



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

**VOL 85 SUPLEMENTO 2  
MAYO 2017**

## **Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica - Año 2016**

**Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiognóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

GRACIELA GIMENO  
Hospital Argerich

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos  
Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano  
ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes  
RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad  
Abierta Interamericana  
JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes  
RICARDO SARMIENTO  
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital  
Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of  
London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris

DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California

DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta

FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York

HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)  
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla  
University Hospital, Santander

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St George's University of London, Cardiovascular  
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London

KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services

KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)  
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa

MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig

MOSS, ARTHUR (EE.UU.)  
University of Rochester Medical Center, New York

NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham

NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger

NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)  
James A Haley Veterans Hospital and the University  
of South Florida, Tampa, Florida

PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa

PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica

STOLF, NOEDIR (BRASIL)  
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of  
Medicine of University of São Paulo

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario

TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta

ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)  
Università di Milano, Milan

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

MIGUEL A. GONZÁLEZ

#### Vicepresidente 1°

RICARDO A. MIGLIORE

#### Vicepresidente 2°

MARCELO RODRÍGUEZ

#### Secretario

HÉCTOR DESCHLE

#### Tesorero

ERNERSTO DURONTO

#### Prosecretario

CLAUDIO HIGA

#### Protesorero

PABLO G. STUTZBACH

#### Vocales Titulares

VERÓNICA I. VOLBERG  
MARCELO V. BOSCARÓ  
FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ  
GRACIELA GIMENO

#### Vocal Suplentes

FÉLIX L. PINTOR  
LILIA B. SCHIAVI  
JOSÉ GANT LÓPEZ  
MARÍA PÍA MARTURANO

#### Presidente Anterior

DANIEL H. BERROCAL

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5214196

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 85 SUPLEMENTO 2 MAYO 2017

#### Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar  
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

#### Producción gráfica y editorial e imprenta

Estudio Sigma S.R.L.: José E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702

e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Impreso en: Grafica Pinter S.A. - Diógenes Taborda 48 - Parque Patricios - C. P. (C1437EFB) - C.A.B.A - Argentina - e-mail: graficapinter@graficapinter.com.ar



**VOL 85 SUPLEMENTO 2  
MAYO 2017**

---

## **Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas**

---

**Director Área de Consensos y Normas:** Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>  
**Sub-Director Área de Consensos y Normas:** Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>  
**Secretario Área de Consensos y Normas:** Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

**Vocales Área de Consensos y Normas**

Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>, Dr. Gastón Procopio, Dr. Mario César Spennato,  
Dr. Horacio Medina de Chazal, Dr. Mariano Giorgi<sup>MTSAC</sup>, Dra. Antonela Costa Varsi

**Comite Asesor**

Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Eduardo Sampo<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*



**VOL 85 SUPLEMENTO 2  
MAYO 2017**

---

# CONSENSO ARGENTINO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA - Año 2016

## Sociedad Argentina de Cardiología

---

### Director

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

### Por Área de Normas y Consensos

Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

Dr. Fabricio Gastón Procopio

### Coordinadores

Dr. Rafael S. Acunzo<sup>MVSAC</sup>

Dr. Gustavo Avegliano

Dr. J. Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

Dr. Carlos A. Dumont

Dr. Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>

Dr. Martín Ortiz

Dr. Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

### Revisores nacionales

Dr. Marcelo Elizari<sup>MTSAC</sup>

Dr. Rubén Laguens

Dr. Branco Mautner<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Moreyra<sup>MVSAC</sup>

Dr. Ezio A. Zuffardí<sup>MVSAC</sup>

### Revisores externos

Dr. Roberto Barriales, España

Dr. Pablo García-Pavía, España

Dr. Juan Ramón Gimeno, España

Dr. Juan Pablo Kaski, Reino Unido

Dr. Lorenzo Monserrat, España

### Comisiones de trabajo

#### Preámbulo e introducción

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

#### Etiología y diagnósticos diferenciales

##### Coordinación:

Dr. Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

##### Comité de redacción:

Dr. Tomás Cianciulli<sup>MTSAC</sup>

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

Dra. María Cristina Saccheri<sup>MTSAC</sup>

#### Genética

##### Coordinación:

Dr. Martín Ortiz

##### Comité de redacción:

Dr. Diego García

Dra. Alejandra Guerchicoff

Dr. Juan Pablo Ochoa<sup>MTSAC</sup>

Dr. Gustavo Ontiveros

Dr. Martín Ortiz

#### Fisiopatología, curso clínico e historia natural

##### Coordinación:

Dr. Rafael S. Acunzo<sup>MVSAC</sup>

##### Comité de redacción:

Dr. Rafael S. Acunzo<sup>MVSAC</sup>

Dr. J. Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>

### Diagnóstico

#### Coordinación:

Dr. Gustavo Avegliano

#### Comité de redacción:

*Criterios diagnósticos,  
historia y examen físico*

Dr. J. Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

#### Electrocardiograma

Dr. Rafael S. Acunzo<sup>MVSAC</sup>

Dra. Isabel V. Konopka<sup>MTSAC</sup>

#### Ecocardiografía

Dr. Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>

Dr. Tomás Cianciulli<sup>MTSAC</sup>

Dr. Víctor Darú<sup>MTSAC</sup>

Dr. Guillermo Ganum

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

Dr. Jorge Lax<sup>MTSAC</sup>

Dr. Jorge Lowenstein<sup>MTSAC</sup>

Dr. Pablo Oberti<sup>MTSAC</sup>

Dra. María Cristina Saccheri<sup>MTSAC</sup>

Dr. Fabián Salmo

#### Resonancia magnética

Dr. Horacio J Di Nunzio<sup>MVSAC</sup>

Dr. Carlos A. Dumont

Dr. Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

#### Tomografía multicorte

Dr. Miguel Cerda<sup>MTSAC</sup>

Dr. Guillermo Ganum

#### Anatomía patológica

Dr. Germán González

Dra. Celina Morales<sup>MTSAC</sup>

Dr. Carlos Vigliano

### Manejo de los síntomas

#### Coordinación:

Dr. J Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

#### Comité de redacción:

*Tratamiento farmacológico*

Dr. J Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

#### Tratamiento quirúrgico

Dr. J. Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

Dr. Roberto Favalaro<sup>MTSAC</sup>

Dr. Mariano Vrancic<sup>MTSAC</sup>

#### Ablación percutánea

Dr. Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

Dr. Fernando Cura<sup>MTSAC</sup>

Dr. Gustavo Lev<sup>MTSAC</sup>

#### Marcapasos doble cámara

Dr. Néstor Galizio<sup>MTSAC</sup>

### Manejo de las complicaciones

#### Coordinación:

Dr. Carlos A. Dumont

#### Comité de redacción:

*Fibrilación auricular*

Dr. Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

Dr. José Luis González<sup>MTSAC</sup>

#### Muerte súbita

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Dr. Carlos Labadet<sup>MTSAC</sup>

Dr. Claudio Militello<sup>MTSAC</sup>

#### Insuficiencia cardíaca

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Dr. Jorge Thierer<sup>MTSAC</sup>

#### Endocarditis infecciosa

Dr. J Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>

### Situaciones especiales

#### Coordinación:

Dr. Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>

#### Comité de redacción:

*Diagnóstico en el deportista*

Dr. Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>

Dr. Roberto Peidro<sup>MTSAC</sup>

#### Ejercicio y evaluación precom-

*petitiva*

Dr. Roberto Peidro<sup>MTSAC</sup>

#### Detección de enfermedad corona-

*ria asociada*

Dr. Alejandro Hershson<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Lakowsky<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Quiroga

#### Manejo del paciente con valvulo-

*patías asociadas*

Dr. Julio Figal

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>

#### Embarazo

Dra. María Amalia Elizari<sup>MTSAC</sup>

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>

#### Evaluación prequirúrgico y anes-

*tesia*

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Hershson<sup>MTSAC</sup>

Dr. Alejandro Quiroga

#### Pediatría.

Dr. Luis Alday<sup>MVSAC</sup>

Dr. Diego Antoni

Dra. Marianna Guerchicoff

#### Seguimiento

Dr. Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

**AUTORES POR ORDEN ALFABÉTICO****Rafael Acunzo**<sup>MVSAC</sup>

Jefe de La División Cardiología del Hospital Ramos Mejía. Buenos Aires Argentina.

**Luis Alday**<sup>MVSAC, FACC, FAHA</sup>

Jefe de Cardiología Pediátrica del Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina. Ex Presidente de la SAC.

**Diego Antoni**

Médico del Servicio Cardiología Intervencionista Pediátrica y miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Gustavo Avegliano**

Jefe de la Sección de Ecocardiografía y miembro de la Unidad de Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Argentina.

**Sergio Baratta**<sup>MTSAC</sup>

Sub Jefe de Cardiología - Subdirector de la carrera de especialista en cardiología, Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina. Director del PROSAC.

**J. Horacio Casabé**<sup>MTSAC, FACC</sup>

Jefe de Cardiología y miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Miguel Cerdá**<sup>MTSAC</sup>

Médico Staff del Servicio de Tomografía Cardíaca y del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Tomás Francisco Cianciulli**<sup>MTSAC, FACC, FASE</sup>

Jefe de Ecocardiografía y Coordinador del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina. Investigador Principal del Ministerio de Salud del GCBA. Director del Curso Anual de Ecocardiografía de la AMA.

**Juan Pablo Costabel**<sup>MTSAC</sup>

Coordinador de la Unidad de Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Argentina.

**Fernando Cura**<sup>MTSAC</sup>

Jefe del Servicio de Cardiología intervencionista del ICBA y miembro de la Unidad de Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Argentina.

**Victor Darú**<sup>MTSAC</sup>

Jefe de Ecocardiografía del Sanatorio Finochietto. Subjefe de Cardiodiagnóstico. Investigaciones Médicas.

**Horacio Di Nunzio**<sup>MVSAC</sup>

Jefe de Resonancia Magnética Cardíaca y miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Carlos Dumont**

Staff del Servicio de Cardiología y Cardioimágenes. Grupo Gamma. Rosario, Argentina.

**Amalia Elizari**<sup>MTSAC</sup>

Médica cardióloga, Jefa de la Sección de Cardiopatías Congénitas del Adulto. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Argentina.

**Roberto Favaloro**<sup>MTSAC</sup>

Presidente Honorario del Hospital Universitario Fundación Favaloro y miembro del del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Adrián Fernández**<sup>MTSAC, FESC</sup>

Coordinador del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Julio Figal**

Coordinador de Cardiología Ambulatoria del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Néstor Galizio**<sup>MTSAC</sup>

Codirector de la Sección de Electrofisiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Guillermo Ganum**

Staff del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular periférico y del Servicio de Tomografía Multicorte del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Diego García**

Investigador en diagnóstico genético de cardiopatías hereditarias en el grupo de investigación cardiovascular de la Universidad de A Coruña (GRINCAR), España. Miembro del comité científico de Health in Code. A Coruña, España.

**Germán Esteban González**

Investigador del CONICET en el Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente autorizado de Patología y Especialista en Anatomía Patológica, Dpto. de Patología, Facultad de Medicina de la UBA. Buenos Aires, Argentina.

**José Luis González**<sup>MTSAC</sup>

Codirector de la Sección de Electrofisiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Alejandra Guerchicoff**

Profesor asistente. The Mount Sinai Hospital Department of Health Evidence and Policy. Cardiac Research Institute at Masonic Medical Research Laboratory. Nueva York, Estados Unidos.

**Marianna Guerchicoff**<sup>MTSAC</sup>

Jefa del Departamento de Arritmias Pediátricas del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Guevara**<sup>MTSAC, FACC</sup>

Jefe del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Alejandro Hershson**<sup>MTSAC, FESC</sup>

Jefe de Cardiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Alejandro Hita**<sup>MTSAC</sup>

Director del Instituto de Cardiología y Terapéutica Cardiovascular del Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

**Ivabel V. Konopka**<sup>MTSAC</sup>

Médica cardióloga. Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

**Carlos Labadet**<sup>MTSAC</sup>

Jefe de Electrofisiología y Marcapasos de CEMIC y del Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

**Alejandro Lakowsky**<sup>MTSAC</sup>

Docente Adscripto de Medicina - UBA. Médico cardiólogo, Servicio de Ecocardiografía, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina.

**Jorge Lax**<sup>MTSAC, FACC</sup>

Médico Cardiólogo de la Sección de Ecocardiografía del Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

**Gustavo Lev**<sup>MTSAC</sup>

Médico de planta del Servicio de Cardiología intervencionista Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Jorge A Lowenstein**<sup>MTSAC, FASE</sup>

Director del Laboratorio Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas y Diagnóstico Médico filial Cabildo. Buenos Aires, Argentina.

**Claudio Militello**<sup>MTSAC</sup>

Jefe de las Secciones de Electrofisiología del Sanatorio Mater Dei, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT), Sanatorio Sagrado Corazón OSECAC, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

**Celina Morales**<sup>MTSAC</sup>

Profesora titular de Patología e Investigadora en el Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Dto. de Patología, Facultad de Medicina (UBA). Directora del Centro de Diagnóstico Genético de Patología Cardiovascular y Muerte Súbita del Instituto de Cardiología y Terapéutica Cardiovascular del Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

**Pablo Oberti**<sup>MTSAC, FESC</sup>

Jefe de Sección Imágenes, Servicio de Cardiología del Instituto de Medicina Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Juan Pablo Ochoa**<sup>MTSAC</sup>

Investigador en diagnóstico genético de cardiopatías hereditarias en el grupo de investigación cardiovascular de la Universidad de A Coruña (GRINCAR), España. Miembro del comité científico de Health in Code. A Coruña, España.

**Gustavo Ontiveros**

Médico Staff de CardioGen, Centro de Estudios Genéticos. Buenos Aires, Argentina. Presidente de la Fundación para la Prevención de Muerte Súbita.

**Martín Ortiz**

Investigador en diagnóstico genético de cardiopatías hereditarias en el grupo de investigación cardiovascular de la Universidad de A Coruña (GRINCAR), España. Miembro del comité científico de Health in Code, A Coruña, España. Coordinador de la consulta de Cardiología Genética, Grupo Gamma. Rosario, Argentina.

**Roberto Peidro**<sup>MTSAC</sup>

Especialista en Medicina del Deporte. Cardiólogo de Futbolistas Argentinos Agremiados. Buenos Aires, Argentina.

**Diego Pérez de Arenaza**<sup>MTSAC</sup>

Médico Staff de la Sección de Imágenes del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Alejandro Quiroga**

Médico cardiólogo, miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**María Cristina Saccheri**<sup>MTSAC</sup>

Médica cardióloga de la Sección de Ecocardiografía y Miembro del Grupo de Trabajo en Miocardiopatía Hipertrófica del Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

**Fabián Salmo**

Coordinador del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Jorge Thierer**<sup>MTSAC</sup>

Jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). Buenos Aires, Argentina.

**Carlos Vigliano**

Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (IMeTTyB), Universidad Favaloro-CONICET. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Juan Mariano Vrancic**<sup>MTSAC</sup>

Staff del Servicio de Cirugía Cardíaca, Cirujano de la Unidad de Miocardiopatía Hipertrófica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Argentina.

**REVISORES NACIONALES POR ORDEN ALFABÉTICO****Marcelo Elizari**<sup>MTSAC, FACC</sup>

Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina. Director de la Carrera de Especialistas en Cardiología de la UBA. Expresidente de la SAC. Profesor Emérito de la Universidad del Salvador. Premio Konex de Platino 2013 en Medicina Interna.

**Rubén Laguens**

Exjefe del Servicio de Patología del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina. Premio Konex 2013: Ciencias Biomédicas Básicas.

**Branco Mautner**<sup>MTSAC, FACC, FAHA, FESC</sup>

Expresidente de la SAC. Golden Member American Heart Association. Fellow Emérito American College y European Society of Cardiology. Profesor Emérito de Medicina Universidad Favaloro. Asesor, Fundación Universitaria RG Favaloro. Director, Carrera de Especialización en Cardiología, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Moreyra**<sup>MVSAC, FACC</sup>

Expresidente de la SAC, Exprofesor Titular de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Córdoba. Miembro Titular de Academia de Ciencias Médicas de Córdoba.

**Ezio A. Zuffardi**<sup>MVSAC</sup>

Consultor de Cardiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina. Profesor de la Carrera de Cardiología, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

**REVISORES INTERNACIONALES POR ORDEN ALFABÉTICO****Roberto Barriales-Villa**<sup>FESC</sup>

Consultor de Cardiología de la Unidad de Referencia (CSUR) para el tratamiento de Cardiopatías Familiares del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña, España.

**Pablo García-Pavía**<sup>FESC</sup>

Consultor de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares (CSUR). Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid, España.

**Juan Ramón Gimeno**<sup>FESC</sup>

Consultor de Cardiología de la Unidad de Referencia (CSUR) para el tratamiento de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

**Juan Pablo Kaski**<sup>FESC, FRCP</sup>

Consultor de Cardiología Pediátrica y Profesor titular honorario. Great Ormond Street Hospital & UCL Institute of Cardiovascular Science, Centre for inherited Cardiovascular Diseases. Londres, Reino Unido.

**Lorenzo Monserrat**<sup>FESC</sup>

Consultor de Cardiología de la Unidad de Referencia (CSUR) para el tratamiento de Cardiopatías Familiares del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y Director Científico de Health in Code. A Coruña, España.

MTSAC: Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología; MVSAC: Miembro Vitalicio de la Sociedad Argentina de Cardiología

FACC: Fellow of the American College of Cardiology

FAHA: Fellow of the American Heart Association

FASE: Fellow of the American Society of Echocardiography

FESC: Fellow of the European Society of Cardiology

FRCP: Fellow of the Royal College of Physicians

CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia en el Sistema de Salud de España

*Este Consenso está dedicado a la memoria de nuestro querido Dr. Horacio Di Nunzio, quien compartió con todos nosotros la pasión por el estudio de esta entidad*



# Índice

---

## **Abreviaturas y acrónimos**

<b>1. Preámbulo</b> .....	9
1.1 Utilidad de los consensos .....	9
1.2 Propósito y organización de este Consenso .....	9
1.3 Clases de recomendaciones y nivel de evidencia .....	9
<b>2. Introducción</b> .....	10
2.1 Definición .....	10
2.2 Epidemiología .....	10
2.3 Principales áreas de investigación clínica .....	10
2.4 Alcance y ámbito de aplicación del Consenso .....	11
<b>3. Etiología y diagnósticos diferenciales</b> .....	11
3.1 Mutaciones sarcoméricas .....	11
3.2 Enfermedades de depósito lisosomal y metabólicas .....	11
3.3 RASopatías .....	11
3.4 Enfermedades mitocondriales .....	11
3.5 Enfermedades neuromusculares .....	11
3.6 Infiltrativas .....	12
3.7 Trastornos endocrinos .....	12
3.8 Hipertrofia ventricular izquierda fetal/neonatal .....	12
3.9 Fenotipos solapados .....	12
<b>4. Genética</b> .....	12
4.1 Introducción y aspectos generales de genética .....	12
a. Asesoramiento genético familiar .....	12
b. Tipos de herencia .....	12
c. Métodos para identificar mutaciones genéticas .....	13
4.2 Indicaciones, rentabilidad y utilidad del estudio genético .....	13
a. Indicaciones en probandos o caso índice .....	13
b. Estudio familiar .....	13
c. Utilidad predictiva del estudio genético .....	13
d. Aplicación clínica del estudio genético .....	13
4.3 Diagnóstico pre implantación y prenatal .....	14
4.4 Recomendaciones para realizar un estudio genético .....	14
<b>5. Fisiopatología, curso clínico e historia natural</b> .....	15
5.1 Disfunción diastólica .....	15
5.2 Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo .....	15
5.3 Isquemia miocárdica .....	15
5.4 Insuficiencia mitral .....	15
5.5 Clasificación hemodinámica .....	16
a. Obstructiva .....	16
b. No obstructiva .....	16
5.6 Compromiso de ventrículo derecho .....	16
5.7 Curso clínico e historia natural .....	16
<b>6. Diagnóstico</b> .....	17
6.1 Criterios diagnósticos .....	17
a. En adultos .....	17
b. En niños .....	17
c. En familiares .....	17
6.2 Examen físico .....	17
6.3 Síntomas .....	18
6.4 Electrocardiograma .....	18
a. Criterios diagnósticos .....	18
b. El electrocardiograma en la miocardiopatía hipertrófica apical .....	19
c. Recomendaciones para electrocardiograma en reposo .....	20
d. Recomendaciones para realizar electrocardiograma ambulatorio .....	20

6.5	Ecocardiografía.....	20
a.	Evaluación de la pared ventricular, Doppler tisular y strain.....	20
b.	Anormalidades de la válvula mitral.....	21
c.	Tracto de salida del ventrículo izquierdo.....	21
d.	Evaluación de la obstrucción intraventricular.....	22
e.	Agrandamiento de la aurícula izquierda.....	22
f.	Evaluación de la función ventricular diastólica.....	23
g.	Evaluación de la función ventricular sistólica.....	23
h.	ECO transesofágico.....	23
i.	ECO con contraste.....	24
j.	Diagnósticos diferenciales.....	24
k.	ECO estrés con ejercicio.....	24
l.	Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico.....	25
m.	Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transesofágico.....	26
n.	Recomendaciones para realizar ECO estrés con ejercicio.....	26
6.6	Resonancia magnética.....	26
a.	Valoración de la morfología y función.....	26
b.	Captación tardía de gadolinio.....	27
c.	Diagnósticos diferenciales.....	27
d.	Recomendaciones para estudio con resonancia.....	28
6.7	Tomografía multicorte.....	28
a.	Utilidad de la tomografía coronaria en la miocardiopatía hipertrófica.....	28
b.	Recomendaciones para realizar tomografía axial computarizada.....	29
6.8	Anatomía patológica.....	29
a.	Biopsia endomiocárdica.....	29
b.	Diagnósticos diferenciales.....	29
c.	Recomendaciones para biopsia endomiocárdica en la MCH.....	29
<b>7.</b>	<b>Manejo de los síntomas.....</b>	<b>30</b>
7.1	Tratamiento farmacológico.....	30
a.	Paciente asintomático.....	30
b.	Paciente sintomático.....	30
c.	Recomendaciones para tratamiento farmacológico.....	31
7.2	Tratamiento quirúrgico.....	31
a.	Indicación de miectomía.....	31
b.	Complicaciones de la cirugía.....	32
c.	Obstrucción en el TSVI sin HVI septal severa.....	32
d.	Recomendaciones para tratamiento quirúrgico en la MCH.....	33
7.3	Ablación septal con alcohol.....	33
a.	Descripción de la técnica.....	33
b.	Seguimiento.....	34
c.	Complicaciones.....	34
d.	Elección del paciente para el procedimiento.....	34
e.	Recomendaciones para ablación septal con alcohol.....	35
7.4	Cirugía versus ablación septal con alcohol.....	35
7.5	Marcapasos doble cámara.....	36
a.	Evidencia.....	36
b.	Recomendaciones para marcapaseo doble cámara.....	37
<b>8.</b>	<b>Manejo de las complicaciones.....</b>	<b>37</b>
8.1	Fibrilación auricular.....	37
a.	Incidencia.....	37
b.	Predictores de desarrollo.....	37
c.	Tratamiento agudo.....	37
d.	Control del ritmo versus control de la frecuencia.....	37
e.	Utilidad de las técnicas de ablación.....	38
f.	Anticoagulación.....	38
g.	Recomendaciones en el paciente con fibrilación auricular.....	38
8.2	Muerte súbita cardíaca.....	38
a.	Introducción.....	38
b.	Tratamiento con fármacos antiarrítmicos.....	38
c.	Prevención secundaria.....	39
d.	Prevención primaria.....	39
e.	Papel del estudio electrofisiológico.....	40
f.	Complicaciones y limitaciones con el CDI.....	40
g.	Recomendaciones para implante de un CDI.....	41

8.3	Insuficiencia cardíaca .....	41
a.	Disfunción sistólica.....	41
b.	Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada en la MCH no obstructiva.....	42
c.	Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCH no obstructiva.....	42
d.	Terapia de resincronización.....	42
e.	Recomendación de terapia de resincronización .....	43
f.	Trasplante cardíaco.....	43
g.	Recomendación de trasplante cardíaco en la MCH.....	44
8.4	Endocarditis infecciosa.....	44
a.	Incidencia .....	44
b.	Endocarditis infecciosa asociada con dispositivos.....	44
c.	Indicación de profilaxis antibiótica.....	44
<b>9.</b>	<b>Situaciones especiales</b> .....	<b>44</b>
9.1	Diagnóstico en el deportista.....	44
a.	Fisiopatología del corazón del deportista.....	44
b.	Diagnóstico diferencial - corazón del deportista versus MCH.....	45
c.	Guías para el diagnóstico diferencial .....	46
9.2	Ejercicio y evaluación precompetitiva .....	46
a.	Pruebas de ejercicio y miocardiopatía hipertrófica .....	46
b.	Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio.....	46
c.	Examen cardiovascular pre participativo .....	46
d.	Recomendaciones sobre examen cardiovascular pre participativo .....	46
e.	Recomendaciones para la práctica deportiva .....	47
9.3	Detección de enfermedad coronaria concomitante .....	47
a.	Diagnóstico de síndrome coronario agudo .....	48
b.	Indicación de pruebas funcionales .....	48
c.	Indicación de cinecoronariografía invasiva .....	48
d.	Indicación de coronariografía no invasiva .....	49
9.4	Manejo del paciente con valvulopatías asociadas .....	49
a.	Valvulopatía aórtica .....	49
b.	Valvulopatía mitral.....	49
c.	Recomendaciones para el paciente con valvulopatías asociadas.....	50
9.5	Embarazo .....	50
a.	Manejo del embarazo .....	50
b.	Manejo del parto .....	50
c.	Asesoramiento durante la preconcepción.....	50
d.	Anticoncepción.....	50
e.	Recomendaciones en el embarazo y en el parto .....	51
9.6	Evaluación prequirúrgica y anestesia .....	51
a.	Evaluación de riesgo en cirugía no cardíaca.....	51
b.	Anestesia .....	52
c.	Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia .....	52
9.7	Diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica en pediatría.....	52
a.	Estudio genético en pacientes pediátricos .....	52
b.	Indicación de tratamiento farmacológico o invasivo, o ambos, en niños .....	52
c.	Riesgo de muerte súbita e implante de cardiodesfibrilador en niños .....	53
d.	Recomendaciones en pediatría.....	54
9.8	Seguimiento de los pacientes y sus familiares.....	54
a.	Recomendaciones para el seguimiento.....	54
<b>10.</b>	<b>Material suplementario</b> .....	<b>57</b>

**ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

<b>AA</b>	Aleteo auricular	<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>ACC</b>	Colegio Americano de Cardiología	<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>ACCF</b>	Fundación Colegio Americano de Cardiología	<b>IAo</b>	Insuficiencia aórtica
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>AHA</b>	Asociación Americana del Corazón	<b>IECA</b>	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
<b>AI</b>	Aurícula izquierda	<b>IM</b>	Insuficiencia mitral
<b>AMA</b>	Asociación Médica Argentina	<b>MAS</b>	Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral
<b>ARA II</b>	Antagonistas de receptores angiotensina II	<b>MCD</b>	Miocardiopatía dilatada
<b>ASA</b>	Ablación septal con alcohol	<b>MCH</b>	Miocardiopatía hipertrófica
<b>AV</b>	Aurículo ventricular	<b>MCNC</b>	Miocardiopatía no compactada
<b>BAVC</b>	Bloqueo aurículo-ventricular completo	<b>MCP</b>	Marcapasos
<b>BEM</b>	Biopsia endomiocárdica	<b>MPS</b>	Mucopolisacaridosis
<b>BRD</b>	Bloqueo de rama derecha	<b>MS</b>	Muerte súbita
<b>BRI</b>	Bloqueo de rama izquierda	<b>NS</b>	Nódulo sinusal
<b>CDI</b>	Cardiodesfibrilador implantable	<b>NYHA</b>	Clase funcional de la New York Heart Association
<b>CEC</b>	Circulación extracorpórea	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>CIV</b>	Comunicación interventricular	<b>OTSVI</b>	Obstrucción al tracto de salida del VI
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica	<b>PECP</b>	Prueba de ejercicio cardiopulmonar
<b>CTG</b>	Captación tardía de gadolinio	<b>PRKAG2</b>	Subunidad gamma-2 de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato
<b>CV</b>	Cardiovascular	<b>RA</b>	Riesgo alto
<b>CVE</b>	Cardioversión eléctrica	<b>RAPAE</b>	Respuesta anormal de presión arterial con ejercicio
<b>DBT</b>	Diabetes	<b>RB</b>	Riesgo bajo
<b>DLP</b>	Dislipemia	<b>RI</b>	Riesgo intermedio
<b>DS</b>	Disfunción sistólica	<b>RMC</b>	Resonancia magnética cardíaca
<b>EAC</b>	Enfermedad arterial coronaria	<b>RS</b>	Ritmo sinusal
<b>EAo</b>	Estenosis aórtica	<b>RVAo</b>	Reemplazo valvular aórtico
<b>EAP</b>	Edema agudo de pulmón	<b>SAC</b>	Sociedad Argentina de Cardiología
<b>ECG</b>	Electrocardiograma	<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>ECO</b>	Ecocardiograma	<b>SCC</b>	Sociedad Cardiovascular de Canadá
<b>EEF</b>	Estudio electrofisiológico	<b>SIA</b>	Septum interauricular
<b>EG</b>	Estudio genético	<b>SIV</b>	Septum interventricular
<b>EGP</b>	Estudio genético predictivo	<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>EI</b>	Endocarditis infecciosa	<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>ESC</b>	Sociedad Europea de Cardiología	<b>TBQ</b>	Tabaquismo
<b>ETE</b>	Ecocardiograma transtorácico	<b>TRC</b>	Terapia de resincronización cardíaca
<b>ETT</b>	Ecocardiograma transtorácico	<b>TSVI</b>	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
<b>EV</b>	Extrasístoles ventriculares	<b>TV</b>	Taquicardia ventricular
<b>FA</b>	Fibrilación auricular	<b>TVNS</b>	Taquicardia ventricular no sostenida
<b>FEy</b>	Fracción de eyección	<b>VD</b>	Ventrículo derecho
<b>FHL1</b>	Dominio 1 de LIM cuatro y medio	<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular	<b>VM</b>	Válvula mitral
<b>GTSVI</b>	Gradiente en el tracto de salida del VI		

## 1. PREÁMBULO

### 1.1 Utilidad de los consensos

Los consensos constituyen guías y recomendaciones dirigidas a los médicos para proporcionarles en forma resumida una perspectiva sobre el estado actual de un tema específico, y de esta manera brindarles más herramientas en la toma de decisiones. Sin embargo, la conducta final que se adopte en el paciente individual dependerá del juicio médico de los profesionales responsables, y de las características y circunstancias concretas que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales y familiares del paciente y las condiciones específicas que presente la patología para tratar, y/o los medios y recursos existentes, y/o la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente, así como la decisión clínica final, luego de explicarles al paciente o a los adultos responsables de un menor de edad o a todos ellos la decisión e implementación de las mejores estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. Asimismo, se tendrá en cuenta el impacto en los resultados, así como la relación de riesgo-beneficio de las medidas que se implementarán, tales como los efectos en el estilo de vida, salud psicológica y sus implicaciones ocupacionales y sociales.

### 1.2 Propósito y organización de este Consenso

En los últimos años se han publicado varios Consensos y Guías de Miocardiopatía Hipertrófica (MCH), que fueron desarrollados por diferentes sociedades y organizaciones científicas; en orden cronológico se destacan el Consenso de Expertos del Colegio Americano de Cardiología/Sociedad Europea de Cardiología (ACC/ESC) del año 2003, el Consenso Argentino de MCH de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) del año 2009, las Guías de Expertos de la Fundación/Asociación Americana del Corazón (ACCF/AHA) del año 2011, y las Guías Europeas de diagnóstico y tratamiento de la MCH de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del año 2014<sup>1-4</sup>. Sin ningún lugar a dudas, todos estos documentos representan un gran aporte y excelentes herramientas al momento de abordar a un paciente con MCH y su familia. Sin embargo, desde el Área de Normas y Consensos de la SAC surgió la propuesta de llevar a cabo un nuevo Consenso Argentino de MCH dada la necesidad de actualizar el conocimiento incluido en las Guías 2009 de la SAC<sup>2</sup> pero, por sobre todas las cosas, para comunicar nuestra posición respecto de las controversias y discrepancias que existen entre las Guías ACCF/AHA del año 2011 y las Guías ESC del año 2014<sup>3,4</sup>. Un ejemplo claro de esta controversia es la gran disparidad que existe en las recomendaciones de un tema de gran relevancia como es la indicación de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) como prevención primaria de muerte súbita (MS)<sup>3,4</sup>. Por lo tanto, luego del análisis crítico de toda la información existente se elaboró este documento que tiene como principal propósito ofrecer una base racional para servir de guía en la práctica clínica de la Argentina conforme a la realidad socioeconómica de nuestro medio. El documento fue elaborado por un total de 47 especialistas seleccionados por su conocimiento y gran experiencia en los temas tratados. Para organizar la escritura, la redacción se distribuyó en comisiones de trabajo. Luego, el documento completo fue supervisado y corregido por todos los profesionales que participaron en el Consenso y también fue revisado por un comité de cinco expertos nacionales y cinco referentes internacionales. Por otra parte, el documento fue aprobado por el Área de Normas y Consensos de la SAC y su presentación fue acordada con el Comité Científico del Congreso SAC. La publicación fue aprobada por el Área de Normas y Consensos de la SAC y por el Comité Editor de la *Revista Argentina de Cardiología*.

### 1.3 Clase de recomendación y nivel de evidencia

En la redacción de cada uno de los temas del Consenso, los cardiólogos expertos en las diferentes áreas llevaron a cabo una amplia revisión de la evidencia publicada sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la MCH. Luego se formularon las recomendaciones y se hizo referencia al nivel de evidencia sobre la base del análisis de la bibliografía disponible en el momento en que se redactó el documento, utilizando escalas predefinidas, tal como se expone a continuación (véase Tabla 1).

**Tabla 1.** Clases de recomendaciones y niveles de evidencia.**CLASES DE RECOMENDACIONES**

- **Clase I:** existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz. **“Se recomienda/está indicado”**
- **Clase II:** existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o la eficacia del procedimiento o tratamiento.
  - Clase IIa:** el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. **“Se debe considerar.”**
  - Clase IIb:** la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión. **“Se puede considerar.”**
- **Clase III:** existe evidencia o acuerdo general acerca de que el tratamiento no es útil ni eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial. **“No se recomienda.”**

**NIVELES DE EVIDENCIA**

- **Nivel de evidencia A:** evidencia sólida, proveniente de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metanálisis.
- **Nivel de evidencia B:** datos procedentes de un solo ensayo clínico único aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
- **Nivel de evidencia C:** consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

**2. INTRODUCCIÓN****2.1 Definición**

La MCH se define como el aumento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y más raramente del ventrículo derecho (VD), que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anormales<sup>1-4</sup>. Desde su primera descripción moderna por Donald Teare en el año 1958, a esta entidad se la ha conocido también con otros nombres como, por ejemplo, estenosis septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica muscular y estenosis subaórtica dinámica<sup>5-7</sup>. Una de las explicaciones para la amplia aceptación, preferencia y persistencia del nombre MCH es que este término engloba la gran heterogeneidad clínica y las diferentes formas de presentación que tiene esta entidad<sup>8</sup>. También es importante resaltar que –si bien en la práctica clínica el diagnóstico inicial de la MCH se basa en criterios morfológicos y funcionales– actualmente sabemos que la MCH más que una enfermedad es un conjunto de enfermedades que tienen como denominador común un engrosamiento anormal del miocardio<sup>4,9</sup>. En relación con este punto, consideramos apropiado basarnos en el sistema de clasificación de las miocardiopatías propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y, por lo tanto, cuando un paciente cumple con criterios diagnósticos morfológicos y funcionales de MCH, si logramos determinar la causa que provocó el engrosamiento anormal del miocardio, *a posteriori* podrá ser incluido dentro de los diferentes subgrupos o subtipos etiológicos (véanse también las tablas del Capítulo 10)<sup>4,9,10</sup>.

**2.2 Epidemiología**

La MCH es la cardiopatía genética más frecuente, y la principal causa de MS en los jóvenes<sup>1-4</sup>. Algunos trabajos realizados en diferentes poblaciones y grupos étnicos revelaron que la prevalencia de la MCH en la población general es de 1 cada 500 personas. Si extrapolamos estos datos de prevalencia a nuestro país, en la Argentina existirían aproximadamente 86.000 personas con MCH<sup>11-15</sup>.

**2.3 Principales áreas de investigación clínica**

Uno de los objetivos de este Consenso es brindarles a los profesionales una visión de las principales áreas de investigación de esta entidad en los últimos años. Por tal motivo, se hizo especial hincapié en los últimos avances en genética y en los nuevos métodos de diagnóstico por imágenes y anatomopatológicos, que luego de una primera sospecha clínica, son actualmente las herramientas más importantes para confirmar las diferentes etiologías que pueden producir esta entidad. Es muy importante también tener presente que la MCH pertenece al grupo de las cardiopatías familiares, y, tal como lo expresó el Profesor William J. McKenna, “cuando se está ante un paciente con una cardiopatía familiar, no se está evaluando a un paciente, se está estudiando a una familia”<sup>16</sup>. Por lo tanto, en este Consenso se resalta la importancia de estudiar y hacer el seguimiento clínico de toda la familia, trabajando en forma coordinada con las unidades de cardiología pediátrica<sup>16,17</sup>. En este documento también se ofrecen diferentes pautas para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar complicaciones: a) fibrilación auricular (FA), b) accidente cerebrovascular (ACV), c) MS, e) insuficiencia cardíaca (IC) y f) endocarditis, para luego llevar a cabo las medidas preventivas y terapéuticas correspondientes (anticoagulación, implante de CDI, tratamiento médico de la disfunción sistólica [DS] y diastólica, tratamiento invasivo en el caso de los pacientes con obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo [OTSVI] e IC intratable, etc.)<sup>3,4,9</sup>.

## 2.4 Alcance y ámbito de aplicación del Consenso

Si bien la MCH es la cardiopatía genética más frecuente, existen muy pocos estudios clínicos aleatorizados a gran escala. Por ese motivo, la mayoría de las recomendaciones se basaron en estudios observacionales de cohortes, o en consensos u opinión de expertos<sup>1-4,15</sup>. Por otra parte, sabemos que hay pocas entidades cardiológicas en las que encontramos un nivel de complejidad tan grande, dada la gran diversidad de causas que pueden originarla, sumada a una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas y en el pronóstico<sup>4,9</sup>. Siendo conscientes de esa limitación y teniendo en cuenta que hacer una descripción exhaustiva de cada una de las etiologías excede el objetivo de este Consenso, en el último capítulo hemos incorporado tablas de material suplementario con los principales diagnósticos diferenciales en la MCH. A partir de este concepto, si bien se establecieron pautas generales para el manejo clínico de los pacientes y familiares con MCH, también se incorporaron algunos conceptos sobre genética y expresiones fenotípicas diferentes, que pueden ser útiles y aplicables en casos particulares o familias<sup>4,9</sup>.

## 3. ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Como comentamos previamente, la MCH es un conjunto de enfermedades que tienen como denominador común el aumento anormal del espesor del miocardio<sup>3,4,17,18</sup>. Hasta en un 60% de los casos, la MCH es causada por mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero, en un 5 a 10% es originada por otras cardiopatías familiares poco frecuentes (anomalías cromosómicas, enfermedades neuromusculares, metabólicas, síndromes genéticos, etc.). En un 30-40% de los casos no es posible identificar una mutación causal, pero esto no descarta el diagnóstico ni la base genética y heredable de la enfermedad<sup>3,4,9,17,18</sup>. Por otra parte, existen enfermedades infiltrativas que producen acumulación de sustancias dentro del intersticio del miocardio, como por ejemplo la amiloidosis de cadenas livianas (AL), y por lo tanto no se evidencian signos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma (ECG), mientras que las que se depositan en el citoplasma del miocito inducen una hipertrofia genuina de las fibras miocárdicas con aumento de la amplitud del QRS<sup>3,4</sup>. A continuación nos referiremos brevemente a cada uno de los diagnósticos diferenciales (véanse también las Tablas del Capítulo 10 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.1 Mutaciones sarcoméricas

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero son la causa más frecuente de MCH<sup>3,4,17,18</sup>. Para cada gen existen, a su vez, varias mutaciones diferentes, y el fenotipo final será el resultado de la interacción entre la mutación causal primaria, los genes reguladores o modificadores y la presencia de factores ambientales. Esto explica la gran variabilidad que existe entre las manifestaciones clínicas y el pronóstico entre diferentes pacientes e incluso entre miembros de una misma familia con idéntica mutación genética (véase también la Tabla 39 en el Capítulo 10)<sup>3,4,18</sup>.

### 3.2 Enfermedades de depósito lisosomal y metabólicas

Algunas enfermedades metabólicas se asocian con un aumento del espesor de la pared del VI. Las más comunes son la enfermedad de *Fabry*<sup>19-23</sup>, las glucogenosis: *PRKGA2*<sup>24</sup>, *enfermedades de Pompe*<sup>25</sup>, *Danon*<sup>26</sup>, *Cori-Forbes*<sup>27</sup>, y las mucopolisacaridosis: *enfermedades de Hurler*, *Hurler-Scheie* y *Hunter*<sup>28-30</sup>. (Véanse también las Tablas 39, 40, 41, 42 en el Capítulo 10).

### 3.3 RASopatías

Las RASopatías incluyen varios síndromes de malformación que se asocian con MCH y cardiopatías congénitas (principalmente estenosis pulmonar y comunicación interauricular), incluidos los síndromes de *Noonan*, *Leopard*, *Costello* y el síndrome cardio-fascio-cutáneo<sup>31-34</sup>. Son causados por mutaciones que codifican los genes de la cascada RAS-MAPK (proteincinasa activada por mitógenos) y se caracterizan por retraso psicomotor, dimorfismo facial, malformaciones cardíacas y cutáneas<sup>31-34</sup> (véase también la Tabla 43 en el Capítulo 10).

### 3.4 Enfermedades mitocondriales

Se producen por mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial. Se puede transmitir en forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligados al cromosoma X<sup>35</sup>. Incluye los *síndromes de MELAS*, *MERRF* y *LEIGH*. Lo más frecuente es que produzcan una disfunción de la cadena respiratoria que lleva a un déficit energético celular. Se observa mayor compromiso a nivel del SNC o el músculo en donde la demanda metabólica es considerable. Son manifestaciones frecuentes la encefalopatía, la miopatía, las miocardiopatías y el ACV antes de los 40 años de edad<sup>35,36</sup> (véase también la Tabla 44 en el Capítulo 10).

### 3.5 Enfermedades neuromusculares

La *ataxia de Friedreich* es la enfermedad neuromuscular que más frecuentemente se asocia con el desarrollo de MCH<sup>37</sup>. Asimismo se pueden observar mutaciones en el gen *FHL1* en pacientes con desarrollo de formas atípicas

de MCH y alta prevalencia de FA y miopatía esquelética, y en las desminopatías, enfermedades poco frecuentes que se producen por la mutación en el gen de la desmina y que se asocian también con miopatía esquelética, trastornos de la conducción aurículo-ventricular (AV) y arritmias<sup>38,39</sup> (véase también la Tabla 45 en el Capítulo 10).

### 3.6 Infiltrativas

En este grupo se incluyen aquellas entidades que cursan generando la acumulación de sustancias en el miocardio, y por lo tanto se produce un aumento del espesor de la pared sin que necesariamente haya un aumento del voltaje del QRS en el ECG. Un claro ejemplo es la *amiloidosis* cardíaca, que es una manifestación de diferentes tipos de enfermedades sistémicas que producen un aumento progresivo del espesor de la pared del VI, VD, SIA y las válvulas AV, como consecuencia de la lesión de los tejidos debido al reemplazo del miocardio normal por sustancia amiloide que puede comprimir o sustituir a los miocitos<sup>40</sup>. En el caso de la *oxalosis* se producen depósitos de oxalato en diversos órganos, sobre todo en el corazón y el riñón<sup>41</sup> (véase también la Tabla 46 en el Capítulo 10).

### 3.7 Trastornos endocrinos

Son múltiples las manifestaciones cardíacas de las patologías endocrinas y comprenden desde la HVI leve y el derrame pericárdico observados en el hipotiroidismo, hasta las miocardiopatías que se pueden encontrar en pacientes con acromegalia y feocromocitomas<sup>42-44</sup>. El grado de afectación del miocardio es proporcional a la duración de estas enfermedades, y en algunos casos evolucionan con apoptosis, hipertrofia de los miocitos y fibrosis intersticial. Con el tratamiento adecuado se puede observar mejoría de las manifestaciones clínicas y normalización del ECG, pero a menudo se percibe solo una regresión parcial de las manifestaciones en el ECO<sup>42-44</sup>.

### 3.8 Hipertrofia ventricular izquierda fetal/neonatal

La etiología de la HVI fetal/neonatal es variable y depende de factores genéticos y ambientales. Alrededor del 90% de los niños que nacen con MCH simétrica o asimétrica son hijos de madres diabéticas<sup>45</sup>. Aunque puede asociarse a hidropesía fetal no inmunológica, habitualmente retrograda dentro de los primeros 6 meses de vida y pocas veces presentan obstrucción intraventricular<sup>46</sup>. Esta MCH se atribuye a que la hiperglucemia materna induce hiperinsulinemia fetal y neonatal, la que acelera el metabolismo, induce una hipoxia relativa e incrementa el volumen minuto. El diagnóstico se hace por ECO fetal, cuando el grosor del SIV del feto excede el 97,5% del normal para la edad gestacional. El ECO fetal debería realizarse durante el tercer trimestre en madres con HbA1c > 6% (*indicación clase I, nivel de evidencia C*)<sup>47</sup>.

### 3.9 Fenotipos solapados

Al igual que en otras cardiopatías familiares, en la MCH podemos encontrar que un mismo paciente puede tener “fenotipos solapados”, superpuestos o compartidos<sup>16,48</sup>. De esta manera, en un mismo paciente se puede encontrar por ejemplo la presencia de criterios diagnósticos de MCH y de miocardiopatía no compactada (MCNC) asociados a una sola mutación genética<sup>49-53</sup>. Si bien la MCH y la MCNC son consideradas como entidades diferentes, la presencia de estos “fenotipos solapados” nos demuestra que, en realidad, estos pacientes padecen una misma enfermedad que tiene un amplio espectro de presentación<sup>16,48-53</sup>.

## 4. GENÉTICA

### 4.1 Introducción y aspectos generales de genética

La MCH es una enfermedad de base genética en la mayoría de los casos<sup>54</sup>. Habitualmente se trata de un trastorno monogénico, es decir, secundario a una única variante genética patogénica o mutación causal en alguno de los genes relacionados con la patología (véase también las Tablas del Capítulo 10 sobre diagnósticos diferenciales). La probabilidad de identificar una mutación causal en poblaciones no seleccionadas es aproximadamente del 60%<sup>55</sup>. Esta rentabilidad diagnóstica está influenciada por las características clínicas y familiares de cada caso<sup>56</sup>.

#### 4.1.a Asesoramiento genético familiar

Los pacientes con MCH deben recibir información sobre la naturaleza genética/hereditaria de la enfermedad, sobre la posibilidad de que existan otros familiares en riesgo y sobre los beneficios de realizar un estudio clínico en los familiares de primer grado. Es recomendable que el asesoramiento genético sea realizado por profesionales con experiencia en el manejo clínico y genético de esta patología<sup>18</sup>. Además se deberá evaluar en cada caso la utilidad de realizar un estudio genético para identificar la causa específica de la enfermedad.

#### 4.1.b Tipos de herencia

La mayor parte de las mutaciones asociadas a MCH se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que la sola presencia de un alelo mutado es suficiente para desarrollar la enfermedad. La probabilidad de transmitir la mutación a los hijos de ambos sexos es del 50%. Sin embargo, la penetrancia

(porcentaje de portadores de una mutación que desarrollan el fenotipo) suele ser incompleta y dependiente de la edad<sup>57-60</sup>. Un 5-10% de los casos con estudio genético positivo puede presentar genotipos complejos por la presencia de más de una mutación patogénica que afecte distintos alelos del mismo gen (heterocigosis compuesta) o distintos genes (heterocigosis doble)<sup>61-64</sup>. En estos casos, cada una de las dos mutaciones es capaz de producir la enfermedad y, habitualmente, los pacientes con la combinación pueden presentar fenotipos más graves y/o tempranos. Con mucho menor frecuencia se observan patrones de herencia ligados al cromosoma X (enfermedades de Fabry y Danon, por ejemplo, en los cuales los hombres suelen desarrollar un fenotipo más grave y temprano), matrilineales (mutaciones en el ADN mitocondrial) o autosómicos recesivos (es necesaria la alteración de ambos alelos de un gen para que se manifieste la enfermedad). Algunos casos esporádicos se explican por mutaciones “de novo” (ninguno de los progenitores es portador de la mutación); en estas circunstancias, la variante puede ser transmitida a la descendencia (hijos) del caso índice, mientras que la probabilidad de que sus hermanos estén afectados se reduce casi a 0.

#### **4.1.c Métodos para identificar mutaciones genéticas**

La tecnología para identificar mutaciones en la MCH ha logrado un gran avance en los últimos años. El cambio de la secuenciación tradicional Sanger a la secuenciación masiva en paralelo (“next generation sequencing”) ha supuesto una gran reducción en costos, tiempos de entrega de los resultados y capacidad de análisis (permite secuenciar todos los genes relacionados con la enfermedad en un solo estudio)<sup>48,65</sup>. Sin embargo, este avance supone importantes desafíos en la interpretación de la gran cantidad de variantes genéticas que se identifican en cada paciente. Es recomendable que el estudio se realice mediante paneles que incluyan todos los genes relacionados con la enfermedad. En casos seleccionados, donde las características clínicas del paciente orientan hacia un fenotipo particular, se puede acotar el número de genes por estudiar.

### **4.2 Indicaciones, rentabilidad y utilidad del estudio genético**

#### **4.2.a Indicaciones en probandos o caso índice**

Es recomendable realizar un estudio genético a todo paciente con un diagnóstico definitivo de MCH<sup>66-68</sup>. En forma excepcional, un resultado claramente positivo en el estudio genético puede aportar información valiosa para el diagnóstico diferencial en casos con fenotipos dudosos o que presentan situaciones que pueden confundir el diagnóstico (corazón de deportista, por ejemplo)<sup>18</sup>. Es importante seleccionar adecuadamente el paciente que se va a estudiar dentro de una familia (“caso índice genético”), prefiriéndose aquellos casos con fenotipos más graves o tempranos o ambos, y que puede no ser necesariamente el primer diagnosticado en la familia. Este aspecto es importante en familias con gran variabilidad en la severidad de la enfermedad e intenta evitar resultados incompletos en casos con genotipos complejos (más de una mutación en la familia, homocigosis, etc.).

#### **4.2.b Estudio familiar**

En caso de identificar en el caso índice seleccionado una o más mutaciones asociadas al desarrollo de la enfermedad, se ofrecerá un estudio genético en cascada dentro de familia<sup>66-68</sup>. Será el caso índice el encargado de comunicar esta posibilidad a sus familiares, que puede valerse de una carta especialmente redactada para tal fin por el médico o unidad tratante<sup>69</sup>. Este análisis es mucho más simple y económico, ya que está orientado específicamente a la/s variante/s genética/s identificada/s previamente. Se debe realizar en este caso también un asesoramiento genético especializado, considerando las implicaciones que tendría un resultado positivo en individuos asintomáticos. Es importante dejar claro que la sola presencia de una mutación no significa que indefectiblemente se desarrolle la enfermedad.

#### **4.2.c Utilidad predictiva del estudio genético**

Cuando el estudio genético del caso índice identifica una o más mutaciones claramente patogénicas, este resultado podrá utilizarse con fines predictivos en familiares asintomáticos<sup>18,65</sup>. Aquellos individuos que no sean portadores de la mutación presente en la familia podrán tener el alta, siempre después de una revisión clínica que incluya ECG y ECO normales. Esta práctica evitará errores clínicos en aquellas familias con mutaciones adicionales que no fueron detectadas en el estudio del caso índice. Los familiares que sean portadores deberán realizar revisiones clínicas periódicas de acuerdo con las recomendaciones internacionales<sup>18</sup>. En caso de variantes de causalidad posible pero no definitiva, el estudio de los familiares deberá evaluar si la variante cosegrega con la enfermedad en la familia antes de aplicarse con fines predictivos. Finalmente, existe la posibilidad de identificar variantes de patogenicidad incierta, las cuales no tendrían utilidad en el estudio genético de los familiares, y solo debe considerarse su evaluación en contexto de investigación.

#### **4.2.d Aplicación clínica del estudio genético**

En una patología tan heterogénea como la MCH, el estudio genético puede identificar la causa específica de la enfermedad e identificar fenocopias que, en muchas ocasiones, se solapan clínicamente con la MCH sarcomérica.

Es importante tener en cuenta que un estudio genético negativo no descarta el diagnóstico ni el carácter hereditario de la enfermedad<sup>18</sup>. El estudio genético también puede ayudar en el diagnóstico diferencial con algunas situaciones que producen hipertrofia miocárdica fisiológica (HTA, deporte competitivo), aunque la rentabilidad puede ser más baja en estas situaciones. Como se comentó previamente, una de las principales aplicaciones del estudio genético radica en identificar aquellos familiares que están predispuestos a desarrollar la enfermedad para concentrar en ellos los recursos clínicos y evitar estudios innecesarios en familiares no portadores. En algunas situaciones, los datos disponibles (gravedad y precocidad del fenotipo, eventos, etc., en otros portadores) sobre determinadas mutaciones o regiones funcionales del gen permiten obtener información pronóstica<sup>70</sup>. Es importante utilizar esta información en forma complementaria junto a la estratificación de riesgo clínica, y nunca tomar decisiones terapéuticas basadas en este aspecto aislado.

### 4.3 Diagnóstico preimplantación y prenatal

La MCH es en general bien tolerada hasta edades avanzadas y con un riesgo global de MS relativamente bajo<sup>70</sup>. Sin embargo, determinadas mutaciones se asocian con fenotipos graves y alto riesgo de eventos cardiovasculares<sup>53</sup>. El identificar la causa específica de la enfermedad permite en estas situaciones hacer una selección preimplantacional de embriones para evitar transmitir la enfermedad a generaciones futuras. En la Argentina no existe una legislación específica que regule esta práctica y cada caso debe valorarse individualmente. El diagnóstico prenatal consiste en determinar la presencia de una mutación en un feto (mediante muestras de líquido amniótico o vellosidades coriónicas) durante etapas tempranas de la gestación para decidir la interrupción del embarazo. Esta técnica raramente está indicada en el contexto de la MCH dada la expresividad variable que tiene esta enfermedad; además existe la posibilidad de planificar un diagnóstico preimplantacional en situaciones especiales<sup>18,71</sup>.

### 4.4 Recomendaciones para realizar un estudio genético

Hoy en día y gracias a la tecnología disponible, la estrategia más costo-efectiva es analizar todos los genes relacionados con la enfermedad en un solo estudio. En algunos casos puntuales se podrá optar por estudios más dirigidos guiados por la sospecha clínica (amiloidosis, Fabry, etc.). El uso de exomas y genomas para identificar nuevos genes causales solo debería aplicarse en contexto de investigación<sup>48</sup>. La muestra deberá ser capaz de aportar una buena cantidad y calidad de ADN; la sangre periférica en tubos con EDTA o la saliva recogida en kits específicamente diseñados suelen ser los mejores soportes. En casos de pacientes fallecidos sin otra muestra disponible se puede extraer ADN a partir de tejido fijado en parafina, pero los resultados del estudio pueden no ser fiables. Es recomendable que los estudios genéticos sean realizados por laboratorios con equipos multidisciplinarios que tengan experiencia clínica y genética en esta enfermedad. La correcta interpretación y clasificación de las variantes identificadas es clave para obtener resultados calidad y evitar errores en su aplicación clínica<sup>65</sup> (véase Tabla 2).

**Tabla 2.** Recomendaciones para asesoramiento y estudio genético en casos índice y familiares adultos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda proveer asesoramiento genético a todo paciente con MCH y a sus familiares, independientemente de la realización de un estudio genético	I	B
– Se recomienda que el asesoramiento genético sea provisto por profesionales o grupos con experiencia en los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad	Ila	C
– Se recomienda ofrecer estudio genético a todo caso índice con diagnóstico definitivo de MCH, especialmente cuando hay familiares que podrían beneficiarse de un <i>screening</i> en cascada	I	B
– En pacientes con diagnóstico dudoso o situaciones ambientales confusoras, un estudio genético claramente positivo puede ayudar a definir la presencia incipiente de la enfermedad	Ila	C
– Se recomienda ofrecer estudio genético en cascada como prueba predictiva en los familiares de primer grado de casos índice con mutaciones claramente patogénicas	I	B
– Se recomienda realizar un seguimiento clínico periódico en aquellos familiares asintomáticos que sean portadores de una mutación claramente patogénica	I	C
– Los familiares que no sean portadores de la mutación causal en la familia podrán recibir el alta después de al menos una evaluación clínica con ECG y ECO normales. Deberán ser reevaluados si aparecen nuevos síntomas o nueva información genética en la familia	Ila	B
– Los estudios genéticos deberán realizarse en laboratorios certificados que sean capaces de entregar un resultado con validez clínica en un tiempo acotado, y que cuenten con equipos multidisciplinarios que tengan experiencia en los aspectos clínicos y genéticos de la MCH	I	C

## 5. FISIOPATOLOGÍA, CURSO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL

### 5.1 Disfunción diastólica

La disfunción diastólica es una consecuencia fisiopatológica paradigmática de la MCH, resultante de la alteración y heterogeneidad de la relajación ventricular, enlentecimiento en la distorsión (*untwisting*) del VI, alteraciones en la recaptación de calcio intracelular y condiciones de carga durante la eyección por obstrucción intraventricular. La fibrosis junto a la hipertrofia contribuye a incrementar la rigidez del miocardio ventricular. El volumen de la aurícula izquierda (AI) y la diferencia en la duración de la onda A reversa del flujo venoso pulmonar, respecto de la onda A anterógrada del flujo transmitral, son excelentes marcadores del aumento de la presión media de la AI. La insuficiencia mitral (IM) es otra causa de agrandamiento de la AI de la misma forma que las arritmias supraventriculares. Desde luego, en la medida en que aumenta la presión en la AI, se puede producir un aumento de la presión de enclavamiento exteriorizados como disnea<sup>1,72-76</sup>.

### 5.2 Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Las dos formas de OTSVI son la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular (5% aproximadamente). La primera ocurre por el movimiento anterior sistólico (MAS) de las valvas de la válvula mitral, habitualmente más largas que lo normal, del aparato cordal o de ambos, que por su redundancia, curvatura y arrastre (efecto Venturi) provocan su apoyo, durante un intervalo variable de la sístole, sobre el septum interventricular a la vez que genera regurgitación mitral. Un tercio de los pacientes con MCH presentan IM. La segunda reconoce su origen en una inserción anómala del músculo papilar anterior, o en una hipertrofia excesiva medio ventricular o de los músculos papilares, con alineamiento patológico; ambas pueden coexistir<sup>77-79</sup>. Esta OTSVI es dinámica y depende de las condiciones de carga y de la contractilidad del VI. El aumento de la contractilidad o la disminución del volumen ventricular y de la poscarga aumentan la obstrucción. Existe además una variación importante durante el día o luego de una comida o ingesta alcohólica<sup>80</sup>. Los pacientes con obstrucción dinámica pueden tener síntomas que mejoran con el alivio de la obstrucción, ya sea por medicación o por miectomía quirúrgica o ablación septal con alcohol (ASA)<sup>77-79</sup>. Los pacientes con obstrucciones significativas ( $\geq 30$  mm Hg) presentan una progresión mayor hacia síntomas graves, síncope, insuficiencia cardíaca y muerte<sup>81,82</sup>. Es probable que esto se deba al daño crónico con mayor estrés parietal, isquemia miocárdica, necrosis y fibrosis de reemplazo<sup>81,82</sup>.

### 5.3 Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica desempeña un importante papel en la fisiopatología de la MCH y se presenta con una frecuencia que va desde un 30 a un 60/80% de los pacientes afectados por esta patología<sup>83</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son múltiples y abarcan desde anomalías de las arteriolas coronarias intramurales con alteración de su reserva vasodilatadora hasta la presencia de puentes miocárdicos en un 30% aproximadamente de los pacientes versus el 1 al 3% en población normal<sup>84-89</sup>. Estas alteraciones fisiopatológicas determinan que aproximadamente de un 33 a un 50% de los pacientes con MCH desarrollen isquemia subendocárdica durante una prueba de ejercicio en ausencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) con estenosis significativa por enfermedad aterosclerótica<sup>90-92</sup>. La expresión clínica de esta alteración fisiopatológica es la presencia de dolor precordial que se manifiesta en un 25 a 50% de los pacientes con MCH y su presentación va desde una angina de reposo prolongada a una típica angina de esfuerzo<sup>1,89,90</sup>. Varios estudios realizados con PET y resonancia magnética cardíaca (RMC) muestran que ese compromiso subendocárdico del flujo miocárdico es más significativo en los pacientes con mayor hipertrofia y tiene como expresión anatomopatológica parches de fibrosis detectados por la técnica de realce tardío con gadolinio en la RMC<sup>91</sup>. La expresión humoral de esta alteración fisiopatológica es la elevación de la troponina, que cuando se presenta en rangos significativos, identifica un subgrupo de pacientes de alto riesgo que se caracteriza por peor pronóstico y mayor riesgo cardiovascular<sup>92</sup>. Podemos concluir expresando que, si bien la evaluación de isquemia miocárdica puede identificar en algunos casos una subpoblación de pacientes de mayor riesgo y agresividad en la progresión de la enfermedad, no se sugiere la realización de estudios diagnósticos de isquemia en forma sistemática y se los reserva para casos definidos, donde el criterio clínico así lo sugiere, demostrando que aún es un capítulo no resuelto en esta entidad.

### 5.4 Insuficiencia mitral

Las alteraciones del aparato valvular mitral forman parte de los hallazgos habituales de la MCH y pueden considerarse parte de su expresión fenotípica. Estos incluyen hipertrofia y/o implantación anormal de los músculos papilares (anterior e interno), elongación de los velos de la válvula mitral en 15% y/o presencia de tejido mitral accesorio<sup>93-95</sup>. La IM y la obstrucción dinámica del VI secundaria a movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral (VM) son las consecuencias de estas alteraciones. El MAS se observa en 30 a 35% de los pacientes con MCH y obstrucción intraventricular a nivel del tracto de salida del VI (TSVI): ambos son directamente proporcionales. Un porcentaje similar de pacientes presenta OTSVI latente que se pone al descubierto mediante maniobras provocadoras tales como la fase presora de la maniobra de Valsalva o durante el ECO estrés y no es

privativa de los pacientes portadores de MCH. Se considera OTSVI un gradiente  $\geq 30$  mm Hg en reposo, o con maniobras de provocación. Cuando se detecta un gradiente  $\geq 50$  mm Hg, se asume como hemodinámicamente significativo<sup>96</sup>. Cabe consignar que, por sus repercusiones diagnósticas y terapéuticas, deben diferenciarse la obstrucción intraventricular vinculada al MAS de las obstrucciones medioventriculares generadas a nivel de los músculos papilares, además de las que son consecuencia de membranas subaórticas o tejido mitral accesorio. La OTSVI tiene su génesis en la hipertrofia del miocardio septal y el MAS, de la válvula mitral. El aumento de la longitud de los velos valvulares desplaza el punto de coaptación de ambas valvas hacia el cuerpo de estas, a la vez que deja libre el borde que entonces se flexiona y produce el contacto de los velos de la válvula mitral o de parte de su aparato subvalvar, o de ambos, con el miocardio septal anterior, durante una fracción variable de la sístole. La longitud de la valva anterior mitral/diámetro del TSVI  $> 2$  es significativamente más común entre pacientes con gradiente  $> 30$  mm Hg. La IM es consecuencia de alteraciones en el aparato valvular mitral del 15% de los pacientes, como consecuencia de alteraciones estructurales o dinámicas o de ambas en los velos valvulares, en el aparato cordal o en el número y características de los músculos papilares. El MAS contribuye con el origen de la IM. El tratamiento de la IM requiere plástica o reemplazo valvular mitral cuando la estructura del aparato valvular está alterada. Cuando la IM tiene su origen en el MAS, solo puede corregirse con la miectomía.

## 5.5 Clasificación hemodinámica

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

### 5.5.a Obstruktiva

La OTSVI puede ser *persistente* en reposo, *latente* (provocable por maniobra de Valsalva o ejercicio) o *lábil* (variable). La OTSVI dinámica no es patognomónica de esta patología; puede observarse en otras circunstancias como en los estados hipercontráctiles, la hipovolemia y en pacientes con hipertensión arterial (HTA) sistémica y calcificación del anillo mitral<sup>89</sup>. El reemplazo valvular aórtico en pacientes con ventrículos con FEVI  $> 65\%$ , pequeños e hipertróficos, puede ser causa de obstrucción intraventricular así como algunos casos de plástica quirúrgica de la válvula mitral con anuloplastia.

### 5.5.b No obstruktiva

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 DS<sup>78</sup>. Se demostró que alrededor del 70% de los pacientes con MCH presentan OTSVI en reposo o latente<sup>97</sup>.

## 5.6 Compromiso de ventrículo derecho

El aumento del espesor de la pared del VI es la expresión fenotípica predominante en la MCH, pero las anomalías morfológicas del VD están presentes en una gran proporción de estos pacientes<sup>98</sup>. El espectro del compromiso del VD se extiende desde ligeras concentraciones de hipertrofia en dicha cavidad y hasta, menos frecuentemente, una hipertrofia obstructiva severa. Si bien es común que el grado de compromiso del VD correlacione con la magnitud de afectación del VI, en algunos casos se puede observar afectación predominante del VD<sup>98-101</sup>.

## 5.7 Curso clínico e historia natural

La expectativa de vida de los pacientes con MCH es muy variable, pero en general no difiere de la de la población general (1% mortalidad/año). Existen, sin embargo, familias con múltiples MS a edades tempranas y su identificación sigue siendo uno de los mayores desafíos de esta enfermedad<sup>81,82</sup>. 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 la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), desarrollo de FA (con embolia sistémica o ICC o ambas), MS y más raramente evolución hacia la fase final con ICC y/o MS<sup>89</sup>. En el 4 al 5% de los pacientes puede desarrollarse una endocarditis infecciosa, habitualmente cuando existe una OTSVI que se localiza con más frecuencia en la válvula mitral y a veces en la aórtica<sup>102</sup>. Los síntomas característicos de esta enfermedad son la disnea de esfuerzo, el dolor precordial (*angor pectoris*), el presíncope y el síncope que, como vimos precedentemente, por lo habitual aparecen en presencia de un VI no dilatado con la función sistólica conservada y se deben fundamentalmente a disfunción diastólica junto con isquemia miocárdica y/u OTSVI con regurgitación mitral o sin esta<sup>89</sup>. Esta historia natural puede cambiar con diferentes intervenciones terapéuticas: CDI para la prevención secundaria o primaria en pacientes con factores de riesgo, medicaciones que disminuyen la OTSVI y mejoran la función diastólica con alivio de los síntomas, miectomía quirúrgica o ASA en los pacientes con OTSVI refractarios al tratamiento médico y, por último, trasplante cardíaco en pacientes con DS gravemente sintomática y refractaria al tratamiento farmacológico.

## 6 DIAGNÓSTICO

### 6.1 Criterios diagnósticos

#### 6.1.a En adultos

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de HVI por ECO y/o en la RMC que debe ser  $\geq 15$  mm en alguna región ventricular y que con frecuencia supera los 20 mm de espesor<sup>89</sup>. En algunos pacientes puede ser inferior a los 15 mm; en estos últimos, el diagnóstico de MCH se debe basar en el ECG y tiene mayor relevancia en presencia de historia familiar de MCH o cuando el grosor parietal no puede explicarse por otras causas cardíacas o extracardíacas (HTA, estenosis o insuficiencia aórtica, deportistas, etc). Otro hallazgo fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH en el ECO o en la RMC o en ambos es la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior igual a 13 mm o mayor<sup>103</sup> (veáanse también criterios diagnósticos por ECG en sección 6.4).

#### 6.1.b En niños

Como en los adultos, el diagnóstico de MCH se basa en el aumento del grosor parietal del VI, cuando este supera los 2 desvíos estándar para la edad ( $Z\text{-score} > 2$ ). Pero no debe olvidarse que las manifestaciones fenotípicas de pacientes con MCH pueden no ser evidentes antes de los 15 a 20 años. En estos casos (genotipo positivo/fenotipo negativo) hay que guiarse por la historia familiar, el ECG, las velocidades tisulares del miocardio ventricular y, de ser factible, el estudio genético<sup>4</sup>.

#### 6.1.c En familiares

En los familiares de primer grado de pacientes con MCH, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es del 50% y, en este contexto, la presencia de anomalías, ya sea en el ECG o en el ECO o en ambos, tiene una significación clínica mucho mayor que en la población general. En 1997, un grupo de especialistas encabezado por el Prof. William McKenna propuso una serie de criterios por ECG, ECO y clínicos para el diagnóstico de MCH cuando esta es familiar (con dos o más miembros afectados)<sup>104</sup>.

### Criterios electrocardiográficos según McKenna y col.<sup>104</sup>

#### Criterios mayores

1. Signos de agrandamiento del ventrículo izquierdo con cambios en la repolarización ventricular (puntaje de Romhilt-Estes  $\geq 5$ ) (véase Tabla 3).
2. Ondas T negativas con amplitud  $\geq 3$  mm en las derivaciones I, aVL con un ángulo entre los ejes eléctricos del complejo QRS y de la onda T  $\geq 30$  grados, de V3 a V6 o  $\geq 3$  mm y en las derivaciones II, III y aVF  $\geq 5$  mm.
3. Ondas Q anormales (duración mayor de 40 milisegundos [ms] o amplitud mayor del 25% del voltaje de la onda R) en por lo menos dos derivaciones<sup>105</sup>.

#### Criterios menores

1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en las derivaciones que exploran el ventrículo izquierdo.
2. Alteraciones leves de la repolarización ventricular en las derivaciones precordiales izquierdas.
3. Onda S profunda en V2 ( $> 25$  mm).

**Tabla 3.** 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 s	1 Punto

\* En ausencia de hemibloqueo anterior.

Se diagnostica HVI cuando la suma de los puntos es  $\geq 5$

### 6.2 Examen físico

El examen físico de las formas obstructivas se caracteriza por un pulso carotídeo bífido (*bisferiens*) con patrón de espiga y cúpula o en dedo de guante, choque de punta sostenido, soplo sistólico eyectivo que se incrementa con la fase presora de la maniobra de Valsalva (cuando se trata de una MCH obstructiva) y soplo de regurgitación mitral holosistólico *in crescendo*. La presencia de angioqueratomas, ausencia de sudoración, acoparestesias, etc. orientan hacia enfermedad de Fabry. La facies, el *pterygium colli* (cuando está presente) sugieren síndrome de Noonan. La lentiginosis, el hipertelorismo, anomalías genitales y el retraso madurativo, por su parte, orientan al síndrome LEOPARD. (véase también la Tabla 43 en el Capítulo 10).

### 6.3 Síntomas

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 OTSVI con regurgitación mitral o sin esta<sup>1</sup>.

### 6.4 Electrocardiograma

#### 6.4.a Criterios diagnósticos

El ECG constituye la primera herramienta para poder identificar a los pacientes portadores de MCH, por su fácil disponibilidad y bajo costo<sup>3</sup>. Se observan, en el 95% de los casos, alteraciones que sugieren el diagnóstico de la afección<sup>2</sup>. En general, el ECG muestra una combinación de: HVI, alteraciones del punto J y del segmento ST y de la onda T. Las alteraciones de la onda T y las ondas Q patológicas pueden incluso preceder a la aparición de la hipertrofia ventricular que se detecta en el ECO<sup>106</sup>. También se suelen observar agrandamientos auriculares, ausencia de la onda Q normal, prolongación del intervalo QTc, trastornos en la conducción intraventricular y arritmias auriculares o ventriculares o ambas<sup>106</sup>. El intervalo PR corto puede orientar a una enfermedad de Fabry o a una MCH por mutaciones de PRKAG2. Para evaluar la hipertrofia del ventrículo izquierdo se utilizan varios criterios diagnósticos, uno de los más frecuentemente utilizados es el índice de Sokolow-Lyon: a) la suma de la onda S en V1 y onda R en V5 o V6  $\geq 3,5$  mV (35 mm) y/o b) onda R en aVL  $\geq 1,1$  mV (11 mm). En la Tabla 4 se muestran las alteraciones electrocardiográficas que se observan en la MCH.

Las ondas Q patológicas se observan en el 32-42% de los casos<sup>107-111</sup>. Pueden ser originadas por el aumento de las fuerzas eléctricas que se generan en las zonas hipertrofiadas, por áreas de necrosis o por propiedades

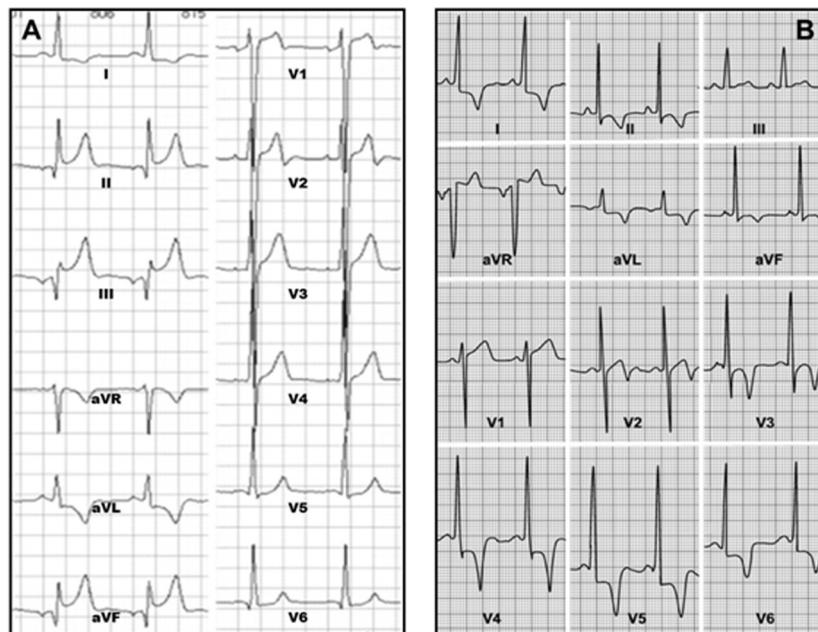
**Tabla 4.** Alteraciones electrocardiográficas en la MCH.

<p><b>Onda P</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrandamiento auricular izquierdo: en V1 porción negativa de la onda p <math>\geq 0,1</math> mV con una duración <math>\geq 0,04</math> s</li> <li>2. Agrandamiento auricular derecho: amplitud de la onda p en II, III o V1 <math>\geq 0,25</math> mV</li> </ol>
<p><b>Complejo QRS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desviación del eje del complejo QRS en el plano frontal hacia la derecha <math>\geq 120^\circ</math> o hacia la izquierda de <math>-30^\circ</math> a <math>-90^\circ</math></li> <li>2. Incremento del voltaje: <ul style="list-style-type: none"> <li>– De la onda R en el plano frontal <math>\geq 2</math> mV o en V5 y V6 <math>\geq 3</math> mV</li> <li>– De la onda S en V1 o V2 <math>\geq 3</math> mV</li> <li>– R o R' en V1 <math>\geq 0,5</math> mV</li> <li>– Relación R/S <math>\geq 1</math></li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Onda Q (excepto en aVR)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración <math>\geq 0,04</math> s</li> <li>2. Relación Q/R <math>\geq 25\%</math></li> <li>3. Amplitud <math>\geq 3</math> mm en dos derivaciones contiguas</li> <li>4. Patrón QS en dos o más derivaciones</li> <li>5. Ausencia de la onda Q normal</li> </ol>
<p><b>Duración del complejo QRS</b></p> <p>Bloqueos de rama derecha o izquierda con una duración <math>\geq 0,12</math> s</p>
<p><b>Repolarización ventricular</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Segmento ST</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Supradesnivel o infradesnivel del ST en dos o más derivaciones contiguas</li> </ul> </li> <li>2. <i>Onda T</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Plana o invertida en más de dos derivaciones, excepto en los niños</li> <li>– Amplitud <math>\geq 10</math> mm</li> </ul> </li> <li>3. <i>Intervalo QTc</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Duración <math>&gt; 0,44</math> seg. en los hombres o <math>&gt; 0,45</math> seg. en las mujeres.</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Alteraciones del ritmo y de la conducción</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrasístoles ventriculares prematuras o arritmias ventriculares complejas</li> <li>– Taquicardias supraventriculares, aleteo y/o FA</li> <li>– Intervalo PR corto (<math>&lt; 0,12</math> s) con onda delta o sin ella</li> <li>– Bradicardia sinusal en reposo (<math>&lt; 60</math> lpm, salvo en deportistas), bloqueo AV de segundo y de tercer grado</li> </ul>

electrofisiológicas diferentes del miocito. En la población joven denotan mayor sensibilidad y alta especificidad; pueden identificar incluso a portadores preclínicos. En pacientes jóvenes tienen la característica de ser angostas, profundas y limpias, y se ubican principalmente en la cara inferior (Figura 1, A) y lateral y con menos frecuencia en la cara anterior. Las ondas Q pueden aparecer, desaparecer o reaparecer en la misma localización o en otra dependiendo de: 1) la ubicación de la hipertrofia y su progresión; 2) la aparición de trastornos de conducción (HBA, BRI, BRD, HBP); 3) la presencia de fibrosis o necrosis, o ambas, del músculo hipertrofiado.

**6.4.b El electrocardiograma en la miocardiopatía hipertrófica apical**

Es una forma particular de MCH cuyo ECG típico, tal como se muestra en la Figura 1, B, presenta ausencia del primer vector septal, ondas R altas desde V2, segmento ST rectificado y ascendente fundamentalmente en esta derivación y ondas T negativas gigantes e infradesnivel del ST en la cara anterolateral. Si bien este es el ECG característico de la MCH apical, en sus etapas iniciales y o en las tardías se puede confundir con otras patologías<sup>2</sup>. En los estudios iniciales, en algunos pacientes se pueden observar ondas T del tipo “lábil”; este patrón electrocardiográfico puede permanecer sin variaciones durante toda la vida a pesar del progreso de la hipertrofia o puede evolucionar a un ECG típico de MCH apical<sup>2</sup>. En estadios avanzados de esta enfermedad el ECG puede mostrar necrosis verdaderas con trombos que se pueden calcificar en el ápex del VI. Asimismo pueden observarse extensas áreas de necrosis o fibrosis o de ambas, con disminución del voltaje de las ondas R y aparición de ondas Q que, si se desconocen los antecedentes del paciente, no permiten realizar el diagnóstico correcto.



**Fig. 1.** Electrocardiogramas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. **A.** ECG que muestra una combinación de: HVI, alteraciones del punto J, del segmento ST, de la onda T y ondas Q patológicas; **B.** ECG de una MCH apical: ausencia del primer vector septal, ondas R altas desde V2 a V6, descenso y rectificación del ST y ondas T negativas gigantes en la cara anterolateral

En la Tabla 5 se muestran otras anomalías electrocardiográficas que pueden encontrarse en la MCH:

**Tabla 5.** Otras anomalías electrocardiográficas que pueden encontrarse en la MCH

Anormalidades electrocardiográficas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Índice de Sokolow-Lyon > 46 mm	24	94	81	53	57
Onda Q anormal.	34	95	89	56	63
Alteraciones del ST-T	77	92	92	79	85
Combinación	89	86	88	88	88

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

### 6.4.c Recomendaciones para electrocardiograma en reposo (véase Tabla 6)

**Tabla 6.** Recomendaciones para realizar ECG estándar de 12 derivaciones en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con sospecha de MCH como coadyuvante del diagnóstico.	I	B
– Se recomienda repetirlo en los pacientes con MCH cuando hay progresión de la sintomatología	I	C
– Como algoritmo de detección en los familiares de primer grado de pacientes con MCH	I	C
– Realizarlo cada 12 a 18 meses en los familiares de primer grado de pacientes con MCH, que sean adolescentes y sin hipertrofia en el ECO	I	C
– En forma anual en los pacientes con MCH sintomáticos para evaluar los cambios en la conducción o el ritmo	Ila	C

### 6.4.d Recomendaciones para electrocardiograma ambulatorio (véase Tabla 7)

**Tabla 7.** Recomendaciones para realizar estudio Holter en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– De 24 a 48 horas en la evaluación inicial de los pacientes con MCH para detectar TV e identificar posibles candidatos para la terapia con CDI, o los que presenten palpitaciones o síncope o ambos	I	B
– Se sugiere repetirlo cada 1 a 2 años en pacientes con MCH sin evidencia de TV	Ila	C
– En pacientes con MCH para detectar FA o aleteo auricular (AA) paroxísticos	Ilb	C
– En los pacientes con RS y que tienen una AI $\geq$ a 45 mm es aconsejable la realización de un Holter de 48 h cada 6 a 12 meses en búsqueda de FA	Ila	C

## 6.5 Ecocardiografía

### 6.5.a Evaluación de la pared ventricular, Doppler tisular, strain

La ecocardiografía ofrece amplia información semicuantitativa de la magnitud de la hipertrofia, destacándose la evaluación del grosor parietal máximo como información aislada más relevante. Se requiere una evaluación exhaustiva de todos los segmentos desde la base al ápex, incluyendo la visualización detallada de la porción apical y de la pared ventricular derecha. Además es fundamental tener especial cuidado de tomar las mediciones en forma perpendicular a la pared y evitar incluir estructuras vecinas como la banda moderada<sup>4,112-115</sup>. La definición morfológica de la MCH es la de un ventrículo con incremento de los espesores parietales que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anormales; de ahí la importancia de la imágenes como herramienta diagnóstica integrada a la historia clínica, las manifestaciones en el ECG y la información genética<sup>4,116</sup>. La hipertrofia es un mecanismo adaptativo caracterizado por el aumento individual del tamaño de la célula que trae como consecuencia un incremento en el tamaño y el peso del órgano, una hiperplasia de los componentes celulares intersticiales no musculares, y un incremento de la síntesis de tejido conectivo extracelular<sup>117</sup>. El ECO-Doppler cardíaco transtorácico (ETT) es el método que con más frecuencia permite hacer el diagnóstico de MCH, ya sea por la confirmación de la presunción diagnóstica clínica y/o ECG o bien ante el hallazgo de hipertrofia de causa indeterminada como hallazgo no sospechado. También aporta información sobre la magnitud, morfología y el tipo de MCH; la función ventricular diastólica y sistólica; anomalías de los músculos papilares y cuerdas; longitud y movimiento de las valvas mitrales; área del TSVI; la presencia, localización y gravedad de la obstrucción intraventricular (basal, maniobra de Valsalva e intraesfuerzo); mecanismo y grado de IM; presencia de aneurisma apical; evaluación de la progresión de la hipertrofia y respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas. El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda que debe ser  $\geq$  15 mm en alguna región ventricular y que con frecuencia supera los 20 mm de espesor<sup>89,95,118</sup>. 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 (HTA, estenosis o insuficiencia aórtica, amiloidosis, deportistas, depósito de glucoesfingolípidos intracelular o alteraciones lisosómicas como la enfermedad de Fabry). Otro hallazgo ecocardiográfico, como la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior igual a 1,3 o mayor, también está fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH aunque puede observarse en otras hipertrofias patológicas<sup>103</sup>. El ECO 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 OTSVI o sin ella, apical, de la pared libre del VI o bien VD<sup>112,119</sup>. La ECO-3D permite el cálculo fiable de la masa ventricular izquierda en pacientes con MCH, con buena correlación con la RMC<sup>120</sup>. En ocasiones se observa hipertrofia aislada de los músculos papilares con o sin alteración de su implantación, aspectos que plantean una evaluación rigurosa de la significación patológica de dichos hallazgos. 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 localizada o bien ser el estadio inicial de una MCH. En realidad, poco se sabe sobre el significado clínico de la hipertrofia aislada de un músculo papilar<sup>121</sup>. En algunos casos, la RMC permite detectar sectores de hipertrofia subdiagnosticados por la ecocardiografía, sobre todo en la localización apical, anterolateral o segmentaria<sup>122</sup>. La diferenciación de la MCH del corazón del deportista 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 deformación miocárdica (“*strain*”), la velocidad de deformación miocárdica (“*strain rate*”), la presencia de historia familiar y, en ocasiones, la respuesta al reposo deportivo<sup>123,124</sup>. Un punto de corte de  $> 0,6$  del grosor parietal relativo (espesor septal + pared posterior/diámetro diastólico) permitió identificar a los pacientes con MCH con espesores entre 12-16 mm (zona gris) con un área bajo la curva de 0,96<sup>125</sup>. En deportistas, la magnitud del incremento del espesor parietal que es característico para cada disciplina, no excede los 15 mm en hombres y 12 mm en mujeres y es de distribución simétrica aunque más prevalente en deportistas de raza negra. La función diastólica, la función tisular y la deformación regional están conservadas<sup>126</sup>. Asimismo es importante puntualizar el concepto cualitativo de hipertrofia. Diferentes estudios sobre patología miocárdica han demostrado que los incrementos equivalentes de masa presentan diferencias de estructura y composición muy significativas. Como ha expresado Weber, “no es la cantidad, sino más bien la calidad del miocardio, lo que distingue una cardiopatía hipertensiva de la hipertrofia adaptativa de un deportista”<sup>127</sup>. El Doppler tisular permite no solo evaluar la presencia de disfunción diastólica, sino también establecer el diagnóstico 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 temprano de la enfermedad. A nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda Sa  $< 13$  cm/s y una onda e'  $< 14$  cm/s 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  $< 12$  cm/s y una onda e' septal  $< 13$  cm/s tienen 100% de sensibilidad y especificidad del 90%<sup>1,128</sup>. 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<sup>129,130</sup>. Por otra parte, es importante señalar que los índices de función ventricular eyectivos 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, ya que los componentes del *strain* sistólico están disminuidos en comparación con el control<sup>131-133</sup>. Un punto de corte del *strain* longitudinal sistólico  $< |10|$  presenta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95% para diferenciar MCH de hipertrofia fisiológica<sup>134</sup>. En relación con el pronóstico, la identificación ecocardiográfica de un grosor parietal  $\geq 30$  mm se considera un factor de riesgo mayor para MS, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes<sup>74,135,136</sup>. La reducción de *strain* longitudinal regional se correlaciona con la presencia de realce tardío en la RMC y el compromiso de  $\geq 3$  segmentos se asocia con la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)<sup>137</sup> (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

### 6.5.b Anormalidades de la válvula mitral

La ecocardiografía es la llave en la evaluación estructural y dinámica de la VM en la MCH. Un tercio de los pacientes tienen en reposo MAS que produce OTSVI, y otro tercio tiene obstrucción latente. Otras características morfológicas de la VM corresponden al músculo papilar (hipertrofia aislada o asociada, desplazamiento anterior interno, inserción directa del músculo papilar en la valva anterior, elongación de las valvas, con incremento de su área o tejido mitral accesorio). Es frecuente la calcificación del anillo<sup>78,79,138-144</sup>. El MAS de la VM casi siempre produce un fallo de su normal coaptación e IM leve a moderada, que es típicamente mesosistólica a telesistólica y orientada inferolateralmente. Ante un chorro de insuficiencia mitral central o de orientación anterior se debe sospechar una anomalía intrínseca de la VM (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

### 6.5.c Tracto de salida del ventrículo izquierdo

El TSVI es la estructura delimitada por la porción basal septum interventricular y la valva anterior mitral y constituye el conducto por donde transcurre el volumen de sangre que expulsa el VI en cada latido, posee una forma elíptica que puede ser más o menos acentuada, y está sujeto a modificaciones en la forma durante las fases

del ciclo cardíaco, siendo más esférico durante la protosístole<sup>112,145-147</sup>. La evaluación del TSVI es muy importante ya que la correcta medición del área se utiliza para la estimación del área valvular aórtica mediante la ecuación de continuidad y para el cálculo del volumen sistólico, por ejemplo. Por lo expuesto, resulta imprescindible obtener una correcta medición del mismo y para ello los métodos de imágenes 3D suelen ser bastante útiles en ciertos escenarios clínicos. El ECO-Doppler color es el método diagnóstico de primera línea para la evaluación de la OTSVI ya que permite el diagnóstico anatómico a través de la medición directa del espesor del SIV (> 15 mm), de la morfología de la VM, si existe MAS de la valva anterior o de ambas, de las cuerdas tendinosas y anomalías en el implante de los músculos papilares. La utilización del Doppler continuo y el Doppler color permite detectar la existencia de gradiente obstructivo dinámico que puede estar presente en reposo (> 30 mm Hg) o desencadenarlo con la maniobra de Valsalva y las pruebas de ejercicio<sup>112,145-150</sup>. Un gradiente > 50 mm Hg implica una obstrucción significativa. El grado de IM en muchos casos es directamente proporcional al grado de obstrucción y el mecanismo está vinculado a una coaptación valvar insuficiente debido al MAS<sup>151</sup>. El *jet* regurgitante suele tener dirección oblicua hacia la pared lateral de la AI, se debe prestar especial atención en los *jets* centrales o los que se dirigen al septum interauricular porque puede haber agregado un mecanismo intrínseco de la VM. El ETE está indicado cuando la ventana transtorácica es inadecuada, si existen dudas sobre el mecanismo de la IM, en caso de coexistir patología intrínseca de la VM. El ETE debe ser utilizado en la monitorización intraoperatoria cuando se planifica la miectomía septal para decidir la estrategia quirúrgica y para evaluación de los resultados<sup>152-157</sup> (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para estudio EET).

#### 6.5.d Evaluación de la obstrucción intraventricular

La presencia de obstrucción dinámica en la MCH se ha vinculado a una peor evolución clínica y pronóstica<sup>81,97,158</sup>. Los subtipos con formas obstructivas tienen un deterioro mayor de la función diastólica y una peor clase funcional<sup>159</sup>. Por lo tanto, es importante definir la localización y el grado de la obstrucción dinámica. La valoración mediante Doppler color es fundamental para localizar la zona de aceleración de flujo y así definir si existe obstrucción dinámica a nivel del TSVI, medioventricular o apical. Luego, mediante Doppler continuo, se puede obtener la velocidad sistólica máxima y estimar el gradiente. Es importante una buena alineación con la zona de mayor turbulencia y no se debe superponer el mapeo del Doppler continuo con la regurgitación mitral ya que se podría sobrestimar el gradiente máximo. Se considera MCH obstructiva con un gradiente máximo en reposo  $\geq 30$  mm Hg. Aproximadamente un tercio de los pacientes con MCH presentan obstrucción en reposo. La sensibilización mediante maniobra de Valsalva pone de manifiesto aproximadamente un 10% de MCH con obstrucción latente. La realización de ECO estrés con ejercicio tiene una mayor sensibilidad que la maniobra de Valsalva para la detección de obstrucción latente<sup>150</sup>. No se recomienda la provocación farmacológica con dobutamina, ya que no es fisiológica y puede ser mal tolerada. La obstrucción dinámica a nivel del TSVI está condicionada por el contacto de la válvula mitral, generalmente de la valva anterior con el SIV hipertrófico. Este tipo de obstrucción genera gradientes más elevados que la obstrucción medioventricular o apical. En los fenotipos caracterizados por hipertrofia predominante de los segmentos medioventriculares y cuya cavidad adopta una morfología en “reloj de arena” es frecuente la presencia de obstrucción medioventricular. Este tipo de obstrucción generalmente se produce entre el septum medio y el músculo papilar posterior hipertrófico<sup>160</sup>. Puede coexistir con una obstrucción a nivel del TSVI y generalmente, los gradientes obtenidos son inferiores a los que se registran a nivel de la obstrucción por MAS. Por otra parte, existe un pequeño grupo de pacientes que presentan obstrucción dinámica medioventricular en reposo, y con el esfuerzo cambia la localización y el grado de obstrucción, haciéndose más evidente la obstrucción a nivel del TSVI. La valoración mediante Doppler color muestra una turbulencia que comienza a nivel medioventricular. La estimación de la gravedad se realiza mediante Doppler continuo pero teniendo en cuenta que no esté alineado al TSVI cuando existe una obstrucción dinámica asociada por MAS. El conocimiento de estos datos tiene gran relevancia, ya que en los pacientes con formas obstructivas y síntomas que no mejoran a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, los tratamientos invasivos están indicados para aliviar la obstrucción. Por lo tanto, el conocimiento de la anatomía y de la región de máxima obstrucción tiene implicaciones terapéuticas<sup>1-3, 5,6</sup> (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

#### 6.5.e Agrandamiento de la aurícula izquierda

Tradicionalmente se estimó el diámetro anteroposterior de la AI desde la vista paraesternal izquierda en modo M (nivel IV). Actualmente, la evidencia soporta la medida del volumen de la AI desde las vistas en 4 y 2 cámaras apicales como un parámetro más exacto de la geometría de dicha cavidad. Esta medida se correlaciona con la ocurrencia de FA, ACV y primer evento cardiovascular. La dilatación de la AI es un marcador de la disfunción diastólica que forma parte del cuadro hemodinámico de esta miocardiopatía. En tal sentido, el volumen de la AI decrece cuando una miectomía disminuye la obstrucción intraventricular<sup>161</sup>. Sin embargo, resaltamos la importancia de medir el diámetro anteroposterior de la AI en eje largo paraesternal ya que es uno de los parámetros que hay que incluir en el *score* (puntaje) de riesgo de MS propuesto por la ESC<sup>4</sup> (véanse sección 8.2 y Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

### 6.5.f Evaluación de la función ventricular diastólica

La ecocardiografía es la técnica de elección para la evaluación de la función diastólica y la estimación de las presiones de llenado de VI en la MCH<sup>162</sup>. La información aportada por la ecocardiografía tiene un valor relevante en la evaluación de los síntomas y la estratificación pronóstica. Lo pacientes con dilatación de AI, función diastólica anormal detectada por la relación E/e' o un patrón de llenado restrictivo pueden estar en mayor riesgo de eventos adversos, incluso con una FEy conservada<sup>149,163</sup>. Los parámetros ecocardiográficos Doppler, sumados a la información de la ECO bidimensional y el Doppler tisular, son mediciones sensibles de la función diastólica, pero están influenciados por las condiciones de carga, la frecuencia cardíaca y la edad. Por tal motivo, esta evaluación suele ser dificultosa y compleja, reflejando la naturaleza multifactorial de la disfunción diastólica en esta condición, y no hay un único parámetro ecocardiográfico que se puede utilizar como referente diagnóstico de disfunción diastólica del VI<sup>80,164</sup>. En general, cuando se usan en forma aislada, las variables individuales tienen una modesta correlación con las presiones de llenado de VI en los pacientes con MCH, probablemente relacionado con la variabilidad en el fenotipo, la masa muscular, el monto de desarreglo de las fibras miocárdicas, y la fisiología obstructiva versus no obstructiva. Es recomendable un enfoque integral, que incluya la relación E/e' (relación de la velocidad mitral precoz y la velocidad precoz anular por Doppler tisular promedio, [ $> 14$ ]), el volumen de aurícula izquierda indexado ( $> 34 \text{ ml/m}^2$ ), la velocidad de la onda A reversa en venas pulmonares (duración Ar-A  $\geq 30 \text{ ms}$ ) y la velocidad pico del reflujo tricuspídeo por Doppler continuo ( $> 2,8 \text{ m/s}$ )<sup>148</sup>. Estos parámetros pueden ser aplicados independientemente de la presencia o ausencia de obstrucción dinámica e IM, excepto para los pacientes con IM más que moderada, en quienes solo la duración Ar-A y la velocidad pico del reflujo tricuspídeo siguen siendo válidos. Si más de la mitad de las variables (disponibles en total: tres o cuatro) reúnen el valor del punto de corte, entonces la presión de AI está elevada y se está en presencia de disfunción diastólica grado II. La disfunción diastólica grado III está presente en un patrón de llenado restrictivo (relación E/A  $\geq 2$ , tiempo de desaceleración de la onda E  $\leq 150 \text{ ms}$ ) y velocidad anular e' anormalmente reducida (septal  $< 7 \text{ cm/s}$ , lateral  $< 10 \text{ cm/s}$ ). Existe un creciente interés en las nuevas técnicas ecocardiográficas para la valoración de la función diastólica. Varios estudios recientes, que utilizan *speckle-tracking*, han informado la asociación entre *strain* sistólico del VI, *strain rate* diastólico del VI, *strain* de AI y la función diastólica del VI<sup>165,166</sup>. Además, se han aportado conocimientos sobre la mecánica que relaciona la función de VI, incluidos la torsión y *untwisting*, con la tolerancia al ejercicio<sup>167</sup>. Si bien estos avances son promisorios, se necesitan más estudios y desarrollos técnicos que puedan ser respaldados como mediciones de rutina en pacientes con MCH (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para estudio EET).

### 6.5.g Evaluación de la función ventricular sistólica

La evaluación de la función sistólica de VI en la MCH debe incluir datos convencionales (fracción de acortamiento, FEy y volumen sistólico indexado) sobre parámetros ecocardiográficos en modo M, 2D o 3D y Doppler pulsado<sup>168</sup>. En presencia de hipertrofia, la FEy del VI es una pobre medición de la *performance* sistólica del VI<sup>169</sup>. En los pacientes con MCH, la función contráctil estimada por la FEy del VI o la fracción de acortamiento, que reflejan mayormente el engrosamiento radial, está frecuentemente conservada, compensando la función longitudinal reducida en estos pacientes. Además, la FEy VI global, normal/supernormal, también puede resultar de la pseudonormalización de los índices volumétricos sistólicos. El volumen sistólico indexado a menudo está disminuido en la MCH debido a la cavidad reducida del VI, hallazgo típico en esta enfermedad. Las imágenes de Doppler tisular y el *speckle-tracking* 2D pueden superar alguna de estas limitaciones<sup>170,171</sup>. Las velocidades longitudinales miocárdicas y los parámetros de deformación (*strain* y *strain rate*), derivados del Doppler tisular o técnicas del *speckle-tracking*, están frecuentemente reducidos en el sitio de la hipertrofia como evidencia de DS precoz, incluso antes del deterioro de la FEy del VI. La velocidad sistólica ( $s'$ )  $< 4 \text{ cm/s}$  en el anillo lateral demostró ser un predictor independiente de mal pronóstico y un marcador de disfunción severa oculta y progresión de la enfermedad<sup>172</sup>. Una deformación longitudinal septal y regional disminuida (mayor que  $-10\%$ ) se ha relacionado con mayor susceptibilidad para la aparición de arritmias ventriculares y pueden ser anormales antes del desarrollo del aumento del espesor de la pared en los familiares genéticamente afectados<sup>4,173</sup>. Otros estudios han correlacionado la aparición y la magnitud del *strain* con la presencia y el grado de fibrosis, sugiriendo que el *strain* 2D puede ser más preciso que la RMC en su detección<sup>174,175</sup>. Sin embargo, el papel del *strain* 2D en la detección total y específica del tipo de fibrosis, así como sus implicaciones pronósticas, requiere estudios en poblaciones más grandes de pacientes con MCH<sup>176</sup>. La ecocardiografía 3D proporciona una alternativa para la evaluación de la función ventricular izquierda en la MCH, con buena correlación con la RMC<sup>177</sup> (véase Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

### 6.5.h ECO transesofágico

El diagnóstico de la MCH se efectúa habitualmente desde las vistas transtorácicas, reservando el ecocardiograma transesofágico (ETE) para aquellos pacientes con ventana ecográfica inadecuada de quienes se requieran datos anatómicos precisos que escapen a otros métodos no invasivos. En estos casos, el ETE brinda información

adecuada sobre espesores, motilidad, distribución de la hipertrofia, MAS mitral y gradientes. La importancia del diagnóstico diferencial de los flujos de IM y de obstrucción dinámica radica en el perfil con acmé tardío de la obstrucción, pero en caso de dificultad puede categorizarse en forma óptima con el ETE. El reflujo mitral significativo complica la evolución y deteriora la clase funcional relacionada con el MAS predominante de la valva mayor, desplazamiento anterior del músculo papilar, reducción del ángulo aorto-septal, desplazamiento de la coaptación hacia el septum, elongación de la valva posterior con prolapso<sup>152,178</sup>. Habitualmente, el reflujo se dirige hacia la pared posterior de la aurícula y la dirección atípica debe hacer pensar en mecanismos combinados de reflujo, ruptura cordal, prolapso, hendiduras entre festones o dilatación anular. La determinación del mecanismo de reflujo debe ser precisa, para establecer si la miectomía o la ASA pueden ser suficientes para eliminar o reducir satisfactoriamente el reflujo, descartando factores anatómicos que requieran su corrección para rescatar la coaptación o proceder al reemplazo valvular<sup>94</sup>. Para referencia quirúrgica interesa conocer la anatomía septal, su espesor máximo, las distancias desde la base de la valva coronaria derecha hasta el sitio de máximo espesor y el de contacto de la valva anterior con el septum, y el espesor septal 10 mm por debajo del punto de contacto, ya que hasta allí suele extenderse la resección septal. Se debe analizar la función de la válvula aórtica, a través de la cual se abordará el tabique. Una vez finalizada la resección la ETE permite valorar el espesor septal, el resultado de la miectomía (adecuada, insuficiente o excesiva, con riesgo de daño al sistema de conducción o comunicación interventricular). Pueden visualizarse fistulas desde vasos perforantes septales a la cavidad del VI, habitualmente sin repercusión. A la salida de la circulación extracorpórea, el ETE permite analizar si el flujo a nivel del tracto de salida del VI es laminar o turbulento, así como el gradiente y el reflujo mitral residual, valoración que debe efectuarse con adecuadas condiciones de precarga, presión arterial sistémica, y bajo inotrópicos como el isoproterenol (véase Tabla 9 sobre recomendaciones para ETE).

#### 6.5.i ECO con contraste

El ECO de contraste intracavitario izquierdo resulta muy útil cuando es difícil la determinación del sitio de la hipertrofia. Esto ocurre principalmente en algunas formas apicales, o cuando la hipertrofia se localiza en la pared lateral, zonas que a veces parecen artificios, ya que el ECO-Doppler color habitualmente puede tener limitaciones<sup>179</sup>. La otra indicación es la utilización de ECO con contraste previo a la realización de una ASA. En este contexto permite evaluar la zona que será afectada. Para poder efectuarla, el septum debe ser  $\geq 17$  mm de espesor<sup>157</sup>. El contraste es útil para determinar el área miocárdica irrigada por la arteria que se va a instrumentar. Para ello se le inyecta contraste bajo monitorización con ECO continuo. Si la arteria es la correcta, se observará contraste en el área septal que contacta con la valva anterior mitral; de lo contrario debe explorarse otra arteria<sup>4,180</sup>. En todos los pacientes sometidos a ASA debe realizarse ECO-Doppler con la inyección selectiva de contraste intracoronario para determinar correctamente la arteria que se va a instrumentar, a través de la opacificación del área miocárdica septal que contacta con la válvula mitral (*recomendación clase I, nivel de evidencia C*). (Véase Tabla 8 sobre recomendaciones para EET).

#### 6.5.j Diagnósticos diferenciales

(Véanse las Tablas del Capítulo 10).

#### 6.5.k ECO estrés con ejercicio

La presencia de gradiente obstructivo en el TSVI en la MCH es determinante para predecir la aparición de síntomas, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte<sup>81,82</sup>. Se considera gradiente obstructivo cuando es  $\geq 30$  mm Hg y resulta significativo para adoptar conductas terapéuticas cuando es  $\geq 50$  mm Hg. El 25-30% de los pacientes tienen gradiente obstructivo en condiciones basales<sup>97</sup>. La realización de un ECO-Doppler cardíaco, sensibilizado con la maniobra de Valsalva, se recomienda en todos los pacientes para detectar gradiente obstructivo basal y latente. Si el estudio basal no detecta gradiente obstructivo  $\geq 50$  mm Hg, en pacientes *sintomáticos* durante la actividad física habitual, se recomienda realizar un ECO estrés con ejercicio para evaluar la presencia de un incremento del gradiente o en el grado de IM<sup>96,97,150,181-183</sup>. Teniendo en cuenta que los pacientes de alto riesgo son excluidos y, si bien no hay datos que comparen los diferentes protocolos de ECO estrés, el protocolo de Bruce sería el recomendado, considerando que el momento más importante para evaluar el gradiente intraventricular es al finalizar el ejercicio, en posición semisentado o aun mejor de pie<sup>181,182</sup>. El ECO estrés con ejercicio en pacientes *asintomáticos* no ha sido evaluado prospectivamente, pero debería indicarse para aquellos en quienes la presencia de OTSVI es relevante para modificar su estilo de vida y la toma de decisiones terapéuticas<sup>4</sup>. No se recomienda realizar ECO estrés farmacológico con dobutamina debido a que no es fisiológico y es mal tolerado por los pacientes<sup>3</sup>. Si bien la EAC epicárdica implica un mayor riesgo de eventos, los estudios funcionales son de bajo valor predictivo positivo, por lo que el ECO estrés no estaría recomendado para evaluar isquemia miocárdica por EAC, debido a que tiene patrones heterogéneos de engrosamiento parietal y a anomalías de la contracción en reposo en las regiones hipertróficas<sup>3,86</sup>. La aparición de trastornos de la motilidad parietal global o regional se correlaciona poco con la EAC epicárdica, pero dichos cambios sí se asocian a un incremento del número de eventos<sup>181</sup>. A su vez,

los trastornos ECG en el estudio basal reducen la especificidad diagnóstica cuando aparecen cambios sugerentes de isquemia en el ejercicio, pero conservan su utilidad en la detección de arritmias. Independientemente de las imágenes, la prueba de esfuerzo es importante para determinar la respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio (RAPAE) debido a que es un predictor de riesgo para MS, sobre todo en pacientes menores de 40 años. La RAPAE puede ocurrir independientemente de la presencia de obstrucción, por la caída de la resistencia periférica e isquemia subendocárdica<sup>2,135,184,185</sup>. La prueba de ejercicio debe realizarse sin tratamiento beta bloqueante o calcioantagonista para que este aspecto sea valorable. Se considera RAPAE: a) *Respuesta hipotensiva*: un incremento inicial con caída de 20 mm Hg en el máximo esfuerzo o una caída continua de la presión arterial de 20 mm Hg a lo largo del ejercicio; b) *Respuesta plana*: falta de incremento de la presión arterial en al menos 20 mm Hg durante todo el ejercicio. La prueba de esfuerzo permite, además, evaluar la capacidad funcional y la presencia de síntomas (dolor torácico, disnea, síncope). Se debe evaluar la correlación de los síntomas con el aumento del gradiente y a su vez evaluar la respuesta al tratamiento<sup>96,183</sup>. Como conclusiones: a) el ECO estrés con ejercicio en la MCH es seguro si se excluyen los pacientes de alto riesgo, b) la presencia de un gradiente  $\geq 30$  mm Hg identifica a pacientes de mayor riesgo de eventos, c) tiene baja especificidad para detectar isquemia miocárdica, aunque la presencia de trastornos de la motilidad parietal implicaría peor pronóstico, d) existe baja incidencia de incremento de IM en el ejercicio, e) la presencia de RAPAE en pacientes jóvenes implica mayor riesgo de MS (véase Tabla 10 sobre recomendaciones para realizar ECO estrés con ejercicio).

### 6.5.1 Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico (véase Tabla 8)

**Tabla 8.** Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Confirmar la sospecha inicial de MCH, determinando el grosor parietal, la magnitud y la extensión del compromiso y la presencia, localización y severidad del gradiente dinámico (basal, posición sentada, en bipedestación y posmaniobra de Valsalva)	I	B
– Investigar la presencia de MCH en familiares de primer grado	I	B
– Revaluación luego de cambios en la evolución clínica o luego de maniobras terapéuticas	I	B
– El ETE es recomendado para evaluar anomalías de la válvula mitral	I	B
– Se recomienda ECO 2D Doppler para asegurar la correcta localización de la alcoholización septal y la respuesta terapéutica	I	B
– ECO de contraste miocárdico para evaluar el tamaño del infarto resultante de la ASA	I	B
– En los pacientes sometidos a ASA debe realizarse ECO-Doppler con contraste intracoronario para determinar correctamente la arteria para instrumentar a través de la opacificación del área miocárdica septal que contacta con la válvula mitral	I	C
– Se sugiere evaluar, mediante ECO 2D, el grosor parietal telediastólico máximo en eje corto paraesternal desde la base al ápex posicionándose en forma perpendicular	I	C
– Se recomienda análisis de la función diastólica en pacientes con MCH: relación E/e' promedio ( $> 14$ ), volumen de AI indexado ( $> 34$ mL/m <sup>2</sup> ), la velocidad de la onda A reversa en venas pulmonares (duración Ar-A $\geq 30$ ms) y la velocidad pico del reflujo tricuspídeo por Doppler continuo ( $> 2,8$ m/s)	I	B
– Se recomienda para la evaluación de la función sistólica de VI por ECO en la MCH, la inclusión de datos convencionales (fracción de acortamiento, fracción de eyección y volumen sistólico indexado)	I	B
– Revaluación de MCH en los familiares, anualmente entre los 10 y 21 años de edad y cada 5 años en mayores de 21 años	IIa	C
– Se recomienda Doppler tisular para diferenciar MCH de hipertrofia en deportistas	IIa	C
– Se recomienda <i>strain</i> bidimensional para diferenciar MCH de hipertrofia en deportistas	IIa	C
– Se recomienda la evaluación de las velocidades longitudinales miocárdicas y los parámetros de deformación ( <i>strain</i> y <i>strain rate</i> ), derivado del Doppler tisular o técnicas del <i>speckle-tracking</i> para la detección de DS precoz	IIa	C
– Se recomienda ECO de contraste miocárdico para evaluar pacientes con ventana subóptima, presencia de hipertrofia o aneurisma apical	IIa	C

### 6.5.m Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transesofágico (véase Tabla 9)

**Tabla 9.** Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transesofágico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con ventana ultrasónica transtorácica inadecuada en caso de no poder implementarse una RMC	I	B
– Establecer el compromiso valvular, el mecanismo y la magnitud de la regurgitación mitral cuando no quede suficientemente claro por ETT	I	B
– Estudio intraoperatorio durante miectomía quirúrgica	I	B
– Estudio destinado a aclarar el mecanismo de una IM de comportamiento atípico para la MCH	Ila	B
– Valorar en el quirófano los sitios de mayor protrusión septal y de contacto mitroseptal, y las complicaciones septales o valvulares de la miectomía para brindarle mayor orientación al cirujano	Ila	C
– Control intraprocedimiento de la plicatura de la valva anterior mediante MitraClip como procedimiento único para eliminación del gradiente del TSVI y del reflujo mitral concomitante	Ilb	C
– Evaluación de rutina para obtener un estudio diagnóstico de miocardiopatía	III	C

### 6.5.n Recomendaciones para ECO estrés con ejercicio (véase Tabla 10)

**Tabla 10.** Recomendaciones para estudio ECO estrés con ejercicio en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes sintomáticos con gradiente OTSVI < 50 mm Hg en condiciones basales se recomienda realizar un ECO estrés con ejercicio para detectar un incremento del grado de OTSVI o de la IM que justifique una intervención	I	B
– El ECO estrés con ejercicio para detectar respuesta anormal de la presión arterial es razonable para completar la estratificación de riesgo de MS en pacientes jóvenes	Ila	B
– Es razonable realizar ECO estrés con ejercicio para evaluar capacidad funcional y respuesta al tratamiento	Ila	B
– En pacientes asintomáticos no ha sido prospectivamente evaluado. Debería ser considerado para quienes la presencia de OTSVI es relevante para modificar el estilo de vida o para definir algún tipo de tratamiento	Ilb	C
– El ECO estrés con ejercicio y farmacológico no está indicado para evaluar isquemia, sobre todo en los pacientes asintomáticos	III	C

## 6.6 Resonancia magnética

La RMC provee imágenes tomográficas tridimensionales con alta resolución temporoespacial del corazón, en cualquier plano y sin radiación ionizante<sup>186</sup>. Esto nos permite, a través de sus diferentes modalidades, obtener información detallada de la morfología cardíaca, la función ventricular y la caracterización tisular<sup>187</sup>. La evaluación de los pacientes con diagnóstico o sospecha de MCH mediante RMC debe ser realizada e interpretada por profesionales con experiencia en imágenes cardíacas y en la evaluación de miocardiopatías.

### 6.6.a Valoración de la morfología y función

En los pacientes con adecuadas imágenes ecocardiográficas, la RMC provee similar información sobre la función y morfología ventricular, pero tiene utilidad diagnóstica en pacientes con inadecuada ventana acústica o cuando se sospecha hipertrofia VI en regiones de difícil visualización con ECO<sup>188,189</sup>. El ECO bidimensional puede sobreestimar el grado de espesor parietal como consecuencia de obtener cortes ecocardiográficos oblicuos (particularmente en la región apical ventricular izquierda) o por la inclusión de estructuras paraseptales como la banda moderadora o falsos tendones. Las secuencias de cine contemporáneas permiten una clara delineación del endocardio y epicardio, produciendo un contraste nítido en la interface miocardio-sangre, lo que permite una medición exacta de los grosores parietales en todos los segmentos de ambos ventrículos<sup>182</sup>. La RMC es superior al ECO bidimensional para identificar la magnitud de la hipertrofia en sectores tales como la pared anterolateral, el septum posterior,

el ápex y el VD, y en el diagnóstico de aneurismas y trombos<sup>122,188-196</sup>. La medición de la masa VI con RMC otorga una valoración más precisa de la extensión global de hipertrofia VI, y es un marcador de riesgo en esta enfermedad<sup>188</sup>. Los *aneurismas apicales* se asocian con hipertrofias medioventriculares y apicales del VI y en general solo pueden ser valorados con precisión con RMC. La región apical queda dilatada y desarrolla aneurisma, debido a la presión cavitaria apical generada en sístole por la obstrucción media. Mediante la secuencia de captación tardía de gadolinio (CTG) se ha demostrado que los aneurismas apicales están formados principalmente por tejido fibroso<sup>197,198</sup>. La presencia de aneurismas apicales en estos pacientes les confiere un aumento del riesgo de MS y ACV<sup>197-199</sup>. Se ha demostrado en estudios con RMC que las anomalías en la *válvula mitral* representan una expresión fenotípica primaria de esta compleja enfermedad. Más de un tercio de los pacientes con MCH presentan elongaciones en las valvas mitrales, anterior (> 30 mm) y posterior (> 17 mm). La elongación de las valvas mitrales contribuye sustancialmente al mecanismo implicado en la obstrucción subaórtica, particularmente en aquellos pacientes en los que la longitud de la valva excede dos veces el diámetro transversal del TSVI al final de la sístole<sup>200</sup>. Los pacientes con MCH presentan con frecuencia un aumento en el número de *músculos papilares* (3 o 4) e hipertrofia de estos<sup>139</sup>. La RMC nos permite detectar alteraciones estructurales sutiles en familiares de pacientes con MCH, que presentan mutaciones sarcoméricas, sin la presencia de hipertrofia ventricular<sup>201</sup>. Estas alteraciones son las *criptas miocárdicas* (invaginaciones miocárdicas profundas), que se localizan predominantemente en el septum basal posterior y en la pared libre del VI<sup>202,203</sup>, elongación de las valvas mitrales<sup>200</sup>, CTG<sup>204</sup> y la presencia de haces musculares a nivel apical-basal<sup>205</sup>. Estas observaciones amplían el papel de la RMC para el diagnóstico temprano de familiares con diagnóstico de MCH<sup>201-206</sup>. En algunos casos, la RMC es complementaria del ECO para planificar la miectomía quirúrgica, particularmente en pacientes con múltiples sitios de obstrucción (TSVI, medioventricular, tracto de salida del VD), otorgándole al cirujano información precisa de la localización y extensión de la hipertrofia para planificar la intervención quirúrgica<sup>207,208</sup>.

### 6.6.b Captación tardía de gadolinio

La CTG permite visualizar la expansión del intersticio miocárdico causado por fibrosis. Se encuentra en el 65% de los pacientes (rango 33-84%) y, en general, es de tipo multifocal confluyente intramural en las regiones de mayor engrosamiento parietal y en los sitios de unión anterior y posterior del VD<sup>209</sup>. La CTG podría estar asociada con un aumento de la rigidez y con un remodelado adverso del VI. La CTG varía sustancialmente de acuerdo con el método de cuantificación utilizado, y la técnica de 2-desviaciones estándar es la única validada en necropsias<sup>210</sup>. La asociación de CTG y pronóstico ha sido descrita en varios estudios<sup>211-216</sup>, muchos de los cuales tienen sesgos de selección, valoración incompleta de los predictores clínicos de riesgo y diferencias en los protocolos utilizados y técnicas de cuantificación de la CTG. La evidencia actual apoya la relación entre la extensión de la CTG y la mortalidad cardiovascular, la muerte por IC y la mortalidad por cualquier causa<sup>216</sup>, y en un metanálisis reciente como predictor de riesgo de MS<sup>217</sup>. La sola presencia de CTG no puede ser considerada como un marcador de riesgo, debido a que –como se comentó anteriormente– se presenta en dos tercios de los pacientes con MCH. Sin embargo, la ausencia de CTG le confiere al paciente un menor riesgo de MS<sup>212,218</sup>. La utilidad de la extensión de CTG como marcador de riesgo de MS es un aspecto controvertido. Una publicación reciente postula que en paciente sin criterios de riesgo de MS, la presencia de realce tardío > 15% de la masa ventricular podría ser suficiente para la implantación de un CDI<sup>216</sup>. Este estudio presenta sesgos de selección, valoración incompleta de predictores clínicos de riesgo (24% no presentaban Holter-24 h) y diferencias en los protocolos utilizados y técnicas de cuantificación de la CTG. A diferencia de este estudio, investigadores del grupo europeo de MCH encontraron que la extensión de la CTG no era un predictor de MS luego de ajustarlo por la fracción de eyección ventricular izquierda<sup>219</sup>. El CTG identifica la fibrosis focal, mientras que las recientes técnicas de mapeo de T1 pueden identificar fibrosis difusa del miocardio que representa fibrosis en estadio más temprano<sup>20</sup>. La fibrosis difusa medida con secuencias de mapeo de T1 se asoció con mayor TVNS en el Holter o MS abortada en pacientes con MCH y CDI<sup>221</sup>.

### 6.6.c Diagnósticos diferenciales

La RMC nos permite inferir diagnósticos específicos de hipertrofia ventricular con la distribución y extensión de la CTG, en el contexto clínico adecuado. La enfermedad de Fabry se caracteriza por hipertrofia a menudo concéntrica y la presencia de CTG posterolateral<sup>222,223</sup>. En la amiloidosis cardíaca, además de hipertrofia concéntrica, se observa CTG global subendocárdica difusa, sin distribución coronaria<sup>224</sup> (véase Tabla 11). Por otro lado, si bien la ausencia de fibrosis nos puede ayudar a diferenciar la MCH de la hipertrofia fisiológica de los deportistas, la CTG puede no estar presente en pacientes jóvenes o con formas leves de MCH. Una disminución del espesor parietal mayor de 2 mm, luego de un periodo de desacondicionamiento físico, apoya el diagnóstico de corazón del deportista<sup>225</sup>. Por otro lado, la RMC gracias a su mejor resolución espacial con respecto al ECO bidimensional nos permite diferenciar la presencia de no compactación VI, mal diagnosticada en algunos casos como MCH apical<sup>226</sup> (véanse también las Tablas del Capítulo 10).

**Tabla 11.** Diagnóstico diferencial de la HVI según la distribución de la fibrosis por resonancia

	Hipertensión arterial	Estenosis aórtica	Micardiopatía Hipertrofica	Amiloidosis	Enfermedad de Fabry
Hipertrofia	Concéntrica	Concéntrica	Localizada	Concéntrica	Concéntrica
Distribución del gadolinio	Cualquier segmento	Segmentos basales	Segmentos hipertroficados	Circunferencial	Basal inferolateral
Patrón de la fibrosis	Inespecífico Focal no subendocárdico	Focal subendocárdico o intramural	Multifocal uniones VI-VD	Anulación miocárdica difícil Subendocárdico	Focal intramural

### 6.6.d Recomendaciones para estudio con resonancia (véase Tabla 12)

**Tabla 12.** Recomendaciones para estudio con resonancia en pacientes con MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que los estudios de RMC sean realizados e interpretados por profesionales con experiencia en imágenes cardíacas y en la evaluación de miocardiopatías	I	C
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes con sospecha de MCH, que tienen inadecuada ventana ecocardiográfica, para confirmar el diagnóstico	I	B
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de MCH, para valorar la anatomía cardíaca, la función ventricular y la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica	IIa	B
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes en quienes se sospecha la presencia de hipertrofia apical o aneurisma o hipertrofia anterolateral.	IIa	C
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes con sospecha de amiloidosis	IIa	C
– Se recomienda la realización de RMC previa a la miectomía o ASA, para valorar la extensión y distribución de la HVI	IIb	C
– Se recomienda la realización de RMC para el diagnóstico temprano de familiares con diagnóstico de MCH, para valorar la presencia de criptas miocárdicas, elongación de las valvas mitrales o detectar la presencia de CTG.	IIb	C

## 6.7 Tomografía multicorte

### 6.7.a Utilidad de la tomografía coronaria en la miocardiopatía hipertrofica

Los EAC se pueden presentar en los pacientes con MCH. El dolor de pecho es un síntoma común y puede deberse a estenosis de la arteria coronaria epicárdica, a displasia de las arterias pequeñas intramurales, al aumento de las demandas metabólicas del miocardio hipertrofiado y/o a la presencia de puentes musculares<sup>84,227-229</sup>. La prevalencia de estenosis epicárdica significativa es variable, con grandes estudios que informan tasas de hasta el 26%<sup>86</sup>. La identificación de estos pacientes es importante ya que se asocia con un mal pronóstico<sup>86</sup>. El diagnóstico no invasivo de EAC puede ser un reto en este grupo de pacientes. Los cambios en el ECG inducidos por el ejercicio no son específicos en esta población. Por otra parte, las imágenes de estrés de perfusión pueden mostrar defectos fijos o reversibles en pacientes con MCH en ausencia de EAC<sup>230,231</sup>. Además, las diferencias regionales en el espesor de la pared pueden causar diferencias aparentes en la captación del marcador que no reflejan las anomalías en la perfusión<sup>230,231</sup>. El ECO estrés con ejercicio para detectar alteraciones de la motilidad no se ha validado en pacientes con MCH<sup>232</sup>. La angiografía por tomografía computarizada cardíaca (TAC) es una prueba de alta sensibilidad para la presencia de EAC, y se ha convertido, quizás, en el examen no invasivo más útil para la evaluación de síntomas potencialmente de origen isquémico, especialmente en los pacientes más jóvenes<sup>3,233-237</sup>. Por el contrario, el cateterismo cardíaco puede ser útil en pacientes de edad avanzada, en los que la angiografía por TAC puede ser equívoca. En resumen, la TAC tiene la capacidad para identificar y descartar EAC epicárdica grave en pacientes con MCH con una tasa mucho más baja de falsos positivos que otras modalidades de imagen<sup>234-237</sup>. Esto ayuda a facilitar un apropiado enfoque invasivo en pacientes con EAC epicárdica significativa y a su vez orientar el tratamiento hacia la enfermedad microvascular en aquellos pacientes con MCH con síntomas de angina de pecho sin obstrucción epicárdica. Así, a diferencia de otras modalidades de imagen,

donde después de un resultado positivo de la prueba la presencia de enfermedad obstructiva sigue sin estar clara debido a las altas tasas de falsos positivos, la TAC puede excluir con precisión la EAC epicárdica<sup>234-237</sup>. En última instancia, la TAC además puede ser útil en la obtención de imágenes de otros aspectos de MCH, por ejemplo, en un subgrupo de pacientes con MCH que no pueden someterse a RMC debido a la presencia de marcapasos o CDI, por claustrofobia o en quienes no pueden contener su respiración por períodos largos. En tales pacientes, la TAC permite proporcionar una morfología precisa del espesor de la pared del VI cuando el diagnóstico de MCH está en cuestión o si el grado de hipertrofia es incierto. La TAC permite identificar y descartar EAC epicárdica severa en pacientes con MCH<sup>234-237</sup>. Del mismo modo, los estudios preliminares pequeños han sugerido que la TAC con imágenes tardías puede evaluar la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica. Como conclusión, la TAC tiene mayor resolución espacial que la RMC y el ECO, y por ello es equivalente o superior a estas técnicas para evaluar el fenotipo de la MCH (espesor, volumen, FEy, masa, etc.). La TAC ofrece una cobertura completa de todo el miocardio y, debido a la formación de imágenes isotrópicas, puede estudiar todas las estructuras cardíacas, entre ellas los músculos papilares. La TAC tiene la capacidad para identificar y descartar EAC epicárdica severa en pacientes con MCH<sup>234-237</sup>.

### 6.7.b Recomendaciones para realizar tomografía axial computarizada (véase Tabla 13)

**Tabla 13.** Recomendaciones para realizar TAC en la miocardiopatía hipertrofica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se debe considerar la TAC en pacientes que tienen imágenes subóptimas en el ECO y contraindicación para realizar RMC	<b>Ila</b>	<b>C</b>
– Se debe considerar la TAC en pacientes con angina típica y probabilidad intermedia para EAC	<b>Ila</b>	<b>C</b>
– Se debe considerar la TAC en pacientes mayores de 40 años en los que se planea realizar algún procedimiento de reducción septal	<b>Ila</b>	<b>C</b>

## 6.8 Anatomía patológica

### 6.8.a Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica (BEM) es un procedimiento invasivo utilizado frecuentemente por el cardiopatólogo para el seguimiento postrasplante cardíaco y para el diagnóstico de otras cardiopatías primarias y secundarias<sup>238</sup>. Este procedimiento, mediante el cual se obtienen muestras de miocardio, no es parte de la rutina diagnóstica de la MCH ya que es principalmente clínico y basado en pruebas no invasivas. Sin embargo, la utilización de la BEM como herramienta diagnóstica podría ser recomendada (véase Item 6.8.c) en casos específicos en los que sea necesario descartar otras patologías que cursan con un aumento de la masa y la pared ventricular (véase Item 6.8.b)<sup>4,239</sup>. Las piezas quirúrgicas obtenidas en el momento de la miectomía deberán ser estudiadas histopatológicamente mediante una evaluación sistemática de endocardio, miocardio, intersticio y vasos intramurales<sup>240</sup>. Así, en el contexto de la historia clínica, se puede confirmar el diagnóstico de MCH y descartar otras patologías que puedan presentar características similares a la MCH sarcomérica, como las enfermedades de almacenamiento o depósitos intracelulares o intercelulares<sup>241</sup>. Los caracteres microscópicos de la MCH sarcomérica son: a) la hipertrofia y desorganización (*disarray*) de los miocitos<sup>242,243</sup>, b) la bizarria nuclear y c) la fibrosis pericelular, en parches o difusa, en el septum interventricular o en la pared libre del VI o en ambos<sup>244</sup>.

### 6.8.b Diagnósticos diferenciales

(Véanse las Tablas del Capítulo 10).

### 6.8.c Recomendaciones para biopsia endomiocárdica en la MCH

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de MCH es usualmente clínico y basado en la utilización de técnicas no invasivas, por lo cual la BEM no se recomienda para identificar aquellos pacientes que no ofrecen dudas. Sin embargo, en casos particulares, la BEM podría ser considerada para hacer diagnóstico diferencial con otras patologías infiltrativas o por depósito<sup>240,243-245</sup>. (véase Tabla 14)

**Tabla 14.** Recomendaciones para realizar biopsia endomiocárdica en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– La BEM puede ser considerada cuando los resultados de otros estudios clínicos sugieren patologías infiltrativas o por depósito que no puedan confirmarse por otros métodos	<b>Ilb</b>	<b>C</b>

## 7. MANEJO DE LOS SÍNTOMAS

### 7.1 Tratamiento farmacológico

#### 7.1.a Paciente asintomático

Muchos pacientes con MCH permanecen asintomáticos durante gran parte de su vida con una expectativa de vida normal. Acerca de ellos no existe ningún trabajo que demuestre que los betabloqueantes o los bloqueantes cálcicos impacten positivamente en su evolución. De todas maneras, a todos los pacientes con MCH se les recomienda no efectuar ejercicios intensos o competitivos para evitar la MS. En pacientes con OTSVI significativa en reposo o provocada, en niños o adultos, podrían utilizarse betabloqueantes o verapamilo con el objetivo de reducir las presiones del VI y disminuir los episodios de isquemia mediante el control de la frecuencia cardíaca<sup>4,246</sup>.

#### 7.1.b Pacientes sintomáticos

Tanto en los pacientes con síntomas como en los asintomáticos es importante enfatizar el control de los factores de riesgo coronario (HTA, dislipemia, tabaquismo, diabetes, obesidad), ya que la cardiopatía isquémica tiene un impacto negativo importante en la enfermedad. El tratamiento de la MCH está dirigido fundamentalmente a aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) 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 ningún fármaco ha demostrado la prevención de la MS o una mejoría en la supervivencia. Pero existen ciertas medidas generales básicas para tener en cuenta. Los pacientes con OTSVI deben estar bien hidratados, ya que la deshidratación aumenta el gradiente de la obstrucción; asimismo, este puede aumentar con la utilización de vasodilatadores arteriales o venosos (nitritos, sildenafil), razón por la cual deberían evitarse<sup>247</sup>. La digoxina, por su efecto inotrópico positivo, no debe ser prescrita<sup>248</sup>.

- **Betabloqueantes:** representan el pilar principal del tratamiento médico; la mayoría de los escasos trabajos fueron efectuados con propranolol<sup>249-257</sup>. 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 mediante su prolongación más que por una acción lusitrópica directa<sup>249-252</sup>. En los pacientes con OTSVI esta mejoría en el llenado diastólico conlleva un aumento del volumen y una disminución de la obstrucción<sup>257</sup>. 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 (debido a que tiene cierto grado de acción simpaticomimética intrínseca)<sup>258</sup>. En la actualidad, el betabloqueante más utilizado en nuestro medio es el bisoprolol. En los pacientes con edema agudo de pulmón (EAP) por OTSVI muy severa pueden administrarse betabloqueantes por vía intravenosa<sup>257</sup>.
- **Bloqueantes cálcicos:** dado que un número importante de pacientes no responden adecuadamente a los betabloqueantes se han probado otras drogas inotrópicas negativas como los bloqueantes cálcicos. El más estudiado es el verapamilo que, debido a su efecto inotrópico negativo, disminuye la OTSVI con mejoría de los síntomas<sup>259-270</sup>. Tienen asimismo un efecto pronunciado sobre la diástole al producir relajación ventricular con mejoría del llenado del VI y, además, por efecto directo mejora la perfusión coronaria<sup>263-271</sup>. El verapamilo debe usarse con mucha prudencia ya que, por sus otros efectos farmacológicos (vasodilatación periférica, disminución de la contractilidad y disminución de la conducción en el nódulo AV), en los pacientes con OTSVI e HTP o síntomas de congestión pulmonar puede producir una disminución en la poscarga con aumento de la OTSVI, taquicardia refleja y EAP o MS; también puede producir disfunción sinusal y distintos grados de bloqueo auriculoventricular<sup>261</sup>. Se efectuaron dos estudios que compararon el verapamilo con un betabloqueante. En el primero de ellos se administró, en un diseño 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<sup>270</sup>. El otro grupo comparó 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 ningún fármaco logró demostrar una mejoría objetiva en el ejercicio, los síntomas se redujeron con el verapamilo<sup>271</sup>. Pese a sus efectos de mejoría sobre la función diastólica, el diltiazem debe utilizarse con sumo cuidado y solo si no son eficaces o no pueden utilizarse los betabloqueantes y el verapamilo. Las dihidropiridinas (nifedipina) deben evitarse<sup>272-275</sup>.
- **Disopiramida:** esta droga no se encuentra disponible en nuestro país. Es una medicación antiarrítmica de clase Ia que podría resultar especialmente beneficiosa en pacientes con FA y MCH y que presenta un efecto inotrópico negativo mediado por el intercambio calcio-sodio<sup>276,277</sup>. En presencia de OTSVI disminuye el gradiente por este mecanismo y además por provocar vasoconstricción sistémica. Dado que tiene efectos anticolinérgicos con efectos colaterales molestos, como retención urinaria y sequedad de las mucosas, y como puede producir conducción nodal AV acelerada, debe administrarse conjuntamente con betabloqueantes o verapamilo. Es importante controlar la dosificación justa de esta medicación para mitigar los efectos adversos

anticolinérgicos y el eventual efecto proarrítmico, por lo que se debe controlar periódicamente el segmento QT y no administrar conjuntamente con amiodarona<sup>276,277</sup>. En general, se utiliza cuando no se pueden aliviar los síntomas con betabloqueantes o verapamilo.

- **Diuréticos:** como en todo paciente con disfunción diastólica predominante debe evitarse la hipovolemia, por lo que los diuréticos en general no están indicados. Sin embargo, se puede intentar su administración con sumo cuidado y con controles estrictos a los pacientes con disnea persistente a pesar de tratamiento óptimo con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos o con ambos<sup>257</sup>.
- **MYK-461:** recientemente se ha identificado una pequeña molécula (MYK-461) que reduce la contractilidad por la disminución de la actividad adenosina trifosfato de la cadena pesada de la  $\beta$  miosina cardíaca. Se ha demostrado que la administración crónica temprana de MYK-461 suprime el desarrollo de hipertrofia ventricular, el desarreglo de los cardiomiocitos y la fibrosis miocárdica, y atenúa la expresión génica hipertrófica y profibrótica en modelos animales con ratones genéticamente modificados que albergan mutaciones humanas heterocigotas en la cadena pesada de la  $\beta$  miosina en los que se reproducían tanto la morfología como la funcionalidad de la MCH en seres humanos. Estos datos indican que la contracción hiperdinámica es esencial para la fisiopatología de la MCH y que los inhibidores de la contracción del sarcómero podrían tener un enfoque terapéutico valioso para la MCH<sup>278</sup>. Los primeros ensayos clínicos con MYK-461 en seres humanos son alentadores. Tres ensayos clínicos de fase I en los que participaron 85 voluntarios sanos y 15 pacientes con MCH muestran un perfil de seguridad y una reducción de la contractilidad cardíaca<sup>279,280</sup>. Coincidiendo con la finalización de este Consenso se inició un estudio en fase II (PIONEER-HCM) que evaluará la eficacia de MYK-461 en pacientes con MCH obstructiva sintomática.

### 7.1.c Recomendaciones para tratamiento farmacológico (véase Tabla 15)

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

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

## 7.2 Tratamiento quirúrgico

### 7.2.a Indicación de miectomía

Para el tratamiento invasivo, ya sea miectomía quirúrgica o ASA, es sumamente importante la selección del paciente. La misma debe ser realizada por un equipo multidisciplinario que incluya cardiólogos clínicos, intervencionistas, cirujanos y especialistas en imágenes, y basarse en criterios clínicos, anatómicos y hemodinámicos. 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)

que, a pesar de una medicación óptima, presentan una OTSVI en reposo o en ejercicio igual o superior a 50 mm Hg. Para estos pacientes, la miectomía septal transaórtica (también conocida como cirugía de Morrow) se considera en la actualidad el tratamiento de elección y el patrón oro<sup>281-287</sup>. La miectomía septal clásica se realiza con circulación extracorpórea y paro cardíaco con cardioplejía, y logra, mediante la resección de músculo del septum proximal, 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<sup>287-291</sup>. En los casos con regurgitación mitral grave debido a patología mitral intrínseca (válvula mixomatosa) se puede realizar plástica o reemplazo valvular mitral<sup>287-291</sup>. En aquellos pacientes en quienes la válvula mitral está elongada, favoreciendo y perpetuando el MAS a pesar de una correcta resección ampliada, pueden agregarse técnicas para disminuir su tamaño. Entre las más utilizadas está la plicatura de la valva anterior que consiste en colocar sobre ella puntos horizontales sobre la misma para reducir su tamaño anteroposterior. A esta técnica, que se utiliza en todos los procedimientos descriptos, se la llama resección-plicatura-liberación<sup>292-294</sup>. El reemplazo de la válvula mitral, otrora propuesto como único tratamiento para la MCH, se reserva en la actualidad para los pocos pacientes en quienes la válvula mitral tiene patología primaria y no puede ser reparada<sup>178,295-297</sup>. Además, la FA – que es la arritmia más común en esta patología y que ocurre en el 20-30% de los pacientes – podría tratarse mediante procedimiento de Maze<sup>298</sup>. La curva de aprendizaje para realizar la miectomía es importante y la experiencia quirúrgica inicial se asoció con bloqueo AV completo (BAVC), comunicación interventricular (CIV), daño de las válvulas mitral o aórtica o de ambas, disminución incompleta de la obstrucción al TSVI y una mortalidad operatoria menor del 5%. Por el contrario, durante los últimos años, en los centros especializados en esta cirugía en los Estados Unidos y Canadá, los resultados son mucho mejores y la mortalidad en 3695 pacientes operados fue del 0,4% (17/3695)<sup>299</sup>. 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). 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<sup>300,301</sup>. En un análisis reciente, el 85% de los pacientes estaban asintomáticos o levemente sintomáticos (disnea I o II de la NYHA) con un seguimiento medio de 8 años (y hasta 25 años) luego de la miectomía septal<sup>302</sup>. 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 (MS e IC) es del 99%, 98% y 95%, respectivamente<sup>302</sup>. En los casos poco frecuentes de pacientes con obstrucción medioventricular o apical, o ambas, refractarios a tratamiento médico se describió – con buenos resultados – la técnica transapical como acceso para la miectomía<sup>303</sup> (véanse Tabla 16 y Figura 2).

### 7.2.b Complicaciones de la cirugía

El BAVC que requiere implantación de marcapasos definitivo (más frecuente en los pacientes con BRD previo) y la CIV iatrogénica (más frecuente cuando el septum no supera los 16 mm de espesor) son muy poco frecuentes en la actualidad (1-2%), mientras que el BRI es una consecuencia casi inevitable de una miectomía correcta y no acarrea riesgos futuros<sup>285</sup>. En pacientes con ASA previa, la frecuencia de BAVC puede superar el 20 %<sup>304,305</sup>. La lesión de la válvula aórtica o mitral es muy poco común cuando la cirugía es realizada por un cirujano con experiencia<sup>306</sup>. 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<sup>152</sup>. También permite medir los gradientes residuales y eventualmente decidir un reingreso a la circulación extracorpórea (CEC) para corrección de una miectomía incompleta o de MAS residual. La recidiva de la obstrucción es excepcional como también la necesidad de reoperación. En resumen, la miectomía septal tiene como *ventajas* la reducción inmediata y permanente de los síntomas con mejoría en la sobrevida, cambiando la historia natural de la enfermedad; muchos pacientes tienen una expectativa de vida similar a la de la población general y superior a la de aquellos con obstrucción no operados<sup>302</sup>. Además, al tener una visión directa del TSVI, el cirujano puede identificar correctamente la patología mitral, la miectomía no deja cicatriz en el miocardio 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<sup>307</sup>.

### 7.2.c Obstrucción en el TSVI sin HVI septal severa

La OTSVI no depende solamente de la hipertrofia septal sino también de otras alteraciones morfológicas del aparato mitral como son el desplazamiento anterior de los músculos papilares, las inserciones anómalas de los

músculos papilares y las cuerdas tendinosas y las valvas mitrales marcadamente elongadas<sup>294</sup>. Teniendo en cuenta esto, recientemente Ferrazzi y col. describieron en pacientes con hipertrofia septal leve una miectomía “superficial” combinada con la sección selectiva de una cuerda tendinosa mitral secundaria. En los 39 pacientes operados, los resultados fueron excelentes en un seguimiento a 2 años, con mejoría franca de la clase funcional<sup>308</sup>. Sin embargo, estos resultados deben reproducirse y existen dudas acerca de si realmente es preferible a la miectomía convencional efectuada por cirujanos experimentados<sup>309</sup>.

#### 7.2.d Recomendaciones para tratamiento quirúrgico en la MCH (véase Tabla 16)

**Tabla 16.** Recomendaciones para tratamiento quirúrgico en la MCH

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

### 7.3 Ablación septal con alcohol

La ASA fue introducida en 1983. En 1994, después de obtener la aprobación ética para una serie limitada de casos que se someterían a este nuevo procedimiento, Sigwart realizó las primeras tres ablaciones septales en personas de edad avanzada que no toleraban la miectomía. Los resultados positivos de estos primeros casos se publicaron en 1995 seguidos de una extensa adopción de la técnica. El grupo de Gietzen y colaboradores denominó a esta técnica ablación transcoronaria de la hipertrofia septal (*transcoronary ablation of septal hypertrophy*)<sup>310</sup>. Surgió como una alternativa menos invasiva que la cirugía ya que se realiza por vía percutánea.

#### 7.3.a Descripción de la técnica

En la sala de hemodinamia, todos los pacientes reciben sedación consciente (benzodiazepinas y analgésicos) y heparina intravenosa, por un anestesiólogo. Se monitoriza la actividad cardíaca durante el procedimiento y después de él. Luego de la inserción bilateral de introductores femorales o radiales (6-7 Fr, arterial) se introduce un catéter *pigtail* 5 o 6 Fr en el VI a través de la válvula aórtica. Para la medición del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo (GTSVI) se coloca un segundo catéter *pigtail* en la aorta a 4 cm de la válvula aórtica, desde el catéter guía desde la coronaria izquierda o con un solo *pigtail* multiperforado, y se comparan las siguientes presiones: sistémica, intraventricular basal y posextrasístole ventricular. Dado el elevado riesgo (20-30%) de bloqueo AV, se inserta siempre un marcapasos transitorio antes del procedimiento, teniendo en cuenta que el mayor número de bloqueos se produce en la sala de hemodinamia durante el periprocedimiento. Se realizan proyecciones fijas o rotacionales para identificar la o las ramas potencialmente involucradas en la irrigación del septum relacionado con el gradiente, habitualmente de la arteria descendente anterior. La angiografía rotacional brinda información adicional del nacimiento de ramas subsidiarias que no necesariamente nacen de la descendente anterior, sino ocasionalmente nacen de la circunfleja o las diagonales. Las ramas involucradas habitualmente presentan el fenómeno de *ordeño* durante la sístole (*squeezing*). Asimismo, se realiza una angiografía basal simultánea para obtener mayor información angiográfica de la orientación de dichas ramas en relación con el VI. Es importante destacar que la información angiográfica será complementada por información ecocardiográfica simultánea que se convertirá en nuestra principal guía terapéutica. La rama septal más frecuentemente elegida es la primera o segunda rama septal, ya que se espera que perfundan la parte basal del septum. A continuación se introduce un catéter guía 6 o 7 Fr en el tronco de la arteria coronaria izquierda, se avanza una cuerda guía de 0,014” al ramo septal determinado, progresando luego un balón sobre cuerda de 2,0 mm de diámetro por 8-12 mm de largo. Inmediatamente se infla el balón ocluyendo la rama septal. Luego de unos minutos se observa la respuesta hemodinámica con ETT y mediante gradientes hemodinámicos basales y posextrasístole. La primera rama septal puede tener una perfusión impredecible, ya que puede involucrar a otras estructuras aparte del septo basal, tales como el músculo papilar o la pared libre, por lo que se inyecta solución batida sanguínea 10% y solución fisiológica o gelofundina fría para contrastar el septum determinando la localización mediante ecocardiografía y así evitar la inyección en un sector inadecuado. En caso de tratarse del sector del septum involucrado en la

aceleración del flujo en el TSVI, se administra material de contraste angiográfico diluido previamente agitado que ocasiona una tinción angiográfica de la pared del septum y una imagen ecográfica que corrobora el territorio involucrado. De esta manera se determinan el tamaño del ramo, el área de irrigación miocárdica y su impacto en el GTSVI. A su vez, se descarta la presencia de reflujo de contraste a la arteria descendente anterior. Dependiendo del tamaño de la rama y del área contrastada, se inyectan lentamente con jeringa de 1 a 3 mL de alcohol al 96%, a través del balón, mientras se monitorizan las modificaciones del GTSVI y los cambios en el ECG. El volumen tiene relación con el área que se busca infartar, existiendo una proporción sugerida de 1 mL de alcohol por cada 10 mm de espesor septal. Luego se evalúa con ecocardiografía con el fin de identificar la impregnación de alcohol en el área de la rama septal objetivo. El alcohol ocasiona una gran refringencia en el territorio inyectado. Esta intervención puede ocasionar dolor precordial en el paciente por lo que se recomienda analgesia en esta etapa. En raras ocasiones es necesario ocluir más de una rama, generalmente la segunda o la tercera. Por protocolo, el balón permanecerá insuflado 15 minutos para evitar el reflujo de alcohol hacia la circulación coronaria. Uno de los desafíos más significativos es la dosis de alcohol suficiente para ocasionar un beneficio sin causar trastornos de la conducción. La aparición de un trastorno de conducción avanzado suele ser un motivo de interrupción del procedimiento. Sin embargo, estos trastornos pueden revertir con el paso de las horas. Es infrecuente la administración de dosis menores de 1 mL o mayores de 3 mL. La disminución del gradiente en un 50% puede tomarse como un objetivo deseable durante el procedimiento. Luego de la intervención, el paciente es trasladado a un área de monitorización intensiva donde se realizan un ECG de control de 12 derivaciones, pruebas de coagulación y determinación de creatinina fosfoquinasa (CPK) seriada, y permanece por un intervalo de 48 horas para su monitorización y control del ritmo tras lo cual se retira el marcapasos transitorio<sup>311-316</sup>. Un valor de CPK mayor de 1000 UI/mL suele ser indicativo de una suficiente área de necrosis para predecir éxito. El procedimiento se considera exitoso cuando presenta una reducción  $\geq 50\%$  del gradiente basal y posextrasístoles ventriculares (signo de Brockenbrough-Braunwald-Morrow) (éxito técnico), y clínico cuando se logra la mejoría de la clase funcional  $\geq 1$  grado y/o ausencia de los síntomas que determinaron el tratamiento<sup>317</sup>.

### 7.3.b Seguimiento

En el trabajo de Sorajja y col. de la Clínica Mayo se incluyeron 177 pacientes con un seguimiento alejado de 5,7 años y se observó que el 67% de ellos se encontraban libres de síntomas y el 78%, libres de síntomas graves o muerte<sup>318</sup>. En la reciente publicación del registro Europeo de ASA, se incluyó un total de 1275 con mediana de seguimiento de 5,7 años, con una mortalidad de 2,42 muertes por cada 100 pacientes-año. Las tasas de supervivencia a 1, 5 y 10 años después de la ASA fueron 98% (RI 96-98%), 89% (RI 87-91%) y 77% (RI 73-80%), respectivamente, similares a los publicados por la Clínica Mayo para la miectomía septal<sup>319-320</sup>. La ASA redujo significativamente el GTSVI de  $67 \pm 36$  a  $16 \pm 21$  mmHg y la CF de  $2,9 \pm 0,5$  a  $1,6 \pm 0,7$ . Asimismo, en el trabajo de Pedernera y col. publicado en la *RAC*, se describe un éxito del 91%. En el seguimiento, el 85% de los pacientes se encontraron en CF I y el 15% en CF II, observándose una reducción del gradiente basal de 75 mm Hg (IC 95% 51-89) a 25 mm Hg (IC 95% 10-37) ( $p < 0,003$ ) y con Valsalva, de 118 mm Hg (IC 95% 88-152) a 38 mm Hg (IC 95% 16-69) ( $p < 0,0002$ ), que persistió en el seguimiento alejado<sup>321</sup>.

### 7.3.c Complicaciones

En el metaanálisis publicado sobre 42 estudios (2.959 pacientes-media edad 54 años, y mediana de seguimiento de 13 meses) se describen, como complicaciones de la ASA, el bloqueo AV completo con implante de marcapasos definitivo en el 10,5%, la disección de la arteria descendente anterior (1,8%) y el derrame pericárdico en el 0,6%, entre los más frecuentes<sup>317</sup>. Otras complicaciones: bloqueo AV primer grado 53%, bloqueo de rama derecha 46%. La aparición de arritmia ventricular luego de la ASA es aún motivo de investigación. Algunos estudios histopatológicos de miocardio luego de una ASA, con la intención de evaluar su eventual génesis arritmogénica, demostraron una infiltración menor de tejido conectivo en el miocardio infartado con menor masa miocárdica que la observada por enfermedad aterosclerótica y un efecto beneficioso, dado que el riesgo de MS aumenta con la magnitud de la hipertrofia. En este sentido, varios estudios, como el de Leonardi y col.<sup>322</sup> y el de Cuoco y col.<sup>323</sup>, no observan diferencias significativas en la tasa de choques apropiados en los pacientes portadores de un CDI, ya sea por criterios para prevención primaria o que se hayan sometido a ASA; de esto se infiere que la génesis de las arritmias podría estar relacionada con factores propios de la enfermedad más que por consecuencia de la ASA<sup>323-325</sup>.

### 7.3.d Elección de los pacientes para el procedimiento

La evidencia muestra que la técnica es eficaz cuando se aplica a pacientes con anatomía coronaria adecuada (presencia de ramo septal en la zona de la obstrucción dinámica), espesores parietales con más de 15 mm y menos de 25 mm y ausencia de patología estructural de la válvula mitral. Por otro lado, entendemos que se benefician de esta técnica los pacientes con edad avanzada y riesgo quirúrgico elevado. Los pacientes deben tener síntomas vinculados a la obstrucción, como disnea en clase funcional III-IV o síncope refractarios al tratamiento médico óptimo<sup>313,316-319,326</sup> (véanse Tabla 17 y Figura 2).

### 7.3.e Recomendaciones para ablación septal con alcohol (véase Tabla 17)

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

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

### 7.4. Cirugía versus ablación septal con alcohol

La elección de la terapia invasiva para utilizar debe basarse en un examen sistemático de la válvula mitral y de la anatomía del septum, para excluir patología valvular y otras anomalías del TSVI que requieran tratamiento quirúrgico concomitante. No hay estudios aleatorizados, ni parece probable que los haya en el futuro, que comparen directamente la miectomía septal con la ASA para la MCH obstructiva sintomática refractaria. Sin embargo, numerosos metanálisis han demostrado que ambos procedimientos mejoran la clase funcional con similar mortalidad<sup>317,327-331</sup>. La morfología heterogénea y compleja del TSVI es más abordable para la miectomía, ya que el cirujano tiene la ventaja de la visualización directa. En contraste, la ASA es un procedimiento limitado por el tamaño y la distribución de las arterias septales y, por lo tanto, es menos eficaz cuando los espesores septales son importantes, por encima de los 25 mm<sup>331</sup>. Ambos procedimientos disminuyen el gradiente y en consecuencia mejoran los síntomas de los pacientes de manera similar, pero la miectomía produce una reducción más completa particularmente en pacientes más jóvenes<sup>332</sup>. La presencia de gradientes residuales es más frecuente luego de la ASA, porque el área de contacto de MAS no puede eliminarse por completo debido a la distribución de las arterias septales<sup>330</sup>. Asimismo, en pacientes con ASA que son sometidos luego a miectomía, el riesgo de muerte cardiovascular, IC avanzada y el implante de CDI es mayor<sup>305,333</sup>. El mayor problema aún no resuelto en relación con la ASA es la consecuencia potencial, en el largo plazo, de la necrosis causada por el alcohol como sustrato arritmogénico que podría predisponer a pacientes susceptibles a arritmias ventriculares potencialmente mortales<sup>334-336</sup>. Esta es una consideración no menor, dado que la MCH es la principal causa de MS en pacientes jóvenes. Algunos investigadores sugieren que la cicatriz no es un infarto verdadero porque se trata de una lesión química y no isquémica. Sin embargo, recientemente algunos estudios con RMC evidenciaron que el infarto provocado por la ASA es transmural y extenso (ocupa el 10% de la masa ventricular [30% del septum]), y con histopatología típica. Más aún, la necesidad de repetir la alcoholización, que puede ocurrir en hasta un 25% de los casos y puede derivar en áreas de infarto incluso mayores<sup>207,337</sup>. Queda poco claro si la mayor tasa de arritmia ventricular (4,4%/año en centros con experiencia) se puede atribuir a la ASA o a la MCH en sí misma; sin embargo, la tasa de arritmia ventricular luego de la miectomía es extremadamente baja (0,2-0,9%/año). En un estudio reciente de Vriesendorp y col.<sup>326</sup> se duplicó el riesgo de MS en pacientes con ASA. La tasa de MS asociada a ASA fue 25% mayor que la relacionada con miectomía y, en términos de pacientes individuales, los eventos de MS fueron 80% más comunes luego de ASA (16 vs. 9 con miectomía), incluyendo choques apropiados de CDI que fueron 8:1 más frecuentes<sup>330</sup>. Estas consideraciones acerca de las arritmias postprocedimiento han derivado en la recomendación de que la alcoholización solo se indique a pacientes con contraindicación para cirugía, ya sea por edad avanzada o por enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo quirúrgico<sup>34</sup>. Al analizar el resto de las complicaciones en centros con experiencia, la ASA impresiona tener un 10 a 15% de requerimiento de marcapasos definitivos contra un 5% en la miectomía. En un estudio reciente de Sorajja y col.<sup>318</sup> se compararon 177 pacientes en quienes se realizó ASA vs. la misma cantidad de pacientes, comparados por sexo y edad, en quienes se efectuó miectomía. La sobrevida a 8 años fue similar en ambos grupos (79%), pero el gradiente residual en ASA fue el doble que para miectomía (11 vs. 5 mm Hg). En el seguimiento, el 5,6% de los pacientes sometidos a ASA requirieron una nueva ablación y 2,8% tuvieron que ser intervenidos mediante miectomía (p: 0,04). La presencia de gradiente residual luego de ASA fue predictor de mortalidad y de necesidad de reintervención (1,04 [1,01-1,07] p: 0,004, por cada 5 mmHg)<sup>338</sup>. En conclusión, a pesar de la naturaleza menos invasiva de la ASA, la morbimortalidad relacionada con el procedimiento no es menor que la de la miectomía, y la necesidad de marcapasos es mayor así como la aparición de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Por lo antedicho, para la MCH obstructiva sintomática, la miectomía es la terapia de elección, quedando la ASA como alternativa para pacientes de alto riesgo quirúrgico, de edad avanzada o que rechazan el someterse al procedimiento quirúrgico<sup>339</sup>. Conviene aclarar que esta afirmación vale para centros con alta experiencia en ambos procedimientos (véase Figura 2).

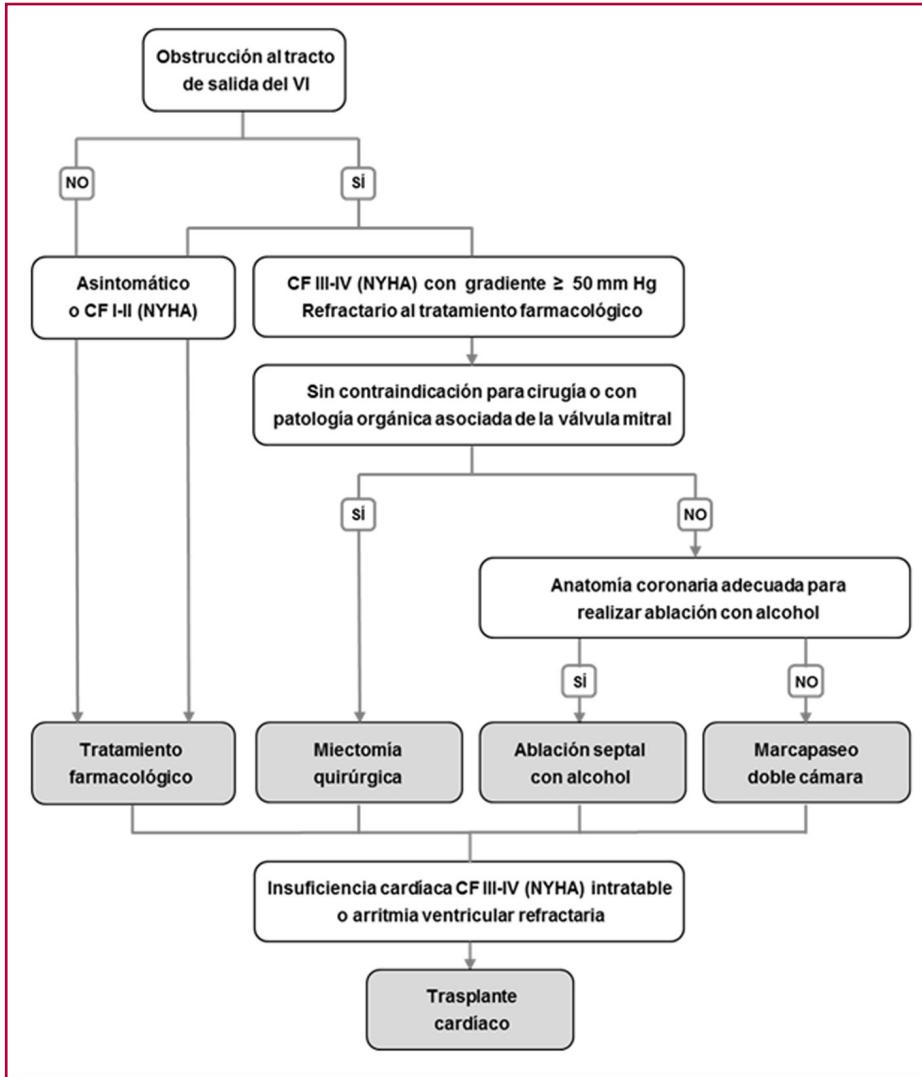


Fig. 2. Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica.

### 7.5. Marcapasos doble cámara

Como alternativa a las terapias de reducción septal, el marcapasos doble cámara con intervalo AV corto hace que el estímulo alcance primero la punta del VD produciendo preexcitación de la punta del VD y del VI. Al invertirse la secuencia de contracción en el VI se altera la movilidad en los segmentos basales del septum ocasionando movimiento paradójico de este. Si el septum se aleja del anillo mitral, aumenta el diámetro del TSVI, reduce la velocidad del flujo y el MAS de la válvula mitral, disminuyendo el grado de IM y el gradiente del TSVI<sup>340,341</sup>. Para obtener mejores resultados terapéuticos: 1) el catéter debe ubicarse en la punta del VD; 2) el intervalo AV corto 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) para mantener una preexcitación constante del VI debe programarse un intervalo AV dinámico a fin de que se acorte durante la actividad física y una frecuencia de estimulación máxima superior a la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante el ejercicio.

#### 7.5.a Evidencia

Los estudios iniciales, no controlados, mostraron que la estimulación DDD con intervalo AV corto reducía el gradiente del TSVI y mejoraba la clase funcional en pacientes refractarios al tratamiento médico<sup>342-344</sup>. Sin embargo, tres estudios aleatorizados cruzados en los que los pacientes recibían dos a tres meses de estimulación DDD y luego pasaban a AAI *back-up* (sin estimulación) como brazo control demostraron que tanto la reducción del gradiente en el TSVI como la mejoría sintomática y en la capacidad al ejercicio que se obtenían con estimulación DDD en relación con las condiciones basales no diferían de las que se obtenían en modo AAI *back-up*, lo

que sugería un efecto placebo<sup>345-348</sup>. A pesar de todo, con estimulación DDD a largo plazo, un 50% de los pacientes mostraban una mejoría sostenida de los síntomas, una objetiva mejoría de la duración al ejercicio y una reducción del GTSVI<sup>349,350</sup>. En un análisis retrospectivo se observó que los pacientes mayores de 65 años obtienen mayor beneficio<sup>349,350</sup>. La mejoría de los síntomas y la reducción del GTSVI es menor que la que se obtiene mediante miectomía o ASA<sup>346,347,351</sup> (véanse Tabla 18 y Figura 2).

**7.5.b Recomendaciones para marcapaseo doble cámara (véase Tabla 18)**

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

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

**8. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES**

**8.1 Fibrilación auricular**

**8.1.a Incidencia**

La FA es la arritmia más frecuente que suele desarrollarse en los pacientes con MCH. La información sobre su prevalencia varía entre el 7,5 y el 43%, de acuerdo con la población incorporada y el tiempo de seguimiento<sup>145,352-354</sup>. En los pacientes con MCH, habitualmente esta arritmia es mal tolerada en su forma aguda y requiere un tratamiento temprano<sup>355</sup>. Por otro lado, las formas paroxística o permanentes de FA conllevan riesgos cardioembólicos y de IC que impactan en la morbimortalidad<sup>4</sup>.

**8.1.b Predictores de desarrollo**

Es importante conocer los factores que predicen el desarrollo de esta arritmia para establecer un seguimiento intensivo y realizar un diagnóstico precoz. Existe una relación entre el tamaño auricular y la FA. La aurícula mayor de 45 mm de diámetro o 28 cm<sup>2</sup> de área es el mejor predictor de FA<sup>4,355</sup>. Asimismo, todos los factores que colaboran con la dilatación auricular (el aumento de las presiones de llenado, la IM y la obstrucción dinámica) han demostrado una relación con la FA.

**8.1.c Tratamiento agudo**

En pacientes con FA y descompensación hemodinámica está indicada como en otros casos la cardioversión eléctrica (CVE) temprana<sup>356</sup>. En pacientes sin descompensación, frente al primer episodio de FA dentro de las primeras 48 horas es conveniente la reversión con amiodarona intravenosa y ante la ausencia de efecto, realizar CVE. En los casos de FA con preexcitación, sugerimos la CVE directa. En todos los casos, si el tiempo de FA es incierto o mayor de 48 horas recomendamos la realización de ETE para descartar la presencia de trombo auricular<sup>356</sup>.

**8.1.d Control del ritmo versus control de la frecuencia**

Teniendo en cuenta el impacto clínico de la FA en la MCH sugerimos ser enérgicos con el control del ritmo, salvo en los casos en que se presente una severa dilatación auricular que nos hable de baja posibilidad de éxito<sup>4</sup>. Es importante evaluar la presencia de disparadores de la FA que requieran un tratamiento especial. La obstrucción dinámica y la IM significativa deberán ser tratadas para disminuir la recurrencia de la arritmia. Para el mantenimiento del ritmo sinusal sugerimos la utilización de amiodarona y, con menos evidencia, sotalol. Las técnicas de ablación serán analizadas en el apartado siguiente. La utilización de flecainida o propafenona no está recomendada por el riesgo de prolongación del QRS, QT y su potencial efecto proarrítmico en estos pacientes<sup>357</sup>. En el caso de control del ritmo, los fármacos que han demostrado seguridad son los betabloqueantes y los bloqueantes cálcicos. La digoxina debe evitarse en pacientes con OTSVI o función sistólica conservada que, por su efecto inotrópico positivo, puede agravar el GTSVI. En los casos de difícil y mal control de la frecuencia, el implante de un MCP DDD con ablación del nodo AV es la única opción.

### 8.1.e Utilidad de las técnicas de ablación

La crioablación y la ablación con radiofrecuencia ha comenzado a utilizarse en los últimos años en pacientes con MCH. Sin embargo, los resultados son menos alentadores que en los pacientes sin esta condición. La enfermedad de la pared de la aurícula sumada a la falla diastólica que caracteriza a los pacientes con MCH parece estar vinculada con la menor tasa de éxito. La literatura informa tasas libres de arritmia que van desde el 36 al 61% de acuerdo con el tipo de procedimiento y el tipo de FA que tiene el paciente<sup>357,358</sup>. Siendo las FA paroxísticas las que mejores tasas de mantenimiento en ritmo sinusal poseen, parece claro que cuanto antes en la evolución se realiza el procedimiento mejores serán los resultados, quedando como indicación de preferencia en aquellos pacientes con FA paroxística refractaria al tratamiento médico, que no posee otro factor corregible, como obstrucción dinámica o IM<sup>359,360</sup>. En los casos de pacientes que tengan indicación de cirugía (miectomía) se puede realizar el procedimiento de MAZE<sup>361</sup>.

### 8.1.f Anticoagulación

El riesgo cardioembólico de la FA en pacientes con MCH es alto y los *scores* utilizados en la práctica clínica como CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no parecen predecirlo adecuadamente, por lo que la sugerencia es no utilizarlos para decidir la anticoagulación<sup>356,361,362</sup>. Un reciente trabajo realizado por el grupo colaborativo de la ESC demostró su poca utilidad para predecir cardioembolias, y concluyó que, hasta la publicación de nueva información, la mayoría de los pacientes deben recibir anticoagulantes a menos que el riesgo hemorrágico sea considerable<sup>363</sup>. En relación con el tipo de anticoagulante, la amplia experiencia con antagonistas de la vitamina K en esta población hace que sean la primera opción. En caso de malos controles de coagulación o negación a la utilización de estos fármacos que requieren monitorización periódica, parece razonable utilizar los nuevos anticoagulantes (véase Tabla 19).

### 8.1.g Recomendaciones en el paciente con fibrilación auricular (véase Tabla 19)

**Tabla 19.** Recomendaciones sobre fibrilación auricular en pacientes con MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la CVE en pacientes con MCH, con FA y descompensación hemodinámica.	I	C
– Se recomienda la administración de amiodarona intravenosa en los pacientes con MCH que tienen una FA aguda sin descompensación hemodinámica. De no revertir se indica la CVE	I	B
– En los pacientes con MCH y síndrome de preexcitación se indica realizar directamente CVE	I	B
– En los pacientes con MCH que presentan FA es razonable realizar ablación quirúrgica de la arritmia durante la cirugía de miectomía.	IIa	B
– En los pacientes con MCH con FA paroxística es razonable la ablación por radiofrecuencia o crioablación una vez que se corrijan los factores predisponentes	IIa	B
– Es razonable el control de la frecuencia en pacientes con MCH que tienen FA persistente y AI muy dilatada	IIa	B
– Puede ser razonable la ablación del nodo AV con implante de marcapasos, en los pacientes con MCH en los que es difícil manejar la frecuencia cardíaca de una FA permanente	IIb	C
– Puede ser razonable la ablación con radiofrecuencia de la FA persistente en un paciente con MCH	IIb	C
– Se recomienda anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en todos los pacientes con FA, salvo contraindicación	I	B
– Se recomienda el uso de los nuevos anticoagulantes orales cuando no es posible tener estabilidad en el rango terapéutico con antagonistas de la vitamina K o por preferencia del paciente	I	C

## 8.2 Muerte súbita cardíaca

### 8.2.a Introducción

Uno de los desafíos más grandes a los que nos enfrentamos los cardiólogos es poder identificar a los pacientes con MCH que se encuentran en riesgo de sufrir un episodio de MS. Si bien se ha avanzado considerablemente en este campo, la identificación de pacientes de riesgo alto (RA) sigue siendo un tema muy complejo, dado que la MCH es producida por diversas etiologías, tiene diferentes formas de presentación y expresión, los mecanismos fisiopatológicos son muy complejos, y la prevalencia de MS en esta población es relativamente baja<sup>3,4,9,364</sup>.

### 8.2.b Tratamiento con fármacos antiarrítmicos

El manejo del riesgo de MS y las arritmias ventriculares en pacientes con MCH se basa en minimizar el riesgo asociado con la actividad física y se enfoca al implante del CDI cuando estuviera indicado. Debido a que no existe

evidencia de que la terapia farmacológica brinde absoluta protección contra la MS, el papel de esta es limitado. En tal sentido, el tratamiento de las extrasístoles ventriculares (EV) en pacientes asintomáticos no está indicado. El tratamiento con fármacos antiarrítmicos está indicado en pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas y en pacientes portadores de CDI con descargas frecuentes. Los betabloqueantes están indicados para el tratamiento de EV en pacientes sintomáticos con el objetivo de reducir los síntomas<sup>278</sup>. En los pacientes con TVNS se puede considerar la utilización de betabloqueantes y, como alternativas, surgen la amiodarona y el sotalol; este último aparece como una terapia más sostenible en el tiempo debido a que registra menor tasa de efectos adversos que la amiodarona<sup>365,366</sup>. Si bien existe evidencia, derivada de un estudio, de que la amiodarona reduciría el riesgo de MS en pacientes con arritmia ventricular, esto luego no fue confirmado en estudios observacionales<sup>367,368</sup>. De esta manera debe considerarse que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos en el escenario de pacientes con TVNS no ha demostrado reducir el riesgo de MS, por lo cual no debería considerarse como alternativa al CDI cuando se estratifica dicho riesgo. En la prevención secundaria de MS, el tratamiento de elección es el CDI, y el antiarrítmico no está indicado como alternativa. En pacientes con arritmias ventriculares frecuentes que han experimentado múltiples descargas del CDI debería ser considerada la terapia con sotalol o amiodarona y/o betabloqueantes.

### 8.2.c Prevención secundaria

Los pacientes con MCH que han sobrevivido a un paro cardíaco secundario a TV/FV constituyen los grupos de más alto riesgo de recurrencia de este episodio<sup>369,370</sup>. El seguimiento de estos pacientes ha mostrado una tasa de recurrencia de MS de alrededor del 25-30% entre los 2 y 4 años. Diferentes estudios han evidenciado mejor evolución en estos casos con el implante de un CDI comparado con fármacos como la amiodarona. La tasa de descargas apropiadas por un CDI en prevención secundaria es de alrededor del 10% por año. Durante el seguimiento resulta difícil agregar otros marcadores de recurrencia al evento arrítmico primario y poder predecir qué paciente la presentará. En un seguimiento de 6 años en pacientes reanimados de paro cardíaco, la mortalidad total fue del 30%, en la mitad ellos debida a MS. En diferentes guías internacionales, la indicación del CDI es clase I, aunque con nivel de evidencia B ya que no se han realizado estudios aleatorizados<sup>1,3,4,364</sup> (véanse Tabla 20 y Figura 3).

### 8.2.d Prevención primaria

La estratificación de riesgo en los últimos años se apoyó en las recomendaciones de las guías de expertos del año 2003 de la ACC/ESC y del año 2011 de la ACCF/AHA, que propusieron considerar al menos cinco predictores de riesgo principales evaluados en forma no invasiva y aceptados como tales sobre la base de estudios de cohorte retrospectivos y observacionales: 1) el antecedente de MS en familiares de primer grado, 2) el síncope de causa desconocida, 3) la presencia de TVNS en el Holter, 4) la evidencia de hipertrofia ventricular extrema (sobre todo con un espesor  $\geq 30$  mm) y 5) la respuesta anormal de la presión arterial con el esfuerzo en los jóvenes (RAPAE)<sup>1,3</sup>. Sin embargo, las recomendaciones de las guías 2003 y 2011 han sido cuestionadas, dado que algunos autores consideran que se limitan a la simple suma de parámetros clínicos binarios, se estima el riesgo relativo y no el absoluto, no se tiene en cuenta el efecto diferente de los factores de riesgo individuales, se hace una ponderación variable y arbitraria de los factores de riesgo y tiene un poder limitado para diferenciar pacientes de RA y riesgo bajo (RB)<sup>70,371</sup>. Esto llevó a O'Mahony y col.<sup>70</sup> a desarrollar un nuevo modelo matemático y estadístico de predicción de riesgo de MS (MCH riesgo-MS) que permite hacer una estimación cuantitativa individualizada del riesgo de MS a cinco años mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad de MS a 5 años} = 1 - 0,998^{\text{exp (Índice pronóstico)}} \times 100$$

donde el índice pronóstico =  $[0,15939858 \times \text{espesor máximo de la pared (mm)}] - [0,00294271 \times \text{espesor máximo de la pared}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{diámetro de la AI (mm)}] + [0,00446131 \times \text{máximo (reposo/Valsalva) gradiente en el TSVI}] + [0,4583082 \times \text{antecedente familiar de MS}] + [0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope inexplicable}] - [0,01799934 \times \text{edad en la evaluación inicial}]$ <sup>4,70</sup>.

En la fórmula se incluyeron variables que resultaron ser predictores independientes de MS en análisis multivariados de supervivencia<sup>135,372</sup>. Las Guías 2014 de diagnóstico y tratamiento de la MCH de la ESC han propuesto la utilización del MCH riesgo-MS para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con el implante de un CDI como prevención primaria de MS, y por consenso clasificaron a los pacientes en tres categorías de riesgo de MS a 5 años: RB < 4% (el CDI generalmente no está indicado); riesgo intermedio (RI)  $\geq 4$ -< 6% (el CDI puede ser considerado) y RA  $\geq 6$ % (el CDI debe ser considerado)<sup>3</sup>. Las Guías 2015 de prevención de MS de la ESC también propusieron el MCH riesgo-MS para estratificar el riesgo de MS (la ESC proporciona una calculadora de este modelo en la web: <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>)<sup>4,364</sup>. Recientemente hemos llevado a cabo una validación externa e independiente del MCH riesgo-MS en un centro de la Argentina, y, de acuerdo con nuestros resultados, este modelo es eficaz para discriminar entre los pacientes de RA y RB<sup>373</sup>. Estos resultados son concordantes con otra validación independiente del modelo publicado poco tiempo atrás que incluyó 706 pacientes de dos centros europeos de atención terciaria, uno de los Países Bajos y el otro de Bélgica<sup>374</sup>. En otro estudio, Maron y col.<sup>375</sup>

recientemente publicaron otra validación externa, retrospectiva e independiente del modelo, que incluyó 1629 pacientes de dos centros de Estados Unidos de América. Dichos investigadores consideran que, aunque el MCH riesgo-MS puede evitar sobretratamiento con CDI, algunos pacientes considerados de RA por las Guías 2003 y 2011 podrían ser mal clasificados<sup>375</sup>. Sin embargo, en nuestra validación del modelo no se observaron eventos en el grupo de RB, y se registraron solo 2 en el grupo de RI<sup>373</sup>. Teniendo en cuenta la controversia existente en este tema entre los principales líderes de opinión, en este Consenso hemos hecho las siguientes consideraciones:

- a. El modelo MCH riesgo-MS propuesto por la ESC representa una mejora considerable en relación con enfoques anteriores, pero también creemos que es necesario validar dicho modelo en un estudio clínico a gran escala que incluya una cohorte diversa e independiente de pacientes con MCH evaluados a largo plazo<sup>373-375</sup>.
- b. En algunos casos, la fórmula subestima el riesgo en pacientes con un perfil más grave y lo sobreestima en los pacientes de RB<sup>70</sup>. En el modelo MCH riesgo-MS no hay una relación lineal entre el riesgo de MS y el espesor máximo de la pared, que se explica en parte por la inclusión de un término cuadrático para esta variable<sup>4,376,377</sup>. Nuestra recomendación es que, en los pacientes menores de 30 años con hipertrofia extrema (espesor de la pared  $\geq 30$  mm), se puede considerar el implante de un CDI en ausencia de otros factores de riesgo<sup>378,379</sup>. Por otra parte, también recomendamos que se puede considerar el implante de un CDI en pacientes de RB con otra variable de potencial importancia pronóstica como la presencia de varias MS en familiares jóvenes<sup>3,4</sup>.
- c. La fórmula no se puede aplicar en pacientes con ciertas características que no fueron validadas en el trabajo original de O'Mahony y col.: pacientes tratados con miectomía quirúrgica, ASA, menores de 16 años, enfermedades infiltrativas (p. ej., enfermedad de Fabry) y/o síndromes (p. ej., síndrome de Noonan)<sup>4,70</sup>.
- d. Un punto importante es definir con mayor claridad el riesgo de aquellos que se encuentran en el grupo de RI. Por ejemplo, en nuestra población encontramos que dos pacientes en RI que recibieron terapias apropiadas por el CDI eran menores de 40 años y tenían RAPAE<sup>373</sup>. Dicha variable no fue incluida en el trabajo original de O'Mahony y col.<sup>70</sup>, dado que en algunos trabajos no ha demostrado ser predictor independiente en análisis multivariados de supervivencia y no todos los centros participantes la habían incorporado en sus bases de datos<sup>4,380,381</sup>. Es probable también que en futuros modelos predictivos se incluya la evidencia de extensa fibrosis por RMC, dado que actualmente también disponemos de trabajos que demuestran que dicha variable es predictora de riesgo de MS<sup>216-218,382,383</sup> (véase también la sección 6.6.b) .
- e. Otro punto que se debe definir con mayor precisión es el riesgo de MS que presentan los pacientes que evolucionan con DS y tienen evidencia de extensa fibrosis por RMC<sup>384,385</sup>.
- f. Una de las ventajas del MCH riesgo-MS es que considera los efectos de la remodelación cardíaca, dado que la progresión de la enfermedad se asocia con mayor riesgo de MS<sup>386</sup>.
- g. Para finalizar, es importante tener presente que uno de los motivos por los cuales la estratificación de riesgo en la MCH es muy compleja es que se trata de una entidad que engloba diversas enfermedades que se caracterizan por expresarse con un aumento del espesor de las paredes del corazón, pero que pueden tener una evolución clínica y un pronóstico completamente diferentes<sup>4,18</sup>. Por ese motivo, consideramos que el estudio genético puede ser una herramienta muy importante para definir con mayor precisión el riesgo de MS, sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran dentro de la zona gris o del grupo de RI de las Guías 2014 de la ESC<sup>18,53</sup>.

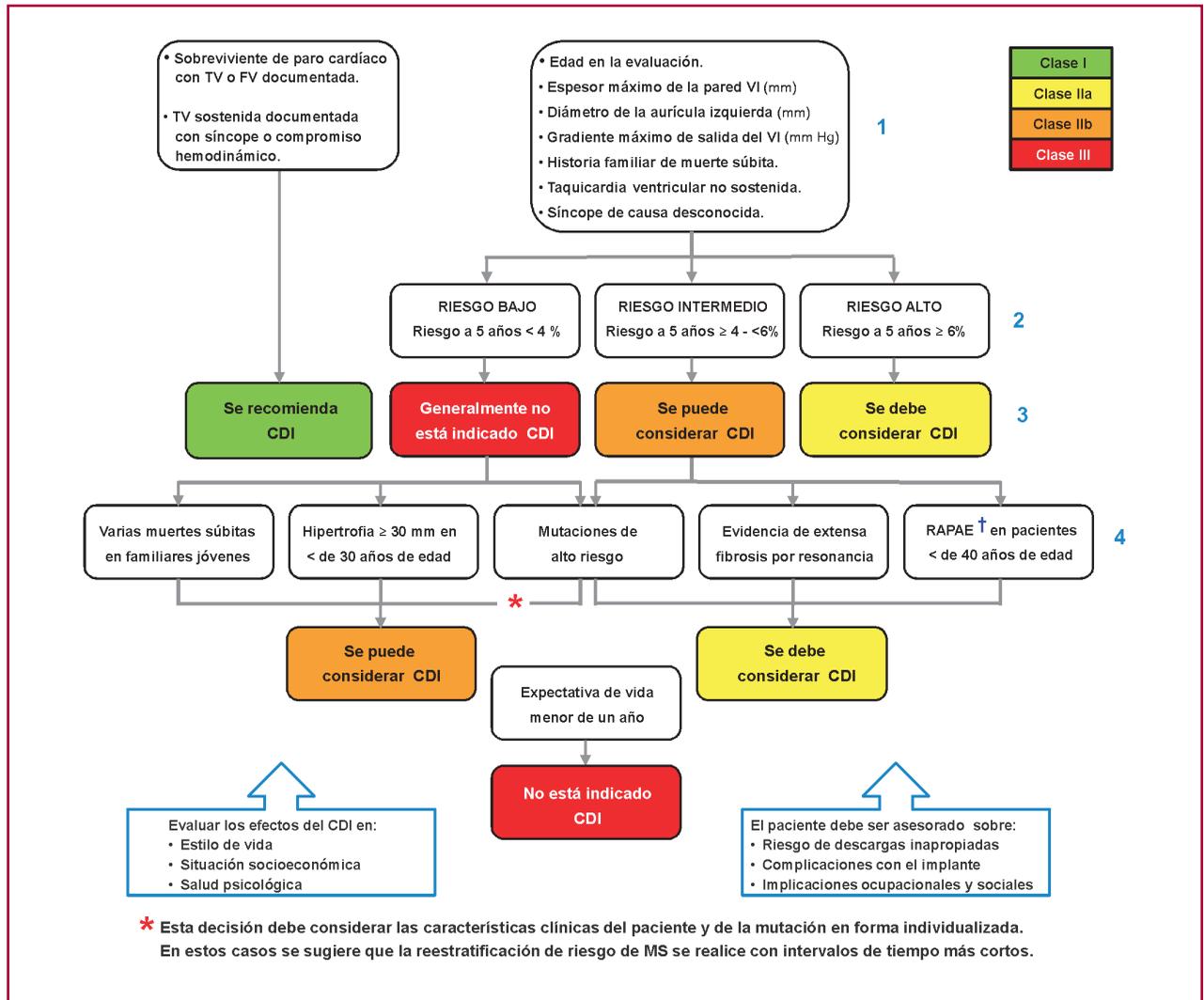
Sobre la base de todas estas consideraciones y teniendo en cuenta la evidencia existente hasta el momento, en este Consenso proponemos un algoritmo para indicar un CDI como prevención primaria de MS (véase Figura 3).

### 8.2.e Papel del estudio electrofisiológico

La mayoría de las arritmias inducidas en el estudio electrofisiológico (EEF) son no sostenidas o polimorfas, las cuales no son predictores específicos de eventos<sup>387</sup>. De tal modo que el estudio electrofisiológico invasivo no demostró ser eficaz para estratificar el riesgo de MS, pero sí se recomienda en los pacientes con CDI que han recibido descargas inapropiadas para identificar y tratar con ablación taquiarritmias supraventriculares<sup>2,3,388</sup>. Por último, el EEF debería ser considerado en pacientes con taquicardias ventriculares monomorfas sostenidas documentadas, fundamentalmente asociadas a aneurismas apicales, para identificar y tratar el sustrato por medio de la ablación<sup>389,390</sup>.

### 8.2.f Complicaciones y limitaciones con el cardiodesfibrilador

Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar complicaciones con el CDI (descargas inapropiadas y complicaciones relacionadas con el implante del dispositivo)<sup>391,392</sup>. Por ese motivo siempre se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en todos los casos. Por otra parte, los pacientes deben ser alertados sobre el riesgo de descargas inapropiadas, eventuales complicaciones con el implante, y las implicaciones sociales, ocupacionales y psicossociales relacionadas con un CDI<sup>2,3</sup>.



**Fig. 3.** Algoritmo propuesto por la SAC para el implante de un CDI en la MCH. 1) Variables incluidas en el modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2014 de la ESC. 2) Categorías de riesgo de MS a 5 años propuestas por las Guías 2014 de la ESC. 3) Indicación de CDI de acuerdo con las Guías 2014 de la ESC. 4) Presencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica. † RAPAE: respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio.

### 8.2.g Recomendaciones para implante de un cardiodesfibrilador (véase Tabla 20)

### 8.3 Insuficiencia cardíaca

#### 8.3.a Disfunción sistólica

Si bien la MCH se asocia habitualmente con disfunción diastólica, una minoría de los pacientes (4 a 6%) presenta un progresivo deterioro ventricular y evoluciona con DS, que es definida en esta población por una FEy <50% en reposo<sup>85,173,384,385,393,394</sup>. Aunque estos pacientes muestran remodelado ventricular izquierdo con dilatación de la cavidad, en algunos este proceso es menos completo e incluye pacientes con marcada hipertrofia sin dilatación, e incluso puede evidenciarse DS antes de que aparezcan otros signos de remodelado ventricular<sup>173,383-385,395-397</sup>. El curso clínico de la DS es variable, pero generalmente desfavorable y habitualmente adopta un curso agresivo con un profundo deterioro clínico<sup>85,173,384,385,393,394</sup>. Los pacientes con DS habitualmente son más jóvenes que aquellos con función sistólica normal y se ha informado una tasa de mortalidad de 11% por año que se incrementa a 50% por año en casos avanzados<sup>384,385,397,398</sup>. Los mecanismos responsables de la transformación de la típica MCH en la forma con DS no están completamente dilucidados<sup>399,400</sup>. Algunos autores postulan que la progresión a DS está genéticamente determinada<sup>401-405</sup>. La presencia de fibrosis marcada sugiere que la muerte celular puede ser uno de los principales factores responsables<sup>85,173,383-385,394</sup>. La incidencia de EAC epicárdica y de puentes musculares es similar en pacientes con MCH con DS y sin ella. Esta observación sugiere que la DS es consecuencia de isquemia miocárdica recurrente atribuible a disfunción microvascular, dado que muchas arteriolas presentan aumento del espesor de su pared con estrechamiento luminal que provee uno de los mecanismos que condicionan isquemia

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

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

\* RAPAE: respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio en pacientes < de 40 años de edad.

y reemplazo por fibrosis<sup>173,383-385,394</sup>. En adición a la presencia de arteriolas con anormalidades morfológicas, en un estudio que hemos realizado en un centro de referencia de la Argentina encontramos que los pacientes con DS también tienen una disminución selectiva en la densidad numérica y de longitud en las arteriolas de < 50  $\mu$ m de diámetro. Sin embargo, los vasos más grandes > 50  $\mu$ m no presentaron cambios en comparación con controles<sup>385</sup>. El grado de disfunción microvascular y la extensión de la fibrosis son predictores de remodelado adverso que lleva a DS, deterioro clínico y muerte<sup>85,383,386,394,406,407</sup>. Los pacientes con DS deben recibir tratamiento farmacológico de acuerdo con la medicina basada en la evidencia para adultos con otras formas de IC con FEy reducida, incluyendo IECA (o ARA II si no se toleran los IECA), betabloqueantes y antialdosterónicos, para mejorar los síntomas, disminuir las hospitalizaciones por IC y la muerte prematura<sup>15,408,409</sup>. Por otra parte, están contraindicados los agentes inotrópicos negativos como por ejemplo el verapamilo, el diltiazem o la disopiramida. En los pacientes con FA es importante lograr la reversión a RS o el control de la frecuencia (véase FA, sección 8.1); en estos casos se puede utilizar la digoxina en dosis bajas<sup>408</sup> (véase Tabla 21).

### 8.3.b Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada en la MCH no obstructiva

Los pacientes con MCH no obstructiva y FEy  $\geq$  50% que evolucionan con IC deben ser tratados con betabloqueantes, verapamilo o diltiazem, para mejorar el llenado ventricular y disminuir las presiones diastólicas del VI<sup>281,410</sup>. La FA suele ser también muy mal tolerada, pero en estos casos no se recomienda la utilización de digoxina para evitar los efectos perjudiciales del efecto inotrópico positivo en este grupo de pacientes<sup>248</sup> (véase Tabla 21).

### 8.3.c Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCH no obstructiva (véase Tabla 21)

#### 8.3.d Terapia de resincronización

La terapia de resincronización (TRC) para mejoría sintomática se puede considerar en pacientes con DS (FEy < 50%) que presentan BRI con duración del QRS > 120 ms y síntomas CF II-IV NYHA refractarios al trata-

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

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

miento farmacológico<sup>411</sup>. Para los pacientes con DS severa la indicación de TRC se basa actualmente en las recomendaciones para pacientes con FEy ≤ 35% que tienen IC por otras causas, a pesar de que los criterios para identificar a los posibles respondedores en la MCH no han sido definidos y son presumiblemente diferentes de la IC sistólica clásica<sup>408,412-414</sup> (véase Tabla 22).

### 8.3.e Recomendación de terapia de resincronización (véase Tabla 22)

**Tabla 22.** Recomendaciones de terapia de resincronización en la MCH

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

### 8.3.f Trasplante cardíaco

En un bajo porcentaje de pacientes con MCH, el trasplante cardíaco es la única alternativa terapéutica para recuperar una calidad de vida aceptable<sup>398,415-421</sup>. Entre los candidatos a trasplante cardíaco se encuentran los pacientes con DS que no logran mejoría con un tratamiento farmacológico óptimo u otras alternativas terapéuticas. Estos pacientes evolucionan con un rápido deterioro clínico y muerte por IC o MS y, por lo tanto, deben ser incluidos en evaluación para trasplante<sup>3,4,398,415-419</sup>. Por otra parte, la indicación de trasplante cardíaco se recomienda actualmente para pacientes seleccionados con MCH no obstructiva (OTSVI < 30 mm Hg) con FEy normal (≥ 50%) que presentan síntomas graves de IC provocados por disfunción diastólica (CF III-IV NYHA) refractarios al tratamiento farmacológico<sup>4,397,400,419-421</sup>. La elección de los pacientes con función sistólica conservada que son candidatos para trasplante cardíaco es un gran desafío y se deben tener en cuenta la historia clínica y el perfil sintomático sumados a las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, biomarcadores y los datos obtenidos por hemodinamia invasiva<sup>4,400,420,421</sup> (véase Tabla 23).

### 8.3.g Recomendación de trasplante cardíaco en la MCH (véase Tabla 23)

**Tabla 23.** Recomendaciones de trasplante cardíaco en la MCH

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

## 8.4 Endocarditis infecciosa

### 8.4.a Incidencia

La incidencia de endocarditis infecciosa (EI) en la MCH es baja. En dos estudios multicéntricos efectuados en nuestro país en las décadas de 1990 y del 2000 (estudios EIRA) se evidenciaron porcentajes inferiores al 2%<sup>422,423</sup>. Tradicionalmente la EI en pacientes con MCH se encontraba confinada a los pacientes con OTSVI y aumento del tamaño de la AI. En un estudio de cohorte en 224 pacientes con OTSVI, la incidencia de EI calculada fue de 3,8 por 1000 personas/año (IC 95% 1,6-8,9), que se incrementaba a 9,2 por 1000 personas/año (IC 95% 2,5-23,5) si presentaban también dilatación de la AI. La localización se observa preferentemente en la válvula anterior de la mitral, el septum interventricular o la válvula aórtica<sup>102</sup>.

### 8.4.b Endocarditis infecciosa asociada con dispositivos

En una serie reciente en nuestro país, de 12 pacientes con MCH (1,9 % del total) y EI, 7 presentaron afectación valvular y 5 en dispositivos intracavitarios (3 MCP y 2 CDI)<sup>424</sup>. Por lo tanto, en pacientes con EI y MCH existen en la actualidad dos poblaciones claramente definidas: la valvular en pacientes con OTSVI y la de dispositivos intracardíacos<sup>424</sup>. Debido a que actualmente el CDI es el único tratamiento eficaz en pacientes con MCH para prevención primaria y secundaria de la MS, su colocación ha crecido en forma exponencial. Además, un porcentaje de los pacientes con MCH tienen necesidad de un MCP definitivo por enfermedad del sistema de conducción y algunos muy sintomáticos con OTSVI refractaria al tratamiento farmacológico pueden requerir marcapaseo bicameral para disminuir esta obstrucción.

### 8.4.c Indicación de profilaxis antibiótica

Desde el año 2007, los pacientes con MCH y OTSVI fueron retirados de los grupos de riesgo para recibir profilaxis, salvo que tengan material protésico valvular (total o parcial) o hayan tenido una EI previa. Se enfatiza principalmente la importancia de una buena higiene y cuidado bucal<sup>4,425</sup>. En un estudio reciente multicéntrico de cohorte se observó que los pacientes con MCH y EI tenían mayor frecuencia de procedimientos dentales e infecciones estreptocócicas que aquellos con EI de otra etiología, por lo que sugieren que la profilaxis antibiótica podría ser de utilidad<sup>426</sup>.

## 9. SITUACIONES ESPECIALES

### 9.1 Diagnóstico en el deportista

#### 9.1.a Fisiopatología del corazón del deportista

El entrenamiento deportivo, a partir de incrementos crónicos en precarga y postcarga, determina un remodelamiento cardíaco reversible que incluye hipertrofia, dilatación, variaciones del llenado ventricular y modificaciones eléctricas<sup>124,427</sup>. Por otra parte, las adaptaciones hormonales y del sistema nervioso autónomo contribuyen a las manifestaciones clínicas. Todo este proceso se caracteriza por constituir una hipertrofia llamada fisiológica, es decir, con capacidad de “restitutio ad integrum” una vez cesado el estímulo. Este proceso adaptativo varía de acuerdo con el deporte practicado: los deportes con mayor componente dinámico generan mayores sobrecargas

de volumen con incremento de las miofibrillas en serie y aumento del tamaño de la cavidad. Los deportes con alto componente de ejercicios isométricos provocan incrementos constantes de la poscarga con tendencia a aumentar el espesor de la pared ventricular. Es factible que en la hipertrofia fisiológica del deportista estén involucrados otros mecanismos relacionados con modificaciones endocrinas (testosterona, tiroxina, catecolaminas, hormona de crecimiento) que podrían influir en el grado de hipertrofia<sup>428,429</sup>. La actividad física actúa como regulador de la expresión de proteínas metabólicas y estructurales en el miocardio y el músculo esquelético, por medio de modificaciones en factores de crecimiento y en el nivel de catecolaminas<sup>430</sup>. La expresión fenotípica de un perfil genético determinado podría influir en los cambios estructurales encontrados. En deportistas de resistencia aeróbica fue posible demostrar que polimorfismos en el gen M235T de angiotensinógeno estaban asociados con la variabilidad de hipertrofia ventricular izquierda que presentaban. Los deportistas homocigotos para el alelo T tenían corazones más hipertrofiados<sup>431</sup>. El entrenamiento incrementa el tono vagal de reposo y disminuye el nivel de catecolaminas plasmáticas. Los estudios de variabilidad de frecuencia cardíaca en deportistas han demostrado correlaciones entre masa ventricular izquierda e incremento de variabilidad en los dominios del tiempo y la frecuencia<sup>432,433</sup>.

### 9.1.b Diagnóstico diferencial – corazón del deportista versus MCH

Las modificaciones ECG y ECO detectadas en el examen del deportista pueden plantear dudas diagnósticas con la MCH<sup>434</sup>. El hallazgo en un deportista asintomático con hipertrofia septal en valores limítrofes ubica al deportista en una “zona gris” donde la decisión diagnóstica es prioritaria. Si bien el abandono del deporte por parte de un paciente con MCH puede protegerlo contra un evento fatal, la descalificación innecesaria de deportistas suele asociarse a problemas psicosociales y económicos de importancia. No existe un método único para aclarar el diagnóstico y es necesario tener en cuenta diversas estrategias para distinguir un cuadro del otro.

- *Electrocardiograma*: la MCH puede provocar cambios de mayor magnitud que los observados en el corazón del deportista. Si bien es cierto que las ondas T negativas de gran voltaje no son compatibles con las modificaciones eléctricas secundarias al deporte, en muchos casos de MCH los cambios eléctricos son leves o no existen. Más allá de las modificaciones en las ondas T, la presencia de ondas Q con voltaje superior al 25% de la R, la desviación del eje eléctrico a la izquierda o el infradesnivel del segmento ST son hallazgos no habituales en el deportista. El ECO o la RMC o ambos son estudios para indicar ante la presencia de ondas T negativas en deportistas<sup>435</sup>.
- *Ecocardiograma y resonancia magnética nuclear*: en la gran mayoría de los deportistas los espesores del septum y la pared posterior del VI se encuentran en límites normales. Algunos de ellos, sin embargo, pueden tener incrementos de hasta 15 o 16 mm<sup>126,436</sup>. La ECO es una herramienta muy útil ya que aporta al diagnóstico diferencial entre el corazón del deportista y MCH en tres aspectos definidos: a) el estudio funcional: función sistólica y diastólica y sus respectivos índices (normal en el deportista); b) el estudio morfológico: al definir espesores y masa permite evaluar la relación entre ambos (habitualmente conservada en el deportista y alterada a favor de los espesores en la MCH); c) el estudio de la fibra: dado que el deportista presenta una hipertrofia fisiológica y la MCH por definición una patológica, les permite a las diferentes técnicas que analizan la fibra (desde el Doppler tisular al *strain*) establecer criterios de diagnóstico diferencial<sup>132,437,438</sup>. Sin embargo, en valores intermedios, las dudas persisten y no puede tomarse como categórico un valor determinado. La RMC es un método de mucha utilidad en el diagnóstico diferencial. La presencia de fibrosis en estudios con gadolinio y la identificación de hipertrofias localizadas son elementos importantes para definir el diagnóstico definitivo.
- *Desacondicionamiento*: fueron descritas disminuciones de 2 a 5 mm en el grosor parietal después de abandonar la práctica deportiva tres meses. Ante casos dudosos puede apelarse a la suspensión transitoria del entrenamiento. Sin embargo, esta medida puede resultar muy perjudicial para un deportista de alto rendimiento y debería reservarse para casos seleccionados<sup>439-440</sup>.
- *Pruebas de ejercicio cardiopulmonar*: los deportistas tienen mayores valores de  $VO_2$ , pulso de  $O_2$  y cifras más elevadas de  $VO_2$  en el umbral ventilatorio que los pacientes con MCH<sup>441</sup>. Sin embargo, un deportista en pleno período de entrenamiento puede tener valores elevados de  $VO_2$  máximo aun siendo portador de una MCH.
- *Aspectos genéticos*: la evidencia más significativa para diagnosticar MCH en un deportista es la identificación de mutaciones genéticas responsables de esta enfermedad. Sin embargo, las anomalías son heterogéneas y resulta difícil la utilización de métodos de biología molecular como técnica rutinaria en el diagnóstico diferencial<sup>442</sup>.

### 9.1.c Guías para el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de deportista (véase Tabla 24)

**Tabla 24.** Guías para el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de deportista.

	Miocardopatía hipertrófica	Hipertrofia fisiológica
– Valores de hipertrofia muy pronunciados o patrones de hipertrofia inusuales	SÍ	NO
– Cavidad ventricular izquierda < 45 mm	SÍ	NO
– Cavidad ventricular izquierda > 55 mm	NO	SÍ
– Agrandamiento AI	SÍ	NO
– Relación septum/pared posterior en diástole	> 1,3	< 1,3
– Relación septum/diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	> 0,48	< 0,48
– Velocidad de la onda s Doppler tisular	Disminuida	Normal o supranormal
Strain y strain rate	Disminuido	Normal o supranormal
Torsión ventricular	Disminuida	Normal o levemente ↓
– Signos ECG exagerados (HVI, T negativas profundas)	SÍ	NO
– Disfunción diastólica	SÍ	NO
– Sexo femenino	SÍ	NO
– Disminución del espesor con suspensión del entrenamiento	NO	SÍ
– Historia familiar o mutación genética	SÍ	NO
– VO <sub>2</sub> máximo	< 45 ml/Kg/min	> 50 mL/kg/min

## 9.2. Ejercicio y evaluación precompetitiva

### 9.2.a Pruebas de ejercicio y miocardopatía hipertrófica

En la ergometría (PEG) convencional se evalúan capacidad funcional, respuesta de presión arterial al ejercicio y presencia de síntomas, modificaciones electrocardiográficas y eventual aparición de arritmias. La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) permite agregar la evaluación de parámetros respiratorios, útiles en la valoración de potencia y capacidad aeróbicas, y la eficiencia ventilatoria. El ECO preejercicio y postejercicio suma la posibilidad de conocer la respuesta contráctil ventricular y la presencia de gradiente intraventricular durante el esfuerzo. La RAPAE se asocia con mal pronóstico alejado en menores de 50 años portadores de MCH. Tiene valor predictivo negativo como chequeo en pacientes de bajo riesgo<sup>3,443</sup>. Si bien no es el método de elección para el estudio de las arritmias en MCH, puede ponerlas en evidencia aun cuando no fueron detectadas en monitorizaciones Holter de 24 horas. La presencia de infradesnivel del ST en esfuerzo tiene escaso valor diagnóstico para EAC asociada, aunque podría aportar datos pronósticos<sup>444</sup>. La PECP tiene utilidad para valorar el grado de intolerancia al ejercicio y las causas que la provocan<sup>445,446</sup>. Los valores de VO<sub>2</sub> pico y de VE/CO<sub>2</sub> tienen correlación positiva con aparición de eventos mayores<sup>447-449</sup>. El ECO estrés de ejercicio podría ser considerado como el *patrón oro* (procedimiento de referencia) para detectar o cuantificar la OTSVI<sup>97,449,450</sup>.

### 9.2.b Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio (véase Tabla 25)

#### 9.2.c Examen cardiovascular preparticipativo

La evaluación cardiovascular preparticipativa en deportes tiene como objetivo detectar condiciones predisponentes a una MS o cardiopatías que puedan agravarse con la práctica deportiva. El esquema evaluativo que incluye anamnesis detallada, examen físico y ECG de 12 derivaciones en reposo ha demostrado su utilidad en la reducción de MS en el deporte a expensas, sobre todo, de la detección de MCH<sup>451-453</sup>. Las recomendaciones expresan los estudios mínimos requeridos para lograr un beneficio adecuado con un costo conveniente. En los Estados Unidos de Norteamérica, el registro del ECG en el examen precompetitivo no es aconsejado por las sociedades científicas<sup>454</sup>. Las mayores objeciones están puestas en la posibilidad de aumento de costos por falsos positivos del ECG y escaso personal especializado en la evaluación del ECG del deportista. Para disminuir los falsos positivos se han publicado guías de interpretación del ECG del deportista<sup>455</sup>. La aplicación de otros estudios como parte del chequeo inicial, como el ECO o la PEG, si bien no es desacertada, es preferible reservarla para poblaciones especiales con la finalidad de mejorar el costo-beneficio de la evaluación<sup>456</sup>. Con respecto a las evaluaciones para actividades físicas o deportes recreativos, la realización de exámenes no debería ser una barrera para su práctica. De tal forma, debería plantearse el examen preparticipativo de acuerdo con la intensidad de los ejercicios que se van a realizar, la edad y los antecedentes y eventuales síntomas de los sujetos<sup>457</sup>. Las evaluaciones en deportistas normales podrían repetirse cada 2 o 3 años, según edad y hallazgos, mientras continúen en competencia.

**Tabla 25.** Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la PEG en pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, como elemento asociado en la estratificación pronóstica	I	B
– Se recomienda la PEG en pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, que desean realizar actividad física recreativa	I	B
– Se recomienda la PEG para determinar la capacidad funcional en pacientes sometidos a tratamientos	I	B
– Se debe considerar PEG en pacientes con síntomas dudosos no asociados a otras variables de alto riesgo	Ila	C
– Se debe considerar PECP como evaluación de pronóstico y como elemento asociado en el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de deportista	Ila	C
– Se debe considerar PECP para evaluar la gravedad y los mecanismos de la intolerancia al ejercicio, así como los cambios en la presión sistólica	Ila	C
– Se debe considerar el ECO estrés con ejercicio en pacientes sin gradiente intraventricular en reposo (o menor de 50 mm Hg) para detección y cuantificación de obstrucción en ejercicio	Ila	B
– No se recomienda PEG convencional en deportistas para diagnóstico diferencial entre MCH e hipertrofia fisiológica del deportista	III	C

**9.2.d Recomendaciones sobre examen cardiovascular preparticipativo**

Evaluación inicial (*primer escalón*) de apto físico cardiovascular para deportes con la finalidad de detección de anomalías cardiovasculares que pudieran incrementar el riesgo de MS o empeorarse por el deporte (véase Tabla 26).

**Tabla 26.** Recomendaciones sobre examen cardiovascular preparticipativo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda consulta cardiológica con anamnesis sobre antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo personales y familiares, historia deportiva y tipo de deporte que se va a realizar	I	B
– Se debe considerar PEG de 12 derivaciones en deportistas mayores de 40 años o mayores de 30 años con factores de riesgo coronario para detección de cardiopatía isquémica	Ila	B
– Se puede considerar ECO-Doppler cardíaco en deportistas de alto rendimiento mayores de 16 años con reevaluación cada 5 años en los casos normales	Ila	C

**9.2.e Recomendaciones para la práctica deportiva**

Si bien la mayoría de las TV sostenidas ocurren fuera del ejercicio intenso y la MS en ejercicio es un evento de baja prevalencia en individuos con variables de bajo riesgo, el deporte competitivo podría ser considerado en sí mismo un factor de riesgo. No existen aún variables fiables que confirmen la ausencia de riesgo en deportistas con hallazgo de MCH. Por esta razón, las guías actuales desaconsejan la participación en deportes competitivos de moderada/alta intensidad a individuos con diagnóstico confirmado de MCH y consideran que deportistas con probable o inequívoca expresión clínica de MCH no deberían participar en la mayoría de los deportes competitivos (a excepción de aquellos con baja intensidad estática y dinámica). Esta recomendación es independiente de la edad, sexo, magnitud de la hipertrofia, mutación sarcomérica, presencia o ausencia de síntomas o de obstrucción al TSVI, magnitud de la hipertrofia, presencia o ausencia de realce tardío en la RMC y de eventuales intervenciones o tratamientos médicos<sup>4,458,459</sup>. Con respecto a los deportes recreativos es necesario considerar la intensidad de esfuerzo necesaria para su realización y el tipo de ejercicio. Deberían evitarse aquellos deportes que requieran cambios bruscos de velocidad con aceleraciones y desaceleraciones en forma inesperada (“acíclicos”), así como los que requieren sobrecarga muscular extrema o imposibilidad de controlar las intensidades de esfuerzo<sup>460</sup> (véase Tabla 27).

**Tabla 27.** Recomendaciones para la práctica deportiva en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de MCH sean excluidos de competencias deportivas de carácter competitivo con posible excepción de deportes de baja intensidad (golf, tiro, billar, bowling, arquería) en sujetos sin variables alto riesgo de MS	I	C
– Los deportes recreativos que requieran altas intensidades o cambios bruscos de intensidad no son recomendados	I	C
– Los pacientes sin variables de alto riesgo y con PEG normal pueden realizar actividad física recreativa de carácter cíclico y de baja intensidad	I	C
– Los pacientes con CDI deben ser excluidos de deportes de contacto	I	C
– Los sujetos con genotipo positivo y fenotipo negativo pueden participar en deportes, con evaluaciones periódicas	Ila	C
– Los pacientes sin variables de alto riesgo y con PEG normal pueden participar en deportes de contacto en forma recreativa, con baja intensidad y volumen y pausas periódicas, si pueden controlar las intensidades del esfuerzo y los aspectos psicológicos de la participación	Ilb	C

### 9.3 Detección de enfermedad coronaria concomitante

#### 9.3.a Diagnóstico de síndrome coronario agudo

El diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) en la MCH estará marcado por un cambio abrupto en la evolución clínica del paciente. Es así como se deberá considerar un SCA ante un paciente previamente asintomático o uno sintomático en una clase funcional estable que cambia su estado a una clase funcional mayor sin una condición asociada justificante (infección, arritmia, hipoxemia, etc.). Se deberá evaluar el ECG, siendo de utilidad la comparación con trazados previos para identificar cambios (los cambios del ECG pueden ser parte de la enfermedad de base), y el uso de los biomarcadores de sufrimiento miocárdico. Cabe destacar que parte de la población con MCH presenta niveles basales de biomarcadores en sangre elevados, por lo que se deberán realizar dosajes seriados de estos para una correcta identificación de un cuadro coronario asociado<sup>92</sup>.

#### 9.3.b Indicación de pruebas funcionales

Se desaconsejan las pruebas funcionales para la identificación de la EAC epicárdica concomitante, dado que los pacientes con MCH presentan numerosos factores que pueden inducir isquemia miocárdica de esfuerzo, los cuales frecuentemente se superponen.

#### 9.3.c Indicación de cinecoronariografía invasiva (véase Tabla 28)

**Tabla 28.** Indicación de cinecoronariografía invasiva en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Paciente sintomático con o sin OTSVI de alto-moderado riesgo CV (mujeres > 60 años, hombres > 50 años, con FRCV [HTA, DBT, TBQ, DLP])	I	C
– Disfunción ventricular izquierda (FEy VI ≤ 50%)	I	C
– Pacientes con una intervención programada (miectomía o ASA)	I	C
– Paciente sintomático para angor típico en CF III/IV de la SCC con o sin OTSVI de bajo riesgo CV (mujeres < 60 años, hombres < 50 años, sin FRCV [HTA, DBT, TBQ, DLP]) para descartar EAC epicárdica.	I	C

### 9.3.d Indicación de coronariografía no invasiva (véase Tabla 29)

**Tabla 29.** Indicación de coronariografía no invasiva en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Paciente asintomático de alto–moderado riesgo CV para descartar EAC epicárdica.	IIb	C
– Paciente sintomático para dolor precordial atípico o típico en CF III/variable de la SCC con o sin OTSVI de bajo riesgo CV (mujeres < 60 años, hombres < 50 años, sin FRCV [HTA, DBT, TBQ, DLP]) para descartar EAC epicárdica	IIb	C

## 9.4 Manejo del paciente con valvulopatías asociadas

### 9.4.a Valvulopatía aórtica

**Estenosis aórtica (EAo):** no es frecuente que un paciente con diagnóstico previo de MCH presente en su evolución cambios degenerativos de la válvula aórtica y gradiente a dicho nivel compatibles con EAo. Más común, aunque también poco prevalente, es el hallazgo en un paciente en general añoso, sin antecedentes personales ni familiares de MCH, de severa HVI en el ECO, con cambios degenerativos a nivel valvular aórtico compatibles con EAo severa. En estos casos se plantea la duda sobre si es solo EAo o combinación de patologías. En general, la HVI que acompaña a la EAo no supera los 15 mm y suele ser concéntrica, aunque la evaluación con RMC nos ha demostrado que la HVI que acompaña a la EAo no guarda relación con su severidad, y que hasta un 27% de los pacientes con EAo evaluados con este método pueden tener un patrón asimétrico de grosor parietal (remodelado o hipertrofia), sobre todo si son añosos, hipertensos y con gran espesor parietal por ECO (17 mm o más). Asimismo, se ha sugerido que podría haber genotipos relacionados con los causantes de MCH que predisponen a esta respuesta de remodelado asimétrico<sup>4,461</sup>. Por otra parte, un estudio de RMC que evaluó pacientes con HVI secundaria a EAo y a MCH demostró que la fibrosis (realce tardío) es infrecuente en la HVI secundaria a EAo, excepto cuando es muy marcada (espesor septal mayor de 18 mm)<sup>462</sup>. Asimismo se ha informado presencia de MAS en la EAo que complica la evaluación de los gradientes valvulares. Hecho el diagnóstico de EAo severa, la indicación quirúrgica es la habitual (síntomas o disfunción del VI)<sup>463,464</sup>. Dada la poca casuística, resulta controvertida la realización concomitante de miectomía, en un intento de suprimir la aparición de gradiente subaórtico que estaba latente y se expresa luego del reemplazo valvular y, por otra parte, mejorar la función diastólica y disminuir la masa y la HVI en el posoperatorio alejado. Al respecto, un trabajo italiano reciente mostró que la miectomía asociada es segura y mejoró los parámetros ecográficos de función diastólica<sup>465</sup>.

**Insuficiencia aórtica (IAo):** la IAo de grado leve es común, probablemente secundaria a la obstrucción subaórtica. Las formas moderadas a severas son menos frecuentes, en general por enfermedad degenerativa valvular concomitante, posendocarditis o por presencia de mecanismo asociado como membrana subaórtica. La evaluación e indicación de tratamiento es similar a otras formas de IAo, aunque el tamaño del VI en la MCH no correlaciona con la severidad de la IAo<sup>4,463,464</sup>.

### 9.4.b Valvulopatía mitral

**Insuficiencia mitral:** las alteraciones del aparato valvular mitral integran los hallazgos habituales de la MCH y pueden considerarse parte de su expresión fenotípica. Estos incluyen hipertrofia y/o implantación anómala de los músculos papilares (anterior e interno), elongación de los velos de la válvula mitral y/o presencia de tejido mitral accesorio, entre otros<sup>94,95</sup>. La insuficiencia mitral (IM) y la obstrucción dinámica del VI secundaria a MAS de la VM son las consecuencias de estas alteraciones y no exclusivamente secundarias al efecto Venturi. El MAS se observa en forma espontánea en un 30 a 35% de los pacientes con MCH y OTSVI; ambos son directamente proporcionales<sup>96</sup>. La IM funcional asociada al MAS suele ser de grado leve a moderado, se dirige habitualmente a la pared libre de la AI y está relacionada con la modificación de la zona de coaptación, especialmente de la valva anterior mitral, acompañada frecuentemente por el aumento de la longitud de los velos valvulares con desplazamiento del punto de coaptación de ambas valvas hacia el cuerpo de estas, a la vez que deja libre el borde que entonces se flexiona y produce el contacto de los velos de la VM y/o parte de su aparato subvalvar con el miocardio septal anterior, durante una fracción variable de la sístole. La longitud de la valva anterior mitral/diámetro del TSVI > 2 es significativamente más común entre pacientes con gradiente  $\geq 30$  mm Hg. En la práctica clínica existe una amplia heterogeneidad en la severidad de la IM aun con gradientes equivalentes; esta variabilidad se relaciona con la longitud y movilidad del músculo papilar posterior y sus cuerdas<sup>93,95,466</sup>. La IM es secundaria a alteraciones en el aparato valvular mitral en el 15% de los pacientes como consecuencia de alteraciones estructurales o dinámicas en los velos valvulares, en el aparato cordal o en el número y características de

los músculos papilares. El MAS contribuye con el origen de la IM. El tratamiento de la IM requiere plástica o reemplazo valvular mitral cuando la estructura del aparato valvular está alterada. Cuando la IM tiene su origen en el MAS puede corregirse únicamente con la miectomía<sup>465,467</sup>.

#### 9.4. c Recomendaciones para pacientes con valvulopatías asociadas (véase Tabla 30)

**Tabla 30.** Recomendaciones para pacientes con MCH que tienen valvulopatías asociadas

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– RVAo en paciente con EAo severa sintomática (espontáneos o provocados)	I	C
– RVAo en paciente con EAo severa asintomática con disfunción del VI (FEy < 50%)	I	C
– RVAo en paciente con IAo severa sintomática	I	C
– RVAo en paciente con IAo severa asintomática con disfunción del VI (FEy < 50%)	I	C
– Cirugía de la IM severa orgánica (plástica por sobre reemplazo VM) sintomática o asintomática con disfunción del VI (FEy < 60%)	I	C
– Debe considerarse la posibilidad de miectomía agregada al RVAo en la EAo severa con HVI marcada y asimétrica	IIb	C

### 9.5. Embarazo

#### 9.5.a Manejo del embarazo

El embarazo es bien tolerado y seguro en la mayoría de las pacientes con MCH; la mortalidad materna es baja pero más alta que en la población general<sup>3,4,468,469</sup>. Las pacientes asintomáticas, sin gradiente, con buena función sistodiastólica ventricular en general cursan el embarazo sin complicaciones (la morbilidad aproximada es del 5%)<sup>468-470</sup>. Las pacientes con gradiente intraventricular  $\geq 50$  mm Hg, en reposo o provocado, no controlado por tratamiento farmacológico, deberían contar con la asistencia de un equipo de alto riesgo materno-fetal y la estrecha colaboración de un médico cardiólogo<sup>3,4,468-474</sup>. El antecedente de miectomía, ASA o implante de CDI no contraindica el embarazo, pero se debe evaluar cada caso en particular<sup>470-476</sup>. Las pacientes que están bien controladas con betabloqueantes no deben suspender esta medicación durante el embarazo, pero deben tener un cuidadoso control del desarrollo fetal (potencial bradicardia fetal, mayor retardo de crecimiento, hipoglucemia, etc.)<sup>3,4,470</sup>. La anticoagulación se indica en pacientes que presentan FA, IC o alguna complicación trombótica<sup>3,4</sup>. Los nuevos anticoagulantes orales están proscriptos. El ECO fetal no se recomienda de rutina debido a que la expresión fetal de MCH es muy baja; sólo está indicado en aquellos casos de síndromes o enfermedades metabólicas<sup>3,4</sup>.

#### 9.5.b Manejo del parto

La mayoría de las pacientes con MCH pueden sobrellevar el parto por vía natural. Las pacientes con IC, arritmias, gradiente intraventricular severo o anticoaguladas tienen indicación de cesárea<sup>3,4,472</sup>. Se debe continuar con un control estricto de la madre dentro de las 48 horas posteriores al parto, debido a que los grandes cambios de volumen que se producen durante ese período pueden conducir a EAP<sup>3,4,473,474</sup>.

#### 9.5.c Asesoramiento durante la preconcepción

Si uno de los miembros de la pareja tiene diagnóstico de MCH se recomienda asesoramiento genético antes de la concepción<sup>4,468,472,473</sup>. La mujer debe recibir información sobre los riesgos potenciales del embarazo y se aconseja desalentar la gestación en las situaciones de más alto riesgo, como es el caso de las pacientes de mayor edad, OTSVI importante, DS con FEy  $\leq 50\%$  o disfunción diastólica severa, y en aquellas con mayor riesgo de MS<sup>3,4,385</sup>. La evaluación de riesgo debe realizarse antes de la concepción, usando la clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud<sup>4,468</sup> (véase Tabla 31).

#### 9.5.d Anticoncepción

Los métodos anticonceptivos de barrera son los menos eficaces. Los anticonceptivos orales con derivados de estrógenos están contraindicados en aquellas pacientes con arritmia, IC o episodio previo de trombosis<sup>3,4,468</sup>. Los derivados con progestágenos pueden provocar retención de líquido. Las combinaciones en bajas dosis son eficaces. Pueden indicarse dispositivos intrauterinos, pero deben implantarse en medio hospitalario y bajo control cardiológico a causa del riesgo de reacciones vasovagales durante su implante<sup>3,4</sup>.

**Tabla 31.** Clasificación modificada de la OMS del riesgo cardiovascular materno en la MCH

Clase de riesgo	Riesgo de embarazo	Aplicado a pacientes con MCH
<b>I</b>	Sin riesgo detectado de mortalidad materna. Sin morbilidad materna o con morbilidad materna leve	–
<b>II</b>	Aumento leve del riesgo de mortalidad o aumento moderado de la morbilidad materna	– La mayoría de las pacientes con MCH – OTSVI leve a moderada – Asintomática con medicación o sin ella – Arritmia bien controlada – Función sistólica conservada o disfunción leve – Operada, tratada con ASA, implante de CDI
<b>III</b>	Riesgo de mortalidad elevado. Morbilidad severa	– DS del VI moderada – Insuficiencia cardíaca o arritmias a pesar de la medicación óptima
<b>IV</b>	Riesgo de mortalidad extremadamente alta o severa morbilidad materna; contraindicación de embarazo	– DS del VI severa – OTSVI sintomática severa

**9.5.e Recomendaciones en el embarazo y en el parto** (véase Tabla 32)

**Tabla 32.** Recomendaciones en el embarazo y en el parto para pacientes con MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que todas las mujeres en edad fértil tengan una evaluación de riesgo de embarazo*	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que todas las mujeres en edad fértil reciban asesoramiento sobre anticoncepción segura y eficaz	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que todas las parejas reciban asesoramiento y consejo genético sobre la probabilidad de transmisión de la enfermedad a la descendencia	<b>I</b>	<b>C</b>
– Las pacientes que están bien controladas con betabloqueantes no deben suspender esta medicación durante el embarazo (se recomienda preferentemente metoprolol)	<b>Ila</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que las pacientes que desarrollen síntomas durante el embarazo inicien tratamiento con betabloqueantes (preferentemente metoprolol)	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que las pacientes que reciban tratamiento con betabloqueantes tengan un estricto control de la potencial bradicardia fetal u otras complicaciones relacionadas con el tratamiento	<b>I</b>	<b>C</b>
– El parto vía natural y programado está recomendado como primera opción para la mayoría de las pacientes	<b>I</b>	<b>C</b>
– El parto por cesárea está recomendado en las pacientes de mayor edad, OTSVI importante, IC y en aquellas con mayor riesgo de MS	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que tanto el parto por vía natural como la cesárea se realicen con estrecha monitorización obstétrica y cardiológica materno-fetal	<b>I</b>	<b>C</b>
– El seguimiento cardiológico de las pacientes se recomienda una vez por trimestre en ausencia de complicaciones	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que las pacientes sintomáticas (con riesgo II y III de la clasificación modificada de la OMS) se evalúen en centros materno-infantiles con servicio de cardiología, en forma mensual o bimestral	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que los tratamientos de fertilidad se realicen en pacientes con riesgo II, pero deben evitarse en el grupo de riesgo III de la clasificación modificada de la OMS	<b>I</b>	<b>C</b>

\* Puede utilizarse la escala de riesgo modificada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 31).

**9.6 Evaluación prequirúrgica y anestesia**

**9.6.a Evaluación de riesgo en cirugía no cardíaca**

La estimación de riesgo de los pacientes con MCH destinados a intervenciones quirúrgicas dista de la evaluación convencional, dado que –como se comentó previamente– la MCH es una entidad con gran variabilidad en la expresión fenotípica y, por lo tanto, puede tener manifestaciones fisiopatológicas diferentes<sup>477,478</sup>. Por ese motivo, en la evaluación de riesgo de un paciente con MCH que será sometido a cirugía no cardíaca se debe tener en

cuenta: a) la forma de presentación y gravedad de la cardiopatía, b) la clase funcional, c) el nivel de complejidad del procedimiento que se llevará a cabo; d) el grado de urgencia de la intervención quirúrgica<sup>478</sup>. Cuando la cirugía se realiza en forma programada se deberá evaluar la presencia de OTSVI mediante un ECO-Doppler cardíaco color, pues en dicha condición el corazón es más susceptible a la disminución de la precarga que se produce durante la inducción y el mantenimiento anestésico. La evidencia disponible sobre riesgo perioperatorio en la MCH es escasa y se basa en estudios no aleatorizados que incluyeron cohortes pequeños y con resultados no concluyentes<sup>474,479-484</sup> (véase Tabla 33).

### 9.6.b Anestesia

En un paciente con MCH que será sometido a una cirugía no cardíaca se recomienda administrar premedicación con ansiolíticos porque existe un aumento de la estimulación simpática como consecuencia de la laringoscopia, intubación y el estrés quirúrgico. Durante la anestesia y todo el perioperatorio se deberá tener como objetivo mantener una poscarga controlada, ritmo sinusal/sincronía AV con frecuencias cardíacas bajas y una precarga normal a alta, a fin de no acrecentar o generar la aparición de gradiente en el TSVI<sup>482-484</sup>. Ante situaciones de hipotensión se deberá corregir la precarga (expansión con cristaloides, posición de Trendelenburg para favorecer el retorno venoso) y administrar fármacos que aumenten la resistencia vascular sistémica sin ocasionar mayor obstrucción ventricular y sin aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíaca como lo hacen, por ejemplo, la fenilefrina o la vasopresina<sup>485</sup>. Se deben evitar los diuréticos y los agentes inotrópicos a fin de no generar la aparición de gradiente intraventricular. De presentar gradiente obstructivo *de novo* y mantenerse el paciente estable, se puede considerar el uso de betabloqueantes intravenosos como el esmolol de corta duración, el metoprolol o el labetalol. Ante un paciente que presenta episodios intraoperatorios de FA y se encuentra hemodinámicamente estable se recomienda el control de la frecuencia con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos como verapamilo o diltiazem, junto con la corrección de factores predisponentes como lo son las alteraciones hidroelectrolíticas, el aumento exagerado de la poscarga o una precarga baja que conlleven una falla diastólica<sup>482,486</sup>. Si bien algunos autores sugieren realizar CVE temprana, recomendamos controlar el ritmo con CVE solamente cuando el paciente presente signos de descompensación hemodinámica<sup>474,486</sup>. En los pacientes con un dispositivo implantado (MCP/CDI) se recomienda reprogramarlo a modo de frecuencia fija y anular la función de desfibrilador. Para esto se debería realizar una reprogramación del dispositivo previa a la intervención o colocar un imán externo sobre el generador. Se deberá limitar el uso de electrobisturí bipolar, y sus circuitos deberán estar alejados del generador dado que esta señal se puede interpretar erróneamente como actividad ventricular/arritmia, lo cual podría provocar inhibición de la función de MCP o una descarga inapropiada del CDI<sup>487</sup>. Se recomienda una reprogramación del dispositivo en la recuperación anestésica inmediata. En el caso de una paciente que requiera un parto por cesárea, ya sea por indicación obstétrica o cardiológica, si bien habitualmente se realiza anestesia general, también se han comunicado casos de anestesia peridural<sup>482,488</sup>. Los pacientes con MCH no tienen indicación de realizar profilaxis antibiótica preoperatoria de acuerdo con el consenso SAC 2015 de valvulopatías. Sin embargo, dicha profilaxis debe ser considerada en el caso de que el paciente tenga una valvulopatía asociada (véase sección 8.4)<sup>489</sup> (véase Tabla 33).

### 9.6.c Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia (véase Tabla 33)

## 9.7 Diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica en pediatría

### 9.7.a Estudio genético en pacientes pediátricos

La MCH suele seguir un patrón de herencia autosómico dominante, es decir que los hijos de un individuo afectado tienen 50% de riesgo de heredar la enfermedad independientemente del sexo. Cuando una mutación patogénica se detecta en un familiar afectado, el *estudio genético predictivo* permite identificar a los portadores asintomáticos de esa mutación (quienes podrían o no desarrollar la enfermedad más adelante), así como a quienes no son portadores de la mutación encontrada en la familia descartando la enfermedad. Como en otras cuestiones de la salud de sus hijos, los padres son responsables por ellos y tienen la autoridad para tomar decisiones en su nombre; el asesoramiento genético es fundamental y debe realizarse siguiendo protocolos a partir de un enfoque multidisciplinario guiado por el concepto de los “mejores intereses del niño”, que conlleva la importancia que el “consentimiento informado” tiene en adultos<sup>1,3,4,490-492</sup>.

En ausencia de estudios aleatorizados, esta sección provee recomendaciones basadas en su mayoría en opiniones de expertos<sup>490-502</sup> (véanse Tabla 34 y Tabla 35).

### 9.7.b Indicación de tratamiento farmacológico o invasivo, o ambos, en niños.

Los objetivos del tratamiento en esta población están destinados a mejorar la calidad de vida aliviando los síntomas y a estratificar el riesgo de MS para prevenir su ocurrencia<sup>501</sup>. Las recomendaciones son empíricas y por consenso por falta de estudios prospectivos aleatorizados controlados<sup>503</sup>. En niños mayores se desaconsejan actividades físicas exageradas o exhaustivas. En presencia de síntomas se utilizan betabloqueadores o antagonistas del calcio

**Tabla 33.** Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que en el caso de una cirugía no cardíaca de urgencia se extremen las medidas de monitorización intraoperatoria y perioperatoria	I	C
– Se recomienda que la cirugía se lleve a cabo con monitorización electrocardiográfica continua dado que estos pacientes tienen riesgo incrementado de presentar arritmias supraventriculares y ventriculares	I	C
– Se puede considerar la realización de un ECO-Doppler cardíaco color a todo paciente con MCH que tenga programada una cirugía no cardíaca (en situación clínica estable y sin riesgo de vida)	IIb	C
– Durante la anestesia es aconsejable tener como objetivos mantener una poscarga controlada, ritmo sinusal/sincronía AV con frecuencias cardíacas bajas y una precarga normal a alta a fin de no acrecentar o generar la aparición de gradiente en el TSVI	IIb	C
– Es aconsejable evitar los diuréticos y los agentes inotrópicos a fin de evitar la aparición de gradiente intraventricular	IIb	C
– En el caso de que durante la anestesia se genere gradiente obstructivo de novo y si el paciente se mantiene estable, se puede considerar el uso de betabloqueantes intravenosos como el esmolol de corta duración, el metoprolol o el labetalol	IIb	C
– Se puede considerar el inicio de betabloqueantes o bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos o ambos, antes de una intervención quirúrgica programada en pacientes con MCH con OTSVI y/o síntomas	IIb	C
– Ante episodios de FA intraoperatoria en un paciente estable hemodinámicamente es aconsejable el control de la frecuencia con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos, y realizar CVE para control del ritmo ante los primeros signos de descompensación hemodinámica	IIb	C
– En el caso de que el paciente tenga un dispositivo implantado (MCP/CDI) es aconsejable reprogramarlo a modo de frecuencia fija y anular la función de desfibrilador, y luego reprogramar el dispositivo en la recuperación anestésica inmediata	IIb	C

como el verapamilo<sup>246</sup>. No se aconseja el uso combinado y tampoco el verapamilo en presencia de obstrucción importante e HTP por el riesgo de EAP. La disopiramida no se encuentra disponible en nuestro país, pero sí se usa con frecuencia en hospitales pediátricos de otros países del mundo con buenos resultados<sup>502-504</sup>. Por el mal pronóstico en presentación temprana (neonato y lactante) se aconseja el tratamiento farmacológico aún en casos asintomáticos<sup>505</sup>. Los pacientes que evolucionan con DS deben tratarse de acuerdo con las guías para IC<sup>384,385,396,408</sup>. Los tratamientos invasivos se reservan para las MCH sintomáticas. Si bien el procedimiento de referencia (*gold standard*) es la cirugía con miomectomía extendida<sup>1</sup>, esta no es posible en niños pequeños puesto que el abordaje se realiza a través de la válvula aórtica, lo que impide una cirugía satisfactoria que sí puede efectuarse en niños mayores<sup>506</sup>. La ASA no es aconsejable en pediatría<sup>507</sup>. Si la respuesta al tratamiento farmacológico es pobre y están presentes las limitaciones de la edad, puede utilizarse el marcapaseo DDD, aunque controvertido, pero con resultado favorable en un razonable número de pacientes<sup>508</sup>. Para quienes han evolucionado con DS o tienen formas restrictivas severas se debe considerar el trasplante cardíaco si persisten con síntomas en CF III-IC NYHA a pesar del tratamiento médico óptimo<sup>415,417</sup> (véase Tabla 36).

### 9.7.c Riesgo de muerte súbita e implante de cardiodesfibrilador en niños

En lactantes y niños, la mortalidad por causas cardíacas es infrecuente y la prevalencia es similar para las MS y las no súbitas<sup>501</sup>. En adolescentes y adultos jóvenes con MCH, en cambio, la MS por TV o FV es predominante, sobre todo en jóvenes deportistas<sup>454</sup>. Este es el fundamento para desalentar la práctica de deportes intensos y a nivel competitivo (véase sección 9.2). Se han informado muchos factores de riesgo pero pocos han sido confirmados en los niños, y la estratificación de riesgo de MS en niños por lo tanto difiere de la utilizada en pacientes adultos<sup>509,510</sup>. El estudio genético, que se pensó iba a permitir determinar evolución y pronóstico y así estratificar el riesgo de MS, hasta ahora tampoco permite esto por ser una enfermedad de manifestación muy heterogénea genética y fenotípicamente. Maron y col.<sup>510,511</sup> sugieren como factores de riesgo de MS: a) paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida, b) historia familiar de MS, c) HVI masiva ( $\geq 30$  mm o  $\geq Z$ -score 6), d) síncope de causa desconocida, e) episodios de TVNS en Holter ambulatorio y f) RAPAE. Este último punto sería aplicable a adolescentes. El *score* (puntaje) de riesgo publicado en las Guías 2014 de la ESC no es aplicable, porque no ha sido validado en pacientes menores de 16 años<sup>4,70</sup>. El CDI es el único tratamiento que ha demostrado extender la sobrevida en esta cardiopatía<sup>512,513</sup>. Sin embargo, el sinnúmero de complicaciones que presentan estos dispositivos en esta edad son la causa principal para evaluar cuidadosamente la indicación de un CDI en este grupo etario. Por otra parte, es muy importante que se informe al niño/adolescente (en el nivel del entendimiento y contexto

personal) y a su familia, sobre los beneficios y eventuales complicaciones relacionados con el CDI<sup>4,514</sup>. Un estudio no aleatorizado no controlado mostró beneficio en sobrevida en MCH asociada a TV en pacientes tratados con amiodarona<sup>515</sup>. En niños o adolescentes se puede considerar el tratamiento con dicha droga como puente al CDI, en aquellos en el que el CDI estuviera desaconsejado o en pacientes con CDI que tienen arritmias frecuentes (véase Tabla 37).

#### 9.7.d Recomendaciones en pediatría (véanse Tablas 34 a 37)

**Tabla 34.** Recomendaciones sobre estudio genético en pacientes pediátricos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda el asesoramiento genético adecuado al nivel de entendimiento y contexto personal del niño/adolescente tanto para él, si es caso índice, como para la familia cuando la MCH no puede ser explicada por causas genéticas	I	B
– Se recomienda que el asesoramiento genético sea realizado por profesionales entrenados en estas tareas trabajando en conjunto con un equipo multidisciplinario de especialistas	Ila	B
– En niños con MCH que son el único caso índice en la familia, después de un minucioso asesoramiento genético, el estudio genético (EG) se recomienda para detectar una mutación patogénica específica, si esto pudiera beneficiar a otros familiares potencialmente afectados	Ila	B
– En niños asintomáticos podría recomendarse el EG predictivo (EGP) cuando una mutación patogénica fue previamente identificada en un familiar adulto de primer grado con firme diagnóstico de MCH	Ila	C
– En niños asintomáticos, el EGP podría recomendarse a partir de los 10-12 años. Antes de esa edad, el EGP en niños asintomáticos debe discutirse caso por caso basado en las circunstancias personales del niño y del contexto (familias con fuerte historia de MS o presencia de enfermedad grave en edades tempranas)	Ila	C
– Cuando una mutación patogénica fue detectada en la familia de un paciente con MCH, en niños con síntomas o sospecha clínica de presencia de la enfermedad, el EG podría considerarse antes de los 10 años basado en un cuidadoso análisis caso por caso	Ilb	C
– En niños asintomáticos portadores de una mutación patogénica familiar se recomienda que la evaluación cardíaca inicial incluya además un ECG, un ECO, un Holter de 24 h y una prueba ergométrica	Ila	C
– En niños asintomáticos portadores de una mutación patogénica familiar se recomienda que los controles cardiológicos que incluyan al menos un ECG y un ECO sean anuales entre los 10 y los 21 años de edad	Ila	B
– En niños asintomáticos que no son portadores de la mutación patogénica familiar, los controles cardiológicos no serían necesarios; sin embargo, debe alertarse que una nueva consulta es necesaria en caso de que el niño presente síntomas o si algún nuevo dato relevante aparece en la familia	Ila	C
– Cuando no se identifica una mutación patogénica en un paciente adulto con MCH, se recomienda que los niños familiares de primer grado sean evaluados con un ECG y un ECO por año entre los 10 y los 21 años de edad	Ila	C

## 9.8 Seguimiento de los pacientes y sus familiares

### 9.8.a Recomendaciones para el seguimiento

Se recomienda que los pacientes con MCH tengan un seguimiento de por vida para pesquisar cambios en la sintomatología, evidenciar la aparición de arritmias o trastornos en la conducción, objetivar la presencia de deterioro de la función del VI y el aumento del gradiente en el TSVI y re-estratificar el riesgo de MS en forma periódica<sup>18,493,499,516</sup>. Dado que la MCH es una cardiopatía familiar, es importante tener presente que el seguimiento de los familiares también se debe realizar en forma periódica porque, como se comentó previamente, existen mutaciones genéticas que tienen penetrancia tardía y por lo tanto se expresarán clínicamente en etapas avanzadas de la vida<sup>18,66,406,499</sup>. En las familias que pueden acceder a estudio genético se puede considerar el alta en el seguimiento de aquellos familiares que no tienen evidencia de la mutación genética que se identificó en el caso índice, siempre después de una revisión clínica que incluya ECG y ECO normales. Esta práctica evitará errores clínicos en aquellas familias con mutaciones adicionales que no fueron detectadas en el estudio del caso índice<sup>18,66,406,499</sup>. El resto de los fundamentos para indicar el seguimiento del caso índice y sus familiares se ha desarrollado extensamente en este Consenso, motivo por el cual en este ítem nos hemos limitado a hacer la siguiente tabla de recomendaciones a modo de resumen final (véase Tabla 38).

**Tabla 35.** Recomendaciones de estudio genético en situaciones pediátricas particulares

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Cuando la MCH se acompaña de hallazgos atípicos sugestivos de una miocardiopatía provocada por una entidad poco frecuente (Fabry, amiloidosis familiar, Danon, etc.), el EG se recomienda después de una detallada evaluación clínica y asesoramiento genético independientemente de la edad, dado que la confirmación diagnóstica puede tener implicaciones directas en el tratamiento	<b>Ila</b>	<b>B</b>
– Actualmente no existen tratamientos guiados por algún tipo de mutación específica, por lo tanto el EG no debe recomendarse con fines terapéuticos	<b>III</b>	<b>B</b>
– El análisis molecular post mórten (necropsia) puede ser considerado en el paciente pediátrico independientemente de la edad cuando él/ella es el único paciente con MCH dentro de la familia	<b>Ila</b>	<b>C</b>
– En la mayoría de los niños con diagnóstico definitivo de MCH, el EG no está recomendado para confirmar la enfermedad	<b>III</b>	<b>C</b>
– El EG no debe recomendarse sistemáticamente para estratificación de riesgo o pronóstico en pacientes pediátricos con MCH (solo podría ser considerado en pacientes seleccionados luego de una detallada evaluación clínica por un equipo multidisciplinario de expertos)	<b>III</b>	<b>C</b>
– En pacientes pediátricos asintomáticos portadores de una mutación patogénica en quienes no hay evidencia de HVI por ECO por RMC, en ausencia de historia familiar de MS, la participación en deportes competitivos debería ser individualizada y determinada por un equipo multidisciplinario de expertos	<b>Ila</b>	<b>C</b>

**Tabla 36.** Recomendaciones para tratamiento farmacológico o invasivo, o ambos, en niños

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se pueden considerar betabloqueantes o verapamilo en niños con OTSVI en reposo o provocada, pero deben vigilarse cuidadosamente los posibles efectos adversos, como fatigabilidad, alteración en el rendimiento escolar o depresión	<b>Ilb</b>	<b>C</b>
– Se puede considerar la miectomía septal quirúrgica en un centro con experiencia, en aquellos pacientes pediátricos con una OTSVI en reposo $\geq 50$ mm Hg refractario al tratamiento farmacológico	<b>Ilb</b>	<b>C</b>
– En los niños o adolescentes que evolucionan con DS (FEy < 50%) se debe considerar el trasplante cardíaco, si persisten con síntomas en CF III-IV a pesar del tratamiento médico óptimo	<b>Ila</b>	<b>B</b>
– En los niños o adolescentes con MCH no obstructiva y FEY $\geq 50\%$ se puede considerar el trasplante cardíaco, si persisten con síntomas en CF III-IV NYHA producidos por disfunción diastólica a pesar del tratamiento farmacológico óptimo	<b>Ilb</b>	<b>B</b>

**Tabla 37.** Recomendaciones para implante de un cardiodesfibrilador en niños

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se debe informar al nivel de entendimiento y contexto personal del niño/adolescente y a su familia sobre calidad de vida, riesgo de descargas inapropiadas, complicaciones con el implante y las implicaciones ocupacionales y psicosociales de un paciente con un CDI	<b>I</b>	<b>C</b>
– Se recomienda el implante de CDI en sobreviviente de un paro cardíaco con TV o FV documentada, o TV sostenida documentada con síncope o descompensación hemodinámica y una expectativa de vida > 1 año	<b>I</b>	<b>B</b>
– Se debe considerar el implante de un CDI en niños con dos o más factores de riesgo clínicos pediátricos mayores de MS	<b>Ila</b>	<b>C</b>
– Se puede considerar el implante de un CDI en niños con un solo factor de riesgo clínico pediátrico mayor de MS	<b>Ilb</b>	<b>C</b>

**Tabla 38.** Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con MCH y sus familiares

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que los pacientes con MCH tengan un seguimiento de por vida realizando una consulta con cardiología clínica cada 6 meses o en intervalos más cortos en el caso de que manifiesten nuevos síntomas, deterioro de la función del VI, arritmias o aumento significativo de la OTSVI	I	C
– Se recomienda que en cada una de las consultas de rutina se realice una reestratificación del riesgo de MS	I	C
– Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones y un ECO por año, o en intervalos más cortos en el caso de que el paciente manifieste nuevos síntomas	I	C
– El paciente que fue sometido a miectomía o ASA debe ser evaluado con ECG, ECO y Holter entre el primero y tercer mes posterior al procedimiento invasivo y luego a los 6-12 meses durante el seguimiento	IIa	C
– Se recomienda un Holter por año en el paciente asintomático Se recomienda Holter de 48 h c/6 meses en pacientes en RS y AI $\geq$ 45 mm. El Holter está indicado en pacientes con palpitaciones o síncope	I	C
– En pacientes estables se puede considerar realizar RMC cada 5 años y cada 2 a 3 años en pacientes con aneurismas apicales, progresión de los síntomas, deterioro en la capacidad funcional y/o de la función del VI evaluada por otros métodos	IIb	C
– Para el cribado clínico de los familiares de primer grado de pacientes con MCH se debe considerar realizar un ECG y un ECO por año entre los 10 y 21 años de edad, y cada 2-5 años en los mayores de 21 años. En los < 10 años de edad es opcional a menos que desarrollen síntomas, exista historia familiar de MS prematura o complicaciones adversas, exista sospecha clínica de HVI o practique deportes de alto rendimiento	IIa	C
– Si se identifica una mutación genética en el caso índice, se recomienda luego hacer un cribado genético en cascada de los familiares. El miembro de la familia que esté afectado por la misma mutación debe tener un seguimiento de por vida	I	B
– Los familiares que no sean portadores de la mutación causal podrán recibir el alta después de al menos una evaluación clínica con ECG y ECO normales. Deberían ser reevaluados si aparecen nuevos síntomas o aparece nueva información genética en la familia	IIa	B
– Si no se identifica una mutación en el caso índice a pesar de un estudio genético completo, se debe continuar con el seguimiento clínico de los familiares, sumado a un ECG y un ECO en forma periódica	IIa	C



**Tabla 41. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Errores cong. Metabolismo</b> <b>GLUCOGENOSIS IIB</b> <b>GLUCOSFINGOLIPIDOS III</b>	<b>Enfermedad de DANON</b> Pérdida de función de la proteína LAMP2 (proteína 2 de membrana asociada a lisosomas) que causa almacenamiento de glucógeno en los lisosomas <sup>26,535-540</sup>	En general la MCH aparece entre los 8 y 30 años y predomina en varones con la tríada de IC, miopatía esquelética y retraso mental. Hay alteraciones visuales (retinitis pigmentaria). El pronóstico es pobre, con comienzo temprano de los síntomas y rápida progresión a IC y muerte a edad temprana (< 25 años)	Es frecuente encontrar síndrome de preexcitación (sin relación con haces accesorios) HVI extrema (Sokolow > 50) Trastornos de conducción.	La MCH es simétrica y se expresa con HVI masiva (espesores septales entre 40 y 60 mm). La obstrucción dinámica es muy poco frecuente. La miocardiopatía es típicamente hipertrófica en los hombres, pero suele ser dilatada en las mujeres, y casi siempre asociadas a síndrome de preexcitación	Hipertrfia del ventrículo izquierdo. El realce de gadolinio es frecuente con patrón subendocárdico característico y también con patrón intramiocárdico <sup>541-543</sup> *	Laboratorio: ↑ de CPK y transaminasas hepáticas, pero con actividad de maltasa ácida normal. BEM o biopsia de músculo esquelético: Hipertrfia de fibras musculares conteniendo múltiples vacuolas citoplasmáticas y fibrosis intersticial focal. Microscopía electrónica: fibras musculares con dilatación del retículo sarcoplásmico. Las técnicas de inmunohistoquímica detectan el déficit de LAMP2.	LAMP2  <b>Transmisión ligada al cromosoma X de tipo dominante</b> (las ♀ heterocigotas pueden también estar afectadas).
	<b>Enfermedad de CORI-FORBES</b> Pérdida de función de la enzima desramificante de glucógeno (amilo-alfa-1, 6-glucosidasa, 4-alfa-glucanotransferasa) Existen 4 isoformas Solo los tipos IIIa y IIIc producen afección muscular (esquelética, cardíaca) y hepática <sup>27,544,545</sup>	Niños: con severa hepatomegalia, hipoglucemia y retardo del crecimiento. Adolescentes: predomina la miopatía, con debilidad muscular y atrofia. En un 50% de los pacientes, miocardiopatía, hepatomegalia y complicaciones hepáticas como cirrosis, carcinoma hepatocelular.	Niños: con severa hepatomegalia, hipoglucemia y retardo del crecimiento. Adolescentes: predomina la miopatía, con debilidad muscular y atrofia. En un 50% de los pacientes, miocardiopatía, hepatomegalia y complicaciones hepáticas como cirrosis, carcinoma hepatocelular.	HVI o biventricular.	HVI simétrica con compromiso del VD en algunos casos. La hipertrfia comienza en la primera década de la vida, en algunos pacientes permanece estable y hay casos reportados de regresión de la misma con dietas hipohidrocarbonadas e hiperproteicas.	Hipertrfia difusa y marcada del ventrículo izquierdo con realce tardío de gadolinio extenso, con patrón intramiocárdico. También hipertrfia del ventrículo derecho <sup>546,547</sup> *	Laboratorio: Aumento de CPK, hipoglucemias, transaminasas hepáticas aumentadas. Fibroblastos con dosaje enzimático disminuido o ausente. Biopsia hepática, muscular o endomiocárdica con depósito de glucógeno en citoplasma y miofibrillas Ausencia de actividad de enzima desramificante en tejidos.

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 42. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Errores cong. Metabolismo</b> <b>MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I</b> <b>MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II</b>	<b>HURLER Y HURLER-SCHEIE</b> Pérdida de función de la enzima α-iduronidasa que impide degradar glucosaminoglicanos (GAG), por lo que se produce acumulación lisosomal de mucopolisacáridos (MPS) <sup>28-30</sup>	Hurler: es la MPS más grave, aparece en el 1° año de vida con deterioro neurológico, facies de gárgola, deformidades torácicas, opacidades corneales, enanismo y disostosis múltiple, MCH o MCD (fallecen en la infancia) Hurler-Scheie: Menos grave, menor dismorfismo, aparece tardíamente, la MCH es menos frecuente	Con o sin aumento del voltaje, en general no presentan signos de HVI	HVI asimétrica septal o simétrica La MCH es más frecuente en la MPS tipo I que en la tipo II En el 80% de los casos el engrosamiento valvular produce insuficiencia o estenosis aórtica o mitral, que a veces son severas y requieren tratamiento quirúrgico.	No informado	Laboratorio: dosaje urinario con aumento de la excreción de GAG. El dosaje enzimático detecta la deficiencia de la enzima Rx de pies y manos: disostosis múltiple, déficit en la formación de cartílagos BEM: miocitos aumentados de tamaño con vacuolas intracitoplasmáticas por depósitos de mucopolisacáridos	IDUA  <b>Transmisión autosómica recesiva</b>
	<b>HUNTER</b> Causada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS) que produce acumulación lisosomal de dos MPS: sulfato de dermatán (DS) y el sulfato de heparán (HS). Afecta casi exclusivamente a varones <sup>28,29</sup>	Formas graves: el inicio de la enfermedad ocurre entre los 2 y 4 años con dismorfismo facial, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, retardo mental. Los depósitos de GAG en el corazón llevan a MCH y valvulopatías. Fallecen en la adolescencia. Formas leves: llegan a la adultez sin daño intelectual. La MCH es poco frecuente. Se asocia con sordera	Con o sin aumento del voltaje, trastornos de conducción, bloqueo AV	Con o sin aumento del voltaje, trastornos de conducción, bloqueo AV	MCH simétrica o asimétrica. Valvulopatía mitral y aórtica en el 57% de los casos	Compromiso de la válvula mitral y tricúspide con reducción de la movilidad. Sin signos de realce tardío en el miocardio <sup>548,549</sup> *	Laboratorio: dosaje urinario de mucopolisacáridos El dosaje enzimático detecta deficiencia de la enzima IDS en leucocitos y plasma BEM: miocitos aumentados de tamaño con vacuolas intracitoplasmáticas por depósitos de mucopolisacáridos

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 43. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Síndrome de Noonan/símil Noonan</b> Prevalencia de la enfermedad 1/1.000 a 1/2.500 nacidos vivos	Ganancia de función (activación constitutiva) de proteínas que participan en la vía de señalización RAS/MAPK. Esta vía es normalmente activada por factores de crecimiento <sup>31,550,551</sup>	Deformaciones torácicas ( <i>pectus excavatum/carinatum</i> ), talla baja, criptorquidia, hipertelorismo, puente nasal bajo, epicantero, nariz corta, orejas de implantación baja y con rotación posterior, micrognatia, implantación baja del pelo en la nuca y ptosis palpebral	HVI de ambos ventrículos. Desviación extrema del eje del QRS a la derecha por hipertrofia de la pared libre y del tracto de salida del VD	La cardiopatía está presente en el 50-80% de los casos. Estenosis pulmonar en el 20-30%: asimétrica septal y en 1/3 es simétrica. La obstrucción biventricular es frecuente. Menos frecuente: CIA, CIV, tetralogía de Fallot y coartación de aorta	Hipertrofia biventricular con obstrucción dinámica subaórtica y subpulmonar. Pueden presentarse con hipertrofia septal asimétrica. El realce de gadolinio es parcheado. La estenosis de la válvula pulmonar es frecuente <sup>552,556*</sup>	Laboratorio: alta frecuencia de trastornos hematológicos y de leucemias. Puede haber disminución de hormona de crecimiento	<i>PTPN11 - SOS1 /2 - RAF1 - RIT1 - KRAS - SHOC2 - BRAF - NRAS MAP2K1/2 - AZML1 - LZTR1 - RASA2 - RRAS - SPRED1</i> <b>Transmisión autosómica dominante</b>
<b>Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (o síndrome de LEOPARD)</b> Muy poco frecuente	Ganancia de función (activación constitutiva) de proteínas que participan en la vía de señalización RAS/MAPK <sup>357,557,558</sup>	<b>L:</b> Lentiginosis múltiple <b>E:</b> ECG anormal <b>O:</b> Hipertelorismo Ocular <b>P:</b> Estenosis Pulmonar o MCH <b>A:</b> Anormalidades Genitales <b>R:</b> Retardo de crecimiento <b>D:</b> Deafnes (sordera) Pueden tener dificultad en el aprendizaje o retardo mental	HVI, se asocia con bloqueo AV, EV y TV	La MCH se observa en el 71% de los casos. El 35% tienen estenosis pulmonar	Hipertrofia de ambos ventrículos con predominio del septum y segmentos apicales. Realce de gadolinio con patrón intramiocárdico en los segmentos con hipertrofia <sup>559,561*</sup>		<i>PTPN11</i> <i>RAF1</i> <i>BRAF</i> <i>MAP2K1</i> <b>Transmisión autosómica dominante</b> Mutaciones de <i>novus</i> frecuentes
<b>Síndrome de Costello</b> Muy poco frecuente	Ganancia de función (activación constitutiva) de proteínas que participan en la vía de señalización RAS/MAPK <sup>33,562</sup>	Es multisistémica, se manifiesta con retraso mental, macrocefalia, labios gruesos, piel laxa, hiperqueratosis palmo-plantar. Pueden desarrollar tumores benignos de piel, neuroblastoma, rabdomiosarcomas, y carcinoma de hígado		La mayoría de los pacientes tienen MCH y algunos pueden desarrollar estenosis pulmonar	No informado	Laboratorio: ocasionalmente pueden presentar alteraciones del metabolismo de la glucosa y en algunos casos existe déficit de la hormona de crecimiento	<i>HRAS</i> <b>Transmisión autosómica dominante</b> Mutaciones de <i>novus</i> frecuentes

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 44. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Síndrome de MELAS</b>	Pérdida de función de proteínas que participan en el metabolismo energético mitocondrial. Las proteínas mitocondriales son sintetizadas en el núcleo celular y en el ADN mitocondrial (ADNmt) <sup>35,36,563-566</sup>	<b>MELAS:</b> talla baja, hipoacusia, ceguera, encefalopatía, acidosis láctica con episodios de epilepsia, ACV <b>MERRF:</b> epilepsia mioclónica, demencia, atrofia óptica, hipoacusia, neuropatía periférica, debilidad muscular <b>LEIGH:</b> encefalopatía necrozante subaguda, retraso psicomotor, ataxia, convulsiones, oftalmoplejía, acidosis láctica, debilidad muscular  Se deben sospechar ante MCH con afección neuromuscular y retardo mental	Trastornos de conducción, bloqueo AV, arritmias ventriculares graves (alto riesgo de MS) Es frecuente encontrar síndrome de preexitación	MCH no obstructiva en el 40% de los pacientes y menos frecuentemente formas dilatadas, raramente restrictivas y no compactadas. Progresan con DS más frecuentemente que las miocardiopatías sarcoméricas	Hipertrofia difusa concéntrica con realce tardío de gadolinio con patrón característicamente intramiocárdico <sup>567-571**</sup>	BEM o biopsia de músculo esquelético: es el procedimiento de referencia. Hay aumento de las fibras miocárdicas con prominentes vacuolas lipídicas citoplasmáticas y aumento del tamaño mitocondrial. Con tinción tricrómica de Gomori se observan las características fibras rojas rasgadas o desestructuradas, indicativo de proliferación mitocondrial. Pueden observarse proteínuria, disminución del filtrado glomerular, hepatograma anormal y aumento del lactato plasmático	Mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial. <b>Transmisión:</b> <b>ADN nuclear:</b> Autosómica dominante, recesiva o ligada a X Genes: <i>AARS2, ACAD9, ACADVL, AGK, ATP5E, ATPAF2, COA5, COA6, COQ2, COX15, COX6B1, DLD, FOXRED1, GFM1, LIAS, MLYCD, MRPL3, MRPL44, MRPS22, MTO1, PDHA1, SCO2, SL-C25A3, SURF1, TAZ, TMEM70, TSM, IDH2</i> <b>ADN mitocondrial:</b> herencia matrilineal (madre a hijos de ambos sexos) Heteroplasmia: la expresión de la enfermedad se relaciona con la proporción de copias de ADNmt con mutaciones (umbral aproximado de 60%) <sup>67</sup> Genes <i>MT-TL1, MT-ND5, MT-TF, MT-TH, MT-TK, MT-TQ, MT-TS1, MT-TS2, MT-ND1, MT-ND6</i>
<b>Síndrome de MERRF</b>							
<b>Síndrome de LEIGH</b> Causa muy rara de MCH Presentación pediátrica							

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 45. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Ataxia de Friedreich</b> Prevalencia 1-2:50.000	Déficit en la función de frataxina, involucrada en la síntesis de sulfuro de hierro (componente esencial de la cadena respiratoria) <sup>37,572-574</sup> . La función deficiente es originada por expansión en ambos alelos del triplete GAA en el exón 1 (> 66, habitualmente de 600 a 1.200 expansiones)	Ataxia piramidal, reflejo miotático ausente, deterioro visual, diabetes, hipoacusia, disartria, severa escoliosis, y debilidad neuromuscular. Inicio antes de los 25 años de edad. El compromiso cardíaco es alto (más del 60% de los pacientes)	El ECG no muestra la magnitud de la HVI porque hay ↑ reemplazo por fibrosis. Se ven ondas T (-) anterolaterales. Trastornos de conducción (BAVC), FA, arritmias ventriculares graves	MCH simétrica no obstructiva (el grosor ventricular en diástole no suele superar los 15 mm), sin gradiente intraventricular. La FEy se mantiene conservada hasta el final con dilatación, adelgazamiento parietal y disfunción ventricular por fibrosis extensa	Hipertrofia ventricular concéntrica. En general la hipertrofia es de grado leve a moderado. Pueden presentar realce tardío de gadolinio intramiocárdico en etapas avanzadas <sup>575-578*</sup>	BEM: hipertrofia de los miocitos y fibrosis intersticial. Gran tamaño de las mitocondrias en detrimento de las fibras contráctiles	<i>FXN</i> <b>Transmisión autosómico-recesiva</b> Expansión sin fenómeno de anticipación
<b>Defectos en FHL1</b> Causa infrecuente de MCH	Pérdida de función de la proteína <i>FHL1</i> , la cual participa en la síntesis del sarcómero, ensamblado y sentido de estrés biomecánico <sup>38,579,580</sup>	MCH con alta prevalencia de FA y miopatías. Sin embargo, el desarrollo de MCH puede ocurrir en ausencia de miopatía	Típico de MCH	Hipertrofia septal asimétrica <sup>58</sup>	Hipertrofia ventricular asimétrica, compromiso de los segmentos mediales y/o apicales. Realce tardío de gadolinio focal intramiocárdico en los segmentos hipertróficos. Apariencia espongiiforme de sectores del VI. Focos intramurales hipointensos en las imágenes de cine-resonancia y focos hiperintensos en las secuencias de T <sup>1</sup> <sup>581-583*</sup>	BEM: hipertrofia, <i>disarray</i> y <i>fibrosis</i> intersticial <sup>68</sup>	<i>FHL1</i> <b>Transmisión ligada al X de tipo dominante</b> (las ♀ heterocigotas pueden estar también afectadas) <sup>68</sup>
<b>Desminopatía</b> Causa infrecuente de MCH	La <i>desmina</i> forma parte de los filamentos intermedios en el músculo cardíaco, esquelético, liso y las fibras de Purkinje <sup>29,584</sup> . Su síntesis defectuosa origina agregados tóxicos	Miopatía asociada a miocardiopatías: MCH, restrictiva o dilatada. Los trastornos de conducción son frecuentes	Trastornos de conducción AV. Arritmias ventriculares. Pueden preceder al desarrollo de miocardiopatía	En pacientes que desarrollan MCH predomina el patrón restrictivo de llenado. La hipertrofia suele ser leve <sup>39</sup>	Hipertrofia ventricular simétrica que puede ser masiva asociada a ↑ Al. Pueden presentar realce tardío de gadolinio focal intramiocárdico. Puede presentarse como variante restrictiva con ventrículos pequeños y masivo agrandamiento auricular <sup>585-587*</sup>	Biopsia muscular: agregados de desmina (miopatía miofibrilar) <sup>69</sup>	<i>DES</i> <b>Transmisión autosómica dominante</b> (hay informes de transmisión autosómica recesiva) <sup>588</sup>

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 46. Miocardiopatía hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales**

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
<b>Amiloidosis</b> Prevalencia en MCH hasta 5% (tipo familiar, especialmente individuos añosos) <sup>589,590</sup>	Depósitos de amiloide en distintos tejidos: <b>AL</b> (amiloidosis primaria) es la forma más frecuente y se debe a la acumulación de cadenas livianas de inmunoglobulinas <sup>40,591</sup> <b>AA</b> (amiloidosis secundaria o reactiva). Se deposita proteína amiloidea A <sup>40</sup> <b>ATTR</b> (amiloidosis familiar). Se debe a la mutación de la TTR o transtiretina <sup>592</sup>	<b>AL</b> Asociada a mieloma múltiple, polineuropatía, síndrome nefrótico, macroglosia, síndrome de túnel carpiano, sobre todo cuando es bilateral y en ♂ <b>AA</b> Reactiva a enfermedades inflamatorias o infecciones crónicas (AR y TBC). La afectación cardíaca es rara <b>ATTR</b> Nefropatía, neuropatía y miocardiopatía	QRS con bajo voltaje a pesar del aumento del espesor parietal. Patrón de pseudoinfarto inferior y en ♂ Bloqueos AV o de rama progresivos	↑ del espesor parietal biventricular en forma simétrica, con cavidad pequeña. Al y AD dilatadas engrosamiento valvular y del tabique interauricular. Disfunción ventricular en las formas tardías con flujo mitral restrictivo. Tiene un patrón característico de la deformación miocárdica, con ↓ de la deformación longitudinal sistólica ( <i>strain</i> bidimensional) en los segmentos basal y medial respetando el ápex (signo de la frutilla apical)	Incremento concéntrico del espesor de la pared del VI. El realce es circunferencial con patrón subendocárdico más frecuentemente Anulación miocárdica difícil y frecuente anulación del <i>pool</i> sanguíneo. Es común el compromiso del VD y las aurículas. Se puede observar derrame pericárdico <sup>593-597</sup>	Las técnicas inmunohistoquímicas permiten diferenciar amiloidosis AL, AA, ATTR. Tanto la BEM, como de tejido extracardiaco (mucosa yugal o de grasa abdominal), permite poner en evidencia el depósito de amiloide. Con tinción de rojo Congo y luz polarizada, la sustancia amiloide se ve con birrefringencia de color verde. En casos negativos se completa con tinción de tioflavina	<i>TTR</i> en la forma familiar <b>Transmisión autosómico dominante</b>
<b>Oxalosis miocárdica</b> Causa muy rara de MCH	Pérdida de función de la enzima alanina glicoxilato aminotransferasa hepática (AGXT). Produce un aumento de la producción de oxalato en sangre y orina (hiperoxalaturia). Los depósitos de oxalatos en el riñón y la urolitiasis recurrente pueden producir insuficiencia renal	La insuficiencia renal se acompaña de MCH simétrica, dilatada o restrictiva con FEy baja en casos avanzados. Las manifestaciones cardíacas y renales pueden revertir luego del trasplante hepático porque se corrige la sobreproducción de oxalatos. El trasplante hepático anticipado, es decir antes de que haya daño renal irreversible, evita el trasplante hepático y renal <sup>598</sup>	Voltaje del QRS normal o aumentado. Trastornos de conducción y bloqueo AV. Arritmias ventriculares severas	HVI simétrica con compromiso de ambos ventrículos por depósitos de oxalatos, con función sistólica normal y flujo mitral restrictivo. En casos avanzados hay dilatación ventricular y DS	RMC: anomalidades en las secuencias de mapeo de T2 se han informado en un paciente con oxalosis <sup>599</sup> * TAC: aumento de la atenuación miocárdica por depósitos de oxalatos	Laboratorio: ↑ del oxalato plasmático y urinario. Una oxaluria > 63 mg/día/1,73 m <sup>2</sup> hace el diagnóstico de oxalosis sistémica. Biopsia hepática: 80% de las hiperoxalurias tienen ↓ de la enzima GRHPR (glicoxalato-reductasa/hidroxipiruvato reductasa). Biopsia renal: ↑ de cristales de oxalatos en el intersticio. BEM: aumento de los depósitos de oxalato intracelular, sin inflamación ni necrosis	<i>AGXT</i> <b>Transmisión autosómica recesiva</b>

\* Evidencia basada en informes de casos; \*\* Evidencia basada en informes de casos y series de casos; \*\*\* Evidencia basada en informes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos aleatorizados.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. 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;42:1687-1713.
2. Casabé JH, Acunzo R, Fernández A, Gabay J, Galizio N, Hita A, y cols. Consenso Argentino de Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 2009;77;2:151-166.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011;124:2761-2796.
4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
5. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
6. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, I: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(suppl 4):3-119.
7. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984;69:43-9.
8. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
9. Monserrat L. Doppler tisular y estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. Editorial. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:88-89.
10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
11. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;59:183-184.
12. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-572.
13. 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;92:785-789.
14. Garcia-Pavia P, Comin-Colet J, Barriales-Villa R, Climent V, Galve E, Garcia-Pinilla JM, et al. Comments on the 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Critical Vision of Spanish Cardiology. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:4-9.
15. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724-1733.
16. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:300-9.
17. Elliott P, Charron P, Blanes JR, Tavazzi L, Tendera M, Konté M, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Pilot Investigators. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:164-173.
18. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715-26.
19. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2399-403.
20. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, Jensen M, Hoffman-Bang J, Andersen PS, et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail* 2010;12:535-40.
21. Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al. FOCUS study investigators. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2011;97:131-6.
22. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957-60.
23. Fernández A, Politei J. Cardiac Manifestation of Fabry Disease: From hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016;4:1-9.
24. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922-930.
25. Herzog A, Hartung R, Reuser AJ, Hermanns P, Runz H, Karabul N, et al. A cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease, German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:35.
26. Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforet P, Maisonneuve T, Dubocq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842-846.
27. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2016 Apr 22. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:697-704.
28. Braunlin EA, Harnatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183-97.
29. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2014;111:493-8.
30. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediatr* 2010;1:24-36.
31. Wilkerson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442-448.
32. Santoro C, Pacileo G, Limongelli G, Scianguetta S, Giugliano T, Piluso G, et al. LEOPARD syndrome: clinical dilemmas in differential diagnosis of RASopathies. *BMC Med Genet* 2014;15:44.

33. Johnson JP, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP, et al. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 1998;133:441-8.
34. Pierpont EI, Wolford M. Behavioral functioning in cardiofaciocutaneous syndrome: Risk factors and impact on parenting experience. *Am J Med Genet A* 2016;170:1974-88.
35. Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J* 2012;33:3023-33.
36. Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 2012;8:71-88.
37. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;194:50-7.
38. Gallego-Delgado M, Gonzalez-Lopez E, Garcia-Guereta L, Ortega-Molina M, Gonzalez-Vioque E, Cobo-Marcos M, et al. Adverse clinical course and poor prognosis of hypertrophic cardiomyopathy due to mutations in FHL1. *Int J Cardiol* 2015;191:194-7.
39. Ripoll-Vera T, Zorio E, Gámez JM, Molina P, Govea N, Crémer D. Phenotypic Patterns of Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. A Clinical and Genetic Study in Two Inherited Heart Disease Units. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:1027-9.
40. Laptseva N, Zuber M, Bode PK, Flammer AJ. Cardiac amyloidosis: still challenging. *Eur Heart J* 2016; pii: ehw290. [Epub ahead of print]
41. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, et al. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circ J* 2010;74:2403-9.
42. Hradec J, Marek J, Petrásek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa* 1988;30:186-99.
43. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24:272-7.
44. Jategaonkar SR, Butz T, Burchert W, Horstkotte D, Faber L. Echocardiatic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a patient with pheochromocytoma. *Clin Res Cardiol* 2009;98:195-8.
45. Gopinath B, Trent RJ, Yu B. Molecular characterization of neonatal cardiac hypertrophy and its regression. *Cardiol Young* 2004;14:498-505.
46. Mongioli M, Fesslova V, Fazio G, Barbaro G, Pipitone S. Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Curr Pharm Des* 2010;16:2929-34.
47. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:2183-242.
48. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. A. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des* 2015;21:418-430.
49. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 2007;28:1953-61.
50. Monserrat L, Barriales-Villa R, Hermida-Prieto M. Apical hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction: two faces of the same disease. *Heart* 2008;94:1253.
51. Alday L, Moreyra E, Bruno E, Rossi N, Maisuls H. Left ventricular noncompaction associated with hypertrophic cardiomyopathy and Wolf-Parkinson-White syndrome. *Health* 2010;2:200-203.
52. Lorca R, Martín M, Gómez J, Santamarta E, Moris C, Reguero JJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction: Different manifestations of the same cardiomyopathy spectrum? *Int J Cardiol* 2015;190:26-8.
53. Garcia-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the  $\beta$  myosin heavy chain. *Heart* 2015;101:1047-53.
54. 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;107:2227-2232.
55. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:445-451.
56. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc* 2006;81:459-467.
57. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48-54.
58. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-1257.
59. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Sabater M, García-Molina E, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart* 2010;96:1980-1984.
60. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:156-66.
61. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1903-10.
62. 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.
63. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:e59.
64. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:182-90.
65. Monserrat L, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Garcia D, Gimeno-Blanes JR. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. *Cardiogenetics* 2011;1:e8.
66. Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. *Eur Heart J* 2011;32:1161-70.
67. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sørensen KM, Jensen M, Larsen LA, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009;30:363-370.

68. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS, Allan LL, Vuust J, Kjeldsen K, et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res* 2003;57:347-357.
69. van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, van den Berg MP, van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A* 2009;149A:357-363.
70. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-2020.
71. Charron P, Héron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, et al. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn* 2004;24:701-703.
72. 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.
73. Briguori C, Betocchi S, Romano M, Manganelli 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.
74. 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.
75. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-43.
76. Nucifora G, Muser D, Morocutti G, Piccoli G, Zanuttini D, Gianfagna P, et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:680-8.
77. 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.
78. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
79. 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.
80. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2009;32:397-402.
81. 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.
82. Autore C, Bernabò P, Barilla CS, 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.
83. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, Prasad SK, Cecchi F, Udelson JE, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:866-75.
84. 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.
85. 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.
86. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:889-94.
87. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K, Hikosaka T, et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1657-63.
88. Kawasaki T, Azuma A, Kuribayashi T, Taniguchi T, Miyai N, Kamitani T, et al. Resting ST-segment depression predicts exercise-induced subendocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006;107:267-74.
89. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
90. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Seo H, Slade AK, Goldman JH, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996;17:1056-64.
91. 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.
92. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, Hayashi K, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1252-9.
93. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1527-35.
94. Sherrid MV, Balam S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1846-58.
95. Silbiger JJ. Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Surgical Insights. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:622-39.
96. Fava AM, Ochoa JP, Fernández A, Salmo F, Vaisbuj F, Casabé JH, et al. Rol del ECO en el pronóstico de la miocardiopatía hipertrofica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:529-535.
97. 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.
98. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:1293-8.
99. Mozaffarian D, Caldwell JH. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: a case report and literature review. *Clin Cardiol* 2001;24:2-8.
100. Muthiah, R. Apical Right Ventricular Hypertrophic Cardiomyopathy-A Case Report. *Case Reports in Clinical Medicine* 2016;5:57-60.
101. Botti G, Tagliavini S, Bonatti V, Aurier E. Isolated hypertrophic obstructive cardiomyopathy of the right ventricle. *G Ital Cardiol* 1979;9:170-81.
102. 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.

103. Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation* 1973;47:225-33.
104. 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.
105. 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. 8:163-204.
106. Konno T, Shimizu M, Ino H, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, et al. Phenotypic differences between electrocardiographic and echocardiographic determination of hypertrophic cardiomyopathy in genetically affected subjects. *J Intern Med* 2005;258:216-24.
107. Ryan MP, Cleland JG, French JA, Joshi J, Choudhury L, Chojnowska L, et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;76:689-94.
108. Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, Cirino AL, Havndrup O, Bundgaard H, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1606-13.
109. Rowin EJ, Maron BJ, Appelbaum E, Link MS, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:1027-32.
110. 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.
111. Delcrè SD, Di Donna P, Leuzzi S, Miceli S, Bisi M, Scaglione M, et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2013;167:1038-45.
112. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. 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;26:1699-708.
113. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437-44.
114. 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.
115. Ochoa JP, Fernández A, Filipuzzi JM, Fava AM, Casabé JH, Salmo F, et al. Usefulness of Tissue Doppler Imaging to Identify Low Risk Patients with Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:90-96.
116. 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.
117. Scotti TM, Hackel DB. Hipertrofia ventricular. En: Kissane JM, Anderson WA (editors). *Tratado de patología*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1986;649-768.
118. Maron BJ, Maron MS. The Remarkable 50 Years of Imaging in HCM and How it Has Changed Diagnosis and Management: From M-Mode Echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:858-72.
119. Kim EK, Lee SC, Hwang JW, Chang SA, Park SJ, On YK, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:678-86.
120. Avegliano GP, Costabel JP, Asch FM, Sciancalepore A, Kuschnir P, Huguet M, et al. Utility of Real Time 3D Echocardiography for the Assessment of Left Ventricular Mass in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Comparison with Cardiac Magnetic Resonance. *Echocardiography* 2016;33:431-6.
121. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998;62:811-6.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Kansal MM, Lester SJ, Surapaneni P, Sengupta PP, Appleton CP, Ommen SR, et al. Usefulness of two-dimensional and speckle tracking echocardiography in "Gray Zone" left ventricular hypertrophy to differentiate professional football player's heart from hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1322-6.
126. Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G, Wilson M, Carby L, Shah A, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2256-62.
127. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:588-591.
128. 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.
129. Chejtman D, Baratta S, Fernández H, Marani A, Ferroni F, Bilbao J y col. 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.
130. Chejtman D, Baratta S, Fernández H, Ferroni F, Bilbao J, Kotliar C, et al. Clinical value of the tissue Doppler s wave to characterize left ventricular hypertrophy as defined by echocardiography. *Echocardiography* 2010;27:370-377.
131. 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.
132. Baratta S, Chejtman D, Fernández H, Ferroni FE, Bilbao J, Kotliar C, y col. 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.

133. 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.
134. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Langer C, Plehn G, Meissner A, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:91-100.
135. 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.
136. 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.
137. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, Baldini L, Rea A, Verrenga M, et al. Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:581-90.
138. Klues HG, Proschan MA, Dollar AL, Spirito P, Roberts WC, Maron BJ. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation* 1993;88:548-55.
139. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:668-73.
140. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1295-301.
141. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998;98:2505-8.
142. 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.
143. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:212-9.
144. 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.
145. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465-72.
146. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;63:409-18.
147. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703-10.
148. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
149. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1727-31.
150. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288-94.
151. 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.
152. 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.
153. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066-1072.
154. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, et al. European Association of Echocardiography; Echo Committee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists, Roelandt JR, Piérard L. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:557-76.
155. Kim MS, Klein AJ, Groves BM, Quaife RA, Salcedo EE. Left ventricular outflow tract obstruction in the presence of asymmetric septal hypertrophy and accessory mitral valve tissue treated with alcohol septal ablation. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:720-4.
156. 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;98:2415-2421.
157. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:347-55.
158. Elliott P, Gimeno J, Tomé M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:3073.
159. Avegliano G, Costabel JP, Huguet M, Thierer J, Trivi M, Catalina TG, et al. Influence of dynamic obstruction and hypertrophy location on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2014;15:207-13.
160. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2346-55.
161. Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N. Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation. *J Cardiol* 2016;68:478-484.
162. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:280.
163. Kitaoka H, Kubo T, Hayashi K, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, et al. Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:544-9.

164. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-61.
165. Chen S, Yuan J, Qiao S, Duan F, Zhang J, Wang H. Evaluation of left ventricular diastolic function by global strain rate imaging in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a simultaneous speckle tracking echocardiography and cardiac catheterization study. *Echocardiography* 2014;31:615-22.
166. Chang SA, Kim HK, Kim DH, Kim JC, Kim YJ, Kim HC, et al. Left ventricular twist mechanics in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy: assessment with 2D speckle tracking echocardiography. *Heart* 2010;96:49-55.
167. Wang J, Buegler JM, Veerasamy K, Ashton YP, Nagueh SF. Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1326-34.
168. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
169. Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228-34.
170. 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.
171. Oki T, Mishiroy Y, Yamada H, Onose Y, Matsuoka M, Wakatsuki T, et al. Detection of left ventricular regional relaxation abnormalities and asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy with the use of tissue Doppler imaging. *Am Heart J* 2000;139:497-502.
172. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B, Sonmez K, Degertekin M. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:278-83.
173. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920-5.
174. Popović ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1299-305.
175. Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:617-23.
176. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Smith HJ, Dahl CP, et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:631-8.
177. de Gregorio C, Recupero A, Grimaldi P, Coglitore S. Can transthoracic live 3-dimensional echocardiography improve the recognition of midventricular obliteration in hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1190.e1-4.
178. Varma PK, Raman SP, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy part II--anesthetic and surgical considerations. *Ann Card Anaesth* 2014;17:211-21.
179. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194-212.
180. Cooper RM, Shahzad A, Stables RH. Intervention in HCM: patient selection, procedural approach and emerging techniques in alcohol septal ablation. *Echo Res Pract* 2015;2:25-35.
181. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, Monserrat L, Pazos P, Estevez-Loureiro R, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:182-9.
182. Dimitrow PP, Bober M, Michałowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26:513-520.
183. Ciampi Q, Olivotto I, Gardini C, Mori F, Peteiro J, Monserrat L, et al. Prognostic role of stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The International Stress Echo Registry. *Int J Cardiol* 2016;219:331-8.
184. 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.
185. Olivotto I, Maron BJ, Montereggi 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.
186. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;121:692-705.
187. O'Hanlon R, Assomull RG, Prasad SK. Use of cardiovascular magnetic resonance for diagnosis and management in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:51-6.
188. Olivotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:559-66.
189. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, et al. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:240-246.
190. Spiewak M, Chojnowska L, Matek LA, Miłosz B, Petryka J, Zabicka M, et al. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologia Pol* 2010;68:763-8.
191. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541-1549.
192. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:702-12.
193. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivotto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:220-8.
194. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645-9.
195. Fattori R, Biagini E, Lorenzini M, Buttazzi K, Lovato L, Rapezzi C. Significance of magnetic resonance imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;105:1592-6.

196. Ates M, Kwong RY, Lipton MJ, Tatli S. Apical hypertrophic cardiomyopathy: diagnosed by cardiac magnetic resonance imaging. *Tex Heart Inst J* 2006;33:408-9.
197. Holloway CJ, Betts TR, Neubauer S, Myerson SG. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by large apical aneurysm and thrombus, presenting as ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1961.
198. Dastidar AG, Rodrigues J, Bucciarelli-Ducci C. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy (HCM): but what about 'apical' HCM? *Heart* 2014;100:1898.
199. Shenoy C, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm in brothers. *Am J Cardiol* 2011;108:612-3.
200. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40-7.
201. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2518-23.
202. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:441-7.
203. Rowin EJ, Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. CMR with late gadolinium enhancement in genotype positive-phenotype negative hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:119-22.
204. Strijack B, Ariyaratnam V, Soni R, Jassal DS, Greenberg CR, McGregor R, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in genotyped hypertrophic cardiomyopathy with normal phenotype. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:58.
205. Gruner C, Chan RH, Crean A, Rakowski H, Rowin EJ, Care M, et al. Significance of left ventricular apical-basal muscle bundle identified by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2706-13.
206. Ariyaratnam V, Tam JW, Khadem A. Inducible malignant ventricular tachyarrhythmia in a patient with genotyped hypertrophic cardiomyopathy in absence of left ventricular hypertrophy or enlargement. *Circulation* 2009;119:543-544.
207. 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;49:350-357.
208. Yuan J, Qiao S, Zhang Y, You S, Duan F, Hu F, et al. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol* 2010;106:1487-91.
209. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284-291.
210. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-2264.
211. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, Laser KT, Lehmann R, Prinz EM, et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2013;29:358-63.
212. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867-874.
213. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3:51-8.
214. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369-1374.
215. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1:184-191.
216. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484-495.
217. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1392-1402.
218. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370-377.
219. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:1851-1858.
220. McLellan AJ, Ellims AH, Prabhu S, Voskoboinik A, Iles LM, Hare JL, et al. Diffuse Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Associates With Ventricular Tachycardia in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:571-80.
221. Ellims AH, Iles LM, Ling LH, Chong B, Macciocca I, Slavin GS, et al. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype with fibrotic phenotype. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1108-16.
222. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151-2155.
223. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-398.
224. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022-1030.
225. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodeling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 2009;43:649-56.
226. Spirito P, Autore C. Apical hypertrophic cardiomyopathy or left ventricular non-compaction? A difficult differential diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1923-4.
227. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234-243.
228. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-557.
229. Bourmayan C, Fournier C, Gay J, Baragan J, Gerbaux A. Myocardial bridging and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1980;46:705-706.

230. 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.
231. White JA, Armstrong S, Al-Admawi M, Rambihar S, Wisenberg G, Verschuur I, et al. Abnormal myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy: preliminary findings of a cardiovascular MRI study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:55.
232. Marwick TH. *Stress Echocardiography: Its Role in the Diagnosis and Evaluation of Coronary Artery Disease*. 2nd edition. Kluwer Academic publishers;2003.
233. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 2012;4:65-93.
234. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.
235. Shariat M, Thavendiranathan P, Nguyen E, Wintersperger B, Paul N, Rakowski H, et al. Utility of coronary CT angiography in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy presenting with angina symptoms. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:429-37.
236. Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010;4:62-65.
237. Mitsutake R, Miura S, Sako H, Nishikawa H, Saku K. Usefulness of multi-detector row computed tomography for the management of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;129:61-33.
238. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol* 2006;59:121-129.
239. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Diagnostic contribution of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Pathol* 2013;44:133-41.
240. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33.
241. Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement. *Virchows Arch* 2013;463:1-5.
242. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy-pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493-500.
243. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245-74.
244. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 2004;44:412-27.
245. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1769-79.
246. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:413-420.
247. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;341:700-701.
248. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1962;26:166-173.
249. 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.
250. Cohen LS, Braunwald E. Chronic beta adrenergic receptor blockade in the treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1968;11:211-21.
251. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;38:846-858.
252. Sloman G. Propranolol in management of muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1967;29:783-787.
253. 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;44:488-498.
254. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:804-811.
255. 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.
256. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaulte JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;109:1311-1316.
257. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:429-439.
258. 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;35:1116-1123.
259. 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;60:1201-1207.
260. 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.
261. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437-441.
262. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
263. 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;64:787-796.
264. 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;51:1386-1391.
265. 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;72:853-864.

266. Hess OM, Murakami T, Krayenbuehl HP. Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* 1986;74:530-543.
267. 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;79:1052-1060.
268. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, Monterecci A, Sorace O, Salvadori PA, et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:363-368.
269. 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;83:262-266.
270. 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;60:1208-1213.
271. 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;21:1672-1679.
272. 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;9:1099-1105.
273. 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;78:451-457.
274. 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;72:1001-1007.
275. 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.
276. 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.
277. Verlinden NJ, Coons JC. Disopyramide for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pragmatic Reappraisal of an Old Drug. *Pharmacotherapy* 2015;35:1164-72.
278. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;351:617-21.
279. Takayama H, Chung WK, Maurer MS, Ginns JN. Hypertrophic cardiomyopathy: New approaches and a time to reappraise older approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:983-8.
280. Dearani JA, Ackerman MJ. Treating obstructive hypertrophic cardiomyopathy-what's best, what's next?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:988-90.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. ten Berg JM, Suttrop 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.
285. 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.
286. 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.
287. Fernández A, Casabé JH, Coronel R, Galizio N, Torino A, Valero E, et al. Alternativas terapéuticas en la Miocardiopatía Hipertrofica. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 294-301.
288. 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.
289. Messmer BJ. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*;58:575-7.
290. 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):III122-7.
291. 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.
292. Balaram SK, Sherrid MV, Derose JJ Jr, Hillel Z, Winson G, Swistel DG. Beyond extended myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: The resection-plication-release (RPR) repair. *Ann Thorac Surg* 2005;80:217-23.
293. Balaram SK, Tyrie L, Sherrid MV, Athinos J, Hillel Z, Winson G, et al. Resection-plication-release for hypertrophic cardiomyopathy: clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1539-44.
294. Patel P, Dhillion A, Popovic ZB, Smedira NG, Rizzo J, Thamilarasan M, et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003132.
295. Schaff HV, Said SM. Transaortic Extended Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012;17:238-250.
296. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Ostojic M, Coronado R. Mitral valve replacement and septal myomectomy in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 80 patients. *Circulation* 1988;78:135-143.
297. McIntosh CL, Greenberg GJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO 3rd, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1989;47:236-46.
298. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy present and future with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:83-99
299. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Low Operative Mortality Achieved With Surgical Sep-

tal Myectomy: Role of Dedicated Hypertrophic Cardiomyopathy Centers in the Management of Dynamic Subaortic Obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1307-8.

**300.** 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.

**301.** Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *Eur Heart J* 2011;32:1055-8.

**302.** 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.

**303.** Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013 ;96:564-70.

**304.** ElBardissi AW, Dearani JA, Nishimura RA, Ommen SR, Stulak JM, Schaff HV. Septal myectomy after previous septal artery ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1516-22.

**305.** Quintana E, Sabate-Rotes A, Maleszewski JJ, Ommen SR, Nishimura RA, Dearani JA, et al. Septal myectomy after failed alcohol ablation: Does previous percutaneous intervention compromise outcomes of myectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150:159-67.

**306.** Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:191-200.

**307.** 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.

**308.** Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, et al. Transaortic Chordal Cutting: Mitral Valve Repair for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mild Septal Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1687-96.

**309.** Nishimura RA, Schaff HV. Evolving Treatment for Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1697-9.

**310.** Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.

**311.** Gimeno JR, Tomé MT, McKenna WJ. Alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy: an opportunity to be taken. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:314-8.

**312.** Bahl A. Alcohol septal ablation - an evolving procedure. *Indian Heart J* 2012;64:591-3.

**313.** Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. *JAMA Cardiol* 2016;1:324-332.

**314.** Bertog SC, Franke J, Hornung M, Hofmann I, Sievert H. Tools & techniques: Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy. *EuroIntervention* 2011;7:1004-5.

**315.** Rigopoulos AG, Panou F, Kremastinos DT, Seggewiss H. Alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:511-22.

**316.** Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, Smith KM, Wang A, Bach RG, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2322-8.

**317.** 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.

**318.** Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374-80.

**319.** Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016;37:1517-23.

**320.** Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, Sorajja P, Nishimura RA. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:303-9.

**321.** Pedernera G, Costabel J, Avegliano G, Nau G, Vrancic M, Diez M, y col. Resultados clínicos y funcionales de la ablación septal percutánea con alcohol en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:215-221.

**322.** Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97-104.

**323.** Cuoco FA, Spencer WH 3rd, Fernandes VL, Nielsen CD, Nagueh S, Sturdivant JL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden death after alcohol septal ablation of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1718-23.

**324.** 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.

**325.** Hori Y, Ueda M, Nakayama T, Saegusa N, Uehara M, Lee K, et al. Occurrence of de novo sustained monomorphic ventricular tachycardia induced after percutaneous transluminal alcohol septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;119:403-7

**326.** Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, Schinkel AF, Willems R, Ten Cate FJ, et al. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2014;2:630-636.

**327.** Olivetto I, Ommen SR, Maron S, Cecchi F, Maron BJ. Surgical Myectomy Versus Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Will There Ever Be a Randomized Trial? 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.

**328.** Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 823-834.

**329.** Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2006; 112:80-84.

**330.** Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015;3:896-905.

**331.** Maron BJ, Nishimura RA. Revisiting arrhythmic risk after alcohol septal ablation: is the pendulum finally swinging back to myectomy? *JACC Heart Fail* 2014;2:637-40.

332. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355:425-6.
333. Nagueh SF, Buegler JM, Quinones MA, Spencer WH 3rd, Lawrie GM. Outcome of surgical myectomy after unsuccessful alcohol septal ablation for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:795-8.
334. 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.
335. 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.
336. Boltwood CM Jr, Chien W, Ports T. Ventricular tachycardia complicating alcohol septal ablation. *N Engl J Med* 2004;351:1914-5.
337. Baggish AL, Smith RN, Palacios I, Vlahakes GJ, Yoerger DM, Picard MH, et al. Pathological effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:1773-8.
338. Braunwald E. Obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: How often does it occur? Should it be treated? If so, how?. *Circulation* 2012;126:2369-2370.
339. Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. *Circulation* 2014;130:1617-1624.
340. 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.
341. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Boccalatte 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.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435-41.
347. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit 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.
348. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryde ´ n L; PIC Study Group. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:903-7.
349. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: data from 1 year of follow-up. *Eur Heart J* 1999;20:1044-50.
350. Erwin JP 3rd, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. *Mayo Clin Proc* 2000;75:173-80.
351. Gao YC, Li Y, Han ZH, Zhang XL, Zhao H, Jiang TY. Transcoronary ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35:333-336.
352. 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;281:650-655.
353. 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.
354. Kumar KR, Mandleywala SN, Link MS. Atrial and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:173-86.
355. Tian T, Wang Y, Sun K, Wang J, Zou Y, Zhang W, et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2013;126:258-64.
356. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
357. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1089-94.
358. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3:275-80.
359. Derejko P, Polańska M, Chojnowska L, Michałowska I, Wójcik A, Piotrowicz E, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: atrial fibrillation type determines the success rate. *Kardiologia Pol* 2013;71:17-24.
360. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCreedy J, Babu G, Srinivasan N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;102:1533-43.
361. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:373-5.
362. Frontera A, Wilson DG, Sekhon H, Duncan ER, Thomas G. Atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: who to anticoagulate? *Clin Res Cardiol* 2015;104:799-802.
363. Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015;17:837-45.
364. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.

365. Cecchi F, Olivotto 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 an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.
366. Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335-342.
367. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-416.
368. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708-710.
369. 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.
370. 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.
371. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiasi PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013;99:534-541.
372. 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.
373. Fernández A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabé JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology Sudden Cardiac Death Risk Prediction Model in Hypertrophic Cardiomyopathy in a Reference Center in South America. *Am J Cardiol* 2016;118:121-126.
374. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 ESC guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:829-835.
375. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;116:757-764.
376. Elliott PM, Gimeno J, 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.
377. O'Mahony C, Jichi F, Monserrat L, Ortiz-Genga M, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. Inverted U-Shaped Relation Between the Risk of Sudden Cardiac Death and Maximal Left Ventricular Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(6). pii: e003818. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003818.
378. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:1195-8.
379. 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.
380. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599-2605.
381. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, et al. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695-699.
382. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1915-1928.
383. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Salton C, Gibson CM, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:261-267.
384. 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;114:216-225.
385. Fernández A, Vigliano C, Casabé J H, Diez M, Favaloro L, Guevara E, et al. Favaloro Foundation. Comparison of prevalence, clinical course, and pathological findings of left ventricular systolic impairment versus normal systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:548-55.
386. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535-546.
387. Pananapazir 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;86:730-740.
388. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, et al. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace* 2010;12:1673-1690.
389. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, et al. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:41-48. 257.
390. Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:445-447.
391. O'Mahony C, Lambiasi PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116-25.
392. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:709-14.
393. 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.
394. 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.
395. Roberts WC, Roberts CC, Ko JM, Grayburn PA, Tandon A, Kuiper JJ, et al. Dramatically different phenotypic expressions of hypertrophic cardiomyopathy in male cousins undergoing cardiac transplantation with identical disease-causing gene mutation. *Am J Cardiol* 2013;111:1818-1822.
396. Rowin EJ, Maron MS. The ever expanding spectrum of phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;112:463-464.

397. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31:2111-23.
398. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-392.
399. Yacoub MH, Olivetto I, Cecchi F. 'End-stage' hypertrophic cardiomyopathy: from mystery to model. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:232-233.
400. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriatti C, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015;8:1014-21.
401. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;335:58-60.
402. 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.
403. 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;44:2315-2325.
404. Garcia-Pavia P, Vázquez ME, Segovia J, Salas C, Avellana P, Gómez-Bueno M, et al. Genetic basis of end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Fail* 2011; 13:1193-201.
405. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444-53.
406. Olivetto I, d'Amati G, Basso C, Van Rossum A, Patten M, Emdin M, et al. Defining phenotypes and disease progression in sarcomeric cardiomyopathies: contemporary role of clinical investigations. *Cardiovasc Res* 2015, 105:409-23.
407. Funada A, Kanzaki H, Noguchi T, Morita Y, Sugano Y, Ohara T, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement quantification in cardiac magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy with systolic dysfunction. *Heart Vessels* 2016;31:758-770.
408. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
409. 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;81:884-894.
410. Rosing DR, Idanpaan-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:B185-95.
411. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiasi 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;10:507-513.
412. Ashrafian H, Mason MJ, Mitchell AG. Regression of dilated-hypokinetic hypertrophic cardiomyopathy by biventricular cardiac pacing. *Europace* 2007;9:50-54.
413. Matsuo S, Sato Y, Nakae I, Masuda D, Matsumoto N, Horie M. Evaluation of cardiac resynchronization therapy in drug-resistant dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy by means of Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2006;20:643-7.
414. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-2329.
415. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-440.
416. 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;23:413-417.
417. Ragni L, Biagini E, Picchio FM, Prandstraller D, Leone O, Berardini A, et al. Heart transplantation in infants with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Heart Transplant* 2009;13:650-653.
418. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, LiW, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3: 574-579.
419. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze PC, Farr M, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:568-574.
420. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, Casey SA, Feldman DS, Hryniewicz KM, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail* 2014;7:967-75.
421. Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1399-409.
422. Casabé JH. Infective endocarditis. A changing disease. *Medicina (B Aires)* 2008;68:164-74.
423. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. EIRA-2 Investigators. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J* 2006;151:545-52.
424. Casabé JH, Fernández A, Renedo MF, Guevara E, Favaloro LE, Favaloro RR. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:335-338.
425. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
426. Dominguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4008. doi: 10.1097/MD.0000000000004008.
427. Fagard R. Influencias de los deportes y del entrenamiento en la estructura y la función del corazón. En: *Clínicas cardiológicas de Norteamérica: El corazón del deportista*. Ed. Interamericana, México 1992:249.
428. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:245-262.
429. Serratos Fernández L, Fernández Vaquero A. Adaptaciones cardíacas al ejercicio. En: López Chicharro J, Fernández Vaquero A: *Fisiología del ejercicio*. Ed Panamericana, Buenos Aires-Madrid 2006:331-339

430. Katzefz HL, Ojamaa KM, Klein I. Effects of exercise on protein synthesis and myosin heavy chain gene expression in hypothyroid rats. *Am J Physiol* 1994;267:E63-67.
431. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mäntysaari M, Viitasalo M, Kainulainen K, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:494-499.
432. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:117-120.
433. Pluim BM, Swenne CA, Zwinderman AH, Maan AC, van der Laarse A, Doornbos J, et al. Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy. *Heart* 1999;81:612-617.
434. Sheikh N, Papadakis M, Schnell F, Panoulas V, Malhotra A, Wilson M, et al. Clinical Profile of Athletes With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003454.
435. Schnell F, Riding N, O'Hanlon R, Axel Lentz P, Donal E, Kervio G, et al. Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation* 2015;131:165-73.
436. Spirito P, Pelliccia A, Proschan M, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994;74:802-806
437. Saghir M, Arecos M, Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:151-157.
438. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, Scarafale R, Salerno G, Gravino R, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1281-1288.
439. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105:944-949.
440. Martín M, Reguero JJ, Castro MG, Coto E, Hernández E, Carro A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: a tale of two entities. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:151-153.
441. 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;36:864-870.
442. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:19-26.
443. 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.
444. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Faganapazir 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.
445. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-225.
446. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, Caleshu C, Pavlovic A, Homburger J, et al. Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. *JACC Heart Fail* 2015;3:408-418.
447. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015;8:1022-1031.
448. Magri D, Limongelli G, Re F, Agostoni P, Zachara E, Correale M, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:602-609.
449. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:26-36.
450. Lopes LR, Cotrim C, Cruz I, Picano E, Pinto F, Pereira H. Left ventricular outflow tract obstruction as a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in mutation carriers without hypertrophy. *Int J Cardiol* 2014;176:1264-1267.
451. Pelliccia A, Di Paolo FM, Corrado D, Buccolieri C, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. *Eur Heart J* 2006;27:2196-2200.
452. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-1601.
453. 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;26:516-524.
454. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol* 2009;104:276-280.
455. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243-259.
456. Peidro R, Froelicher V, Stein R. Pre-participation screening of the young athlete: is this the time for an agreement? *Arq Bras Cardiol* 2011;96:50-52.
457. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J* 2011;32:934-944.
458. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015;132:273-280.

459. Peidro RM, Brion G, Bruzzese M, González Naya E, Peralta S y cols. Recomendaciones para la participación en deportes competitivos en personas con anomalías cardiovasculares. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:1-63.
460. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-2816.
461. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:50.
462. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S, et al. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis. *Heart* 2006;92:1447-51.
463. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
464. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:521-643.
465. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, Russolillo V, Monaco M, Pinna G, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:171-5.
466. Schwammenthal E, Nakatani S, He S, Hopmeyer J, Sagie A, Weyman AE, et al. Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation* 1998;98:856-65.
467. Wan CK, Dearani JA, Sundt TM 3rd, Ommen SR, Schaff HV. What is the best surgical treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and degenerative mitral regurgitation? *Ann Thorac Surg* 2009;88:727-31.
468. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
469. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firooz S, Sachdev B, Condon M, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752-6.
470. Matthews T, Dickinson JE. Considerations for delivery in pregnancies complicated by maternal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:526-528.
471. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-21.
472. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabò P, Bonfiglio G, Bruzzi P, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1864-9.
473. Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:337-50.
474. Poliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 2006;104:183-92.
475. Schuler PK, Herrey A, Wade A, Brooks R, Peebles D, Lambiase P, et al. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace* 2012;14:1740-5.
476. Avila WS, Amaral FM, Ramires JA, Rossi EG, Grinberg M, Bortolotto MR, et al. Influence of pregnancy on clinical course and fetal outcome of women with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:480-5.
477. Cheng TO. Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;129:307-8.
478. Torres LF, Ramírez RA, Pérez JM, Planas CM, Salas EN, Aso FJ, et al. Sociedad Española de Cardiología. Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology for surgical risk assessment in cardiac patients treated with non-cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:186-93.
479. Xuan T, Zeng Y, Xuan TM, Zeng Y, Zhu WL. Risk of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing noncardiac surgery. *Chin Med Sci J* 2007;22:211-5.
480. Hreybe H, Zahid H, Sonel A, Good CB, Shaver J, Saba S. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2006;29:65-8.
481. Thompson RC, Liberthson RR, Lowenstein E. Perioperative anesthetic risk of noncardiac surgery in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA* 1985; 254: 2419-2421.
482. Sahoo RK, Dash SK, Raut PS, Badole UR, Upasani CB. Perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy for noncardiac surgery: a case series. *Ann Card Anaesth* 2010;13:253-6.
483. Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasan M, et al. Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;102:1627-32.
484. Haering JM, Comunale ME, Parker RA, Lowenstein E, Douglas PS, Krumholz HM, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with asymmetric septal hypertrophy. *Anesthesiology* 1996;85:254-9.
485. Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee MS, Brady M. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Anesth Analg* 2015;120:554-69.
486. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, Atkins DL, Bhanji F, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:315-67.
487. Krauss J, Botto F, Lucas L, Bagnati R, Arakaki D, Avellana P, y col. Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía No Cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:1-38.
488. Autore C, Brauneis S, Apponi F, Commisso C, Pinto G, Fedele F. Epidural anesthesia for cesarean section in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of three cases. *Anesthesiology* 1999;90:1205-7.
489. Lax J, Stutzbach P, Beck M, Perea FM, Aquieri A, Agatiello C, et al. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:1-104.
490. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *Am J Hum Genet* 2015;97:6-21.
491. Wade CH, Wilfond BS, McBride CM. Effects of genetic risk information on children's psychosocial wellbeing: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2010;12:317-26.
492. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, Jenkins S, Pantazis A, Deanfield JE, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:436-41.
493. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2125-32.

494. Wilfond B, Ross LF. From genetics to genomics: ethics, policy, and parental decision-making. *J Pediatr Psychol* 2009;34:639-47.
495. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;9:153-161.
496. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011;13:1077-109.
497. Fowler SJ, Napolitano C, Priori SG. The genetics of cardiomyopathy: genotyping and genetic counseling. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009 Dec;11:433-46.
498. Force T, Bonow RO, Houser SR, Solaro RJ, Hershberger RE, Adhikari B, et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2010;122:1130-3.
499. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012;98:1044-54.
500. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:10-7.
501. Alday LE, Moreyra E. Hypertrophic cardiomyopathy in infants and children. In: *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management*. Veselka, J. (Ed.), InTech Publishers 2012;58-60.
502. Duncan WJ, Tyrrell MJ, Bharadwaj BB. Disopyramide as a negative inotrope in obstructive cardiomyopathy in children. *Can J Cardiol* 1991;7:81-6.
503. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:637-52.
504. Teraguchi M, Ikemoto Y, Kobayashi Y. Effective disopyramide treatment in a boy with mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ J* 2002 ;66:709-11.
505. Bruno E, Maisuls H, Juaneda E, Moreyra E, Alday LE. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in the young. *Cardiol Young* 2002;12:147-52.
506. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhardt HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;95:663-669.
507. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:256-265.
508. Alday LE, Bruno E, Moreyra E, Amuchastegui LM, Juaneda E, Maisuls H. Mid-Term Results of Dual-Chamber Pacing in Children with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Echocardiography* 1998;15:289-296.
509. Kaski JP, Tome Esteban MT, Lowe M, Sporton S, Rees P, Deanfield JE, et al. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:372-374.
510. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1527-1535.
511. 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.
512. 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.
513. 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; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008;5:934-55
514. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, Cecchin F, Collins KK, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1685-91.
515. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:147-53.
516. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:201-11.
517. Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:91-100
518. Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839-48.
519. 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.
520. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875-87.
521. Axelsson A, Iversen K, Vejlstup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:123-3.
522. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013;34:802-8.
523. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2015;20:179-91.
524. Caetano F, Botelho A, Mota P, Silva J, Leitão Marques A. Fabry disease presenting as apical left ventricular hypertrophy in a patient carrying the missense mutation R118C. *Rev Port Cardiol* 2014;33:183.
525. Cianciulli TF, Saccheri MC, Fernández SP, Fernández CC, Rozenfeld PA, Kisinovsky I. Apical left ventricular hypertrophy and mid-ventricular obstruction in Fabry disease. *Echocardiography* 2015;32:860-3.
526. Martins E, Pinho T, Carpenter S, Leite S, Garcia R, Madureira A, et al. Histopathological evidence of Fabry disease in a female patient with left ventricular noncompaction. *Rev Port Cardiol* 2014;33:565.
527. Jordan A, Lyne J, Wong T. Unusual scarring patterns on cardiac magnetic resonance imaging: A potentially treatable etiology not to be missed. *Can J Cardiol* 2010;26:149-50.
528. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckeran J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94:153-8.

529. Chamoles NA, Blanco M, Gagilo D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308:195-6.
530. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011;34:509-14.
531. Aggarwal V, Dobrolet N, Fishberger S, Zablah J, Jayakar P, Ammous Z. PRKAG2 mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015;8:153-6.
532. Pöyhönen P, Hiippala A, Ollila L, Kaasalainen T, Hänninen H, Heliö T, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:89
533. Barker PC, Pasquali SK, Darty S, Ing RJ, Li JS, Kim RJ, et al. Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 332-7.
534. Morris DA, Blaschke D, Krebs A, Canaan-Kühl S, Plöckinger U, Knobloch G, et al. Structural and functional cardiac analyses using modern and sensitive myocardial techniques in adult Pompe disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:947-56.
535. Kim J, Parikh P, Mahboob M, Arrighi JA, Atalay MK, Rowin EJ, et al. Asymptomatic young man with Danon disease. *Tex Heart Inst J* 2014; 4: 332-4.
536. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002;58:1773-8.
537. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011;13:563-8.
538. 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.
539. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9(Suppl 2):29-38.
540. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301:1253-9.
541. Vago H. Danon disease: a rare cause of left ventricular hypertrophy with cardiac magnetic resonance follow-up. *Eur Heart J* 2016.
542. Piotrowska-Kownacka D, Kownacki L, Kuch M, Walczak E, Kosieradzka A, Fidzianska A, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:12.
543. Nucifora G, Miani D, Piccoli G, Proclemer A. Cardiac magnetic resonance imaging in Danon disease. *Cardiology* 2012;121:27-30.
544. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 2010;12:446-63.
545. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivscic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inher Metab Dis* 2009;32:S103-6.
546. Austin SL, Proia AD, Spencer-Manzon MJ, Butany J, Wechsler SB, Kishnani PS. Cardiac Pathology in Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep* 2012;6:65-72.
547. Moon JC, Mundy HR, Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type III. *Circulation* 2003;107: e47.
548. Kettles DI, Sheppard M, Liebmann RD, Davidson C. Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2002; 11: 94-6.
549. Mostefa Kara M, de Groote P, Abboud G, Tillie-Leblond I, Mouquet F. Cardiac magnetic resonance imaging of mucopolysaccharidosis type II cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;147:170-1.
550. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161-79.
551. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1189-92.
552. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Watkins H, Neubauer S. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan Syndrome closely mimics familial hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric mutations. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:493-5.
553. Andrew J, Bartolome S, Teis A, Ismail T, Prasad S, Chen SSM, et al. Right ventricular morphology and function in patients with Noonan's syndrome after pulmonary intervention. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011, 13:189.
554. O'Neill AC, McDermott S, Ridge CA, Keane D, Dodd JD. Investigation of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging part 2: Rare phenotypes. *World J Cardiol* 2012;4:173-182.
555. Tozzi RJ, Abdel-Razek AM, Kipel G, Gardin JM. A Unique Case of a 7-Year-Old With Noonan's Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy, Biventricular Outflow Tract Obstruction, and a Right Ventricular Aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:643.
556. Cedars AM, Javidan-Nejad C, Goyal M, Billadello J, Ludbrook P. Massive Global Right Ventricular Hypertrophy with Both Fixed and Dynamic Obstruction and Pulmonary Valve Dysplasia. *Congenit Heart Dis* 2012;7:66-70.
557. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. LEOPARD syndrome: a variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:350-6.
558. Blanco F, González Zuelgaray J, Vidal L. LEOPARD: un raro síndrome asociado con miocardiopatía hipertrofica. *Rev Argent Cardiol* 2005;5:384-386.
559. Seibt C, Flender B, Gutberlet M. Comprehensive non-invasive pre-surgical magnetic resonance imaging in a patient with LEOPARD's syndrome cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1407.
560. Lehmann LH, Schaeufele T, Buss SJ, Balanova M, Hartschuh W, Ehlermann P, et al. A Patient With LEOPARD Syndrome and PTPN11 Mutation. *Circulation* 2009;119:1328-1329.
561. Bagur R, Bertrand OF, Bataille Y, Noël B, Rodés-Cabau J. A LEOPARD Mimicking ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2011;108:169 -171.
562. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111:115-129.
563. Marín-García J, Goldenthal MJ, Damle S, Pi Y, Moe GW. Regional distribution of mitochondrial dysfunction and apoptotic remodeling in pacing-induced heart failure. *J Card Fail* 2009;15:700-8.
564. Marín-García J, Goldenthal MJ. The mitochondrial organelle and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1293-310.
565. Goldstein LB, El Husseini N. Neurology and cardiology: points of contact. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:319-27.
566. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2013;40:385-94.

567. Nakanishi M, Harada M, Tadamura E, Kotani H, Kawakami R, Kuwahara K, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy Evaluated With Cardiac Magnetic Resonance. *Circulation* 2007;116: e25-e26.
568. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, Rösch S, Lindner A, Ludolph AC, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. *Clin Res Cardiol* 2012;101:255-261.
569. Palecek T, Tesarova M, Kuchynka P, Dytrych V, Elleder M, Hulkova H, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Due to the Mitochondrial DNA Mutation m.3303C>T Diagnosed in an Adult Male. *Int Heart J* 2012; 53: 383-387.
570. Lee KH, Park HS, Park CH, Kim KH, Chung H, Kim TH, et al. Extracellular Volume Imaging and Quantitative T2 Mapping for the Diagnosis of Mitochondrial Cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:1832-1834.
571. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, Boentert M, Young P, Waltenberger J, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17:40.
572. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;161:639-645.
573. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554-560.
574. Pantazis A, Vischer AS, Perez-Tome MC, Castelletti S. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Res Prat* 2015; 2:45-53
575. Meyer C, Schmid G, Görlitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia-assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007;22:1615-22.
576. Raman SV, Dickerson JA, Al-Dahhak R. Myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary artery disease in Friedreich's ataxia. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008;10:15.
577. Weidemann F, Rummey C, Bijnens B, Störk S, Jasaityte R, Dhooge J, et al. Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome (MICONOS) study group. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;125:1626-1634.
578. Mehta N, Chacko P, Jin J, Tran T, Prior TW, He X, et al. Serum versus Imaging Biomarkers in Friedreich Ataxia to Indicate Left Ventricular Remodeling and Outcomes. *Tex Heart Inst J* 2016; 43:305-10.
579. Zhang BQ, Si N, Liu DF. Identification of a Novel Four and a Half LIM Domain 1 Mutation in a Chinese Male Presented with Hypertrophic Cardiomyopathy and Mild Skeletal Muscle Hypertrophy. *Chin Med J* 2015;128:2269-70.
580. Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, et al. Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2012;21:3237-54.
581. D'Arcy C, Kanellakis V, Forbes R, Wilding B, McGrath M, Howell K, et al. X-linked Recessive Distal Myopathy With Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation in the FHL1 Gene. *J Child Neurol* 2015; 30:1211-7.
582. Binder JS, Weidemann F, Schoser B, Niemann M, Machann W, Beer M, et al. Spongious hypertrophic cardiomyopathy in patients with mutations in the four-and-a-half LIM domain 1 gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 490-502.
583. Hartmannova H, Kubanek M, Sramko M, Piherova L, Noskova L, Hodanova K, et al. Isolated X-linked hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel mutation of the four-and-a-half LIM domain 1 gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:543-51
584. Olive M, Goldfarb L, Moreno D, Laforet E, Dagvadorj A, Sambuughin N, et al. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci* 2004;219:125-137.
585. Hager S, Mahrholdt H, Goldfarb LG, Goebel HH, Sechtem U. Images in cardiovascular medicine. Giant right atrium in the setting of desmin-related restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:e53-5.
586. Strach K, Sommer T, Grohé C, Meyer C, Fischer D, Walter MC, et al. Clinical, genetic, and cardiac magnetic resonance imaging findings in primary desminopathies. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 475-82.
587. He Y, Zhang Z, Hong D, Dai Q, Jiang T. Myocardial fibrosis in desmin-related hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 68.
588. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med* 2000;342:770-80.
589. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826-34.
590. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155-64.
591. Kristen AV, Brokbal E, Aus dem Siepen F, Bauer R, Hein S, Aurich M, et al. Cardiac Amyloid Load: A Prognostic and Predictive Biomarker in Patients With Light-Chain Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:13-24
592. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A "Zebra" of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:173-5.
593. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:54.
594. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006;92:343-9.
595. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410-5.
596. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111: 186-93.
597. Bhatti S, Watts E, Syed F, Vallurupalli S, Pandey T, Jambekar K, et al. Clinical and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in myeloma patients with suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17: 970-7.
598. Giralt G, Madrid Á, Garrido M, Albert DC, Betrian P, Girona J. Reversal of hyperoxaluric cardiomyopathy with severe cardiac dysfunction after combined liver and kidney transplantation. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:224-5.
599. Bonnemains L, Villemin T, Escanye JM, Hossu G, Odille F, Vanhuysse F, et al. Diagnostic and prognostic value of MRI T2 quantification in heart transplant patients. *Transpl Int* 2014;27:69-76.