 mseg). El Doppler tisular permite no sólo evaluar la presencia de disfunción diastólica, sino también establecer el diag-

nóstico diferencial con la hipertrofia del deportista o del hipertenso. Algunos estudios sugieren que las alteraciones del Doppler tisular anteceden al desarrollo de la hipertrofia en la MCH, por lo cual serían un marcador precoz de la enfermedad. A nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda Sa < 13 cm/seg y una onda e' < 14 cm/seg tienen 100% de sensibilidad con especificidades de 93 y 90% respectivamente para identificar a los individuos con mutación positiva sin HVI. De la misma manera, una onda Sa septal < de 12 cm/seg y una onda e' septal < 13 cm/seg tienen 100% de sensibilidad y especificidad del 90%". (7)

La evaluación de la función sistólica con Doppler tisular también muestra alteraciones significativas con clara reducción de la velocidad de la onda s'tisular a nivel septal, alteración presente incluso en ausencia de hipertrofia y que es campo de estudio para el diagnóstico preclínico y los diagnósticos diferenciales de esta entidad. (90, 91)

La evaluación seriada de la función ventricular sistólica también es un parámetro de seguimiento, ya que una pequeña proporción de pacientes evoluciona en una etapa tardía a la disfunción sistólica con adelgazamiento parietal y dilatación ventricular, con desarrollo de una fase final de insuficiencia cardíaca congestiva. (81, 92, 93) Por otra parte, es importante señalar que los índices de función ventricular efectivos no son útiles para definir el compromiso del estado contráctil en esta entidad.

La deformación miocárdica sistólica (*strain* sistólico) se ve comprometida en la MCH y en distintos trabajos se ha demostrado que su evaluación es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre MCH no obstructiva e hipertrofia hipertensiva, (94, 95) ya que todos los componentes del *strain* sistólico (longitudinal, transversal, circunferencial y radial) están disminuidos en comparación con el control. (96)

Dado que la MCH es una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante, con un nivel elevado de penetrancia en la mayoría de sus formas, debe indicarse la evaluación ecocardiográfica a todos los familiares de primer grado. (82, 97) En los niños menores de 12 años, la evaluación sólo se indica frente a la aparición de síntomas, cuando la historia familiar de MCH incluye factores de alto riesgo o bien cuando sea un participante de deportes competitivos. La mayoría de las MCH se desarrollan entre los 12 y los 18 años, por lo cual se aconseja comenzar la evaluación ecocardiográfica durante esta etapa y repetirla anualmente; en los mayores de 21 años la reevaluación se aconseja cada 5 años.

La ecocardiografía transesofágica es de utilidad adicional para la aproximación transtorácica en los pacientes con mala ventana ecográfica, para completar la evaluación de mecanismos complejos de regurgitación mitral o durante los procedimientos terapéuticos de alcoholización septal y miomectomía. En esta última condición se han comunicado la detección de nuevas alteraciones en el 17% de los casos y

modificaciones de la conducta intraoperatoria en hasta el 9% de los casos. (98)

La ecocardiografía de contraste constituye un apoyo fundamental para el tratamiento de la MCH con gradiente subaórtico dinámico, mediante ablación septal con infusión de etanol. Permite delimitar con precisión, previamente a la infusión, la extensión del territorio vascular correspondiente a la arteria septal que será tratada y determinar así la extensión del infarto, ya que se debe recordar que estamos en presencia de un "infarto programado pero no controlado". Además, como la anatomía de las perforantes septales es totalmente variable de paciente a paciente, (99) la utilización del contraste ha reducido el tiempo del procedimiento, la cantidad de alcohol inyectado, el tamaño del infarto y ha mejorado el éxito del procedimiento (100) con reducción de las complicaciones, como el bloqueo auriculoventricular con requerimiento de implante de marcapasos definitivo. (101-103)

La ecocardiografía y el Doppler han demostrado que son de gran utilidad en el seguimiento alejado luego de los procedimientos terapéuticos como la alcoholización septal al documentar reducciones progresivas de los gradientes a lo largo del tiempo con disminución de los espesores parietales. (104)

Conclusiones y recomendaciones

Ecocardiografía Doppler transtorácica

Clase I (nivel de evidencia B)

- Confirmar la sospecha diagnóstica de MCH, determinando el grosor parietal, la extensión del compromiso y la presencia y magnitud del gradiente dinámico, así como su localización.
- Investigar la presencia de MCH en familiares de primer grado.
- Reevaluación luego de cambios en la evolución clínica o luego de maniobras terapéuticas.
- Eco de contraste miocárdico para evaluar el posible tamaño del infarto resultante de la ablación septal.

Clase II (nivel de evidencia C)

- IIa Reevaluación de MCH a los familiares, anualmente entre los 12 y los 18 años y cada 5 años en mayores de 21 años.
- IIa Doppler tisular para diferenciar MCH de hipertrofia debida a hipertensión o en atletas.
- IIb Eco estrés de ejercicio en pacientes sintomáticos con esfuerzo en su vida habitual que no muestran gradientes significativos en reposo o con maniobra de Valsalva.

Ecocardiografía Doppler transesofágica

Clase I (nivel de evidencia B)

- Pacientes con ventana ultrasónica transtorácica inadecuada.
- Establecer el compromiso valvular, el mecanismo y la magnitud de la regurgitación mitral cuando no quede suficientemente claro por ecocardiografía transtorácica (ETT).

- *Estudio intraoperatorio en los procedimientos de miomectomía y en los procedimientos de ablación septal con etanol.*

Clase IIa (nivel de evidencia B)

- *Estudio destinado a aclarar el mecanismo de una insuficiencia mitral atípica.*
- *Valorar en el quirófano, para brindar mayor orientación al cirujano, los puntos de:*
 - *mayor protrusión septal*
 - *mayor contacto mitroseptal*

6. HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO

La expectativa de vida de los pacientes con MCH es muy variable, pero en general no difiere de la población general (1% mortalidad/año). Existen, sin embargo, familias con muertes súbitas (MS) tempranas múltiples y su identificación sigue siendo uno de los mayores desafíos de esta enfermedad. (4, 5) Del mismo modo, la evolución de la sintomatología es muy heterogénea; algunos pacientes son asintomáticos durante largo tiempo y otros evolucionan en forma complicada, con aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), desarrollo de fibrilación auricular (con embolia sistémica y/o ICC), MS y más raramente evolución hacia la fase final con ICC o MS. (7, 105) En el 4% a 5% de los pacientes puede desarrollarse una endocarditis infecciosa, habitualmente cuando existe OTSVI; se localiza con más frecuencia en la válvula mitral y a veces en la aórtica. (106, 107)

Los síntomas característicos de esta enfermedad son disnea de esfuerzo, dolor precordial (angor pectoris), presíncope y síncope que, como vimos precedentemente, por lo habitual aparecen en presencia de un ventrículo no dilatado con la función sistólica conservada y se deben fundamentalmente a disfunción diastólica junto con isquemia miocárdica y/u obstrucción al tracto de salida con regurgitación mitral o sin ésta. (7)

A. Tratamiento médico

El tratamiento de la MCH está dirigido fundamentalmente a aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca y a la prevención de la MS. El tratamiento médico es el primer escalón y en general está basado en trabajos de la década de los sesenta. Es importante enfatizar que con ninguna de las drogas están comprobadas la prevención de la MS o una mejoría en la supervivencia.

1) Bloqueantes beta

Representan el pilar principal del tratamiento médico; la mayoría de los escasos trabajos fueron efectuados con propranolol. (108-116) En ellos se observó mejoría del angor, la disnea, los mareos y del síncope, junto con disminución del gradiente obstructivo basal y con el ejercicio. Los efectos inotrópico y cronotrópico negativos producen disminución del consumo de oxígeno miocárdico y además mejoran la diástole median-

te una prolongación de ésta, más que por una acción lusitrópica directa. (92) En los pacientes con OTSVI, esta mejoría en el llenado diastólico conlleva un aumento del volumen y una disminución de la obstrucción. (117)

El primer estudio doble ciego con propranolol *versus* practolol y placebo fue efectuado en Inglaterra en 1973: 16 pacientes (15 con OTSVI) fueron tratados durante 4 semanas. Con respecto al placebo, el propranolol disminuyó la frecuencia de angina y de disnea y el practolol lo hizo con un efecto menor (que tiene cierto grado de acción simpaticomimética intrínseca). (118)

2) Bloqueantes cálcicos

Debido a que un número importante de pacientes no responden adecuadamente a los betabloqueantes, se han probado otras drogas inotrópicas negativas, como son los bloqueantes cálcicos. El más estudiado es el verapamilo; (119-131) debido a su efecto inotrópico negativo, disminuye la OTSVI, con mejoría de los síntomas. (123-126, 129, 131) Tiene además un efecto pronunciado sobre la diástole, al producir relajación ventricular con mejoría del llenado diastólico y disminución de las presiones de llenado del VI; (123-131) por efecto directo mejora la perfusión coronaria. (128, 129) El uso del verapamilo debe hacerse con mucha prudencia ya que, por sus efectos farmacológicos (vasodilatación periférica, disminución de la contractilidad y disminución de la conducción eléctrica), en los pacientes con OTSVI e hipertensión pulmonar o síntomas de congestión pulmonar puede producir una disminución en la poscarga con aumento de la OTSVI, taquicardia refleja y edema pulmonar agudo o muerte súbita; también puede producir disfunción sinusal y distintos grados de bloqueo auriculoventricular. (121)

Se efectuaron dos estudios que compararon el verapamilo con un betabloqueante; en el primero de ellos, Rosing y colaboradores administraron en doble ciego placebo, verapamilo o propranolol a 19 pacientes con MCH (17 con OTSVI). Ambas drogas tuvieron efectos beneficiosos similares respecto de la mejoría del tiempo de ejercicio. La evaluación subjetiva favoreció al verapamilo, fundamentalmente por la astenia que provocó el propranolol. (130) Gilligan y colaboradores compararon 80 mg de nadolol con 240 mg de verapamilo *versus* placebo en un diseño doble ciego en 18 pacientes con MCH (8 con OTSVI); a pesar de que ninguna droga logró demostrar una mejoría objetiva en el ejercicio, los síntomas se redujeron con el verapamilo. (131)

A pesar de sus efectos de mejoría sobre la función diastólica, el diltiazem (132, 133) y las dihidropiridinas (nifedipina) (134, 135) deben evitarse en la MCH debido a su notable efecto vasodilatador.

3) Disopiramida

Esta droga no se encuentra disponible en nuestro país. Es una medicación antiarrítmica de clase Ia que po-

dría resultar especialmente beneficiosa en pacientes con fibrilación auricular y MCH y que presenta un efecto inotrópico negativo mediado a través del intercambio calcio-sodio. (7, 117, 136-140) Disminuye el gradiente en presencia de OTSVI por este mecanismo y además por provocar vasoconstricción sistémica. Tiene efectos anticolinérgicos (con efectos colaterales molestos, como retención urinaria y sequedad de las mucosas) que pueden producir conducción nodal auriculoventricular acelerada, por lo que debe administrarse con betabloqueantes. En un estudio multicéntrico retrospectivo no aleatorizado reciente se plantea la posibilidad de un efecto proarrítmico de esta droga, por lo que el QT se debe controlar periódicamente. (141) En general se utiliza cuando no se pueden aliviar los síntomas con betabloqueantes o verapamilo.

B. Opciones terapéuticas para los pacientes refractarios al tratamiento con drogas

1) Tratamiento quirúrgico

Existe un grupo pequeño de pacientes (5% en los centros no especializados; puede llegar al 30% en los centros de derivación) que persisten muy sintomáticos (disnea y/o angor de grado III o IV de la clasificación de la NYHA) a pesar una medicación máxima y presentan además una OTSVI en reposo o en ejercicio igual o superior a 50 mm Hg. En estos pacientes, la miectomía septal transaórtica (también conocida como cirugía de Morrow) se considera actualmente el tratamiento de elección y el "patrón oro". (92, 142-147) La miectomía septal clásica se realiza con circulación extracorpórea y paro cardíaco con cardioplejía y logra, mediante la resección de músculo del septum proximal (2 a 5 gramos), ampliar el TSVI y eliminar las fuerzas aspirativas (efecto Venturi) que provocan el contacto de la valva anterior de la válvula mitral con el septum hipertrofiado, con la consiguiente reducción o abolición de la OTSVI. Más recientemente, algunos cirujanos crearon una modificación que consiste en una resección ampliada y con mayor extensión distal que permite una reconstrucción más adecuada del TSVI, necesaria en determinados pacientes. (148-150) En los pacientes con regurgitación mitral grave debido a patología mitral intrínseca (válvula mixomatosa) se pueden realizar plástica o reemplazo valvular mitral. (148-150)

La curva de aprendizaje para realizar este procedimiento es importante y la experiencia quirúrgica inicial se asoció con bloqueo auriculoventricular completo, CIV, daño de las válvulas mitral y/o aórtica, disminución incompleta de la obstrucción al TSVI y una mortalidad operatoria igual o menor del 5%. Sin embargo, en los últimos años, en los pocos centros especializados en esta cirugía en los Estados Unidos y en Canadá, los resultados son mucho mejores y la mortalidad es cercana al 0%. (151) El riesgo quirúrgico suele ser mayor en los pacientes muy añosos con

comorbilidades, muy sintomáticos y con hipertensión pulmonar y en aquellos a quienes hay que efectuarles otros procedimientos quirúrgicos cardíacos (cirugía coronaria, reemplazos valvulares). El bloqueo auriculoventricular completo (que requiere implantación de marcapasos definitivo) y la comunicación interventricular iatrogénica son muy poco frecuentes en la actualidad, (1-2%) mientras que el bloqueo incompleto o completo de rama izquierda es una consecuencia casi inevitable de una miectomía correcta y no acarrea riesgos futuros. (146) Como ya se refirió, el ETE intraoperatorio es de gran utilidad para el cirujano para guiar la extensión de la miectomía septal y controlar la patología de la válvula mitral y el resultado sobre la regurgitación. (98) La recidiva de la obstrucción es excepcional, como también la necesidad de reoperación. Los resultados de la miectomía son inmediatos y permanentes: existe una abolición de la obstrucción mecánica del TSVI (y de la insuficiencia mitral) con normalización de las presiones ventriculares y disminución o desaparición de la disnea y de los cuadros sincopales, con mejoría en la capacidad funcional y en la calidad de vida. (142-147, 149, 152-154) En un análisis reciente, el 85% de los pacientes estaban asintomáticos o levemente sintomáticos (disnea I o II de la NYHA) en seguimiento medio de 8 años (y hasta 25 años) luego de la miectomía septal. (155)

Además de la mejoría sintomática está demostrado que la miectomía septal mejora la sobrevida de estos pacientes con respecto a los no operados y logra una expectativa de vida similar a la de los pacientes sin esta patología. La sobrevida libre de mortalidad de cualquier causa es del 98%, 96% y 83% a 1, 5 y 10 años y la sobrevida sin mortalidad relacionada con la MCH (muerte súbita e insuficiencia cardíaca) es del 99%, 98% y 95%, respectivamente. (155, 156)

En resumen, la miectomía septal tiene como *ventajas* la reducción inmediata y permanente de los síntomas con mejoría en la sobrevida, al tener una visión directa del TSVI el cirujano puede identificar correctamente la patología mitral, no deja cicatriz y excepcionalmente requiere reoperación o la colocación de un marcapasos y permite reparar anomalías cardíacas asociadas (estenosis subaórtica, valvulopatías mitral y aórticas, cirugía coronaria). Entre las *desventajas* se destacan la necesidad de un cirujano experimentado y la esternotomía mediana que requiere un período intrahospitalario de recuperación de 4 a 7 días. (157)

Indicación de miectomía

Clase I (nivel de evidencia B)

- *Pacientes con síntomas grado III-IV de la NYHA refractarios al tratamiento médico y un gradiente en reposo o ejercicio ≥ 50 mm Hg con un espesor septal ≥ 18 mm, en centros quirúrgicos con experiencia en esta patología y baja morbimortalidad.*

2) Ablación septal percutánea

En 1995, Sigwart (158) fue el primero en describir el efecto de la oclusión y posterior embolización al administrar una infusión lenta de etanol al 95% en el ramo perforante septal en el gradiente de presiones en el TSVI en la MCH con OTSVI (ASPC). En forma simultánea, dos centros de Alemania comunicaron su experiencia en varios cientos de pacientes, a la que denominaron ablación transcoronaria de la hipertrofia septal (*transcoronary ablation of septal hypertrophy -TASH*). (159)

La mayor experiencia en los Estados Unidos la tiene el grupo del Colegio de Medicina de Baylor en Houston, (160) mientras que en Europa el registro alemán de la ASPC ha comunicado un número importante de casos. (161)

En la actualidad, esta técnica se encuentra difundida en todo el mundo y en una revisión recientemente publicada se han comunicado alrededor de 3.000 pacientes. (162)

La ablación septal percutánea con alcohol (ASPC), como ya expresamos, surge como una alternativa menos invasiva que la cirugía. Se trata de un procedimiento que se realiza por vía percutánea y mediante el cual se administra etanol absoluto para producir un infarto controlado del septum interventricular basal tendiente a disminuir el espesor de éste. El resultado final se expresa en una reducción del gradiente de presiones en el TSVI. (162, 163) La caída del gradiente se debe inicialmente a un deterioro en la contracción del septum basal, pero posteriormente continúa disminuyendo por un adelgazamiento y fibrosis a ese nivel. Este proceso lleva a un aumento en los diámetros del ventrículo izquierdo, disminución del engrosamiento sistólico, disminución de la insuficiencia mitral y, por lo tanto, la subsiguiente remodelación ventricular. (164)

Sin embargo, existe controversia respecto de una selección correcta de pacientes, o sea a quiénes y en qué momento intervenir, así como un entrenamiento inadecuado de los intervencionistas. Este hecho indujo a algunos grupos con vasta experiencia en el manejo de esta miocardiopatía a sugerir que esta técnica debería estar indicada sólo en aquellos pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico. (157, 165)

El procedimiento se lleva a cabo con las características generales de una intervención coronaria percutánea, pero teniendo en cuenta que:

1. Con la coronariografía se obtienen los datos anatómicos respecto de las ramas perforantes septales (el grado de desarrollo, la magnitud del territorio irrigado, la presencia de colaterales, etc.). Pero además se puede identificar la eventual presencia de lesiones coronarias obstructivas, hecho que probablemente lleve a descartar el procedimiento en estos pacientes.
2. Se debe colocar un catéter electrodo de marcapasos en el ventrículo derecho, ya que alrededor del 20-

30% de los pacientes presentan BAV transitorios durante la ablación. En contraste con la cirugía, la ASPC habitualmente provoca un bloqueo de rama derecha.

3. A continuación se prosigue con las etapas de una angioplastia coronaria convencional, heparinización completa, catéter guía, cuerda 0,014", con la que se canaliza en forma selectiva el primer ramo septal o en su defecto el de mayor desarrollo adyacente (se debe evitar el primer ramo septal si es de pequeño calibre y recorrido, ya que habitualmente brinda abundantes colaterales al sistema venoso). Sobre la cuerda se avanza un balón denominado *over the wire* (OTW) de 1,5 o 2,0 mm de diámetro. Una vez posicionado, se insufla el balón hasta ocluir el ramo deseado con el propósito de eliminar el flujo y evitar la eventual efusión retrógrada. Luego se retira la cuerda, por la luz del balón se inyecta contraste para opacificar el territorio distal del ramo comprometido. Éste es un momento muy importante del procedimiento, ya que es cuando deben evaluarse el monto de miocardio en riesgo, las características dinámicas (magnitud de la caída del gradiente), la presencia de colaterales hacia otros territorios coronarios, etc. Es aquí donde el eco-Doppler por contraste y la experiencia del operador desempeñan un papel determinante, ya que no se debe continuar si no se observan cambios significativos en el gradiente (dato que también se puede obtener en forma invasiva con la medición de presiones simultáneas entre el ventrículo izquierdo y la aorta), pero más aún si se observan trastornos de la motilidad en un territorio extenso que expresa el potencial infarto que puede ocasionar la alcoholización. Es probable que la utilización de eco con contraste haya ayudado a una mejor identificación del territorio comprometido con la consecuente disminución de las complicaciones. (99-102)
4. Previo a decidir la administración del alcohol se debe constatar que el gradiente disminuya en por lo menos un 30%. Habitualmente, la caída es del 50% o desaparece por completo, tanto el basal como el provocado; en general ocurre al minuto de mantener inflado el balón y habiendo inyectado la sustancia de contraste. A continuación se inicia la infusión de alcohol absoluto (etanol al 95%), entre 1 y 2 ml, lentamente, ya que se ha demostrado que la incidencia de bloqueo AV completo se relaciona entre otras cosas con la velocidad de administración. (166)
5. Una vez finalizado el procedimiento, el paciente permanece internado 48 horas en la unidad de cuidados intensivos.

La ASPC se considera exitosa cuando se obtiene una reducción del gradiente en el laboratorio de hemodinamia y se logra un incremento de la creatincinasa como expresión del tamaño del infarto (aproximadamente 1.000, lo que equivale a un área

de necrosis de 20% del tamaño del septum o a un 3-10% de la masa del ventrículo izquierdo).

En ocasiones es común observar una disminución progresiva del gradiente en los 6 a 12 meses subsiguientes, momento en el que llega a alcanzar el mismo resultado que la cirugía. En otras situaciones se puede obtener una caída del gradiente con una respuesta trifásica, o sea, una disminución inicial, seguida de un aumento de prácticamente un 50% al día siguiente, con una posterior caída definitiva en los meses siguientes. (160-162) Esta característica se debería a que luego de producido el infarto los gradientes disminuyen inmediatamente, posiblemente por pérdida de la contracción septal, causado por la isquemia, necrosis y atontamiento del miocardio septal, pero al día siguiente se produce un aumento de los gradientes, posiblemente por recuperación del atontamiento del miocardio septal o edema perinfarto. Finalmente, una vez consolidada la cicatriz con la remodelación del septum y del ventrículo izquierdo, se obtiene el descenso definitivo del gradiente sin una caída importante en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La mejoría de los síntomas y por lo tanto de la calidad de vida son inmediatas en la mayoría de los pacientes, los cuales presentan una disminución de la clase funcional (la mayoría en CF I) y un aumento de la tolerancia al ejercicio y del consumo de oxígeno. (160, 162) Desde su introducción, la ASPC ha tenido modificaciones que han llevado a una disminución significativa en la morbimortalidad. La tasa de complicaciones es relativamente baja; la mortalidad intraprocedimiento se encuentra en el 0-5%, generalmente debida a disección de la arteria descendente anterior, taponamiento cardíaco o shock cardiogénico. (167) La complicación más frecuente es el bloqueo auriculoventricular, que según las series iniciales era cercana al 20-30%, pero en la actualidad está en alrededor del 10%, probablemente entre otras causas por haber disminuido el volumen total de alcohol inyectado, así como la velocidad de infusión.

Sin embargo, se discute si el éxito obtenido precozmente con la ASPC se mantiene en el tiempo, especialmente si se coteja con los resultados alcanzados con la miomectomía septal. Aunque hay pocos estudios que comparen directamente la cirugía con la ASPC, y ninguno de ellos es aleatorizado, los ensayos muestran resultados semejantes, aunque quizás la miectomía consiga una reducción mayor inicial en el gradiente en el TSVI. (103)

En estudios observacionales se constata que la caída del gradiente se mantiene en un valor ≥ 20 mm Hg en un seguimiento a dos años (166) y existen datos de que estos valores se mantienen más allá de los 5 años. La tolerancia al ejercicio, la clase funcional o la función diastólica sufren una evolución semejante a la del gradiente.

A la fecha no se conoce cuál es el impacto real en la incidencia de MS, ya que hay quienes sostienen que al provocar una cicatriz la ASPC está sumando un

sustrato arritmogénico en una enfermedad que ya lo tiene. (157) Por el contrario, se han realizado estudios en los que se intentó inducir arritmias ventriculares por reentrada sin éxito. Estos datos son importantes al decidir este tratamiento en una persona joven.

Como criterios de selección, podríamos afirmar que son elegibles aquellos pacientes con síntomas no controlados con tratamiento médico completo, con síntomas de insuficiencia cardíaca (clase funcional III), con hipertrofia septal asimétrica de al menos 18 mm de espesor confirmada por ecografía, con el clásico movimiento anterior de la válvula mitral (MAS) y que en el registro Doppler se compruebe un gradiente en reposo o esfuerzo ≥ 50 mm Hg, con ramo septal accesible, ausencia de enfermedad aterosclerótica proximal de la arteria descendente anterior o compromiso importante de tres vasos. (117) Luego de lo expresado, podríamos afirmar sin lugar a dudas que la ablación septal percutánea es efectiva en la reducción del gradiente en el TSVI en la miocardiopatía hipertrófica y, en asociación con esto, en lograr una mejoría notoria en los síntomas de la enfermedad. Pero estos resultados dependen de una selección correcta de los pacientes que se han de tratar, acompañada por una curva de aprendizaje adecuada del grupo intervencionista.

Si bien los datos del seguimiento alejado no superan los 10 años, pareciera que los resultados iniciales se mantienen en el tiempo y son comparables a los obtenidos con la cirugía. (168) Serían necesarios estudios aleatorizados comparados con la miomectomía septal para responder a esta inquietud; la posibilidad de que se lleven a cabo es baja y para algunos expertos, imposible. (169)

Indicación de ablación septal percutánea

Clase IIa (nivel de evidencia B)

- *Pacientes con síntomas grado III-IV de la NYHA refractarios al tratamiento médico y un gradiente en reposo o ejercicio ≥ 50 mm Hg con un espesor septal ≥ 18 mm, con ramo septal accesible sin lesión en la arteria descendente anterior ni lesión de tres vasos coronarios y con comorbilidades que contraindiquen la miomectomía quirúrgica, en centros con experiencia en este procedimiento con baja morbimortalidad.*

3) Marcapasos

Estimulación eléctrica en la miocardiopatía hipertrófica

Estimulación DDD con intervalo AV corto

Cuando el estímulo emitido por un marcapasos DDD programado con intervalo AV corto alcanza la punta del VD antes que el proveniente por el sistema normal de conducción, se produce preexcitación de la punta del VD y del VI. Se invierte la secuencia de contracción y provoca disincronía en los segmentos basales

del septum, lo cual ocasiona movimiento paradójico de éste. El septum se aleja del anillo mitral, por lo que aumenta el diámetro del TSVI, reduce la velocidad del flujo y disminuye el movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral. Como consecuencia, disminuyen el grado de insuficiencia mitral, el gradiente del TSVI, la presión intraventricular y el estrés parietal y aumenta el porcentaje de aporte auricular al llenado ventricular. (170-173)

Los estudios iniciales no controlados demostraron que la estimulación DDD con AV corto reduce el gradiente del TSVI y mejora la clase funcional en pacientes refractarios al tratamiento médico. (174-176)

Posteriormente, un estudio aleatorizado y cruzado en pacientes con gradiente del TSVI > 30 mm Hg en reposo demostró que el marcapasos DDD con AV corto redujo el gradiente del TSVI y la clase funcional, con mejoría de los síntomas con efecto prolongado a 3 años. (177, 178)

Sin embargo, estos resultados no fueron coincidentes con los de dos estudios cruzados aleatorizados menores. En uno de ellos, el beneficio fue evidente sólo en pacientes mayores de 65 años con alteración de la función diastólica del VI. Si bien el gradiente se redujo a los 3 meses, la mejoría clínica sólo se observó a los 12 meses, lo que sugiere un efecto placebo. (179)

A pesar de que la estimulación DDD con AV corto produce mejoría en muchos pacientes, no hay evidencia clara de quiénes se beneficiarán con ella. La reducción del gradiente no se correlaciona con la mejoría clínica de los pacientes, de manera que es difícil predecir cuáles serán respondedores. (177-179)

Para obtener mejores resultados terapéuticos:

1. El catéter debe ubicarse en la punta del VD.
2. El intervalo AV corto (menor que el intervalo PR) debe ser el más largo que, provocando preexcitación máxima (QRS más ancho), proporcione la mayor duración de la diástole con el menor gradiente del TSVI y el mejor volumen sistólico.
3. El límite máximo de frecuencia programado debe ser superior a la máxima frecuencia cardíaca obtenida durante el ejercicio para que la preexcitación del VD no se pierda con el esfuerzo.

No existe evidencia de que el MP DDD detenga el progreso de la enfermedad o reduzca la sobrevida.

La mejoría clínica y la reducción del gradiente del TSVI es de menor magnitud en comparación con la ablación con alcohol o la miomectomía.

Su principal ventaja radica en la simplicidad del procedimiento quirúrgico y su programación.

Sobre la base de todo lo expuesto, se recomienda su indicación en:

Clase I

- *Pacientes con MCH obstructiva y enfermedad del nódulo sinusal o bloqueo AV como producto de la evolución natural de la enfermedad, secundario a*

miomectomía septal o alcoholización septal o como consecuencia del uso de drogas necesarias para el tratamiento cuando otras alternativas a ellas no son válidas. Nivel de evidencia C.

Clase IIa

- *Pacientes con MCH obstructiva refractarios a drogas y contraindicación para alcoholización o miomectomía septal. Sobre todo en pacientes añosos.* Nivel de evidencia B.
- *Los pacientes con riesgo alto de muerte súbita que tienen indicación de CDI con gradiente del TSVI significativo en reposo o con maniobras de provocación pueden beneficiarse con CDI-DDD y programación de intervalo AV corto.*

7. MUERTE SÚBITA

La MCH es una enfermedad que se caracteriza por tener una historia natural benigna en la mayoría de los pacientes. (7) Sin embargo, uno de los mayores desafíos en la evaluación de esta patología es la identificación de los pacientes que presentan riesgo incrementado para el desarrollo de muerte súbita (MS). (75, 180) La MCH se reconoce actualmente como la causa más común de MS en los jóvenes y en quienes practican deportes a nivel competitivo. (181-185) Hay que tener en cuenta que la MS muchas veces es la primera manifestación de la enfermedad y puede ocurrir en pacientes que no tienen ningún síntoma premonitorio. (75)

La incidencia de MS en la MCH es de hasta el 6% en centros de atención terciaria y menor del 1% en poblaciones no seleccionadas. Si bien la MS es más frecuente en pacientes jóvenes, puede ocurrir a mediana edad y en un 20% después de los 65 años. (186)

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que conducen a la MS; éstos incluyen taquiarritmias auriculares y ventriculares, disfunción diastólica, hipotensión arterial sistémica e isquemia miocárdica. (7) De acuerdo con el Consenso Internacional de MCH de 2003, se consideran predictores mayores de MS (Figura 3) al paro cardíaco por fibrilación ventricular documentada, la taquicardia ventricular sostenida espontánea, la historia familiar de MS prematura, el síncope de origen inexplicable, la hipertrofia ventricular extrema, la taquicardia ventricular no sostenida en el ECG de Holter y la respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio. (7)

Como factores de riesgo posibles en determinados pacientes se incluyeron la fibrilación auricular, la isquemia miocárdica, la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo, las mutaciones genéticas de alto riesgo y el ejercicio físico vigoroso. (7) Sobre la base de diferentes publicaciones aparecidas desde el año 2003 hasta la fecha, en este último grupo deberíamos incluir también a los pacientes jóvenes, los que se encuentran en la fase final de la MCH, los que tienen enfermedad coronaria asociada,

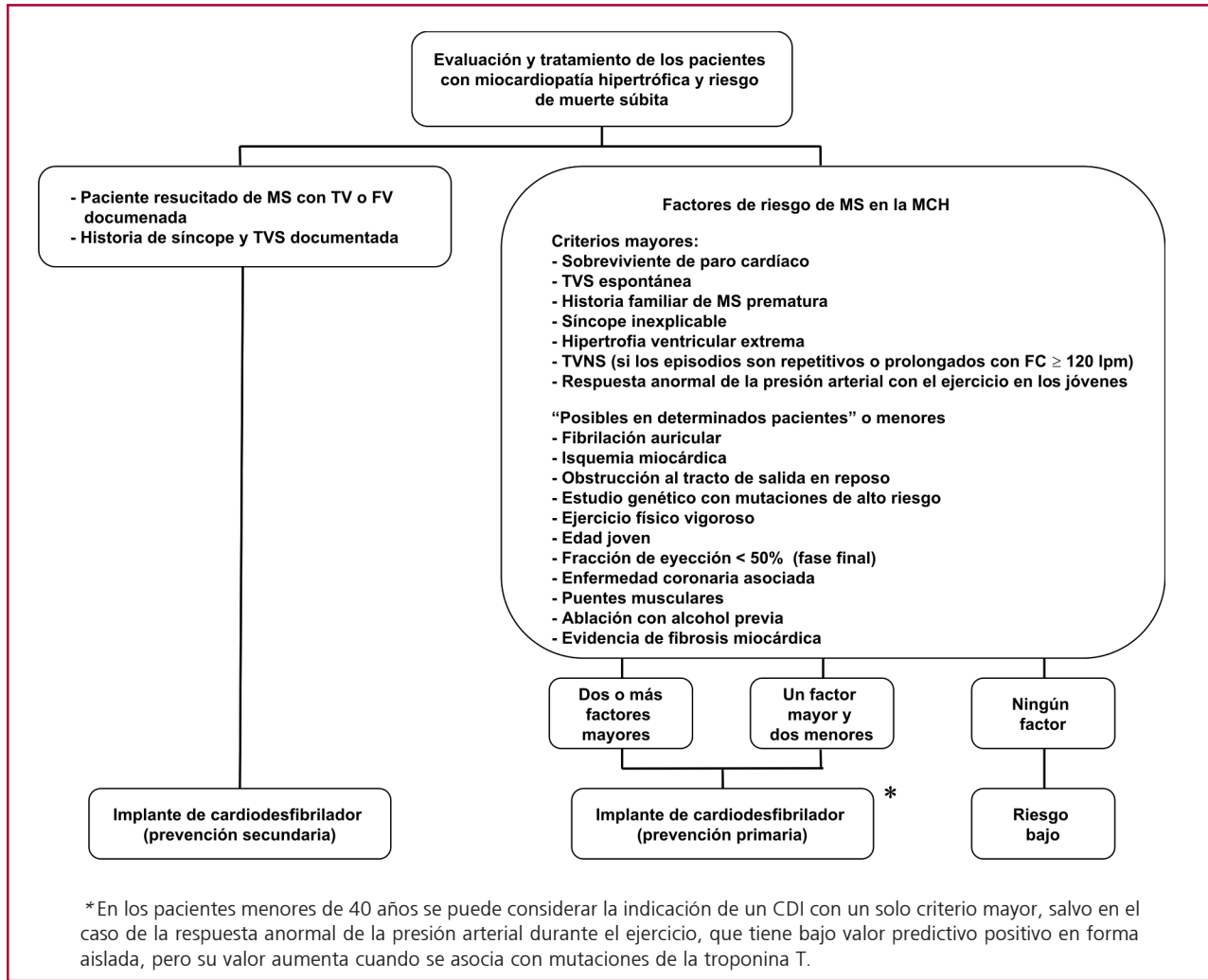


Fig. 3. Evaluación del riesgo de muerte cardíaca súbita en la MCH.

los que presentan puentes musculares, los que fueron tratados con ablación con alcohol y los que tienen evidencia de fibrosis miocárdica. (27, 75, 187-193)

Muerte súbita por fibrilación ventricular documentada y taquicardia ventricular sostenida espontánea

Los pacientes que sobrevivieron a un episodio de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular espontánea tienen alto riesgo de sufrir un evento recurrente y deben recibir un CDI como prevención secundaria de MS. (194, 195)

Historia familiar de muerte súbita prematura

Se considera historia familiar de MS prematura a una o más MS en familiares de primer grado antes de los 40 años. (92) Diferentes estudios han encontrado familias en las cuales sus miembros presentan idéntico genotipo, pero con una gran heterogeneidad fenotípica y un pronóstico completamente diferente. (196, 197) Sin embargo, en la práctica clínica, la presencia de

muerte súbita prematura en la familia, especialmente si es múltiple, aún permanece como un fuerte predictor de MS. (198, 199)

Síncope inexplicable

El síncope en la MCH tiene baja sensibilidad y especificidad como predictor de MS, dado que puede ser provocado por mecanismos múltiples como, por ejemplo, causas neurocardiogénicas, arritmias supraventriculares y ventriculares, obstrucción al tracto de salida en el VI, etc. (7, 200) El síncope de origen inexplicable tiene valor en los niños y en pacientes jóvenes o cuando es recurrente o se produce con el ejercicio. (7, 201)

Hipertrofia ventricular extrema

Se define hipertrofia ventricular extrema al espesor de la pared ventricular ≥ 30 mm o su equivalente en niños. (76) Existe una relación directa entre la magnitud de la hipertrofia cardíaca y el riesgo de MS. (76, 204) Es muy poco frecuente encontrar dicha expre-

sión fenotípica en pacientes mayores de 50 años, fenómeno que podría indicar que la mayoría murieron prematuramente o presentaron remodelación ventricular con adelgazamiento de la pared. (77, 188) Es importante destacar que si bien éste es un factor de riesgo muy importante y fácilmente reconocible, el hecho de que el paciente no tenga hipertrofia extrema no es sinónimo de ausencia de riesgo de MS; tiene además un valor predictivo positivo bajo (cerca del 15%). (7) La mayoría de los pacientes que presentan MS tienen un espesor de la pared menor de 30 mm e incluso algunos pueden tener espesores normales de su pared, como ocurre en los que presentan mutaciones de la troponina I y T. (7, 196, 202) Por otra parte, existen algunas localizaciones de la hipertrofia, como es el caso de la MCH apical, que en general, en ausencia de otros factores de riesgo, tienen un pronóstico benigno. (7, 203)

Taquicardia ventricular no sostenida

La taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se considera un predictor de riesgo de MS en la MCH en los casos en que los episodios son múltiples y/o prolongados (con una FC ³ 120 lpm) y se ponen en evidencia en ECG de Holter seriados. (238)

El riesgo de MS por TVNS en la MCH es mayor, sobre todo en los pacientes jóvenes (menores de 30 años) y en los que tienen antecedentes de síncope o deterioro de la función sistólica. (187, 205-210)

Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio

La respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio ocurre de manera independiente de que el paciente tenga o no una forma obstructiva. Se han propuesto como mecanismos posibles una caída exagerada de la resistencia vascular sistémica o isquemia subendocárdica difusa que lleva a disfunción sistólica. (32, 211) Es de destacar que este hallazgo solamente tiene significado clínico si la ergometría se realiza sin efecto medicamentoso.

La respuesta de la tensión arterial puede ser plana: elevación de la presión arterial sistólica < 20-25 mm Hg o hipotensiva: descenso de la presión arterial mayor de 15 mm Hg. Está presente en el 22-37% de los pacientes y en forma aislada tiene un valor predictivo positivo bajo y su valor aumenta cuando está presente en pacientes menores de 50 años (sobre todo en niños o adolescentes) y en los casos en que se asocia con mutaciones de la troponina T. (7, 212)

Factores de riesgo posibles

Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recientemente se demostró que la MCH es una enfermedad predominantemente obstructiva. (13) En dos series diferentes se evidenció que la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) tiene un valor predictivo bajo para MS, del 7% y del

9%, respectivamente. (14, 214) Por lo tanto, la OTSVI no es suficiente para indicar un CDI como prevención primaria y su valor predictivo aumenta cuando se asocia con otros factores de riesgo. (215)

Fibrilación auricular

Tal como ya fuera comentado, la fibrilación auricular (FA) en la MCH es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad debido a insuficiencia cardíaca y ACV. (31, 105) Por otra parte, la fibrilación auricular puede actuar como desencadenante de arritmias ventriculares malignas, especialmente cuando es de respuesta ventricular elevada. (216) Sin embargo, aún no existe evidencia suficiente para determinar si el control del ritmo o de la frecuencia de la FA puede tener un impacto en la prevención de la MS en pacientes con MCH. (199)

Isquemia y fibrosis miocárdica

Los principales mecanismos que pueden provocar isquemia en la MCH son: la enfermedad intramural de los pequeños vasos, la hipertrofia ventricular izquierda, los puentes musculares, la disfunción microvascular con vasodilatación inadecuada y la enfermedad coronaria epicárdica, que ocurre con la misma frecuencia que en la población general. (23, 217-220) Se ha encontrado una relación entre MS en la MCH y la presencia de isquemia evaluada con diferentes métodos no invasivos. (23, 217-219) Por otra parte, las áreas de fibrosis miocárdica en pacientes con MCH actúan como sustrato para la aparición de taquiarritmias ventriculares potencialmente malignas. Las zonas de fibrosis miocárdica se pueden identificar con resonancia magnética nuclear con gadolinio. (221) No existe evidencia suficiente para indicar un CDI para prevención primaria de la MS con sólo evidenciar isquemia y/o fibrosis en ausencia de otros factores de riesgo. (199)

El ejercicio físico intenso

La MCH es la causa más frecuente de MS en deportistas menores de 35 años. (183, 184) Puede ocurrir sin síntomas previos y tiene un impacto social y emocional considerable. (184) En los pacientes con diagnóstico de MCH se debe desalentar la participación en deportes y sólo pueden realizar deportes de intensidad baja como golf o bowling (184, 185) (véase MCH y ejercicio).

Edad joven

La edad de presentación se reconoce como una variable importante en la estratificación de riesgo. (189, 199, 222) Sorajja y colaboradores demostraron, por ejemplo, que la incidencia anual de MS de los pacientes con HVI extrema es del 2,2% en menores de 30 años y del 0,73% en el grupo etario de 30-59 años. (189, 199) Monserrat y colaboradores demostraron que en los pacientes con TVNS documentada el *odds ratio* para MS fue de 4,35 ($p = 0,0006$) en los pacientes de 30 años o menores y de 2,16 (no significativo) en los mayores de 30 años. (205)

Fase final de la miocardiopatía hipertrófica

En la fase final de la MCH, definida como una fracción de eyección menor del 50% en reposo, los pacientes en general evolucionan hacia un deterioro clínico grave y es también un importante factor de riesgo de MS. (187) Por este motivo, este subgrupo de pacientes tendría indicación de recibir un CDI como puente al trasplante cardíaco. (213)

Puentes musculares

Los puentes musculares a nivel de la arteria descendente anterior incrementan el riesgo de MS en los niños, probablemente mediado por isquemia miocárdica. (218, 223) Sin embargo, esta relación no es tan clara en los adultos y la necesidad de practicar una angiografía coronaria invasiva de rutina para descartar esta patología disminuye el poder de los puentes musculares como factor de riesgo de MS. (7)

Ablación con alcohol

La ablación con alcohol favorece el desarrollo de una cicatriz miocárdica que actúa como sustrato para arritmias ventriculares en una patología que de por sí ya es arritmogénica. (224) Se han descrito tanto arritmias ventriculares tempranas que pueden ocurrir durante la ablación con alcohol o inmediatamente después, como también arritmias ventriculares tardías (es decir que ocurren más allá de las 72 horas posablación). (191-193) Los pacientes con MCH tienen habitualmente TV polimorfas, pero en los pacientes que fueron sometidos a ablación con alcohol se han evidenciado TV monomorfas con imagen de bloqueo de rama izquierda que es una patente consistente con arritmias por reentrada en la zona de infarto y que tienen el sitio de salida a nivel del septum interventricular. (191) Es justamente el riesgo de arritmias ventriculares lo que hizo que los expertos sugirieran que este procedimiento se lleve a cabo sólo en aquellos pacientes que tienen contraindicación para la cirugía, como son los pacientes muy añosos o con patologías concomitantes que aumentan el riesgo quirúrgico. (7)

Estudio genético

El rendimiento diagnóstico del estudio genético es en promedio del 40% (38, 225) y hasta el momento no ha demostrado utilidad pronóstica, dado que el fenotipo depende no sólo de la mutación causal primaria, sino también de la interacción con otros genes y de factores ambientales. (226, 227) Los estudios que evaluaron la correlación genotipo-fenotipo se realizaron en un pequeño número de pacientes o en familias seleccionadas y en realidad se necesitaría un gran número de familias con genotipo positivo para establecer si esta relación está presente con otros genes. (228) El estudio genético no se debe indicar de rutina para estratificar el riesgo de MS y su utilidad se limita actualmente a estudios de investigación. (227, 228)

Otros estudios complementarios

El análisis de la variabilidad en el tono autonómico, el electrocardiograma de alta resolución y la dispersión del intervalo QT pueden estar alterados, pero no son útiles para identificar a pacientes de alto riesgo. (229, 230) Los pacientes pueden presentar también disfunción del nódulo sinusal, bradiarritmias, bloqueo AV y arritmias supraventriculares. (230) En cuanto al estudio electrofisiológico (EEF), no se ha mostrado muy eficaz para la estratificación de riesgo de estos pacientes. (231, 232)

Es importante realizar los siguientes estudios para identificar pacientes de alto riesgo, particularmente en menores de 60 años: investigar la historia personal y familiar, ecocardiograma Doppler cardíaco para evaluar la magnitud de la hipertrofia, la fracción de eyección y determinar si presenta obstrucción al tracto de salida, Holter de 48 horas para identificar TVNS, prueba ergométrica graduada o preferentemente ecocardiograma de estrés con ejercicio para detectar isquemia, evaluar el comportamiento de la presión arterial con el esfuerzo y determinar si el paciente presenta un gradiente latente o provocable con el ejercicio. (7, 229) Estos estudios deben realizarse periódicamente y cuando se perciben cambios en el estado clínico. (7, 233) Recientemente se observó que la alternancia del voltaje de la onda T está presente en pacientes con MCH de alto riesgo en comparación con controles; también se encontró una asociación significativa entre dicho hallazgo y la presencia de TVNS en el Holter. (234, 235) De todas maneras, la evidencia es actualmente escasa para considerar a este factor como un predictor de MS en la MCH. (199)

Alternativas terapéuticas para los pacientes con MCH y alto riesgo de MS

Implante de cardiodesfibrilador como prevención secundaria y primaria de muerte súbita

Los pacientes resucitados de MS y los sintomáticos por taquicardia ventricular y/o síncope relacionado con arritmia ventricular tienen indicación del implante de un cardiodesfibrilador (CDI) como prevención secundaria. (7, 180) Actualmente se encuentra consensuada también la indicación de un CDI como prevención primaria para los pacientes que tienen importantes factores de riesgo de MS. (7, 180)

Un 45% de los pacientes con diagnóstico de MCH tienen evidencia de riesgo incrementado y sólo un 3% de aquellos sin ningún factor de riesgo experimentan MS. (75) También es importante destacar que el pronóstico es más ominoso cuando se asocian dos o más factores de riesgo. (75) En el presente existe la controversia de si es necesario un solo factor de riesgo para prevención primaria o si los pacientes deben reunir dos o más criterios. Hay que destacar que la indicación de CDI como prevención primaria difiere considerablemente de acuerdo con el país de origen, el sistema de salud, la accesibilidad a los dispositivos

y las opiniones de diferentes expertos. (182, 204, 233) Maron y colaboradores estudiaron la eficacia del CDI en la prevención de MS en 128 pacientes con MCH de alto riesgo durante un período de tres años. En los que recibieron el CDI como prevención secundaria, la tasa de descarga fue del 3,6% por año en el 10,6% de los pacientes y en los que lo recibieron como prevención primaria, la tasa de descargas apropiadas fue del 5% en el 11,8% de los pacientes. (236) Recientemente, Maron y colaboradores (6) publicaron un trabajo que incluyó 506 pacientes provenientes de 42 centros diferentes, con un seguimiento de 3,7 años. Las tasas de descargas apropiadas por el CDI para prevención primaria y secundaria fueron del 11% y del 4,4% por año, respectivamente. En este trabajo se evidenció que el tiempo desde el implante del CDI hasta el primer choque apropiado puede llegar a ser de hasta 10 años y también que un tercio de los pacientes en prevención primaria que recibieron choques apropiados tenían un solo factor de riesgo. (6) De esta manera, los autores consideran que un solo factor de riesgo puede ser suficiente para indicar el implante de un CDI como prevención primaria de MS en determinados pacientes. (6) Sin embargo, los autores aclaran que la indicación de un CDI por un solo factor de riesgo no se debe aplicar a todos los pacientes. (6) Por ejemplo, la MS es relativamente menos frecuente en los pacientes añosos y en este grupo no se debería indicar el CDI si el único factor de riesgo es, por ejemplo, el síncope de causa desconocida. (6, 237) En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones y los niveles de evidencia disponibles para indicar un CDI como prevención secundaria y primaria de muerte cardíaca súbita en MCH. (237, 238) En base a esto desarrollamos un algoritmo que puede servir de guía para la selección de

los pacientes que se pueden beneficiar con esta terapia (véase Figura 3).

Los choques inapropiados y complicaciones relacionadas con el implante del CDI son frecuentes y es otro de los elementos que deben tenerse en cuenta en el momento de decidir el implante o no de estos dispositivos. (6, 239)

Terapia farmacológica

Se han propuesto varias drogas para prevenir la MS en la MCH, incluidos los β -bloqueantes, los bloqueantes cálcicos y varios antiarrítmicos, pero ninguno ha demostrado que sea efectivo para disminuir el riesgo. (240, 241) Recientemente, Maron y colaboradores evidenciaron que un 25% de los pacientes que presentaron choques apropiados por un CDI se encontraban tomando amiodarona, lo que demuestra la relativa ineficacia de la terapia antiarrítmica para prevenir la MS en estos pacientes. (6, 15) A pesar de ello, el tratamiento con amiodarona está contemplado tanto en prevención secundaria como primaria cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente (238) (véase Tabla 4).

8. FASE FINAL DE LA MCH

Si bien la MCH se asocia habitualmente con disfunción diastólica, una minoría de los pacientes presentan un deterioro progresivo de la función sistólica denominada fase final (FF), que se define por una fracción de eyección menor del 50% en reposo. (187, 242) La prevalencia comunicada de FF varía desde el 2,4% al 15% en diferentes series. (187) Harris y colaboradores (187) estudiaron 1.259 pacientes con MCH y encontraron 44 (3,5%) en FF con disfunción

Tabla 4. Prevención de la muerte cardíaca súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

	Recomendación	Nivel de evidencia
Prevención secundaria	I	B
<i>CDI</i> Paciente con MCH resucitado de MS o síncope con TVS y/o FV documentada		
<i>Amiodarona</i> Paciente con MCH resucitado de MS o síncope con TVS y/o FV documentada (cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente)	Ila	C
Prevención primaria	Ila	C
<i>CDI</i> MCH con un factor mayor y dos menores o con dos o más factores de riesgo mayores para MS		
<i>Amiodarona</i> MCH con un factor mayor y dos menores o con dos o más factores de riesgo mayores para MS (cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente)	Ilb	C

MCH: Miocardiopatía hipertrófica. TVS: Taquicardia ventricular sostenida. FV: Fibrilación ventricular. CDI: Cardiodesfibrilador implantable. MS: Muerte súbita.

sistólica (la bibliografía previa se restringió a pequeños grupos y puede haber sobrestimado la ocurrencia de FF). La mayoría de los pacientes en FF muestran remodelación ventricular izquierda con dilatación de la cavidad y en un 48% este proceso es menos completo, incluidos pacientes con hipertrofia pronunciada y no dilatados. (187) La evolución clínica de la FF es variable, pero en general es desfavorable y habitualmente adopta un curso agresivo con un deterioro clínico profundo. (187, 242-247)

La FF tiene una tasa de mortalidad del 11% por año y se incrementa al 50% por año en casos avanzados. (187, 242) Los mecanismos responsables de la transformación de la típica MCH en FF no están completamente dilucidados. Fighali y colaboradores (243) mostraron que la incidencia de enfermedad coronaria, puentes musculares, obstrucción dinámica al tracto de salida y miomectomía septal previa es similar en pacientes que desarrollan hipocinesia ventricular izquierda y en aquellos que no lo hacen. Se postula que este proceso es consecuencia de isquemia miocárdica recurrente atribuible a disfunción microvascular. (218, 248-251) Muchas arteriolas presentan aumento del espesor de su pared con el consiguiente estrechamiento luminal, que provee el mecanismo que condiciona isquemia y reemplazo por fibrosis. (218, 248-251) La MCH es acompañada por una disminución en el flujo de reserva coronario, sumado a cambios estructurales en la microcirculación (remodelación coronaria), incluida una disminución en la densidad arteriolar que se correlaciona inversamente con la hipertrofia miocítica. (22, 252, 253) La disfunción microvascular puede preceder varios años al deterioro clínico. (218) Utilizando tomografía por emisión de positrones (PET), Cecchi y colaboradores (218) evaluaron la respuesta al dipiridamol y demostraron que el grado de disfunción microvascular es un predictor independiente de deterioro clínico y muerte. Posteriormente, Olivotto y colaboradores (248) confirmaron que la disfunción microvascular es un potente predictor a largo plazo de remodelación ventricular izquierda adversa y disfunción sistólica en la MCH. Por otra parte, algunos autores sugieren que la progresión a la dilatación puede estar determinada genéticamente. (254-256) Si bien algunos pacientes logran mejoría con un tratamiento farmacológico óptimo u otras alternativas terapéuticas como la terapia de resincronización con marcapaseo biventricular, una gran proporción de ellos evolucionan con un rápido deterioro clínico y muerte por insuficiencia cardíaca o muerte súbita. (187, 242, 257-259) Estos pacientes deben ser incluidos en evaluación para trasplante cardíaco y debe considerarse en ellos la indicación de un CDI como puente a dicho procedimiento. (242, 244, 245, 260)

9. EJERCICIO EN LA MCH

La relación entre ejercicio y MCH puede abordarse desde dos puntos de vista. Por un lado, la evaluación de la

enfermedad por medio de pruebas de esfuerzo y, por otro, las recomendaciones a pacientes con MCH para la práctica de deportes y diferentes actividades físicas.

A. Pruebas de ejercicio y MCH

Durante mucho tiempo, la prueba ergométrica se consideró una contraindicación en pacientes con MCH. En la actualidad su uso se ha difundido para estratificar riesgo y obtener información pronóstica. La ergometría aporta valor independiente para la identificación de pacientes con riesgo aumentado de sufrir una muerte súbita y forma parte del algoritmo pronóstico para la toma de decisión en tratamientos preventivos. Tiene un papel importante, en asociación con la medición del consumo de O_2 (VO_2) pico, en el diagnóstico diferencial con otras condiciones relacionadas con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), como el corazón de atleta.

Evaluación de la capacidad funcional

Muchos pacientes con MCH tienen reducida su capacidad de ejercicio. La prueba de ejercicio cardiopulmonar es de particular utilidad para evaluar el grado de intolerancia al ejercicio y las causas que la provocan. El VO_2 pico es un marcador útil de capacidad funcional en esta población.

Al compararlos con controles sanos, los pacientes con MCH presentan valores más bajos de VO_2 pico. Estudios recientes demostraron una correlación positiva entre los valores pico de equivalentes ventilatorios para el CO_2 con mediciones de presión pulmonar en reposo, mientras que había una correlación negativa entre pico de VO_2 y estas mediciones hemodinámicas. (261)

Desde el punto de vista cardiovascular, el VO_2 está determinado por el volumen minuto (VM) y la diferencia arteriovenosa de O_2 ($dAVO_2$). Durante el ejercicio, el VO_2 se incrementa a partir del aumento de estos componentes.

En pacientes con MCH puede existir un incremento inadecuado del VS durante el ejercicio, atribuible a un llenado diastólico inadecuado provocado por isquemia, hipertrofia ventricular izquierda y/o fibrosis intramuscular.

Por otra parte, algunos pacientes con MCH presentan miopatía esquelética con menor densidad mitocondrial y menor extracción periférica de O_2 .

En pacientes con OTSVI y gradiente intraventricular en reposo hay una correlación lineal inversa entre la magnitud del gradiente y el VO_2 pico. Esto sugiere que la obstrucción mecánica grave es un factor importante en la limitación al ejercicio.

Los pacientes con respuesta anormal de la tensión arterial sistólica durante el ejercicio tienen valores significativamente más bajos de VO_2 pico, umbral anaeróbico, pulso de O_2 y mayor pendiente VE/VCO_2 en comparación con aquellos con respuesta presora normal. (262)

En muchos pacientes con MCH, el umbral anaeróbico se registra en forma precoz durante el esfuerzo,

variable atribuible al reducido volumen sistólico, inadecuado para las demandas metabólicas del músculo ejercitado. El pulso de O_2 (VO_2 por latido), reflejo del volumen sistólico, suele estar disminuido en estos pacientes.

La pendiente ventilación/ VCO_2 suele ser mayor que en individuos sanos. Hay dos mecanismos involucrados: 1) hiperventilación o 2) relación ventilación/perfusión inadecuada debido a la alteración de la perfusión pulmonar durante el ejercicio secundaria al bajo gasto cardíaco.

La prueba de ejercicio cardiopulmonar es un método útil para el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de atleta o hipertrofia fisiológica. Si bien hay múltiples signos y variables electrocardiográficas y ecográficas que ayudan a diferenciarlos, hay un pequeño número de individuos que cae en la “zona gris” donde el diagnóstico diferencial puede ser más complicado.

Sharma, McKenna y colaboradores compararon cuatro grupos de pacientes: 1) pacientes con MCH, 2) atletas recreacionales, 3) atletas de elite con HVI y 4) atletas de elite sin HVI. No hubo diferencias significativas en los parámetros cardiopulmonares entre los atletas de elite con HVI y sin ésta. (263) Los atletas de elite presentan los valores más altos de VO_2 pico, umbral aeróbico y pulso de O_2 . Los atletas recreativos tuvieron mayor VO_2 pico que los pacientes con MCH. No hubo superposición de valores entre los grupos.

Un valor de corte de VO_2 pico > 50 ml/kg/min o $> 20\%$ por encima del máximo teórico, una UA $> 55\%$ del teórico y un pulso de $O_2 > 20$ ml/latido diferenció a individuos con MCH y atletas entrenados.

Evaluación de arritmias

Si bien la ergometría no es el método de elección para el estudio de las arritmias en la MCH, en ocasiones puede ponerlas en evidencia aun cuando no se hayan detectado en monitorizaciones Holter de 24 horas.

Modificaciones del segmento ST en la ergometría

El infradesnivel del ST es frecuente en presencia de HVI, presenta baja especificidad para la detección de enfermedad coronaria asociada y es uno de los factores de confusión para la interpretación diagnóstica de la ergometría.

Los mecanismos probables están relacionados con compresión sistólica de pequeños vasos intraparietales, escaso desarrollo capilar con respecto al incremento de masa miocárdica, enfermedad estructural de arterias de pequeño calibre con alteración de la capacidad vasodilatadora, desequilibrio entre aporte y demanda de O_2 por masa miocárdica muy aumentada.

Los reiterados episodios de isquemia generados durante el ejercicio intenso podrían contribuir a la aparición de fibrosis intramuscular. La presencia de infradesnivel del segmento ST durante la ergometría puede tener significación pronóstica para MS en pacientes jóvenes, principalmente niños y adolescentes. En menores de 14 años, la MS, el síncope o el paro cardíaco

serían primariamente fenómenos isquémicos. La mayoría de los pacientes de esta edad con síncope presentan isquemia en estudios de perfusión e infradesnivel del ST durante el ejercicio, aun en ausencia de arritmias ventriculares en el Holter o el EEF. (264)

Se describió una asociación entre el infradesnivel del ST en ejercicio y disfunción sistólica. Shimizu y colaboradores estudiaron 53 pacientes con MCH con ergometría y monitorización ambulatoria de la función ventricular y encontraron que los pacientes con infradesnivel del ST presentaron una caída de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el esfuerzo. A la inversa, aquellos sin alteraciones del ST tuvieron una respuesta normal de la fracción de eyección. (265)

Podría concluirse que la presencia de desnivel del ST en la ergometría en pacientes con MCH indica isquemia y no enfermedad coronaria; por lo tanto, tiene escaso valor diagnóstico, pero puede ser un marcador pronóstico importante.

Respuesta anormal de la tensión arterial al esfuerzo

La variable ergométrica relacionada con el pronóstico más estudiada en pacientes con MCH es la respuesta de la presión arterial sistólica (PAS) al esfuerzo. Las definiciones más difundidas y aceptadas de respuesta anormal de la PAS son: 1) la caída ≥ 20 mm Hg respecto del registro previo o el descenso continuo durante el ejercicio que alcance 20 mm Hg y/o 2) el escaso incremento o curva plana de PAS, definido como un incremento menor de 20 mm Hg respecto del basal y en el transcurso de toda la prueba. La respuesta anormal de la PAS en la prueba de esfuerzo se asocia con mal pronóstico alejado en menores de 50 años. No permite en forma aislada identificar una población de alto riesgo, pero debe tenerse en cuenta junto con el resto de las variables. Por su alto valor predictivo negativo tiene valor, en conjunto con la ausencia del resto de los factores de riesgo, como *screening* de pacientes de bajo riesgo. (140, 162, 266) Los consensos actuales incluyen la respuesta anormal de la PAS entre los factores de riesgo mayores para la predicción de muerte súbita en la MCH. (7)

Indicación de ergometría en pacientes con MCH

Clase I (nivel de evidencia B)

- *Pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, como elemento asociado en la estratificación pronóstica.*
- *Pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, que desean realizar actividad física recreativa.*
- *Prueba ergoespirométrica como elemento asociado en el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de atleta.*

Clase IIa (nivel de evidencia C)

- *Pacientes con síntomas dudosos no asociados con otras variables de alto riesgo.*
- *Ergometría submáxima en pacientes con cardiodesfibrilador que desean realizar actividad física*

de baja intensidad con la finalidad de evaluar tolerancia y respuesta de frecuencia cardíaca al ejercicio.

Clase III

- *Pacientes con variables de alto riesgo sin cardiodesfibrilador.*
- *Ergometría convencional en atletas para diagnóstico diferencial entre MCH e hipertrofia fisiológica del deportista.*

B. Deportes y MCH

El diagnóstico de MCH implica la exclusión del deportista para la práctica de deportes competitivos. (267) Esta aseveración se extiende a todos los casos de MCH, aun aquellos en los que no existen variables clínicas de riesgo o que el genotipo hallado esté asociado con riesgo bajo. La prevalencia de MCH en atletas de alto rendimiento es baja, ya que existiría una selección natural para este tipo de práctica en pacientes con cambios funcionales y estructurales secundarios a la enfermedad. (268) Es posible realizar algunas excepciones en deportistas asintomáticos y sin variables de riesgo involucrados en deportes que requieren baja intensidad de ejercicio, como golf, críquet, bowling o tiro.

Si bien es cierto que muchos atletas han tenido el diagnóstico de MCH una vez que ya habían completado su actividad deportiva competitiva y aun profesional, no existen estudios clínicos ni genéticos que aseguren un buen pronóstico. El ejercicio físico intenso puede generar arritmias graves, incrementos de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo e isquemia por compresión de pequeños vasos (y eventual generación de fibrosis ante isquemias repetitivas). Estas alteraciones pueden promover la muerte súbita del deportista en competencia o durante entrenamientos.

La extensión de los estudios genéticos, más aún en familiares de personas con MCH, ha planteado la situación de individuos con genotipo positivo y fenotipo negativo para MCH. Esta situación genera discusiones en cuanto a las recomendaciones para el deporte competitivo en este tipo de pacientes.

En la actualidad no hay evidencias firmes que indiquen la necesidad de no permitir la realización de deportes si no existen datos diagnósticos clínicos ni variables de riesgo. Sin embargo, ciertas mutaciones en el gen de la troponina T (cromosoma 1) pueden no expresarse como hipertrofia ventricular pero tener alteraciones histopatológicas en las fibras musculares miocárdicas y desencadenar muerte súbita. (42)

Con respecto a los deportes recreativos (no competitivos) se debe considerar la intensidad de esfuerzo necesaria para su realización. No siempre es factible evaluar esas intensidades, ya que el propio deporte requerirá diferentes cargas psicológicas y físicas a los distintos participantes.

Como regla general podría decirse que deberían evitarse aquellos deportes que requieran cambios

bruscos de velocidad con aceleraciones y desaceleraciones en forma inesperada ("acíclicos"), como es el caso del fútbol, el tenis, el basquetbol y el handball, entre otros.

La preferencia se inclinaría hacia las actividades cíclicas como el jogging, el ciclismo, la natación o las caminatas realizadas con gastos energéticos bajos y estables.

En casos seleccionados en los que el conocimiento de las costumbres y razonamientos del paciente sean bien conocidos por el médico, es posible indicar la práctica de deportes "acíclicos" como los mencionados en primer término (fútbol, tenis, basquetbol o handball) con la precisa explicación de adaptarse a la baja intensidad y sin exigencia o competición.

Existen consensos que clasifican los deportes de acuerdo con las intensidades necesarias para su realización y sugieren la participación o no de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. (269)

El grupo de la American Heart Association sugiere niveles de recomendación numerados de 0 a 5. Consideran 0 o 1 como fuertemente desaconsejados y 4 o 5 como probablemente permitidos. Como recomendación intermedia y sujeto a consideración del médico para casos individuales tienen una valoración de 2 o 3. A modo de ejemplo, los valores 0-1 corresponden a deportes recreativos como basquetbol, tenis single, windsurf, fútbol y fútbol americano, levantamiento de pesas y buceo. (264)

Las siguientes recomendaciones surgen de consensos y experiencias. Los médicos tratantes deberán evaluar en forma individual al paciente incluyendo aspectos físicos, psicológicos y educativos.

Recomendaciones para pacientes con MCH que desean realizar deportes

Clase I (nivel de evidencia C)

- *Los pacientes con diagnóstico de MCH deben ser excluidos de competencias deportivas de carácter competitivo con posible excepción de deportes de baja intensidad en sujetos sin variables de alto riesgo de muerte súbita (golf, tiro, billar, bowling) y en pacientes de bajo riesgo.*
- *Los deportes recreativos que requieran altas intensidades o cambios bruscos de intensidad no son recomendados.*
- *Los sujetos con genotipo positivo y fenotipo negativo (sin evidencias clínicas de enfermedad) pueden participar en deportes, aun competitivos, con evaluaciones periódicas.*
- *Pacientes sin variables de alto riesgo y con prueba de esfuerzo normal pueden realizar actividad física recreativa de carácter cíclico y de baja intensidad.*
- *Pacientes con cardiodesfibrilador implantable deben ser excluidos de deportes de contacto.*

Clase IIa

- *Pacientes sin variables de alto riesgo y con prueba de esfuerzo normal pueden participar en deportes de contacto en forma recreativa, con baja intensi-*

dad y bajo volumen y pausas periódicas si pueden controlar las intensidades del esfuerzo y los aspectos psicológicos de la participación.

Clase III

- *Pacientes asintomáticos con MCH, aun con bajo riesgo clínico y genético, alta capacidad funcional y sin antecedentes familiares de muerte súbita pueden participar en deportes competitivos de alta intensidad.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep* 1957;106:221-38.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785-9.
4. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-94.
5. Fay WP, Taliencio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:821-6.
6. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-12.
7. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
8. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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;113:1807-16.
9. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:233-91.
10. Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1039-46.
11. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
12. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991;84:1188-97.
13. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-9.
14. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
15. Autore C, Bernabé P, Stella Barilla C, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076-80.
16. Wynne J, Braunwald E. The Cardiomyopathies and Myocarditides. En: Braunwald E. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
17. Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, McKenna WJ, Oakley CM. Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:536-40.
18. Briguori C, Betocchi S, Romano M, Manganello F, Angela Losi M, Ciampi Q, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
19. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-13.
20. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
21. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
22. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, Damske BA, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987;76:1214-23.
23. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007;115:2418-25.
24. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1089-96.
25. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000;31:988-98.
26. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
27. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342-8.
28. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-25.
29. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:55-61.
30. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-85.
31. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
32. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995-2002.
33. Olivetto I, Maron BJ, Monterege A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.

34. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, Manganeli F, Storto G, Losi MA, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
35. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
36. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362-72.
37. Pare JA, Fraser RG, Pirozynski WJ, Shanks JA, Stubington D. Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy. *Am J Med* 1961;31:37-62.
38. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227-32.
39. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113:2697-705.
40. Olsson MC, Palmer BM, Stauffer BL, Leinwand LA, Moore RL. Morphological and functional alterations in ventricular myocytes from male transgenic mice with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2004;94:201-7.
41. Rottbauer W, Gautel M, Zehelein J, Labeit S, Franz WM, Fischer C, et al. Novel splice donor site mutation in the cardiac myosin-binding protein-C gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. Characterization of cardiac transcript and protein. *J Clin Invest* 1997;100:475-82.
42. Sweeney HL, Feng HS, Yang Z, Watkins H. Functional analyses of troponin T mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis and troponin function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14406-10.
43. Wang Q, Moncman CL, Winkelmann DA. Mutations in the motor domain modulate myosin activity and myofibril organization. *J Cell Sci* 2003;116:4227-38.
44. Fatkin D, McConnell BK, Mudd JO, Semsarian C, Moskowitz IG, Schoen FJ, et al. An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000;106:1351-9.
45. Theis JL, Bos JM, Bartleson VB, Will ML, Binder J, Vatta M, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:896-902.
46. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
47. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:434-7.
48. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-82.
49. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, Shakur R, Will ML, Nishimura RA, et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:3085-90.
50. Brito D, Richard P, Isnard R, Pipa J, Komajda M, Madeira H. Familial hypertrophic cardiomyopathy: the same mutation, different prognosis. Comparison of two families with a long follow-up. *Rev Port Cardiol* 2003;22:1445-61.
51. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Majoor-Krakauer D, van de Laar I, Michels M, Witsenburg M, et al. Cardiac beta-myosin heavy chain defects in two families with non-compaction cardiomyopathy: linking non-compaction to hypertrophic, restrictive, and dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2007;28:2732-7.
52. Alpert NR, Mohiddin SA, Tripodi D, Jacobson-Hatzell J, Vaughn-Whitley K, Brosseau C, et al. Molecular and phenotypic effects of heterozygous, homozygous, and compound heterozygote myosin heavy-chain mutations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1097-102.
53. Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:242-52.
54. Li HL, Liu C, de Couto G, Ouzounian M, Sun M, Wang AB, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2008;118:879-93.
55. Miller TE, You L, Myerburg RJ, Benke PJ, Bishopric NH. Whole blood RNA offers a rapid, comprehensive approach to genetic diagnosis of cardiovascular diseases. *Genet Med* 2007;9:23-33.
56. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214-9.
57. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M, et al. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130-2.
58. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clin Med Res* 2006;4:123-9.
59. Acunzo RS. Manifestaciones clínicas y electrocardiográficas, la estratificación del riesgo y el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica. En: Elizari MV, Chiale P, editores. *Arritmias cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana SA; 2003. p. 753-74.
60. Braudo M, Wigle ED, Keith JD. A distinctive electrocardiogram in muscular subaortic stenosis due to ventricular septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1964;14:599-607.
61. Marriot HJL. Anomalías electrocardiográficas, trastornos de la conducción y arritmias en la miocardiopatía hipertrófica. En: Friedberg CK, director. *Progresos en las enfermedades cardiovasculares*. Tomo V. Ed Científico Médica; 1966. cap VII, p. 101-15.
62. Acunzo RS, Konopka IV, Aldariz AE, Cianciulli T, Saccheri MC, Elizari MV y col. Hallazgos electrocardiográficos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:150. Abstract 381.
63. 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;25:246-51.
64. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-4.
65. Prescott R, Quinn JS, Littmann D. Electrocardiographic changes in hypertrophic subaortic stenosis which simulate myocardial infarction. *Am Heart J* 1963;66:42-8.
66. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernandez X, Peteiro J, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006;27:1725-31.
67. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130-2.
68. Acunzo RS, Konopka IV, Halpern SM. La semiología del ECG normal y patológico. En: Elizari MV, Chiale P, editores. *Arritmias cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003. Cap. 8, p. 163-204.

69. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al; Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:516-24.
70. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology. *Circulation* 2007;115:1643-55.
71. Konopka IV, Acunzo RS, Saccheri MC y col. Historia natural de la miocardiopatía hipertrofica apical. Premio al mejor tema libre 9nas Jornadas de Cardiología del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. 2000; p. 58.
72. Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation* 1973;47:225-33.
73. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295-301.
74. Abergel E, Chatellier G, Hagege AA, Oblak A, Linhart A, Ducardonnet A, et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:144-9.
75. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
76. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
77. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1521-6.
78. Klues H, Schiffrers 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.
- 78 bis. Saccheri MC, Cianciulli TF, Konopka IV, Acunzo RS, Méndez RJ, Gagliardi JA, et al. Right ventricular hypertrophy alone as a new form of presentation of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:143.
79. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855-61.
- 79 bis. Cianciulli TF, Saccheri MC, Bermann AM, Lax JA, Konopka IV, Acunzo RS, et al. Solitary papillary muscle hypertrophy can be a precursor of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:121.
80. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.
81. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
82. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:1320-7.
83. Schwammenthal E, Block M, Schwartzkopff B, Lösse B, Borggreffe M, Schulte HD, et al. Prediction of the site and severity of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by color flow mapping and continuous wave Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:964-72.
84. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219-25.
85. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
86. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-42.
87. Palka P, Lange A, Fleming AD, Donnelly JE, Dutka DP, Starkey IR, et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:760-8.
88. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003;108:395-8.
89. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2992-7.
90. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-30.
91. Chejtman D, Baratta S, Fernández H, Marani A, Ferroni F, Bilbao J. Valor clínico del análisis de la fase sistólica de la contracción ventricular con Doppler tisular en la discriminación de hipertrofia fisiológica de formas patológicas. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:129-35.
92. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
93. Maron BJ, McKenna WJ, Elliott P, Spirito P, Frenneaux MP, Keren A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 1999;282:2302-3.
94. Kato TS, 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;110:3808-14.
95. Baratta S, Chejtman D, Fernández H, Ferroni FE, 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;75:367-73.
96. 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: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175-81.
97. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2125-32.
98. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
99. Singh M, Edwards WD, Holmes DR Jr, Tajil AJ, Nishimura RA. Anatomy of the first septal perforating artery: a study with implications for ablation therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2001;76:799-802.
100. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998;98:2415-21.

101. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, et al. Role of myocardial contrast echocardiography during non-surgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:225-9.
102. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998;98:2415-21.
103. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1701-6.
104. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Roberts R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:1492-6.
105. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301-7.
106. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 1968;37:759-88.
107. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132-7.
108. Harrison DC, Braunwald E, Glick G, Mason DT, Chidsey CA, Ross J Jr. Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964;29:84-98.
109. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35:847-51.
110. Cohen LS, Braunwald E. Chronic beta adrenergic receptor blockade in the treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1968;11:211-21.
111. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;38:846-58.
112. Sloman G. Propranolol in management of muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1967;29:783-7.
113. Thompson DS, Naqvi N, Juul SM, Swanton RH, Coltart DJ, Jenkins BS, et al. Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:488-98.
114. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:804-11.
115. Saenz de la Calzada C, Ziady GM, Hardarson T, Curiel R, Goodwin JF. Effect of acute administration of propranolol on ventricular function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy measured by non-invasive techniques. *Br Heart J* 1976;38:798-803.
116. Bourmaysan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;109:1311-6.
117. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:429-39.
118. Hubner PJ, Ziady GM, Lane GK, Hardarson T, Scales B, Oakley CM, et al. Double-blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1973;35:1116-23.
119. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 1979;60:1201-7.
120. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-53.
121. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437-41.
122. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y, et al. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
123. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:787-96.
124. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ, et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-91.
125. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
126. Hess OM, Murakami T, Krayenbuehl HP. Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* 1986;74:530-43.
127. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:1052-60.
128. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, Monterege A, Sorace O, Salvadori PA, et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:363-8.
129. Petkow Dimitrow P, Krzanowski M, Nizankowski R, Szczeklik A, Dubiel JS. Effect of verapamil on systolic and diastolic coronary blood flow velocity in asymptomatic and mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2000;83:262-6.
130. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208-13.
131. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, Clarke P, Fletcher A, Krikler S, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1672-9.
132. Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K, Jing HX, Yokota M. Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1099-105.
133. Betocchi S, Piscione F, Losi M A, Pace L, Boccalatte M, Perrone-Filardi P, et al. Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:451-7.
134. Betocchi S, Cannon RO 3rd, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, et al. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985;72:1001-7.
135. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1982;65:499-507.
136. Kondo N, Mizukami M, Shibata S. Negative inotropic effects of disopyramide on guinea-pig papillary muscles. *Br J Pharmacol* 1990;101:789-92.
137. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988;62:1248-51.
138. Fifer MA, O'Gara PT, McGovern BA, Semigran MJ. Effects of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:405-8.

139. Matsubara H, Nakatani S, Nagata S, Ishikura F, Katagiri Y, Ohe T, et al. Salutory effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:768-75.
140. Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988;62:1252-5.
141. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251-8.
142. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467-71.
143. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
144. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Lösse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.
145. ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-5.
146. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:195-206.
147. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88-102.
148. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:481-9.
149. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II122-7.
150. Dörge H, Schmitto JD, Liakopoulos OJ, Walther S, Schöndube FA. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy after failure or contraindication of septal ablation or with combined surgical procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:344-8.
151. Smedira NG, Lever HM, Miluk M, Krishnaswamy G, Laing G, Thamilarasan M, et al. Septal myectomy: 324 consecutive procedures without a mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(Suppl A):275A. Abstract.
152. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:503-12.
153. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88-102.
154. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II122-7.
155. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470-6.
156. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, Turina J, Jenni R, Turina M, et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:634-42.
157. Maron BJ. Controversies in cardiovascular medicine. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007;116:196-206.
158. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.
159. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Hegselmann J, Strunk-Mueller C, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
160. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH 3rd. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:852-5.
161. Kuhn H, Seggewiss H, Gietzen FH, Boekstegers P, Neuhaus L, Seipel L. Catheter-based therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. First in-hospital outcome analysis of the German TASH Registry. *Z Kardiol* 2004;93:23-31.
162. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006;19:319-27.
163. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH 3rd, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:208-14.
164. van Dockum WG, Beek AM, ten Cate FJ, ten Berg JM, Bondarenko O, Götte MJ, et al. Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2503-8.
165. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Gersh BJ, et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2044-53.
166. Veselka J, Duchonová R, Pálenícková J, Zemánek D, Tiserová M, Linhartová K, et al. Impact of ethanol dosing on the long-term outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a single-center prospective, and randomized study. *Circ J* 2006;70:1550-2.
167. Knight CJ. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:1339-44.
168. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW, Shapiro JL, Schwartz L, Rakowski H, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:351-8.
169. Olivetto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:831-4.
170. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992;339:1318-23.
171. Pavin D, de Place C, Le Breton H, Leclercq C, Gras D, Victor F, et al. Effects of permanent dual-chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:203-10.
172. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421-30.
173. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Bocalatte M, Pace L, Golino P, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;77:498-502.
174. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, Maurer B. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing

as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988;9:893-8.

175. Fananapazir L, Cannon RO 3rd, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149-61.

176. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-42.

177. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249-56.

178. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna W, Meisel E, et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999;1:77-84.

179. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927-33.

180. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.

181. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al; Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-16.

182. Maron BJ. Contemporary considerations for risk stratification, sudden death and prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:977-8.

183. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633-44.

184. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1064-75.

185. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al; Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-16.

186. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.

187. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216-25.

188. Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, Bernabò P, Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:626-8.

189. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Ackerman MJ, Tajik AJ, Gersh BJ. Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:788-95.

190. Olivetto I, Maron BJ, Montereggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exer-

cise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.

191. McGregor JB, Rahman A, Rosanio S, Ware D, Birnbaum Y, Saeed M. Monomorphic ventricular tachycardia: a late complication of percutaneous alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Sci* 2004;328:185-8.

192. Boltwood CM Jr, Chien W, Ports T. Ventricular tachycardia complicating alcohol septal ablation. *N Engl J Med* 2004;351:1914-5.

193. Simon RD, Crawford FA 3rd, Spencer WH 3rd, Gold MR. Sustained ventricular tachycardia following alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1354-6.

194. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-8.

195. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-601.

196. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC, et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2315-25.

197. Ko YL, Tang TK, Chen JJ, Hsieh YY, Wu CW, Lien WP. Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in identical twins. Morphological heterogeneity of the left ventricle. *Chest* 1992;102:783-5.

198. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549-55.

199. Miller MA, Gomes JA, Fuster V. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:667-76.

200. Fernández A, Casabé HJ, Coronel R, Galizio N, Torino A, Valero de Pesce E. Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:294-301.

201. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.

202. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;111:209-16.

203. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:638-45.

204. Elliot PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420-4.

205. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873-9.

206. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-7.

207. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697-704.

208. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981;46:168-72.

209. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in

- patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981;48:252-7.
210. Cecchi F, Olivetto I, Monteregeggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in a non-selected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.
211. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686-96.
212. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-91.
213. Sadoul Boriani G, Maron BJ, Shen W-K, Spirito P. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. But wick defibrillator for wick patient? *Circulation* 2004;110:438-42.
214. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933-41.
215. Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. The dilemma of left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: do patients with gradients really deserve prophylactic defibrillators? *Eur Heart J* 2006;27:1895-7.
216. Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, et al. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:483-7.
217. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1493-501.
218. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027-35.
219. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Gane JN, Lowe CM, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 1998;19:500-7.
220. Fernández A, Vigliano C, Casabé JH, et al. Myocardial fibrosis and progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005;26:392 (Abstract).
221. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-7.
222. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
223. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy—a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998;339:1201-9.
224. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, et al. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:350-7.
225. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:739-44.
226. Ho TC, Lai WW. Combination therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2006;113:1470-1.
227. Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:193-9.
228. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2125-32.
229. Brugada J. Sudden death in hypertrophic myocardopathy. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:991-6.
230. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-8.
231. Brugada P, Abdollah H, Heddle B, Wellens HJ. Results of a ventricular stimulation protocol using a maximum of 4 premature stimuli in patients without documented or suspected ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1983;52:1214-8.
232. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-40.
233. Maron BJ, Estes NA 3rd, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:2872-5.
234. Momiyama Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, Albrecht P, Kautzner J, Saumarez RC, et al. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1997;61:650-6.
235. Kuroda N, Ohnishi Y, Yoshida A, Kimura A, Yokoyama M. Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:457-62.
236. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
237. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350-408.
238. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death— executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-140.
239. Woo A, Monakier D, Harris L, Hill A, Shah P, Wigle ED, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:1044-5.
240. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.

241. Fananapazir L, Leon MB, Bonow RO, Tracy CM, Cannon RO 3rd, Epstein SE. Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:169-74.
242. Yacoub MH, Olivotto I, Cecchi F. "End-stage" hypertrophic cardiomyopathy: from mystery to model. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:232-3.
243. Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, Leachman RD. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:288-94.
244. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO 3rd, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-40.
245. Couto M, Perrault LP, White M, Pelletier GB, Racine N, Poirier NC, et al. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:413-7.
246. Thaman R, Gimeno JR, Reith S, Esteban MT, Limongelli G, Murphy RT, et al. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:398-405.
247. Hina K, Kusachi S, Iwasaki K, Nogami K, Moritani H, Kita T, et al. Progression of left ventricular enlargement in patients with hypertrophic cardiomyopathy: incidence and prognostic value. *Clin Cardiol* 1993;16:403-7.
248. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1043-8.
249. Takemura G, Takatsu Y, Fujiwara H. Luminal narrowing of coronary capillaries in human hypertrophic hearts: an ultrastructural morphometrical study using endomyocardial biopsy specimens. *Heart* 1998;79:78-85.
250. Waller TA, Hiser WL, Capehart JE, Roberts WC. Comparison of clinical and morphologic cardiac findings in patients having cardiac transplantation for ischemic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and dilated hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:884-94.
251. Fernández A, Casabé JH, Favaloro RR, et al. Prevalence and clinical course of the end stage phase of hypertrophic cardiomyopathy in patients referred to a tertiary care center. *Circulation* 2008;117:50 (Abstract).
252. Krams R, Ten Cate FJ, Carlier SG, Van Der Steen AF, Serruys PW. Diastolic coronary vascular reserve: a new index to detect changes in the coronary microcirculation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:670-7.
253. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.
254. Fujino N, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Yasuda T, Nagata M, et al. A novel mutation Lys273Glu in the cardiac troponin T gene shows high degree of penetrance and transition from hypertrophic to dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:29-33.
255. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, Soper MK, Wright GB, Seidman JG, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:315-21.
256. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:58-60.
257. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodeling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:507-13.
258. Ashrafian H, Mason MJ, Mitchell AG. Regression of dilated-hypokinetic hypertrophic cardiomyopathy by biventricular cardiac pacing. *Europace* 2007;9:50-4.
259. Pezzulich B, Montagna L, Lucchina PG. Successful treatment of end-stage hypertrophic cardiomyopathy with biventricular cardiac pacing. *Europace* 2005;7:388-91.
260. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92.
261. Arena R, Owens DS, Arevalo J, Smith K, Mohiddin SA, McAreavey D, et al. Ventilatory efficiency and resting hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:799-805.
262. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162-8.
263. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:864-70.
264. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
265. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Emoto Y, Yamaguchi M, Yasuda T, et al. Exercise-induced ST-segment depression and systolic dysfunction in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000;140:52-60.
266. Brión G, Peidro R, Angelino A, Zalazar T, Kriskovich J, Casabé H, et al. Prognostic value of exercise testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005;26:1696 (Abstract).
267. Maron B, Ackerman M, Nishimura R, Pyeritz R, Towbin J, Udelson J. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. En: Maron B, Zipes D. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:29-33.
268. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1033-9.
269. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al; Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-16.