



**Revista Argentina de Cardiología**  
**Argentine Journal of Cardiology**

Enero 2026

Vol. 94 SUPL. 2

ISSN 0034-7000

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

**Consenso Argentino de  
Diagnóstico y Tratamiento de la  
Miocardiopatía Hipertrófica  
Año 2025**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTIFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favaloro, CABA  
JUAN PABLO COSTABEL  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Instituto Médico ENERI, Clínica La Sagrada Familia (CABA)  
SANDRA SWIESZKOWSKI  
Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA

### Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda Formosa

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

MARIANO FALCONI  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
LUCRECIA BURGOS  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
JOSÉ LUIS BARISANI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
JORGE CARLOS TRAININI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
Hospital Argerich, CABA  
ELIÁN GIORNANINO  
Clínica Las Condes, Santiago de Chile  
MARIANO TREVISÁN  
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro  
BIBIANA MARÍA DE LA VEGA  
Hospital Zenón Santillán, Universidad Nacional de Tucumán

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARG)  
GUILLERMO KREUTZER (ARG)

JOSÉ NAVIA (ARG)

## 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  
BLANKSTEIN, RON  
Harvard Medical School (EEUU)  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CABO SALVADOR, JAVIER  
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)  
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of London  
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona  
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  
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)  
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona  
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  
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina  
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 (SUIZA)  
European Heart Journal, Zurich 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  
NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NEUBAUER, STEFAN  
University of Oxford and John Radcliffe Hospital  
(GRAN BRETAÑA)  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger  
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  
SERRUYS, PATRICK W.  
Imperial College (GRAN BRETAÑA)  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consortio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

PABLO G. STUTZBACH

### Presidente Electo

SERGIO J. BARATTA

### Vicepresidente 1°

MIRTA DIEZ

### Vicepresidente 2°

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

### Secretario

SANDRA SWIESZKOWSKI

### Tesorero

JUAN PABLO COSTABEL

### Prosecretario

IVÁN CONSTANTIN

### Protesorero

YANINA CASTILLO COSTA

### Vocales Titulares

GABRIELA SONIA ZEBALLOS  
KAREN WAISTEN  
MARIANA CORNELLI

### Vocal Suplentes

MIRIAM GEORGINA DÍAZ  
CLAUDIA GABRIELA BUCAY  
FEDERICO JOSÉ LANDETA  
JORGE GUSTAVO ALLIN

### Presidente Anterior

VÍCTOR M. MAURO

## Revista Argentina de Cardiología

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

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

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 94 SUPLEMENTO 2 2025

### Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: (+5411) 5031-5884 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

# Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica. Año 2025

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### Director

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

### Coordinadores

A. Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>  
Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>  
Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>  
Carlos A. Dumont<sup>MTSAC</sup>  
Marianna Guerchicoff<sup>MTSAC</sup>  
Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

### Revisores nacionales

J. Horacio Casabé<sup>MTSAC</sup>  
Tomás Cianciulli<sup>MTSAC</sup>  
Marcelo Elizari<sup>MTSAC</sup>  
Eduardo Guevara<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>  
Jorge Lowenstein<sup>MTSAC</sup>

### Revisores externos

Roberto Barriales, España<sup>FESC</sup>  
Pablo García-Pavia, España<sup>FESC</sup>  
Juan Ramón Gimeno, España<sup>FESC</sup>  
Juan Pablo Kaski, Reino Unido<sup>FESC</sup>  
Lorenzo Monserrat, España<sup>FESC</sup>  
Tomás Ripoll Vera, España<sup>FESC</sup>

### Comité de redacción

Félix Albano<sup>MTSAC</sup>  
Paulino Álvarez<sup>MTSAC</sup>  
Guido Antoniutti<sup>MTSAC</sup>  
A. Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>  
Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>  
Rocío Blanco<sup>MTSAC</sup>  
María Noël Brögger<sup>MTSAC</sup>  
Jorge Casas<sup>MTSAC</sup>  
Miguel Cerdá<sup>MTSAC</sup>  
Marcos N. Cicerchia<sup>MTSAC</sup>  
Cristina Cook<sup>MTSAC</sup>  
Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>  
Víctor Darú<sup>MTSAC</sup>  
Luciano De Stefano<sup>MTSAC</sup>  
Carlos Alberto Dumont<sup>MTSAC</sup>  
María Amalia Elizari<sup>MTSAC</sup>  
Mariano Estofan<sup>MTSAC</sup>  
Agostina Fava<sup>MTSAC</sup>

Roberto Favaloro<sup>MTSAC</sup>  
Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>  
Virginia Figueroa<sup>MTSAC</sup>  
Guillermo Ganum<sup>MTSAC</sup>  
Patricio Garcés<sup>MTSAC</sup>  
Elián Giordanino<sup>MTSAC</sup>  
Luis Gómez<sup>MTSAC</sup>  
Germán E. González<sup>MTSAC</sup>  
Marianna Guerchicoff<sup>MTSAC</sup>  
Carlos Labadet<sup>MTSAC</sup>  
Federico Landeta<sup>MTSAC</sup>  
Jorge Lax<sup>MTSAC</sup>  
Ricardo León de la Fuente<sup>MTSAC</sup>  
Nahuel Litwak<sup>MTSAC</sup>  
Claudio López<sup>MTSAC</sup>  
Claudio Militello<sup>MTSAC</sup>  
Enrique Monjes<sup>MTSAC</sup>  
Gustavo Alejandro Lev<sup>MTSAC</sup>

Celina Morales<sup>MTSAC</sup>  
Tomás Muselj<sup>MTSAC</sup>  
Pablo F. Oberti<sup>MTSAC</sup>  
Juan Pablo Ochoa<sup>MTSAC</sup>  
Martín Ortiz<sup>MTSAC</sup>  
Eduardo Ortuño<sup>MTSAC</sup>  
Josefina Parodi<sup>MTSAC</sup>  
Gustavo Pedernera<sup>MTSAC</sup>  
Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>  
Roberto Peidro<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Quiroga<sup>MTSAC</sup>  
Fabián Salmo<sup>MTSAC</sup>  
Gisela Streitenberger<sup>MTSAC</sup>  
Jorge Thierer<sup>MTSAC</sup>  
Facundo Verón<sup>MTSAC</sup>  
Carlos Vigliano<sup>MTSAC</sup>  
Mariano Vrancic<sup>MTSAC</sup>  
Leandro Zonis<sup>MTSAC</sup>

Los autores recomiendan citar este documento de esta forma:

Fernández A, Atamañuk AN, Baratta S, Costabel JP, Dumont CA, Guerchicoff M y cols. Consenso Argentino de Miocardiopatía Hipertrófica 2025. Rev Argent Cardiol 2026;94(Suplemento 2):1-114. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.s2>

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

### Director

Mario Spennato<sup>MTSAC</sup>

### Subdirector

Santiago Lynch<sup>MTSAC</sup>

### Secretaria

Guadalupe Pagano

### Vocales

Gustavo Castiello<sup>MTSAC</sup>

Ana Mallio

Ramiro García Manghi

Paola Rojas

### Comité Asesor

Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

Maximiliano de Abreu<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Giunta<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.*

# Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica. Año 2025

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### Comisiones de trabajo

#### Preámbulo e introducción

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

#### Etiología

##### Coordinación

Marianna Guerchicoff<sup>MTSAC</sup>

##### Comité de redacción

##### Diagnósticos diferenciales

Guido Antoniutti<sup>MTSAC</sup>

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Enrique Monjes

Martín Ortiz

#### Genética

Rocío Blanco

Maria Noël Brögger

Marcos Cicerchia

María Amalia Elizari<sup>MTSAC</sup>

Luis Gómez<sup>MTSAC</sup>

Marianna Guerchicoff<sup>MTSAC</sup>

Juan Pablo Ochoa<sup>MTSAC</sup>

Martín Ortiz

Eduardo Ortuño<sup>MTSAC</sup>

Josefina Parodi<sup>MTSAC</sup>

#### Fisiopatología, curso clínico e historia natural

##### Coordinación

Carlos A. Dumont

##### Comité de redacción

Rocío Blanco

Jorge Casas<sup>MTSAC</sup>

Virginia Figueroa<sup>MTSAC</sup>

Elián Giordanino<sup>MTSAC</sup>

Ricardo León de la Fuente<sup>MTSAC</sup>

Claudio López<sup>MTSAC</sup>

Josefina Parodi<sup>MTSAC</sup>

Gisela Streitenberger<sup>MTSAC</sup>

#### Diagnóstico

##### Coordinación

Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>

##### Comité de redacción

##### Criterios diagnósticos, historia y examen físico

Paulino Álvarez

Gisela Streitenberger<sup>MTSAC</sup>

##### Electrocardiograma

Félix Albano<sup>MTSAC</sup>

Enrique Monjes

##### Ecocardiografía

Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>

Victor Darú<sup>MTSAC</sup>

Guillermo Ganum

Patricio Garces

Jorge Lax<sup>MTSAC</sup>

Tomás Museli<sup>MTSAC</sup>

Pablo Oberti<sup>MTSAC</sup>

Fabián Salmo<sup>MTSAC</sup>

Gisela Streitenberger<sup>MTSAC</sup>

Leandro Zonis

##### Resonancia magnética

Jorge Casas<sup>MTSAC</sup>

Miguel Cerdá<sup>MTSAC</sup>

Carlos A. Dumont

Agostina Fava<sup>MTSAC</sup>

Luciano De Stefano<sup>MTSAC</sup>

Mariano Estofan<sup>MTSAC</sup>

Pablo Kociubinski

Federico Landeta<sup>MTSAC</sup>

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

Facundo Verón<sup>MTSAC</sup>

##### Anatomía patológica

Germán González

Celina Morales

Carlos Vigliano

#### Miocardiopatía Hipertrófica obstructiva

##### Coordinación

Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

##### Comité de redacción

##### Tratamiento farmacológico

Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>

Carlos Dumont

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

##### Tratamiento quirúrgico

Alejandro Quiroga<sup>MTSAC</sup>

Roberto Favaloro<sup>MTSAC</sup>

Mariano Vrancic<sup>MTSAC</sup>

##### Ablación percutánea

Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Lev

Gustavo Pedernera<sup>MTSAC</sup>

#### Miocardiopatía Hipertrófica No Obstructiva

##### Coordinación

A. Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>

##### Comité de redacción

A. Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Elián Giordanino<sup>MTSAC</sup>

Jorge Thierer<sup>MTSAC</sup>

#### Arritmias

##### Coordinación

A. Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>

##### Fibrilación auricular

Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup>

Enrique Monjes

##### Muerte súbita

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

Carlos Labadet<sup>MTSAC</sup>

Claudio Militello<sup>MTSAC</sup>

#### Situaciones especiales

##### Coordinación

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

##### Comité de redacción

##### Diagnóstico en el deportista

Carlos Dumont

Roberto Peidro<sup>MTSAC</sup>

##### Ejercicio y evaluación precompetitiva

Roberto Peidro<sup>MTSAC</sup>

##### Detección de enfermedad coronaria asociada

Guido Antoniutti<sup>MTSAC</sup>

Alejandro Quiroga<sup>MTSAC</sup>

Guillermo Ganum

##### Manejo del paciente con valvulopatías asociadas

Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>

Carlos Dumont

Alejandro Quiroga<sup>MTSAC</sup>

##### Embarazo

María Amalia Elizari<sup>MTSAC</sup>

Nahuel Litwak

##### Evaluación prequirúrgica y anestesia

Paulino Álvarez

Virginia Figueroa<sup>MTSAC</sup>

##### Pediatría

Cristina Cook

María Amalia Elizari<sup>MTSAC</sup>

Marianna Guerchicoff<sup>MTSAC</sup>

##### Seguimiento

Adrián Fernández<sup>MTSAC</sup>

**Autores por orden alfabético****Félix Albano**<sup>MTSAC</sup>

Electrofisiólogo. Staff de Electrofisiología Hospital Centro de Salud, Staff de Electrofisiología del Instituto Tucumán de Enfermedades del Corazón.

**Paulino Álvarez**<sup>FACC, FHFA</sup>

Médico especialista en insuficiencia cardíaca y trasplante, co- director de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca de La Cleveland Clinic, Ohio, EE UU.

**Guido Antoniutti**<sup>MTSAC</sup>,

Responsable de Unidad de Cardiopatías Familiares Quironsalud Mallorca. Palma, Islas Baleares, España

**Andrés Nicolás Atamañuk**<sup>MTSAC</sup>

Responsable del Grupo Multidisciplinario de Hipertensión Pulmonar. Area de Insuficiencia Cardíaca del Htal. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Jefe de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Austral. Coordinador de Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario Austral. Docente de Fisiología Cardiovascular y Respiratoria, II Cátedra de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Heart Failure Association Member. European Society of Cardiology

**Sergio Baratta**<sup>MTSAC, FESC, FACC, FSISAC</sup>

Jefe de Cardiología. Director asociado del Departamento de Medicina Interna. Profesor adjunto. Hospital Universitario Austral. Presidente Sociedad Argentina de Cardiología 2026. Editor asociado Journal Clinical Ultrasound.

**Rocío Blanco**<sup>MASAC</sup>

Médico de Planta cardiología Hospital Italiano de Bs. As.. Coordinador sección cardiopatías familiares y de base genética IMEDC.

**María Noël Brögger**

Médica cardióloga especialista en genética cardiovascular.

**Jorge Casas**<sup>MTSAC, FSISAC</sup>

Especialista en Cardiología y Medicina Interna. Consejos Medicina Vascular y de Ecocardiografía SAC. Instituto CEDIC, Bahía Blanca.

**Miguel Cerdá**<sup>MTSAC</sup>

Médico de planta de tomografía cardíaca, resonancia cardíaca y ecocardiografía del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

**Marcos N. Cicerchia Pinto**

Médico Cardiólogo, MIR Servicio medicina familiar y comunitaria, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

**Cristina Cook**

Jefa de Cardiología Clínica Pediátrica del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

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

Jefe de unidad coronaria del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

**Víctor Darú**<sup>MTSAC, FISISAC</sup>

Jefe de Ecocardiografía del Sanatorio Finochietto.

**Luciano De Stefano**<sup>MTSAC</sup>

Especialista en Resonancia Magnética Cardíaca. Fundación Favaloro, ICSI Las Lomas, IADT, DIM, FCDN.

**Carlos Dumont**<sup>MTFAC</sup>

Jefe del Departamento de Cardiología del Hospital Privado de Rosario. Ex-presidente de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

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

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

**Mariano Estofan**<sup>MTSAC</sup>

Cardiólogo, especialista en imágenes. Jefe de Imágenes Cardiovasculares del Sanatorio 9 de Julio de Tucumán. Director médico de BioGenetiX Argentina.

**Agostina Fava**<sup>MTSAC</sup>

Cardióloga del Instituto Miller del Corazón de la Cleveland Clinic, en Ohio, EE. UU., y afiliada al Richard E. Jacobs Health Center, Lorain Family Health Center y Fairview Hospital.

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

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

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

Coordinador del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares. Hospital Universitario Fundación Favaloro.

**Virginia Figueroa**<sup>MTSAC</sup>

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Cardio-onco-hematología en Hospital Privado Universitario de Córdoba

**Guillermo Ganum**

Staff del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler Vascular periférico y del Servicio de Tomografía Multicorte, y miembro del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

**Patricio Garcés**

Médico residente de cardiología del Hospital Universitario Austral.

**Elián Giordanino**<sup>MTSAC</sup>

Jefe Insuficiencia Cardíaca y jefe académico cardiología Clínica Las Condes-Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

**Luis Gómez**<sup>MTSAC</sup>

Médico de Planta de Cardiología del Hospital Juan A Fernandez. Cardiología Genética Cardiopatías Congénitas del adulto.

**Germán Esteban González**

Laboratorio de Patología Cardiovascular Experimental, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina

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

Jefe de Sección Arritmias y Electrofisiología Infantil. Hospital Italiano de Buenos Aires. Fundadora y ex-Directora del Consejo de Cardiología Genética de la Sociedad Argentina de Cardiología

**Pablo Kociubinski**<sup>EACVI</sup>

Unidad de Resonancia Cardíaca del Hospital El Cruce de Florencio Varela; Hospital Rodolfo Rossi de La Plata; y Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría. Argentina

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

Jefe de Electrofisiología Hospital Dr. Cosme Argerich, C.E.M.I.C y Sanatorio Julio Mendez

**Federico Landeta**<sup>MTSAC</sup>

Esp. en Cardiología y en Medicina del Deporte. Doctor en Medicina, Universidad de Münster, Alemania. Esp. En Imágenes Cardiovasculares, Uniklinik Münster, Alemania. Coordinador del Servicio de Imágenes Cardiovasculares, Instituto Radiológico, Mar del Plata.

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

Consultor Hospital del Gobierno de la Ciudad de Bs. As. Cosme Argerich. Ex Director del Consejo de Cardio Oncología de la SAC. Ex director del Consejo ECO Doppler Cardíaco y Vascular de la SAC. Director del Curso de Cardio Oncología de la SAC.

**Ricardo León de la Fuente**<sup>MTSAC, FESC</sup>

Director Médico Centro Cardiovascular Salta.

**Gustavo Alejandro Lev**

Médico de planta del servicio de Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación Favaloro

**Claudio López**<sup>MTSAC</sup>

Médico Cardiólogo. Servicio de Cardiología, CMIC Salud y Centro Cardiológico Patagónico, Neuquén, Argentina.

**Nahuel Litwak**

Médico cardiólogo. Cardiología del embarazo. Staff del laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular. Hospital Universitario Fundación Favaloro.

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

Profesor Titular de Arritmología. Carrera de Especialista en Cardiología. Universidad Abierta Interamericana. Director de Ritmo Genesis Group. Jefe de Electrofisiología de los Sanatorios Sagrado Corazón OSECAC, Mater Dei, Trinidad de Palermo y del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

**Enrique Monjes**

Staff de Electrofisiología del Servicio de Cardiología del hospital San Martín de La Plata, Argentina

**Celina Morales**

Prof. Consulto Titular de Patología. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. UBA. Exmiembro Titular de SAC

**Tomás Museli**<sup>MTSAC</sup>

Coordinador del servicio de cardiología, Sanatorio Altos de Salta. Miembro adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro titular de la Sociedad Salteña de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología.

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

Subjefe de Servicio. Jefe Sección Cardiología Ambulatoria Hospital Italiano de Buenos Aires-

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

Cardiólogo especializado en genética cardiovascular. Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Puerta de Hierro (Madrid). Investigador del CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares). Asesor Científico de BioGenetiX (Argentina) y Health in Code (España).

**Martín Ortiz**

Cardiólogo especializado en genética cardiovascular. Posgrado especialización en Cardiopatías Hereditarias y Genética Cardiovascular. Universidad de A Coruña y Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España.

**Eduardo Ortuño**<sup>MTSAC</sup>

Cardiólogo Coordinador de Patología Cardiovascular Hereditaria, Hospital Universitario Austral.

**Josefina Parodi**<sup>MTSAC</sup>

Coordinadora Unidad Coronaria Sanatorio Anchorena San Martín. Miocardiopatías y Cardiogenética, CEMIC.

**Gustavo Pedernera**<sup>MTSAC</sup>

Cardiólogo intervencionista del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

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

Director del Instituto de Ciencias del Deporte de la Universidad Favaloro Cardiólogo del deporte. Fundación Favaloro. Consultor en Cardiología del Instituto de Medicina del deporte de Futbolistas Argentinos Agremiados. Ex Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina.

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

Médico de Planta. Jefe Sección Imágenes Cardiovasculares. Servicio Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Alejandro Quiroga**<sup>MTSAC</sup>

Médico cardiólogo, miembro del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

**Fabián Salmo**<sup>MTSAC</sup>

Jefe del Laboratorio de Ecocardiografía y Doppler vascular del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Miembro del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

**Gisela Streintenberger**<sup>MTSAC</sup>

Directora del Consejo de Eco-Doppler Cardíaco y Vascular de la SAC. Miembro del Consejo de Cardiología Genética. Referente en amiloidosis y genómica cardiovascular. Servicio de Cardiología de Hospital El Cruce y Sanatorio Franchín.

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

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

**Facundo Verón**<sup>MTSAC</sup>

Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sanatorio Las Lomas, Buenos Aires, Argentina; Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sede Pilar, 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.

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

Cirujano Staff del Servicio de Cirugía Cardíaca del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

**Leandro Zonis**

Médico del servicio de Ecocardiografía y del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario de la Fundación Favaloro.

**Revisores nacionales por orden alfabético****J Horacio Casabé**<sup>MTSAC</sup>

Médico Consultor en Cardiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICYCC) del Hospital Universitario de la Fundación Favaloro.

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

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

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

Director de la Diplomatura en Ecocardiografía Doppler cardiovascular, Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética Nuclear cardíacas. Universidad Favaloro

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

Director del Departamento de Desarrollo Académico Universidad Austral. Doctor en Medicina. Consultor del servicio de Cardiología Hospital Universitario Austral. Profesor Adjunto de Fisiopatología Hospital Universitario Austral Exdirector del CEP Sociedad Argentina de Cardiología

**Jorge Lowenstein**<sup>MTSAC, Honorary FASE, FSISAC</sup>

Director de Cardiodiagnóstico, investigaciones Médicas de Buenos Aires

**Marcelo Elizari**<sup>MTSAC, FACC (Emeritus)</sup>

Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina. Profesor Emérito de Cardiología de la Universidad del Salvador. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Ex Jefe de División Cardiología, Hospital Ramos Mejía.

**Revisores Internacionales por orden alfabético****Roberto Barriaes-Villa**<sup>FESC</sup>

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

**Pablo García-Pavía**<sup>FESC</sup>

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

**Juan Ramón Gimeno**<sup>FESC</sup>

Coordinador de la Unidad de Referencia en Enfermedades Cardíacas Hereditaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (CSUR, ERN). Especialista en cardiogenética y cardiología intervencionista. Es profesor asociado de Medicina Interna - Cardiología en la Universidad de Murcia, España.

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

Consultor de Cardiología Pediátrica y Director del Centro de Enfermedades Cardiovasculares Hereditarias. Great Ormond Street Hospital & UCL Institute of Cardiovascular Science. Londres, Reino Unido.

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

Especialista en genética cardiovascular. Director Financiero y de Estrategia de Fusiones y Adquisiciones (M&A) de Health in Code Group. Cofundador y Director Médico de Dilemma Solutions

**Tomás Ripoll Vera**<sup>FESC</sup>

Jefe de la Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias y Amiloidosis por Transtiretina (ATTR) del Hospital Universitario Son Llàtzer. Coordinador de Investigación del IBSALUT. Investigador Principal de Cardiogenética en el IdISBa. Profesor de Cardiología en la Universidad de las Islas Baleares (UIB).

CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia en el Sistema de Salud de España. EACVI: European Association of Cardiovascular Imaging; ERN: European Reference Network; 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; FSISAC: Fellow of the Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología.; FRCP: Fellow of the Royal College of Physicians. MASAC: Miembro adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología. MTFAC: Miembro titular de la Federación Argentina de Cardiología; MTSAC: Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología.





# Índice

---

<b>Abreviaturas y acrónimos.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Preámbulo.....</b>	<b>3</b>
1.1 Utilidad de los consensos.....	3
1.2 Propósito y organización de este consenso.....	3
1.3 Clases de recomendaciones y nivel de evidencia.....	3
<b>2. Introducción.....</b>	<b>4</b>
2.1 Definición.....	4
2.2 Epidemiología.....	4
2.3 Principales áreas de investigación clínica.....	4
2.4 Alcance y ámbito de aplicación del consenso.....	4
<b>3. Etiología y diagnósticos diferenciales.....</b>	<b>4</b>
3.1 Variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes sarcoméricos.....	5
3.2 Enfermedades metabólicas y de depósito lisosomal.....	6
3.3 RASopatías.....	7
3.4 Enfermedades mitocondriales.....	8
3.5 Enfermedades neuromusculares .....	8
3.6 Infiltrativas.....	9
3.7 Trastornos endócrinos.....	9
3.8 Hipertrofia ventricular izquierda fetal/neonatal.....	9
<b>4. Genética.....</b>	<b>10</b>
4.1 Introducción y aspectos generales de la genética de la MCH.....	10
a. Asesoramiento genético familiar.....	10
b. Tipos de herencia.....	10
c. Métodos para identificar variantes genéticas.....	11
4.2 Indicaciones, rentabilidad y utilidad del estudio genético.....	12
a. Indicaciones en probandos o caso índice.....	12
b. Estudio familiar.....	12
c. Utilidad predictiva .....	12
d. Aplicación clínica.....	12
4.3 Asesoramiento genético pregestacional.....	14
a. Previo a la concepción.....	14
b. Al momento de la concepción.....	15
c. Opciones e implicancias prenatales y preimplantacionales.....	16
d. Consideraciones en relación a la derivación para asesoramiento .....	16
4.4 Variantes de significado incierto (VSI) y su manejo clínico.....	16

4.5	Terapia génica en miocardiopatía hipertrófica.....	18
a.	Tipos de terapia génica.....	19
	Terapia de reemplazo genético.....	19
	Silenciamiento génico.....	20
	Edición génica.....	20
<b>5.</b>	<b>Fisiopatología, curso clínico e historia natural.....</b>	<b>21</b>
5.1	Disfunción diastólica.....	21
5.2	Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.....	22
5.3	Isquemia miocárdica.....	23
5.4	Insuficiencia mitral.....	23
5.5	Compromiso del ventrículo derecho.....	23
5.6	Curso clínico e historia natural.....	24
<b>6.</b>	<b>Diagnóstico .....</b>	<b>24</b>
6.1	Criterios diagnósticos.....	24
a.	En adultos.....	24
b.	En niños.....	24
c.	En familiares.....	24
6.2	Examen físico .....	25
6.3	Síntomas.....	25
6.4	Electrocardiograma.....	25
a.	Criterios diagnósticos.....	25
b.	El electrocardiograma en la miocardiopatía hipertrófica apical.....	27
c.	Recomendaciones para electrocardiografía estándar en reposo.....	27
d.	Recomendaciones para electrocardiografía ambulatorio.....	28
e.	Recomendaciones para interpretación del ECG del deportista .....	28
6.5	Ecocardiografía.....	29
a.	Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico.....	29
b.	Detección de MCH con ECO 2 D en familiares asintomáticos.....	30
c.	Evaluación de la pared ventricular, Doppler tisular y strain.....	30
d.	Anormalidades de la válvula mitral.....	33
e.	Tracto de salida del ventrículo izquierdo.....	33
f.	Evaluación de la obstrucción intraventricular.....	34
g.	Agrandamiento de la aurícula izquierda.....	35
h.	Evaluación de la función ventricular sistólica.....	35
i.	Disfunción diastólica .....	35
j.	ECO transesofágico.....	36
k.	Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transesofágico.....	37
l.	ECO con contraste.....	37
m.	Aporte de la ecocardiografía en el diagnóstico de las fenocopias.....	38
n.	ECO estrés con ejercicio.....	40
o.	Recomendaciones para ECO estrés con ejercicio.....	41
6.6	Resonancia magnética.....	41
a.	Valoración de la morfología y función.....	41

b.	Realce tardío de gadolinio.....	42
c.	Utilidad de las nuevas técnicas en resonancia.....	43
d.	Diagnósticos diferenciales.....	43
e.	Limitaciones y desafíos en la aplicación del método.....	44
f.	Recomendaciones para estudio con resonancia.....	44
6.7	Tomografía multicorte.....	45
a.	Diagnóstico morfológico y funcional mediante Tomografía Cardíaca.....	45
b.	Circulación coronaria y evaluación de la fibrosis.....	45
c.	Aplicaciones clínicas.....	45
d.	Limitaciones del método.....	45
e.	Recomendaciones para la realización de tomografía cardíaca.....	46
6.8	Diagnóstico histopatológico.....	46
a.	Diagnóstico.....	46
b.	Evaluación macroscópica.....	46
c.	Hallazgos histológicos clásicos.....	47
d.	EAF endomiocárdica.....	47
e.	Recomendaciones para realizar biopsia endomiocárdica en la MCH.....	47
<b>7.</b>	<b>Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.....</b>	<b>48</b>
7.1	Estrategias terapéuticas contemporáneas.....	48
7.2	Tratamiento farmacológico.....	48
a.	Tratamiento farmacológico convencional.....	48
b.	Inhibidores de la miosina: redefiniendo el tratamiento médico dirigido.....	49
c.	Inhibidores de la miosina: contraindicaciones y precauciones.....	49
d.	Inhibidores de la miosina: consideraciones de costo-efectividad y acceso.....	49
e.	Recomendaciones para tratamiento farmacológico en MCHo sintomática.....	50
7.3	Tratamiento invasivo del tracto de salida del VI (terapias de reducción septal).....	50
a.	Tratamiento quirúrgico.....	50
Obstrucción de la cavidad media del VI y aneurismas apicales.....	52	
b.	Ablación septal con alcohol.....	52
Descripción de la técnica.....	52	
Seguimiento.....	53	
Complicaciones.....	53	
Elección de los pacientes para el procedimiento.....	53	
c.	Técnicas alternativas de reducción septal.....	53
d.	Recomendaciones para terapias de reducción septal.....	54
<b>8.</b>	<b>Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.....</b>	<b>55</b>
8.1	Insuficiencia cardíaca en la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.....	55
a.	Disfunción sistólica.....	57
b.	Tratamiento farmacológico convencional en la MCHn con función sistólica preservada.....	58
c.	Cirugía apical para expansión cavitaria y alivio sintomático.....	58
d.	Terapias emergentes en la MCH no obstructiva con función sistólica preservada....	58
e.	Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCHn.....	60

f. Disfunción sistólica en la MCH y riesgo de MSC.....	60
g. Terapia de resincronización.....	60
h. Recomendaciones de terapia de resincronización.....	60
i. Trasplante cardíaco.....	60
j. Recomendaciones de trasplante cardíaco en la MCH.....	61
<b>9. Arritmias.....</b>	<b>62</b>
9.1 Fibrilación auricular.....	62
a. Incidencia.....	62
b. Factores predictores de FA.....	62
c. Manejo de la FA.....	63
d. Utilidad de las técnicas de ablación.....	63
e. Anticoagulación.....	63
f. Recomendaciones sobre FA en pacientes con MCH.....	63
9.2 Muerte súbita.....	64
a. Introducción.....	64
b. Tratamiento con drogas antiarrítmicas.....	64
c. Prevención secundaria.....	64
d. Prevención primaria.....	65
e. Rol del estudio electrofisiológico.....	66
f. Complicaciones y limitaciones con el CDI.....	66
g. Recomendaciones para el implante de un cardiodesfibrilador.....	68
<b>10. Situaciones especiales.....</b>	<b>68</b>
10.1 Diagnóstico en el deportista.....	68
a. Introducción.....	68
b. Examen físico. Soplo sistólico.....	69
c. Electrocardiograma de reposo.....	69
d. Prueba de esfuerzo.....	69
e. Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio.....	70
f. Descondicionamiento.....	70
g. Ecocardiografía.....	70
h. Resonancia magnética.....	71
10.2 Ejercicio, deportes y evaluación precompetitiva.....	72
a. Recomendaciones para la práctica de ejercicio y deportes recreativos y competitivos.....	73
b. Recomendaciones para el examen pre participativo en deportes en pacientes con MCH ya diagnosticada.....	73
10.3 Detección de enfermedad coronaria concomitante.....	74
a. Síndrome coronario agudo.....	74
b. Síndrome coronario crónico.....	74
c. Indicación de pruebas funcionales.....	74
d. Indicación de coronariografía invasiva y no invasiva.....	74
10.4 Manejo del paciente con valvulopatías asociadas.....	75
a. Valvulopatía aórtica.....	75

b. Valvulopatía mitral.....	75
c. Recomendaciones para el paciente con valvulopatías asociadas.....	76
10.5 Embarazo.....	76
a. Abordaje en la etapa pregestacional.....	76
b. Abordaje durante el embarazo.....	77
c. Abordaje durante la finalización del embarazo.....	77
d. Abordaje en el postparto.....	77
e. Clasificación modificada de la OMS del riesgo cardiovascular materno.....	78
f. Recomendaciones en el embarazo y en el parto.....	78
10.6 Evaluación prequirúrgica y anestesia.....	78
a. Evaluación de riesgo en cirugía no cardíaca.....	78
b. Anestesia.....	79
c. Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia.....	79
10.7 Diagnóstico y tratamiento de la MCH en pediatría.....	80
a. Estudio genético en pacientes pediátricos.....	80
b. Indicación de tratamiento farmacológico o invasivo, o ambos en niños.....	81
c. Riesgo de MSC e implante de CDI en niños.....	81
d. Recomendaciones para asesoramiento y estudio genético en pacientes pediátricos.....	82
10.8 Seguimiento de los pacientes y sus familiares.....	82
a. Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con MCH y sus familiares.....	83
<b>11. Material suplementario.....</b>	<b>84</b>

## Abreviaturas

<b>AA</b>	Aleteo auricular	<b>GLS</b>	Strain longitudinal global
<b>AAV</b>	Virus adeno-asociado	<b>GTSVI</b>	Gradiente en el tracto de salida del VI
<b>ABG</b>	Área bajo la curva	<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>IA</b>	Inteligencia artificial
<b>ACMG</b>	American College of Medical Genetics and Genomics	<b>IAo</b>	Insuficiencia aórtica
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>AD</b>	Autosómica dominante	<b>IC-FEp</b>	Insuficiencia cardíaca con FEVI preservada
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico	<b>IC-FEr</b>	Insuficiencia cardíaca con FEVI reducida
<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>ANMAT</b>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina	<b>MCD</b>	Miocardiopatía Dilatada
<b>AR</b>	Autosómica recesiva	<b>MCH</b>	Miocardiopatía Hipertrofica
<b>ARA II</b>	Antagonistas de receptores angiotensina II	<b>MCHn</b>	Miocardiopatía Hipertrofica No Obstructiva
<b>ASA</b>	Ablación septal con alcohol	<b>MCHo</b>	Miocardiopatía Hipertrofica Obstructiva
<b>ASE</b>	Sociedad Americana de Ecocardiografía	<b>MCNC</b>	Miocardiopatía No Compactada
<b>ASO</b>	Oligonucleótidos antisentido	<b>MCP</b>	Marcapasos
<b>ATTR</b>	Amiloidosis por transtiretina	<b>MET</b>	Microscopía electrónica
<b>AV</b>	Aurículo ventricular	<b>MP</b>	Músculos papilares
<b>BAVC</b>	Bloqueo aurículo-ventricular completo	<b>MPS</b>	Mucopolisacaridosis
<b>BEM</b>	Biopsia endomiocárdica	<b>MSA</b>	Miectomía septal ampliada
<b>BRD</b>	Bloqueo de rama derecha	<b>MSC</b>	Muerte súbita cardíaca
<b>BRI</b>	Bloqueo de rama izquierda	<b>NGS</b>	Secuenciación de Nueva Generación
<b>CDI</b>	Cardiodesfibrilador implantable	<b>NHEJ</b>	Unión de extremos no homólogos
<b>CEC</b>	Circulación extracorpórea	<b>NS</b>	Nódulo sinusal
<b>CIA</b>	Comunicación interauricular	<b>NYHA</b>	Clase funcional de la New York Heart Association
<b>CIV</b>	Comunicación interventricular	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica	<b>OTSVI</b>	Obstrucción al tracto de salida del VI
<b>CTG</b>	Captación tardía de gadolinio	<b>OTSVD</b>	Obstrucción al tracto de salida del VD
<b>CV</b>	Cardiovascular	<b>P/PP</b>	Patogénicas o probablemente patogénicas
<b>CVE</b>	Cardioversión eléctrica	<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>DBT</b>	Diabetes	<b>PAS</b>	Ácido periódico de Schiff
<b>DE</b>	Desvío estándar	<b>PECP</b>	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
<b>DGP</b>	Diagnóstico genético preimplantacional	<b>PEG</b>	Prueba de esfuerzo graduada
<b>DLP</b>	Dislipemia	<b>PFA</b>	Ablación por campo pulsado
<b>DOACs</b>	Anticoagulantes orales directos	<b>PRKAG2</b>	Subunidad gamma-2 de la proteincinasa activada
<b>DS</b>	Disfunción sistólica	<b>PTFE</b>	Politetrafluoroetileno (stent cubierto).
<b>E/e'</b>	Relación de velocidades de llenado mitral (E) y e' anular	<b>PVA</b>	Alcohol polivinílico (partículas para embolización).
<b>EAC</b>	Enfermedad arterial coronaria	<b>RA</b>	Riesgo alto
<b>EACVI</b>	Asociación Europea de Imagen Cardiovascular	<b>RAPAE</b>	Respuesta anormal de presión arterial con ejercicio
<b>EAF</b>	Enfermedad de Anderson-Fabry	<b>RB</b>	Riesgo bajo
<b>EAo</b>	Estenosis aórtica	<b>REMS</b>	Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos
<b>EAP</b>	Edema agudo de pulmón	<b>RF</b>	Radiofrecuencia
<b>ECG</b>	Electrocardiograma	<b>RFS</b>	Radiofrecuencia septal
<b>ECO</b>	Ecocardiograma	<b>RI</b>	Riesgo intermedio
<b>ECV</b>	Volumen extracelular	<b>RMC</b>	Resonancia magnética cardíaca
<b>EE</b>	Ecocardiografía de esfuerzo	<b>RS</b>	Ritmo sinusal
<b>EEF</b>	Estudio electrofisiológico	<b>RTG</b>	Realce tardío de gadolinio
<b>EG</b>	Estudio genético	<b>RVAo</b>	Reemplazo valvular aórtico
<b>EGP</b>	Estudio genético predictivo	<b>SAC</b>	Sociedad Argentina de Cardiología
<b>EI</b>	Endocarditis infecciosa	<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>EMA</b>	European Medicines Agency, Unión Europea	<b>SCC</b>	Sociedad Cardiovascular de Canadá
<b>ESC</b>	Sociedad Europea de Cardiología	<b>SIA</b>	Septum interauricular
<b>ETE</b>	Ecocardiograma transesofágico	<b>SIV</b>	Septum interventricular
<b>ETT</b>	Ecocardiograma transtorácico	<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>EV</b>	Extrasístoles ventriculares	<b>T2*</b>	T2 estrella
<b>FA</b>	Fibrilación auricular	<b>TBQ</b>	Tabaquismo
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration, EE. UU	<b>TC</b>	Trasplante cardíaco
<b>FEVI</b>	Fracción de eyección ventricular izquierda	<b>TAC</b>	Tomografía computada
<b>FHL1</b>	Dominio 1 de LIM cuatro y medio	<b>TG</b>	Terapia génica
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular	<b>TM</b>	Tratamiento médico
<b>FT</b>	Feature tracking	<b>TMEBG</b>	Tratamiento Médico Basado en Guías
		<b>TRC</b>	Terapia de resincronización cardíaca
		<b>TRE</b>	Terapia de reemplazo enzimático

<b>TRG</b>	Terapia de reemplazo genético	<b>VD</b>	Ventrículo derecho
<b>TRS</b>	Terapias de reducción septal	<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo
<b>TSVI</b>	Tracto de salida del ventrículo izquierdo	<b>VM</b>	Válvula mitral
<b>TTR</b>	Transtiretina	<b>VO2</b>	Consumo máximo de oxígeno
<b>TV</b>	Taquicardia ventricular	<b>VP</b>	Venas pulmonares
<b>TVNS</b>	Taquicardia ventricular no sostenida	<b>VSI</b>	Variante de significado incierto
<b>VAM</b>	Valva anterior mitral	<b>WES</b>	Secuenciación de exoma completo

## 1. PREÁMBULO

### 1.1 Utilidad de los consensos

Los consensos constituyen guías de práctica elaboradas por equipos multidisciplinarios que sintetizan el estado actual del conocimiento y ofrecen recomendaciones claras y aplicables para orientar la toma de decisiones clínicas en contextos reales. Su función es brindar un marco de referencia común, actualizado y coherente, que promueva la calidad asistencial, la seguridad del paciente y la homogeneidad de criterios en la evaluación diagnóstica, el seguimiento y el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica (MCH). No sustituyen el juicio clínico ni las preferencias del paciente; la conducta final debe considerar la presentación individual, los antecedentes personales y familiares, las comorbilidades, el entorno sociolaboral y los recursos disponibles, con una ponderación explícita del balance riesgo beneficio y del impacto sobre la calidad de vida. Este enfoque se enmarca en la evolución de las normativas y declaraciones de expertos que han guiado el manejo de la MCH en las últimas dos décadas y que sirven de base a este documento. (1-7)

### 1.2 Propósito y organización de este consenso

En las últimas décadas se publicaron documentos clave sobre MCH impulsados por distintas sociedades científicas, entre ellos el consenso conjunto ACC/ESC de 2003, los Consensos Argentinos de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) de 2009 y 2017, las guías ACCF/AHA de 2011 y las guías europeas ESC de 2014, que constituyeron una base valiosa para la práctica clínica y el asesoramiento familiar en MCH (1-4). A esta serie se suman las Guías ESC 2023 sobre miocardiopatías y las Guías AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR 2024 de MCH, que actualizan definiciones, diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo. (6,7) La coexistencia de recomendaciones divergentes en aspectos críticos, como la indicación de cardiodesfibrilador implantable (CDI) en prevención primaria de muerte súbita cardíaca (MSC), motivó a la SAC a promover una actualización que recogiera la mejor evidencia disponible y aportara una posición contextualizada al sistema sanitario argentino. (6,7) Con ese propósito, este documento fue desarrollado por 55 especialistas organizados en comisiones temáticas, sometido a revisión metodológica y editorial, evaluado por un comité de seis expertos nacionales y seis referentes internacionales, y aprobado por el Área de Normas y Consensos de la SAC; su presentación fue acordada con el Comité Científico del Congreso SAC y su publicación aprobada por el Comité Editor de la Revista Argentina de Cardiología.

Mantiene el esquema de clases de recomendación y niveles de evidencia utilizado previamente y aspira a ofrecer una herramienta práctica para cardiólogos clínicos, especialistas en imágenes, electrofisiólogos, cirujanos, pediatras y equipos interdisciplinarios, promoviendo la toma de decisiones compartida con pacientes y familias en línea con las mejores prácticas internacionales.

### 1.3 Clase de recomendación y nivel de evidencia

Para la redacción de cada tema del Consenso, cardiólogos especialistas en distintas áreas realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la MCH. Con base en ese análisis se elaboraron las recomendaciones y se consignaron los niveles de evidencia según la bibliografía disponible al momento de la redacción, utilizando escalas predefinidas tal como se detalla a continuación. (Ver Tabla 1)

**Tabla 1.** Clases de recomendaciones y niveles de evidencia.

#### CLASES DE RECOMENDACIONES

- **Clase I:** existe evidencia y/o acuerdo general 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 en 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 metaanálisis.
- **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 por un aumento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo (VI), con o sin compromiso concomitante del ventrículo derecho (VD), no explicable únicamente por condiciones de carga anormales. (1-4) Desde su descripción moderna por Donald Teare en 1958, ha recibido distintas denominaciones históricas, como estenosis septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica muscular y estenosis subaórtica dinámica. (4-7) El término MCH se consolidó por su capacidad de abarcar un espectro fenotípico heterogéneo producido por múltiples etiologías (8-10). En la práctica, el diagnóstico inicial se apoya en criterios morfológicos y funcionales integrados a la evaluación clínica familiar; una vez identificada la causa del engrosamiento miocárdico, el paciente puede encuadrarse en subgrupos etiológicos según la clasificación contemporánea de miocardiopatías, lo que facilita el diagnóstico diferencial frente a hipertrofia por otras causas (hipertensión, valvulopatías, enfermedades infiltrativas o metabólicas y adaptación del atleta) y orienta el asesoramiento genético cuando corresponde (8-10). (Ver también las tablas del Capítulo 11).

### 2.2 Epidemiología

La MCH es la cardiopatía genética más frecuente y una de las principales causas de MSC en personas jóvenes. (1-11) Los estudios poblacionales realizados en distintas regiones y períodos temporales estiman una prevalencia cercana a 1:500 en la población general; extrapolada a la Argentina, esta cifra equivale aproximadamente a 92.000 personas afectadas. No obstante, si bien se acepta de manera convencional una prevalencia en el orden de 1:500, es probable que esta entidad sea algo más frecuente en la población general. (11-15) La variabilidad en la presentación clínica, la edad de diagnóstico y la historia natural justifica estrategias de pesquisa y seguimiento familiar organizadas, así como modelos de atención longitudinal y coordinada en equipos con experiencia. (14-16)

### 2.3 Principales áreas de investigación clínica

Este consenso tiene por objetivo ofrecer a los profesionales una síntesis actualizada de las áreas clave de investigación y práctica en MCH, con especial énfasis en los avances de genética, anatomopatología y métodos de imágenes (ecocardiografía avanzada y resonancia magnética cardíaca) que, tras la sospecha clínica inicial, constituyen hoy herramientas centrales para confirmar etiología y caracterizar el fenotipo. Dado que la MCH integra el grupo de cardiopatías familiares, se promueve un abordaje centrado en el núcleo familiar, en el que evaluar al paciente implica estudiar a su familia, coordinando el seguimiento con cardiología pediátrica y genética clínica. (16) Asimismo, se presentan pautas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones: fibrilación auricular (FA), accidente cerebrovascular (ACV), MSC, insuficiencia cardíaca (IC) y endocarditis, y para implementar estrategias preventivas y terapéuticas acordes, incluyendo anticoagulación, implante de CDI, tratamiento de la disfunción sistólica y diastólica. En la última década se consolidaron criterios diagnósticos y de estratificación del riesgo arrítmico, se optimizó la terapéutica farmacológica con la incorporación de inhibidores de la miosina como clase dirigida a la fisiopatología de la MCH obstructiva, y se amplió la experiencia en terapias de reducción septal (TRS), junto con el fortalecimiento del tamizaje familiar sistemático y la toma de decisiones compartida; estos progresos fundamentan la presente actualización, cuyo análisis detallado y recomendaciones específicas se desarrollan en los capítulos correspondientes. (1-7)

### 2.4 Alcance y ámbito de aplicación del Consenso

Si bien la MCH es la cardiopatía genética más frecuente, hasta hace poco existían pocos ensayos aleatorizados de gran escala; en consecuencia, gran parte de las recomendaciones se apoyó en cohortes observacionales y en consensos u opiniones de expertos. (1-7) La diversidad etiológica y la amplia variabilidad fenotípica confieren una complejidad considerable en la presentación clínica y el pronóstico. (1-7) Este Consenso, destinado a profesionales que atienden pacientes con MCH en distintos niveles de complejidad, reconoce esa heterogeneidad y prioriza criterios diagnósticos claros, estrategias de evaluación y seguimiento centradas en el riesgo y la adaptación de los algoritmos terapéuticos a la experiencia local y a la disponibilidad de recursos, promoviendo la toma de decisiones compartida y la articulación con cardiología pediátrica cuando corresponda. (1-7) Dado que una descripción exhaustiva de cada etiología excede el alcance del documento, se incluyen tablas de material suplementario con los principales diagnósticos diferenciales y se incorporan conceptos seleccionados sobre genética y variantes fenotípicas, útiles en escenarios particulares. Cabe señalar que, recién con la irrupción de los inhibidores de la miosina, contamos con ensayos clínicos aleatorizados de gran escala que robustecen la base de evidencia y comienzan a redefinir el manejo de la MCH. (6,7)

## 3. ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Hasta en un 30 a 50% de los casos es posible identificar variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas (P/PP) en genes que codifican proteínas del sarcómero y, en un 5 a 10%, esta se origina por otras alteraciones poco frecuentes (anomalías cromosómicas, enfermedades neuromusculares, metabólicas, síndromes

genéticos, etc.). En un 30 a 40% de los casos no es posible identificar una causa genética mediante los métodos de estudio del ADN actualmente disponibles; sin embargo, esto no descarta el diagnóstico ni la base genética y heredable de la enfermedad, ya que se postulan otros mecanismos genéticos, como el epigenético, poligénico u oligogénico, que se mencionarán brevemente más adelante. (5-6,17-20) Es por esto que a este último grupo de pacientes se los prefiere denominar actualmente como “genéticamente elusivos”. (17,21-23)

Por otra parte, existe un grupo de enfermedades que no están causadas por variantes P/PP en los genes que codifican las proteínas del sarcómero y que producen un engrosamiento del miocardio por una causa diferente. A las enfermedades relacionadas con estas condiciones se las conoce en su conjunto como “fenocopias”. Por ejemplo, algunas enfermedades denominadas “infiltrativas” producen una acumulación de sustancias anormales dentro del intersticio del miocardio, como la amiloidosis, y por lo tanto no se evidencian signos de HVI en el electrocardiograma (ECG), mientras que otras favorecen una hipertrofia genuina de las fibras miocárdicas con aumento de la amplitud del QRS, por lo que su índice de sospecha es fundamental. (3-7)

A continuación, se describen brevemente cada una de las etiologías conocidas hasta el momento y los aspectos clave para su diagnóstico diferencial. (Ver también las Tablas del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.1 Variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes sarcoméricos

Los sarcómeros son las unidades contráctiles dentro de cada cardiomiocito. Están formados por proteínas complejas que le confieren integridad estructural y funcional. (20-23) La información para sintetizar cada una de estas proteínas se encuentra codificada en distintos genes, denominados “genes sarcoméricos”.

Se utilizaba la palabra “mutación” para definir los cambios genéticos que producen una enfermedad; sin embargo, la genética clínica moderna prefiere utilizar el término variantes genéticas P/PP para designar el cambio en la secuencia de un gen que se asume causante de una enfermedad, basado en evidencia científica y luego de una estricta clasificación siguiendo las guías del American College of Medical Genetics (ACMG). (23-24)

Actualmente se sabe que las variantes P/PP en la secuencia de alguno de los genes sarcoméricos producen dos tipos de proteínas anormales: proteínas ausentes que no pueden cumplir su función o proteínas defectuosas que se acumulan en el cardiomiocito y actúan mediante un “efecto tóxico”. En cualquiera de los dos escenarios disminuye la eficiencia contráctil de cada sarcómero, que se intenta compensar con un aumento del consumo energético, llevando a un estado de hipercontractilidad sarcomérica anormal, lo cual conduce a una hipertrofia desorganizada del músculo cardíaco. (20-23) El conocimiento de los mecanismos moleculares que llevan a la MCH a través de las alteraciones genéticas está revolucionando nuestro entendimiento del comienzo y de la progresión de esta enfermedad y permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. (6,7)

Se conocen varios genes que codifican proteínas del sarcómero; sin embargo, las variantes P/PP en los genes *MYBPC3* y *MYH7* representan aproximadamente el 60-70% de los pacientes con estudio genético (EG) positivo. Otros genes, como *TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1*, son menos frecuentes (<5%), pero clínicamente relevantes, ya que algunas variantes en estos genes pueden asociarse con arritmias ventriculares graves y MSC en pacientes jóvenes, incluso en ausencia de una HVI significativa. (25-30) Las variantes P/PP en los genes *ACTC1*, *MYL2* y *MYL3* son aún menos frecuentes, pero su detección es importante en ciertas familias, dado que pueden presentar enfermedad severa tempranamente o asociarse con otros defectos cardíacos estructurales. (31-34)

En los últimos años se han identificado nuevas variantes genéticas no sarcoméricas implicadas en la patogénesis de la MCH. El gen *FHOD3* (Formin Homology 2 Domain Containing 3) codifica una proteína que regula la dinámica de actina; sus variantes patogénicas explican una proporción menor, pero clínicamente relevante, de casos familiares de MCH, con herencia autosómica dominante y fenotipo similar al de las formas sarcoméricas. (33) Por otro lado, *TRIM63* representa una causa autosómica recesiva de MCH asociada a variantes bialélicas que alteran la función de *MuRF1*, lo que obliga a considerar mecanismos de herencia no dominantes en familias con patrón atípico o casos aislados sin variantes en genes sarcoméricos conocidos. (34) Finalmente, *FLNC* (filamina C) presenta variantes missense en el dominio *ROD2* asociadas a un fenotipo distintivo hipertrófico/restrictivo, (35) ampliando el espectro genético de la enfermedad hacia genes del citoesqueleto y subrayando la necesidad de paneles diagnósticos que incluyan tanto genes sarcoméricos como no sarcoméricos.

Muchas de las variantes genéticas P/PP fueron históricamente consideradas “privadas”, en el sentido de que se identificaban únicamente en un individuo afectado y en su grupo familiar; mientras que otras ya habían sido descritas en la literatura y en bases de datos en múltiples pacientes o familias no relacionadas. Sin embargo, este concepto, ampliamente aceptado en las etapas iniciales de la genética molecular, ha sido en gran medida superado: la incorporación de bases de datos genéticas globales, la aplicación de la NGS (secuenciación masiva en paralelo, conocida como secuenciación de nueva generación, por sus siglas en inglés Next Generation Sequencing) en cohortes de miles de pacientes y el reanálisis sistemático de variantes han demostrado que muchas variantes previamente catalogadas como “privadas” están presentes en múltiples individuos o familias no relacionadas, lo que ha modificado de manera sustancial la interpretación de su frecuencia y de su relevancia clínica. (36)

Además de la frecuencia relativa de cada uno de los genes sarcoméricos conocidos hasta la fecha y sus variantes en cuanto a su relación causal con la MCH, es bien reconocido en la práctica que la presentación clínica

que genera una misma variante P/PP en el mismo gen dentro de una familia es muy dispar, reflejo de que los complejos factores genéticos y microambientales que subyacen a la patogénesis y a la expresión de la MCH en cada persona siguen sin estar del todo claros. (20,36)

A su vez, si la presencia o ausencia de variantes P/PP en los genes sarcoméricos permite identificar a los pacientes con un fenotipo arritmico con mayor riesgo de MSC es aún motivo de estudio y debate. Es probable que los nuevos modelos que incluyen el uso de la inteligencia artificial (IA) y una taxonomía basada en datos permitan comprender mejor la diversidad fenotípica dinámica de la MCH como un continuo de enfermedad y riesgo genético. (20,36) (Ver también la Tabla 34 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.2 Enfermedades metabólicas y de depósito lisosomal

Varias enfermedades denominadas metabólicas se producen por defectos genéticos que impiden la metabolización de ciertas sustancias, por lo que su acumulación anormal termina llevando a una HVI que “fenocopia” a la MCH sarcomérica. Se presentan generalmente con aumento del espesor parietal del VI y compromiso multisistémico; su reconocimiento oportuno es fundamental porque conllevan diferente pronóstico y terapéutica. Si bien son enfermedades raras, la más frecuente es la enfermedad de Anderson-Fabry (EAF), con transmisión ligada al cromosoma X. Se debe a la presencia de variantes P/PP en el gen *GLA*, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22), el cual codifica la enzima alfa-galactosidasa A. Esta enzima cumple un rol clave en el metabolismo lisosomal de la globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3), una sustancia de naturaleza lipídica, por lo que su déficit funcional determina la acumulación progresiva y anormal de Gb3 y de su metabolito desacetilado, la lyso-Gb3. Ambos compuestos participan de manera directa en la fisiopatología de la EAF, generando depósito lisosomal en múltiples tejidos, en particular en el miocardio, el sistema de conducción cardíaco, el endotelio vascular y las válvulas cardíacas. (37-40) El fenotipo cardíaco puede ser HVI concéntrica o asimétrica, con músculos papilares (MP) prominentes, obstrucción medioventricular, OTSVI o incluso MCH apical; la RMC muestra T1 nativo bajo en fases no avanzadas de la enfermedad y realce tardío de gadolinio (RTG) mesomiocárdico inferolateral. La afectación microvascular y los trastornos de conducción y arrítmicos, como el PR corto y bloqueos cardíacos, pueden preceder en años a la HVI manifiesta. (37-40). En los pacientes de sexo masculino con la forma clásica de la enfermedad, las manifestaciones de la EAF suelen aparecer a edades más tempranas y, en general, es suficiente medir la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa en sangre para confirmar el diagnóstico, mientras que en mujeres o en varones con comienzo tardío (late onset) el EG del gen *GLA* es mandatorio, dado que en los varones con formas de inicio tardío la reducción de la actividad enzimática puede ser menos marcada y en las mujeres la actividad puede encontrarse dentro de valores normales por el fenómeno de lyonización. Una biopsia endomiocárdica (BEM) negativa no descarta la EAF y no es mandatoria para establecer el diagnóstico; ante hallazgos compatibles con fosfolipidosis, debe descartarse exposición a fármacos como cloroquina y amiodarona. Hasta la fecha se han descrito más de mil variantes P/PP; la mayoría de ellas de cambio de sentido; sin embargo, variantes sin sentido, pequeñas delecciones o duplicaciones, así como variantes que afectan el sitio de empalme o grandes delecciones o duplicaciones pueden estar involucradas, por lo que la cobertura del gen *GLA* debe ser completa y contar con técnicas genéticas alternativas que garanticen su detección para evitar falsos negativos y demoras en el diagnóstico. El tratamiento específico contempla terapias de reemplazo enzimático (TRE) y terapia con chaperonas farmacológicas, esta última indicada únicamente en pacientes con variantes genéticas susceptibles o “amenables”; la selección de la estrategia depende del tipo de variante de *GLA* identificada y del contexto clínico del paciente. Entre las banderas rojas extracardíacas que deben alertar al clínico se destacan: proteinuria, ausencia de sudoración, acroparestesias, dolor neuropático, angioquematomas, insuficiencia renal progresiva, trastornos auditivos, dolor abdominal, ACV, entre otros. (37-40).

Las glucogenosis cardíacas son condiciones raras que incluyen el síndrome *PRKAG2*, producido por variantes P/PP en el gen *PRKAG2* localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q36). De transmisión AD, codifica la subunidad reguladora gamma-2 de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). (41). La proteína AMPK es un sensor clave que regula vías metabólicas, activándose cuando la energía intracelular es “baja” (relación adenosina monofosfato/adenosina trifosfato, ATP/AMP). Dado que la subunidad gamma-2 ayuda a la unión al AMP/ATP, las variantes P/PP en este gen interrumpen la detección normal de energía mediada por AMPK, lo cual resulta en una acumulación excesiva de glucógeno principalmente en los cardiomiocitos y en el sistema de conducción. La acumulación de glucógeno en los cardiomiocitos en presencia de variantes P/PP en este gen es multifactorial; por ejemplo, se altera la degradación normal del glucógeno intracelular y el balance entre la glucólisis y la síntesis de glucógeno, entre otros mecanismos que alteran diversas vías metabólicas. (41). Clínicamente, los pacientes presentan HVI, síndrome de preexcitación ventricular y enfermedad del sistema de conducción con necesidad frecuente de estimulación cardíaca a edades tempranas, FA y progresión a IC. Este síndrome debe sospecharse en pacientes con HVI en general severa y FA precoz o implante de marcapasos (MCP) sin otra causa. (41).

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad de depósito de glucógeno tipo II, es una rara condición de transmisión autosómica recesiva (AR) debida a variantes P/PP en el gen *GAA* que codifica la enzima alfa-glucosidasa, cuya deficiencia lleva a una acumulación de glucógeno en los lisosomas. Si bien la BEM

suele mostrar los típicos lisosomas llenos de glucógeno, el diagnóstico puede confirmarse con actividad disminuida de alfa-glucosidasa ácida en sangre, especialmente en leucocitos; es importante destacar que los pacientes con enfermedad de Pompe y compromiso cardíaco suele corresponder a pacientes pediátricos.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el EG del gen *GAA*, dado que además el tipo y la localización de las variantes P/PP determinan el pronóstico. Las variantes que llevan a una proteína ausente se asocian a una presentación de comienzo en la lactancia con HVI concéntrica severa y fisiología restrictiva, mientras que las variantes que permiten algún grado de actividad de la enzima se asocian a un comienzo tardío. La mayoría de los pacientes son homocigotos, aunque se describen casos de heterocigosis compuesta. Es una de las condiciones para las que existe el EG de portador en quienes realizan cribado prenatal, y cuenta con tratamiento específico, principalmente mediante TRE; en los últimos años se han incorporado formulaciones de nueva generación y estrategias combinadas con estabilizadores de la enzima, y otras aproximaciones terapéuticas se encuentran en evaluación, incluyendo la reducción de sustrato. (42)

La enfermedad de Danon está asociada al gen *LAMP2*, ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq24), que codifica la proteína LAMP-2 localizada en la membrana de los lisosomas. De transmisión ligada al cromosoma X. Las variantes P/PP en este gen llevan a una membrana lisosomal disfuncional con acumulación de glucógeno y vacuolas autofágicas en las células, especialmente del músculo cardíaco y esquelético. La HVI es extrema en varones, con preexcitación ventricular, miopatía esquelética y rápido deterioro. Las banderas rojas extracardíacas incluyen discapacidad intelectual y debilidad muscular con marcha anormal. (43) Las mujeres también se ven afectadas, con presentación habitualmente más tardía, quienes presentan con mayor frecuencia un fenotipo de MCD que de MCH; en general no asocian discapacidad intelectual y el compromiso neuromuscular está presente en una menor proporción de casos y no suele ser progresivo.

La enfermedad de Cori-Forbes, también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo III, es un raro trastorno de transmisión AR vinculado al gen *AGL*, que provoca una deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno y una acumulación anormal de glucógeno en el corazón con HVI difusa y compromiso hepático-muscular. (44)

Las mucopolisacaridosis constituyen un grupo muy raro de enfermedades metabólicas de transmisión AR y también ligadas al X. Tienen en común presentar deficiencias en ciertas enzimas lisosomales que intervienen en la degradación de los glicosaminoglicanos (GAG), cadenas largas de moléculas de azúcar presentes en el tejido conectivo. Al no poder degradarse, se acumulan en el esqueleto, el corazón, los ojos, el hígado, el bazo y el sistema nervioso central. Dependiendo de la enzima afectada se describen nueve subtipos diferentes (Hurler, Scheie, Hunter, Morquio A y B, entre otros). Pueden presentar afectación valvular, artropatía, vasculopatía coronaria y, menos comúnmente, HVI. El EG es el “gold standard” para confirmar el diagnóstico, subclasificar la enfermedad (I-IX) y poder realizar el estudio de portadores de familiares; en algunos casos, el genotipo ayuda a predecir la gravedad. (45-47) (ver también las Tablas 34 a 37 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales)

### 3.3 RASopatías

Se conocen como RASopatías un grupo de condiciones que tienen en común presentar alteraciones de la vía RAS-MAPK. RAS es el término utilizado para definir a una familia de pequeñas proteínas, las GTPasas, que funcionan como “interruptores moleculares”, y MAPK corresponde a la proteína quinasa activada por mitógenos, un grupo de quinasas que son enzimas que transfieren grupos fosfato. En conjunto, la vía RAS/MAPK ayuda a transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta el núcleo, lo que afecta el comportamiento, el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, por lo cual es frecuente que estas enfermedades se presenten con trastornos del desarrollo y compromiso extracardíaco como regla, especialmente en el sistema nervioso central, la piel y los huesos. (48-51). Dependiendo del o los genes afectados de la vía RAS/MAPK se describen diversos síndromes. A continuación, se mencionan los más frecuentemente asociados a fenotipo cardiovascular.

El síndrome de Noonan está causado por variantes genéticas P/PP en los genes *PTPN11* (más común), *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *MAP2K1* y *RIT1*. Los pacientes afectados presentan HVI y/o MCH, incluso de presentación en la vida fetal o neonatal, a veces con compromiso biventricular, estenosis pulmonar valvular (50-60%), MCH de inicio prenatal (20%), dilatación de arterias coronarias, enfermedad de Moyamoya, rasgos faciales característicos (frente alta y ancha, hipertelorismo, ptosis palpebral y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas de implantación baja, gruesas y en rotación posterior, surco nasolabial profundo y micrognatia), cabello rizado y cuello corto con pterigium colli cuando está presente, baja talla, deformidad esternal, escoliosis progresiva y alteraciones cutáneo-pilosas. Si bien puede existir transmisión AD, se describe un alto porcentaje de variantes de novo como causa de esta enfermedad. (48).

El Síndrome de Noonan con múltiples léntigos (NSML; previamente denominado síndrome de LEOPARD) se asocia a variantes P/PP en el gen *PTPN11* y se caracteriza por lentigos cutáneos, talla baja, malformaciones torácicas, rasgos faciales dismórficos y anomalías genitales. (49,50)

El síndrome de Costello se vincula a defectos en el gen *HRAS*. Los pacientes presentan piel fina y arrugada,



alta tasa de tumores en general benignos y afectación cardíaca. El síndrome cardiofaciocutáneo, por defectos en los genes *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAPK1* y *RAF1*, se asocia además a pelo rizado. (51,52). (Ver también la Tabla 38 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.4 Enfermedades mitocondriales

Las mitocondrias son las estructuras responsables de la producción de energía (ATP) mediante fosforilación oxidativa. El corazón es un órgano con alto consumo energético para su correcto funcionamiento, por lo que la disfunción mitocondrial afecta al músculo cardíaco que, de manera compensatoria, produce MCH con o sin disfunción ventricular y, a menudo, arritmias. A su vez, otros órganos suelen estar afectados, entre ellos el sistema nervioso central, en donde la demanda metabólica también es considerable, por lo que la encefalopatía, miopatía, miocardiopatías y ACV antes de los 40 años son manifestaciones frecuentes. (53,54)

A diferencia del resto de las proteínas, las proteínas mitocondriales pueden estar codificadas por genes presentes solamente en el ADN mitocondrial (ADNmt) o por genes nucleares, es decir, presentes en el ADN que codifica el resto de las proteínas.

Los síndromes MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a ACV), MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y el síndrome de Kearns-Sayre (KSS) pueden presentar MCH y se deben a variantes genéticas P/PP en genes del ADN mitocondrial, mientras que los síndromes de Barth (gen *TAZ*) y la deficiencia de coenzima Q10 (CoQ10D) (genes *COQ2*, *COQ9*) se vinculan a genes nucleares. El síndrome de Leigh puede deberse a ambos, genes nucleares como *SURF1*, *NDUFS* u otros, o genes mitocondriales. Todos ellos presentan además grados variables de MCH, trastornos de la conducción, arritmias e IC. El pronóstico es variable y depende del defecto genético subyacente y de la gravedad del compromiso cardíaco y sistémico. (53,54) (Ver también la Tabla 39 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.5 Enfermedades neuromusculares

Existe un grupo de enfermedades neuromusculares de causa genética que típicamente cursan con afectación cardíaca, la cual puede pasar desapercibida si no es correctamente sospechada, aunque pueden presentarse con formas graves, con arritmias fatales, trastornos de la conducción, IC severa y MSC. (55-65) Se describen brevemente las más importantes para el cardiólogo clínico que pueden asociarse a MCH, ya que algunas de ellas cursan típicamente con MCD.

La ataxia de Friedreich se debe a un tipo de defecto genético particular, caracterizado por repeticiones anormales de tripletes de los nucleótidos GAA en el gen *FXN*, de transmisión AR. Este gen codifica la proteína frataxina, que interviene en el metabolismo del hierro en la cadena respiratoria mitocondrial; el hierro se acumula en las mitocondrias y se afecta la producción de energía. Los pacientes presentan ataxia progresiva, disartria, signo de Babinski, arreflexia, acrocianosis, alteraciones de la propiocepción y atrofia muscular en manos. (56,57) El 90% de los pacientes presenta compromiso cardíaco. El ECG muestra ondas T invertidas con arritmias supraventriculares, incluyendo FA, y ventriculares. La MCH puede ser concéntrica o asimétrica y evolucionar a MCD e IC terminal, siendo esta la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. (55-57)

La distrofia muscular de Emery-Dreyfuss, en su forma más frecuente, se debe a la presencia de variantes genéticas P/PP en el gen *EMD* (emerina), ligada al X (Xq28), de transmisión AR (DMED 1). Se presenta en la infancia o adolescencia en varones con debilidad muscular progresiva, especialmente de los grupos musculares distales (humerales y peroneos), marcha en puntas de pies por retracción del tendón de Aquiles. (58) También puede asociarse al gen *LMNA* (lamina A/C), generalmente AD (1q22), aunque raramente pueden observarse formas AR (DMED 2/3). Típicamente presentan MCD, pero también pueden desarrollar MCH y se asocian a bradicardia, trastornos progresivos de la conducción AV e intraventricular, con arritmias auriculares FA / AA y ventriculares severas que pueden llevar a MSC. El fenotipo cardíaco es más severo en la DMED 2/3. (58)

Las P/PP en el gen *FHL1* ("Four-and-a-half LIM domains 1"), localizado en el cromosoma X, se asocian a MCH y miopatías, ya que producen alteraciones funcionales y estructurales del sarcómero y de las mitocondrias tanto del músculo cardíaco como del músculo esquelético. La proteína *FHL1* regula la integridad de la membrana nuclear muscular y la respuesta al estrés mecánico, por lo que proteínas anormales que se acumulan o alteran otras vías metabólicas conducen a trastornos de la contractilidad que pueden derivar en MCH o MCD, arritmias y MSC. (58-60) Los varones están siempre afectados; algunas mujeres portadoras pueden presentar formas leves.

El síndrome de Barth, ligado al X de herencia AR, se debe a variantes P/PP en el gen *TAZ*, que codifica la proteína tafazzina, la cual participa en el metabolismo de la cardiolipina, un fosfolípido esencial de la membrana mitocondrial interna, cuyo acúmulo produce disfunción mitocondrial. Los varones están afectados desde edades muy tempranas, con retraso del crecimiento, debilidad muscular generalizada e infecciones frecuentes. La MCD es característica, aunque pueden comenzar con MCH o hipertrabeculado del VI, con arritmias severas y MSC. Si bien el pronóstico es ominoso, con manejo adecuado se han descrito casos que sobreviven hasta la edad adulta. (62)

Las desminopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se producen por variantes P/PP en el gen *DES*, localizado en el brazo pequeño del cromosoma 2 (2p35). De herencia AD o AR, presentan feno-

tipos más severos desde la infancia en las formas recesivas, menos frecuentes, y de presentación más tardía en las dominantes. La proteína desmina es un filamento intermedio que forma parte del citoesqueleto del músculo esquelético, cardíaco y liso, otorgándole integridad estructural al conectar los discos Z, el sarcolema, el núcleo y las mitocondrias. Cuando está alterada se produce desorganización del citoesqueleto muscular con acumulación de proteína anormal, observable en la BEM, lo cual afecta la transmisión mecánica y eléctrica y puede dar lugar a distintos fenotipos, incluyendo MCH asimétrica o concéntrica, miocardiopatía restrictiva y, en estadios avanzados, MCD, así como fenotipos mixtos. Las arritmias supraventriculares y ventriculares son frecuentes, y la MSC puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad. (63-65) (Ver también la Tabla 40 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.6 Infiltrativas

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica producida por el depósito extracelular de proteínas mal plegadas, denominadas amiloide, que se agrupan en fibrillas insolubles, reemplazando el parénquima normal y alterando la estructura y la función de los órganos, con disfunción progresiva y fallo orgánico. El corazón es uno de los órganos más frecuentemente comprometidos, particularmente en las formas asociadas al depósito de cadenas ligeras (AL) y en la amiloidosis por transtiretina, tanto hereditaria (ATTRv) como wild-type (ATTRwt). (66-70) Desde el punto de vista cardíaco, se observa un aumento del espesor parietal con patrón habitualmente restrictivo, disfunción diastólica progresiva, desarrollo frecuente de FA y escasa respuesta al tratamiento convencional de la IC. El ECG puede mostrar microvoltaje, pseudoondas Q y trastornos de la conducción, con elevada necesidad de MCP. La estenosis aórtica, especialmente en pacientes añosos, se asocia con mayor frecuencia a la ATTRwt y constituye una entidad concomitante relevante. Las banderas rojas extracardíacas difieren según el subtipo de amiloidosis: en la AL predominan la macroglosia, el síndrome nefrótico y la polineuropatía, mientras que en la ATTRv y ATTRwt son frecuentes la disautonomía, el síndrome del túnel carpiano bilateral, la estenosis del canal lumbar, la polineuropatía sensitivo-motora ascendente y la denominada hipertensión arterial (HTA) “curada”. (66-72)

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas “no caseificantes”, es decir, nódulos compactos de células epitelioides con linfocitos alrededor, sin necrosis central. En el corazón, los granulomas se infiltran en el miocardio, destruyen fibras cardíacas y, al resolverse, dejan una cicatriz fibrosa que infiltra los tejidos, llevando a MCH y, cuando comprometen el nodo AV, provocan bloqueos AV, arritmias ventriculares y/o MSC. (73)

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad rara pero grave, de transmisión AR, que se produce por una alteración del metabolismo hepático con sobreproducción de oxalato cálcico y depósito en múltiples órganos; puede manifestarse con urolitiasis. En etapas avanzadas, cuando se desarrolla insuficiencia renal, el organismo ya no puede eliminar el exceso de oxalato, situación conocida como oxalosis sistémica, por lo que los cristales de oxalato se depositan en múltiples tejidos, entre ellos el corazón, lo que produce un aumento de la masa del VI, proceso que se conoce como oxalosis cardíaca. (74) (Ver también la Tabla 41 del Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

### 3.7 Trastornos endócrinos

La HVI puede observarse en pacientes con trastornos endocrinos, como la acromegalia y el feocromocitoma. En la acromegalia, la HVI suele localizarse predominantemente en el septum interventricular y la pared posterior, incluso en ausencia de HTA, especialmente en pacientes jóvenes. La prevalencia reportada varía ampliamente, entre el 11 % y el 78 %. En estos casos, la RMC constituye una herramienta de gran utilidad para cuantificar el grado de hipertrofia y valorar la presencia y extensión del RTG. Clínicamente, los pacientes suelen presentar disnea de esfuerzo secundaria a disfunción diastólica, mientras que la función sistólica generalmente se encuentra preservada. (75)

En el caso del feocromocitoma, los niveles elevados de catecolaminas pueden inducir hipertrofia ventricular izquierda (HVI), arritmias y, en algunos casos, manifestaciones clínicas de miocardiopatía dilatada o síndrome de Takotsubo. (76)

#### *Hipertrofia ventricular izquierda fetal/neonatal*

La HVI en el período fetal y neonatal puede deberse a diversas etiologías, siendo la diabetes gestacional y el síndrome de Noonan las causas más frecuentes. Entre las etiologías menos comunes se incluyen el hiperinsulinismo congénito, los trastornos metabólicos, las miocardiopatías sarcoméricas y las enfermedades neuromusculares. El pronóstico varía en función de la causa subyacente. Se ha reportado HVI en el 13 % al 44 % de los recién nacidos de madres con diabetes gestacional y en aproximadamente el 40 % de aquellos con enfermedades asociadas a hiperinsulinismo, como el hiperinsulinismo congénito o la lipodistrofia generalizada. (77,78)

Es fundamental diferenciar entre MCH y la hipertrofia cardíaca neonatal, ya que el enfoque diagnóstico y terapéutico difiere significativamente. En los neonatos con hipertrofia secundaria a hiperinsulinismo, la afectación suele estar localizada en el septum interventricular, sin compromiso de la pared posterior. Algunos casos pueden presentar OTSVI. (78)

La fisiopatología de esta hipertrofia se atribuye a la hiperglucemia materna, que induce hiperinsulinemia fetal y neonatal. Esta condición estimula el metabolismo celular, genera una hipoxia relativa y aumenta el gasto cardíaco, lo que contribuye al desarrollo de la hipertrofia. Afortunadamente, esta forma de HVI suele ser reversible, con regresión documentada en la mayoría de los casos hacia los 6 meses de vida postnatal, una vez normalizados los niveles de insulina. (79)

El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía fetal y se define como hipertrofia la presencia de un grosor del septum interventricular mayor o igual a 2 desviaciones estándar por encima del promedio ( $z$  score  $\geq 1,96$ ), corregido por edad gestacional, sexo y tamaño corporal. La evaluación ecocardiográfica está indicada en el tercer trimestre del embarazo en mujeres con hemoglobina A1c  $\geq 6\%$ , con una recomendación de clase I y nivel de evidencia C. (80)

## 4. GENÉTICA

### 4.1 Introducción y aspectos generales de la genética de la miocardiopatía hipertrófica

La MCH es la cardiopatía de origen genético más frecuente. (81,82) El rédito diagnóstico para identificar una variante genética patogénica o probablemente patogénica en genes que codifican las proteínas del sarcómero cardíaco alcanza el 30–50%. (6,7)

Estas variantes siguen un patrón de herencia autosómica dominante y, de manera característica, la expresión fenotípica es altamente variable, incluso entre miembros de una misma familia. (83,84) Además, distintas variantes en diferentes genes pueden presentarse con fenotipos similares, mientras que las mismas variantes en un mismo gen pueden manifestarse con cuadros leves en algunos pacientes o con IC severa y/o MSC, con necesidad de trasplante cardíaco (TC) en edades tempranas en algún familiar de primer grado. (85) Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el seguimiento adecuado son fundamentales para la gestión de la enfermedad. (85)

Esta heterogeneidad genética, que subyace a la heterogeneidad clínica y determina la típica penetrancia y severidad variables de la MCH dependientes de la edad, no es completamente comprendida hasta la fecha. (86) Se ha intentado vincularla a factores ambientales o de estilo de vida, como la práctica de deporte competitivo, otras comorbilidades como la HTA o la diabetes, así como a factores genéticos modificadores y ambientales, entre otros. (15)

Los genes que codifican las proteínas del sarcómero vinculadas a la MCH corresponden principalmente a *MYBPC3* (proteína C de unión a la miosina) y *MYH7* (cadena pesada de la beta-miosina). Otros genes implicados incluyen *TNNT2* (troponina T), *TNNI3* (troponina I), *MYL2* y *MYL3* (cadenas ligeras de miosina), así como *ACTC1* (actina cardíaca), *TPM1* (tropomiosina alfa-1) y *TNNC1* (troponina C cardíaca), que representan causas menos frecuentes, aunque asociadas a fenotipos con elevada carga arritmica. (18,87,88)

#### 4.1.a. Asesoramiento genético familiar

El asesoramiento genético es esencial en el manejo de la MCH, ya que permite comprender la naturaleza hereditaria de la enfermedad, evaluar el riesgo de transmisión y tomar decisiones informadas sobre el seguimiento y tratamiento. (86) Este proceso debe ser realizado por profesionales con experiencia en cardiología genética.

El asesoramiento incluye:

- **Evaluación del árbol genealógico:** construcción de un árbol familiar que identifique posibles casos de MCH y determine el patrón de herencia. Debe incluir al menos tres generaciones.
- **Información sobre la enfermedad:** explicación detallada de la MCH, incluyendo su naturaleza genética, síntomas posibles, opciones de tratamiento y pronóstico. (15)
- **EG:** Es importante identificar al “caso índice” o “probando”, que debe ser el miembro de la familia más afectado identificado y no necesariamente el primero en ser diagnosticado. Si el EG es positivo en el caso índice, esto permitirá el estudio en cascada de familiares de primer grado para determinar si son o no portadores de la variante P/PP detectada en el probando. (89)
- **Decisiones reproductivas:** explicación detallada de los tipos de herencia y, en base a ello, orientación sobre opciones reproductivas, como diagnóstico genético preimplantacional (DGP) o prenatal, en caso de interés por parte de los miembros afectados.

Es importante destacar que la realización de los EG debe basarse en el consentimiento informado, cuando el paciente comprende la naturaleza probabilística y no determinística del mismo. Además, los resultados deben ser interpretados por profesionales con experiencia en genética cardiovascular. (90)

Este enfoque integral en el diagnóstico y manejo de la MCH, que incluye la comprensión genética y el asesoramiento adecuado, es fundamental. (91)

#### 4.1.b. Tipos de herencia

La genética mendeliana describe la herencia de rasgos monogénicos con alelos dominantes o recesivos. En aproximadamente la mitad de los casos, la MCH se hereda como un rasgo genético mendeliano, principalmente de

transmisión autosómica dominante, lo que implica que una persona afectada tiene un 50 % de riesgo de transmisión a la descendencia, independientemente del sexo. (83,92,93)

Por otra parte, la penetrancia, definida como la proporción de individuos portadores de una variante P/PP en los genes sarcoméricos que presenta algún signo o síntoma de la enfermedad, suele ser incompleta y dependiente de la edad, lo que significa que no todos los portadores desarrollan manifestaciones clínicas o pueden hacerlo en etapas más avanzadas de la vida. (94-97) Además, la expresividad fenotípica, que se refiere a la severidad, también es variable, incluso entre individuos con la misma variante genética e incluso dentro de una misma familia, lo que se traduce en diferentes grados de severidad, edad de inicio y tipo de compromiso cardíaco.

Con menor frecuencia, se han descrito otros patrones de herencia en la MCH. En el caso de la herencia autosómica recesiva, se requieren variantes patogénicas en ambos alelos de un mismo gen, siendo los progenitores portadores asintomáticos. Este patrón se ha observado, por ejemplo, en variantes en los genes *TRIM63* y *KLHL24*, muy poco frecuentes. (34,97) En la herencia ligada al cromosoma X, como ocurre en enfermedades como EAF o Danon, los varones, que poseen una única copia del cromosoma X, tienden a desarrollar fenotipos más graves y de aparición precoz. (98) Por su parte, la herencia mitocondrial implica la transmisión exclusivamente materna de variantes localizadas en el ADN mitocondrial, como por ejemplo *MT-TI*. (99)

Incluso en ausencia de antecedentes familiares, no debe descartarse una causa genética. La MCH puede deberse a variantes de novo, no presentes en ninguno de los progenitores, que siguen un patrón autosómico dominante y pueden transmitirse a la descendencia del caso índice. (93-100)

Los casos aparentemente esporádicos pueden tener una causa monogénica, ya sea por penetrancia incompleta de una variante heredada de uno de los padres, por variantes de novo que no están presentes en los progenitores o, menos frecuentemente, por herencia autosómica recesiva. Por ello, el EG constituye una herramienta importante para esclarecer la etiología, el diagnóstico diferencial y el riesgo familiar.

En algunos pacientes se han identificado genotipos complejos, como la heterocigosis compuesta, dos variantes patogénicas en alelos diferentes del mismo gen, o la heterocigosis doble, variantes en genes distintos, que se asocian con fenotipos más severos y en general de aparición precoz. (101) Estudios recientes que aplican criterios actuales de clasificación de variantes del ACMG han demostrado que la presencia de dos variantes claramente patogénicas es infrecuente, con una prevalencia en torno al 0,4 %. (102) En consecuencia, la interpretación clínica de estos hallazgos debe realizarse con cautela y en el contexto de una evaluación genética actualizada.

Si bien la MCH se considera clásicamente una enfermedad monogénica, en algunos pacientes se ha propuesto un modelo oligogénico o poligénico, en el que múltiples variantes genéticas, con efecto aditivo o modulador, contribuyen a la expresión del fenotipo. Este enfoque podría explicar parte de la variabilidad clínica observada entre individuos portadores de una misma variante patogénica, y sugiere que factores genéticos modificadores, ambientales y epigenéticos también pueden modular la expresión de la enfermedad. (103)

#### 4.1.c. Métodos para identificar variantes genéticas

En los últimos años, la tecnología para la identificación de variantes genéticas ha avanzado de manera significativa. El reemplazo de la secuenciación tradicional de Sanger por la NGS, ha marcado un punto de inflexión en el diagnóstico molecular, permitiendo reducir notablemente los costos, acortar los tiempos de entrega de resultados y aumentar de forma exponencial la capacidad de análisis genético. Esta tecnología posibilita la secuenciación simultánea de múltiples genes en un único estudio, mejorando el diagnóstico y ampliando la aplicabilidad clínica en escenarios complejos. (104,105)

La NGS se ha establecido como la herramienta inicial de elección para el análisis genético en los casos índice (probandos), es decir, aquellos individuos más afectados de una familia. (19) Como se mencionó, la elección del probando es fundamental para maximizar las posibilidades de interpretación en caso de detectarse una variante genética de significado incierto (VSI), como se discutirá más adelante.

Actualmente existen diferentes metodologías de estudio del ADN para realizar análisis genético utilizando NGS. El consorcio Clinical Genome Resource (ClinGen) ha desarrollado un proceso de curado o selección de genes asociados a la MCH según el grado de evidencia, clasificados en definitivo, moderado y límite. (12)

La estrategia más frecuente consiste en emplear paneles multigénicos dirigidos que incluyan genes con evidencia sólida de asociación con el fenotipo observado. Este enfoque mediante paneles suele estar optimizado para la captura completa y uniforme de las regiones de interés de los genes asociados a un fenotipo concreto.

Alternativamente, se puede utilizar la secuenciación del exoma completo y aplicar un panel virtual sobre los genes de interés, lo que permite una mayor flexibilidad y capacidad de revisión futura ante nuevos hallazgos genéticos.

Sin embargo, este avance técnico, es decir, la secuenciación por exoma también plantea desafíos importantes, especialmente en la interpretación clínica de la gran cantidad de variantes genéticas detectadas. Además, el análisis mediante exoma puede estar menos optimizado que un panel más centrado y no detectar todas las clases de variantes si no se encuentra correctamente diseñado, por lo que se recomienda una valoración apropiada



de la metodología de análisis. Por otra parte, muchas de estas variantes genéticas son clasificadas como VSI, lo que exige un abordaje interdisciplinario basado en criterios internacionales estandarizados, como los propuestos por el ACMG y actualizados por ClinGen, para evaluar su posible relevancia patogénica en el contexto clínico del paciente. (24,106)

## 4.2 Indicaciones y utilidad del estudio genético

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

En todos los pacientes con diagnóstico de MCH se recomienda realizar asesoramiento genético sobre su condición. Se recomienda que el asesoramiento genético sea realizado por profesionales entrenados en cardiología genética e idealmente trabajando en equipos multidisciplinarios en centros especializados en MCH. (19)

Luego del asesoramiento genético, se recomienda realizar un EG mediante el análisis de un panel de genes con evidencia de patogenidad definitiva o moderada para la MCH sarcomérica y las principales fenocopias. (6) La inclusión de otros genes con asociación gen-enfermedad limitada disminuye la eficacia al añadir incertidumbre y posibles interpretaciones erróneas, pudiendo llevar a asumir resultados falsos positivos. (83)

Un EG puede arrojar como resultado el hallazgo de variantes genéticas P/PP o de VSI. Estas últimas representan un desafío, ya que pueden o no estar causalmente relacionadas con el fenotipo.

En este sentido, es importante seleccionar adecuadamente al primer paciente a estudiar dentro de una familia si hay varios miembros afectados. Idealmente se debe realizar el “EG diagnóstico” al familiar que presente el fenotipo más severo, quien será considerado el “caso índice” o “probando”, y que podría no ser el primer familiar en haber recibido el diagnóstico de la enfermedad. Este enfoque permite maximizar las posibilidades de interpretación del resultado del EG, especialmente ante la detección de VSI, las cuales deben ser siempre analizadas cuidadosamente siguiendo los criterios del ACMG, así como ante la presencia de una o más variantes P/PP en heterocigosis en el mismo gen o en genes diferentes que tengan evidencia de patogenidad en condiciones de homocigosis. (24)

Cuando el resultado del EG es positivo en el caso índice, esto permite realizar el diagnóstico etiológico de certeza, lo cual facilita diferenciar la MCH de las llamadas “fenocopias”, como la miocardiopatía amiloidótica o la EAF, así como confirmar fenotipos dudosos o situaciones especiales como pacientes con posible “corazón de atleta”. (5)

### 4.2.b. Estudio familiar

En caso de identificar en el caso índice una o más variantes P/PP, esto permite realizar un EG en cascada familiar. (6,107) El EG en esta instancia incluirá únicamente el análisis de la variante patogénica detectada en el caso índice, en busca de la presencia o ausencia de dicha variante en los familiares. Este análisis es considerablemente más simple y económico.

### 4.2.c. Utilidad predictiva

Cuando el EG del caso índice identifica una o más variantes genéticas claramente patogénicas, este resultado podrá utilizarse con fines predictivos, especialmente en familiares asintomáticos con fenotipo negativo. (90)

Los familiares con fenotipo negativo, es decir, sin signos ni síntomas de la enfermedad familiar, cuando el estudio genético predictivo sea negativo, lo que indica que no son portadores de la variante patogénica familiar, pueden ser liberados del seguimiento longitudinal de por vida, recomendándose únicamente la consulta ante la eventual aparición de signos o síntomas compatibles. En estos casos, debe aclararse que no existe riesgo de transmisión de la variante genética familiar a su descendencia. (21)

Por el contrario, aquellos familiares con fenotipo negativo cuyo EG sea positivo deben comenzar un seguimiento longitudinal de acuerdo con las recomendaciones internacionales y ser informados sobre la posibilidad de transmitir la variante genética a su descendencia con una probabilidad del 50 %, independientemente del sexo.

La detección de ciertas VSI en el caso índice familiar puede requerir el estudio de la presencia o ausencia de dicha variante en otros familiares, idealmente afectados y no afectados, para evaluar si dicha variante co-segrega con la enfermedad, es decir, si está presente en todos los afectados y ausente en todos los no afectados. Esto podría ayudar a reclasificar la variante, es decir, comprender si es la responsable del fenotipo. En general, el estudio de una VSI en familiares solo se recomienda cuando se identifica al menos un familiar con fenotipo positivo, dado que esta información puede aportar evidencia relevante para su eventual reclasificación. A su vez, la reclasificación de las VSI ya sea a PP o probablemente benigna (PB), es posible y debe ser llevada a cabo por un equipo con experiencia en cardiología genética.

### 4.2.d Aplicación clínica

La MCH es una entidad cuyas manifestaciones clínicas van desde cuadros leves y asintomáticos hasta la MSC en jóvenes. Gracias a los avances en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares, se sabe que en el 40 %

de los casos esporádicos y en el 60–70 % o más de las formas familiares, el EG permite identificar una variante P/PP en alguno de los genes que codifican la información para la síntesis de las proteínas fundamentales del sarcómero, que es la unidad contráctil de los cardiomiocitos. Es por esto que hoy se lo considera el gold standard para el diagnóstico de certeza, así como en muchas ocasiones para el diagnóstico diferencial con fenocopias que se solapan clínicamente con la MCH sarcomérica, y con algunas situaciones que producen hipertrofia miocárdica por otros mecanismos como la HTA no controlada o en deportistas competitivos, como se mencionó anteriormente. (6)

A pesar del creciente interés y del estudio del exoma e incluso del genoma en varios pacientes y familias con MCH, existe un porcentaje que permanece genéticamente elusivo, cuyo EG se considera negativo, es decir que luego de analizar todos los genes conocidos presentan una secuencia normal. Esto no descarta el diagnóstico, el origen genético ni el carácter heredable de la enfermedad, por lo que el asesoramiento genético es fundamental.

Se postulan diversos mecanismos genéticos para quienes permanecen genéticamente elusivos mediante el enfoque monogénico, como posibles etiologías poligénicas, oligogénicas y epigenéticas. La incorporación de la IA a los modelos de detección y predicción, así como al análisis de la cascada multiómica que incluye el estudio del transcriptoma, el proteoma y el metaboloma, entre otros, podría aportar nueva información etiológica en un futuro cercano. (21)

Como se comentó previamente, una de las principales aplicaciones clínicas del EG es identificar aquellos familiares con fenotipo negativo y genotipo positivo que están predispuestos a desarrollar la enfermedad, para concentrar en ellos los recursos clínicos mediante un seguimiento longitudinal de por vida y evitar revisiones innecesarias en los familiares no portadores, así como para realizar el asesoramiento genético integral, que incluya el riesgo de transmisión a la propia descendencia y las implicancias laborales, profesionales y deportivas.

La creciente información disponible sobre el comportamiento de determinadas variantes genéticas en regiones funcionales clave de ciertos genes está permitiendo conocer sus firmas génicas, lo cual junto con otras variables clínicas y de estudios complementarios podría colaborar en la estratificación del riesgo arritmico y de MSC, que debe ser estimado por equipos multidisciplinarios en centros especializados en el cuidado y la atención de este grupo de pacientes. No obstante, actualmente no se dispone de datos concluyentes acerca de si la presencia de una variante P/PP en alguno de los genes que codifican las proteínas del sarcómero, por sí sola, puede determinar la evolución de la enfermedad aumentando el riesgo de MSC. Existen complejos factores genéticos y microambientales que subyacen a la patogénesis de la MCH que siguen sin estar completamente claros y pueden afectar el curso de la misma.

Los datos del mayor registro multicéntrico de pacientes con MCH y EG, el registro SHaRe (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry), muestran que, además de la edad más joven al momento del diagnóstico, el hallazgo de una variante P/PP en alguno de los genes sarcoméricos con asociación demostrada con MCH es uno de los mayores predictores de eventos adversos. (92) Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en un metaanálisis de más de 7.000 pacientes con MCH y EG. (108) Si bien la penetrancia y la expresividad de las variantes genéticas suele ser variable incluso en miembros de una misma familia, existe evidencia creciente de que variantes en ciertos genes pueden presentarse con fenotipos más severos que otras. Por ejemplo, las variantes P/PP en el gen *MYBPC3* se asocian en general con formas más tardías de presentación, mientras que las variantes en *MYH7*, principalmente aquellas en regiones altamente conservadas del gen como la región conversora de la beta miosina, suelen presentarse de manera más agresiva a edades más tempranas, con hipertrofia más severa, mayor incidencia de arritmias y de progresión a disfunción ventricular. (109)

Si bien las variantes P/PP en estos dos genes representan más del 70 % de las causas de las MCH sarcoméricas, existen otros genes que ya cuentan con información pronóstica per se, como el gen que codifica la troponina T. Las variantes P/PP en este gen pueden presentarse con mayor desarreglo miofibrilar y, por lo tanto, probablemente mayor riesgo de MSC incluso sin hipertrofia significativa. (110)

Finalmente, se sabe que aproximadamente el 5 % de los pacientes presentan dos o más variantes P/PP causales en el mismo gen o en genes diferentes y que la presencia de estas variantes genéticas complejas se asocia con la aparición de enfermedad a edades más tempranas, un fenotipo clínico más grave y un peor pronóstico. (111)

Sin embargo, al igual que sucede con otras variables individuales para estimar el riesgo de MSC, a pesar de los intentos de clasificar a los genes y más aún a las variantes genéticas como malignas o benignas, ningún estudio ha demostrado un papel independiente de las variantes P/PP en los genes sarcoméricos en la predicción del riesgo de MSC luego de ajustar por más de un factor de riesgo mayor de MSC clásico, por el score europeo (HCM Risk-SCD) o por el score americano. (112)

Por lo tanto, por el momento, utilizar la presencia de variantes P o PP en genes sarcoméricos para orientar las decisiones para indicar un CDI como prevención primaria en personas con riesgo bajo o intermedio de MSC no está aún recomendado. (6) Es importante utilizar la información genética en forma complementaria junto con la estratificación de riesgo clínica y otras variables, y no tomar decisiones terapéuticas basadas en este aspecto aislado.

Es de esperar que el aumento del conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la MCH, tanto de las variantes P/PP poco frecuentes pero cuyo efecto en el fenotipo es significativo, como de otros factores modificadores genéticos, como variantes de pequeño o moderado efecto individual cuya presencia puede afectar el fenotipo, junto con la integración de grandes bases de datos y el análisis mediante la colaboración de la IA, permita en el futuro una evaluación y estimación del riesgo más individualizada, facilitando un enfoque personalizado en las estrategias terapéuticas. (véase Tabla 2)

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

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda el 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 realizado por profesionales o grupos con experiencia en los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad.	IIa	C
Se recomienda ofrecer estudio genético a todo caso índice con diagnóstico definitivo de MCH, especialmente cuando hay familiares que podrían beneficiarse de un estudio en cascada.	I	B
En pacientes con diagnóstico dudoso un estudio genético claramente positivo confirma el diagnóstico de la enfermedad.	IIa	C
Se recomienda ofrecer estudio genético en cascada como estudio predictivo en los familiares de primer grado cuando el caso índice es portador de variante patogénica o probablemente patogénica.	I	B
Se recomienda realizar un seguimiento clínico periódico en aquellos familiares asintomáticos que sean portadores de la variante patogénica o probablemente patogénica detectada en el caso índice.	I	C
Los familiares que no sean portadores de variante patogénica o probablemente patogénica detectada en el caso índice podrán recibir el alta después de al menos una evaluación clínica con ECG y ecocardiograma normales. Deberán ser reevaluados si aparecen nuevos síntomas o aparece nueva información genética en la familia.	IIa	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
Actualmente no existen terapias génicas (reemplazo del gen, silenciamiento con ASO/siRNA, edición génica) aprobadas para el tratamiento específico de la MCH sarcomérica (primaria). Por el momento su uso se limita exclusivamente a investigación pre-clínica y a ensayos clínicos controlados	III	C

### 4.3 Asesoramiento genético pregestacional. Diagnóstico genético prenatal o preimplantacional

El asesoramiento genético consiste en ofrecer EG prenatales o DGP, así como la posibilidad de alternativas reproductivas, tanto a padres que hayan tenido un hijo con una miocardiopatía hereditaria debida a una variante genética patogénica ya identificada como a parejas en las que uno o ambos miembros sean portadores de una de estas variantes. Es un proceso de comunicación dirigido a las familias con deseo de descendencia que debe enfocarse en el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un trastorno genético hereditario. Puede llevarse a cabo en las etapas preconcepcional, prenatal o posnatal.

En la actualidad existen distintos métodos y recomendaciones para evitar la transmisión de una enfermedad genética a la descendencia, y estos dependen no solo del tipo de enfermedad potencial, sino también del acceso a dichas tecnologías y de las creencias culturales y religiosas.

Dependiendo del momento de la gestación, el asesoramiento se clasifica en:

#### 4.3.a Previo a la concepción:

La consulta de asesoramiento en este escenario consiste en transmitir el riesgo de transmisión de la enfermedad en cuestión, 50 % para las enfermedades con patrón de herencia autosómica dominante, 25 % para las de transmisión autosómica recesiva, 100 % para aquellas mitocondriales cuando el probando sea la madre, y variable dependiendo del sexo parental del afectado y del sexo del futuro hijo en enfermedades ligadas al X. (113)

Estrategias implementadas previo a la concepción:

1. Donación de gametos, ovocitos o espermatozoides según el progenitor portador, lo que requiere la realización posterior de técnicas de fertilización asistida.
2. Adopción.

#### 4.3.b Al momento de la concepción:

Se plantea la posibilidad de:

1. Concepción por métodos naturales asumiendo el riesgo de transmisión a la descendencia.
  - a) En este caso, el embarazo puede llevarse a término y estudiar al recién nacido o al hijo a la edad sugerida, dependiendo de la penetrancia y severidad de la enfermedad en cuestión.
  - b) Estudio de ADN fetal circulante. Se trata de un estudio no invasivo realizado desde la semana 10 de gestación a través de la extracción de sangre materna y detección del ADN fetal circulante o libre.
  - c) Diagnóstico prenatal invasivo a través de biopsia de vellosidades coriónicas desde la semana 11 de embarazo, con un resultado que demora 2 a 3 semanas, o mediante punción de líquido amniótico por amniocentesis luego de la semana 15 a 16. Los dos últimos métodos mencionados, si bien son invasivos, actualmente plantean un bajo riesgo de pérdida de embarazo, cercano al 0,1 a 0,2 %.
2. DGP: Requiere la técnica de recuperación o extracción de ovocitos, fertilización in vitro y análisis posterior de los embriones para la selección de aquellos no portadores de las variantes genéticas causales. Debe realizarse siempre tras un asesoramiento genético exhaustivo, en el cual las parejas comprendan los riesgos de este procedimiento invasivo, así como sus limitaciones y las alternativas reproductivas y sus posibles consecuencias. Por este motivo, resulta ideal el apoyo psicosocial y la toma de decisiones compartida.

Si bien en el contexto de las miocardiopatías hereditarias el DGP se encuentra recomendado por la ACC y la AHA, no se dispone de directrices claras que determinen la elegibilidad de las parejas que obtendrían la mayor reducción del riesgo familiar mediante esta estrategia. (114)

Para esta decisión es fundamental conocer el riesgo de transmisión a la descendencia, dependiente del tipo de herencia asociado a dicha patología, la probabilidad de desarrollo de fenotipo en los familiares portadores a lo largo del tiempo, penetrancia, y la severidad de expresión de la enfermedad, expresividad. Dada la complejidad de la estrategia, inicialmente debería considerarse sobre todo para el abordaje de enfermedades graves, de aparición precoz y con elevada o completa penetrancia.

Sin embargo, el DGP en enfermedades cardíacas plantea dilemas éticos, dado que muchas de estas patologías, si bien presentan mayoritariamente un patrón de herencia autosómico dominante, donde cada descendiente tendrá un 50 % de probabilidad de heredar la variante genética familiar, también muestran expresividad variable y penetrancia incompleta. Por lo tanto, estas estrategias podrían considerarse menos costo-efectivas en muchos escenarios clínicos. En este contexto, el DGP debería en principio ofrecerse a las enfermedades con riesgo significativo de eventos adversos y tratar de evitarse en aquellas con expresividad variable y baja penetrancia, dado que esto podría tener un impacto sustancial en la pareja y en los costos, implicando una reducción incierta del riesgo para su descendencia.

El proceso del estudio DGP consiste en:

1. Identificación de la variante genética probablemente patogénica o patogénica causal familiar.
2. Asesoramiento en equipos multidisciplinarios con experiencia en enfermedades cardíacas hereditarias y técnicas de fertilidad.
3. Estudio molecular para confirmar la presencia de la variante genética embrionaria. Esto implica la extracción o recuperación de ovocitos, la realización de técnicas de fertilización in vitro, biopsia de embriones, análisis de la presencia de la variante y selección de aquellos embriones no portadores para la posterior transferencia uterina.
4. Se recomienda el diagnóstico prenatal confirmatorio posterior, dado que podría existir un riesgo residual de transmisión de la variante patogénica cercano al 1 %.

Es importante remarcar que esta estrategia se asocia con una tasa de éxito de transferencia embrionaria reducida, del 25 al 30 %, así como con el incremento de la tasa de embarazo múltiple, parto pretérmino y bajo peso al nacer asociados a técnicas de fertilización in vitro.

En caso de optar por el estudio prenatal, este debe realizarse en una etapa temprana del embarazo para brindar a la paciente opciones respecto a la continuación del embarazo o la coordinación del embarazo, el parto y la atención neonatal en caso de ser necesaria.

La mayoría de las opciones de pruebas de diagnóstico reproductivo corresponden a embarazos establecidos, excepto el DGP, que permite la implantación selectiva de embriones sanos.

### 4.3.c Opciones e implicancias prenatales y preimplantacional (Ver Tabla 3)

**Tabla 3.** Opciones e implicancias prenatales y preimplantacional

Procedimiento	Implicancias
Biopsia de vellosidades coriónicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toma de muestra transcervical o transabdominal de la placenta entre las semanas 10 y 14 de gestación.</li> <li>- La tasa de pérdida fetal relacionada con el procedimiento es de aproximadamente 0,2%.</li> <li>- Permite el diagnóstico temprano; con un tiempo de respuesta corto.</li> </ul>
Amniocentesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestra directa de líquido amniótico después de las 15 semanas de gestación.</li> <li>- La tasa de pérdida fetal es de aproximadamente 0,1%.</li> </ul>
Prueba prenatal no invasiva (NIPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realiza a partir de una sola muestra de sangre materna.</li> <li>- Analiza ADN fetal libre obtenido del plasma materno.</li> <li>- Puede realizarse desde etapas tempranas del embarazo (aproximadamente desde la semana 9 de gestación).</li> <li>- No implica riesgo de aborto.</li> <li>- Todavía no está ampliamente disponible en todos los países.</li> </ul>
Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimiento asociado a fertilización in vitro (FIV), con una tasa de éxito del 25–30% por embrión transferido.</li> <li>- Riesgos asociados a la madre y al embrión, como gestaciones múltiples, parto prematuro y bajo peso al nacer.</li> <li>- Implicaciones emocionales y de salud mental.</li> <li>- La disponibilidad y los métodos varían entre países.</li> </ul>

Modificado de: ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023;44:3503-626

### 4.3.d Consideraciones en relación a la derivación para asesoramiento preconcepcional

Por el momento, en Argentina no existe legislación específica en relación con el asesoramiento en cardiopatías hereditarias, por lo que consideramos que este debe evaluarse caso a caso y bajo un enfoque de decisiones compartidas. Por otro lado, los DGP, no están plenamente contemplados ni detallados en el texto de la Ley 26.862 y su reglamentación, lo que ha generado vacíos legales, por lo que muchas solicitudes de cobertura se resuelven por vía judicial o administrativa individualizada.

Este “vacío legal”, sin dudas, plantea dilemas éticos y morales.

Sin embargo, en la actualidad han surgido herramientas para decidir en qué familias debería considerarse de manera prioritaria dicho asesoramiento, para que esta sea una decisión informada y con el menor daño colateral posible.

Para la selección de estas familias se plantea un modelo de decisión escalonado basado en la consideración de variables como. (115)

- Presencia de variantes genéticas o genes de conocido alto riesgo.
- Tipo y grado de expresión de la enfermedad: edad de inicio, severidad de la enfermedad que requiere terapias invasivas, TC o asistencias ventriculares, implante de dispositivos.
- Grado de penetrancia de la enfermedad en la familia: afectación familiar de 1°, 2° o 3°.

Este modelo ha sido testeado a ciegas con la decisión clínica del grupo multidisciplinario de expertos, y ha sido validado en una cohorte prospectiva, resultando en una alta concordancia en las decisiones entre casos, una mayor eficiencia del sistema, donde el comité especializado solo tiene que reunirse para los casos realmente dudosos, ahorrando tiempo y recursos, mayor transparencia en las decisiones, y estableciendo criterios claros que pueden ser adoptados en recomendaciones internacionales o nacionales en un futuro.

Dada la complejidad del tema y la ausencia de legislación argentina, como grupo de trabajo consideramos que el asesoramiento preconcepcional debe involucrar a equipos multidisciplinarios, evaluar caso a caso, teniendo en cuenta no solo la enfermedad del propio paciente, severidad, edad de inicio, variante genética o gen de alto riesgo, sino también el comportamiento en la familia, subrogante de la penetrancia y expresividad. Lo consideramos, por lo tanto, más una estrategia educativa e informativa hacia las familias que una recomendación médica formal.

### 4.4 Variantes de significado incierto y su manejo clínico

La interpretación de variantes genéticas en general es un proceso complejo que requiere integrar múltiples fuentes de información: características moleculares de la variante identificada, predictores bioinformáticos,



bases de datos poblacionales, literatura científica actualizada y datos clínicos del individuo analizado, los cuales deben ser aportados de forma adecuada por el profesional solicitante del EG. Es importante remarcar que la evaluación de la patogenicidad se realiza en función de la evidencia disponible al momento del análisis y esta puede modificarse con el tiempo.

En las miocardiopatías, este proceso de interpretación adquiere una complejidad adicional, dada la expresión variable, penetrancia incompleta y el frecuente solapamiento fenotípico con otras entidades. (115)

Actualmente, el sistema de clasificación más aceptado es el propuesto por el ACMG, que establece cinco categorías: P, PP, VSI, PB y benigna (B). Las VSI representan un grupo particular, ya que su clasificación refleja la existencia de evidencia insuficiente o contradictoria para confirmar o descartar su papel causal en la enfermedad.

En el contexto de la MCH, la interpretación de las VSI constituye un desafío clínico significativo. Se estima que entre el 20 % y el 40 % de las variantes reportadas en EG pertenecen a esta categoría (116,117) Esta elevada proporción se debe, en parte, al mayor uso de técnicas de secuenciación masiva, impulsado por la disminución de los costos y su creciente disponibilidad, la expansión de paneles de genes que incluyen algunos con asociación menos robusta, y la inclusión de pacientes con fenotipos atípicos o limítrofes. (6,118,119) Aunque estas estrategias han permitido identificar más variantes patogénicas, también han incrementado el número de hallazgos no concluyentes o inciertos.

El hallazgo de una VSI puede generar incertidumbre tanto para los médicos como para los pacientes. Desde el punto de vista clínico, si luego de un extenso análisis por expertos en cardiología genética es posible reclasificarlas a PB, esto representa un alivio; pero si no es posible reclasificarlas a PP, no se consideran hallazgos que permitan tomar una decisión clínica, por lo que es fundamental el correcto y detallado asesoramiento familiar previo y posterior a la realización del EG, explicando a los pacientes y familiares esta posibilidad. Aun así, algunos estudios han documentado que las VSI pueden generar ansiedad, preocupación y confusión sobre su riesgo personal y familiar si no son correctamente asesoradas y manejadas por profesionales expertos. (120-122)

Además, para el cardiólogo no especializado en genética que realiza el seguimiento de pacientes con MCH, puede ser difícil distinguir entre una VSI con potencial relevancia clínica y otra probablemente irrelevante. Datos del registro SHaRe han demostrado que algunas VSI en genes sarcoméricos podrían tener un impacto en el pronóstico clínico, lo que sugiere que ciertas de estas variantes podrían ser en realidad patogénicas, aunque aún no hayan sido clasificadas como tales de forma adecuada. (92)

Por ello, se destaca que es fundamental que el cardiólogo anticipe esta posibilidad al momento de solicitar un EG, explicando al paciente que los resultados pueden ser no concluyentes y que la interpretación es un proceso dinámico y sujeto a futura reclasificación. (116,120,123)

Frente a esta problemática, se han desarrollado diversas estrategias internacionales para reducir la carga de VSI. Entre las más relevantes se destacan: la expansión de bases de datos poblacionales con mejor representación étnica, como la inclusión de poblaciones latinoamericanas en gnomAD v4.1.0 denominadas “Admixed American”, el desarrollo de registros colaborativos internacionales, el intercambio de información en bases de datos públicas como ClinVar, el trabajo de paneles de expertos (ClinGen) que refinan la aplicación de los criterios ACMG, el avance en predictores bioinformáticos cada vez más precisos y la incorporación de estudios funcionales en contextos de investigación. (124-128)

Un subgrupo reducido de VSI puede resolverse o reclasificarse a partir de información clínica adicional y/o mediante análisis de segregación familiar, especialmente en el contexto de una evaluación longitudinal realizada por equipos con experiencia en cardiología genética. En ambos escenarios, el cardiólogo desempeña un rol fundamental, al ser quien evalúa la correlación genotipo-fenotipo, realiza el seguimiento longitudinal de los portadores con una caracterización fenotípica detallada, identifica variantes de novo cuando la sospecha clínica lo amerita y coordina los estudios de cosegregación familiar cuando el contexto lo permite.

No obstante, la eficacia real de esta última estrategia continúa siendo limitada por diversos factores. En primer lugar, los estudios de segregación requieren, en general, de familias “informativas”, es decir, con un tamaño suficiente y con más de un individuo afectado, salvo en los casos de variantes de novo. En segundo lugar, la aceptación de las familias para realizar EG constituye otra restricción relevante. En uno de los estudios más extensos publicados sobre reclasificación de variantes en enfermedades hereditarias, únicamente el 11,83% de las familias a las que se les ofreció el análisis de cosegregación, incluso sin costo adicional, accedió a participar. (125)

En el contexto de la investigación, aunque no siempre aplicable en la práctica clínica argentina, pueden considerarse otras estrategias como estudios funcionales in vitro o análisis de ARN para evaluar el impacto de ciertas variantes y facilitar su reclasificación. (5)

Adicionalmente, el cardiólogo debe promover la reevaluación periódica de las variantes, dado que su clasificación puede cambiar con el tiempo, ya sea a través de los laboratorios de genética o mediante la revisión sistemática realizada por cardiólogos con formación y experiencia en cardiogenética en centros especializados. Estudios recientes muestran que la tasa global de reclasificación varía ampliamente entre series, entre el 4 %

y el 30 %, y que la mayoría de los cambios involucra variantes inicialmente clasificadas como VSI, que pueden reclasificarse tanto hacia categorías benignas como PP. (125,129-132) Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un enfoque dinámico, colaborativo y multidisciplinario.

En conclusión, las VSI representan una proporción significativa de los hallazgos genéticos en MCH y constituyen un reto clínico importante. Si bien, de no poder ser reclasificadas utilizando las herramientas clínicas e informáticas actuales, no permiten decisiones inmediatas, su adecuada interpretación y seguimiento reducen la incertidumbre y sientan las bases para decisiones más precisas en el futuro. La participación activa del cardiólogo en el proceso de una eventual reclasificación de las VSI puede ser determinante para mejorar la calidad del manejo clínico de los pacientes y sus familiares.

#### 4.5 Terapia génica en miocardiopatía hipertrófica

El avance en el entendimiento de las causas genéticas y las bases moleculares de la MCH y sus fenocopias ha permitido reconocer las vías celulares involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Esto cobra importancia para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a actuar sobre dichas vías, con la intención de revertir o frenar la progresión de la MCH.

La terapia génica (TG), en este contexto, se fundamenta en la corrección del defecto molecular responsable de la enfermedad monogénica, interviniendo en distintos niveles: desde la edición directa de la secuencia génica (ADN) anormal hasta la regulación de la expresión de genes o intermediarios de la transcripción (ADN-ARN). Esto incluye tanto el silenciamiento de la síntesis de variantes patogénicas como la potenciación de vías compensatorias, con el propósito de restaurar el funcionamiento celular.

Para comprender la utilidad de cada estrategia, es importante conocer no solo el espectro mutacional de cada patología, sino también las consecuencias moleculares de cada variante y la susceptibilidad variable e individual de cada gen ante estos distintos tipos de cambios.

Algunos genes, denominados sensibles a dosis, verán afectada su función ante la pérdida de al menos una de las dos copias del gen (haploinsuficiencia). Este mecanismo generalmente se asocia con la presencia de variantes genéticas que ocasionan una pérdida de función (loss of function “LOF”, por sus siglas en inglés), mediante variantes que generan proteínas anormales o truncadas, provocadas por variantes P/PP sin sentido o por corrimiento del marco de lectura, aquellas que alteran el sitio de empalme y las que producen pérdidas de gran material genético, como grandes deleciones que pueden involucrar incluso el gen completo. En el caso de la MCH, este mecanismo afecta a genes como *MYBPC3*, responsable de la mayor parte de los casos de MCH con EG positivos. En este escenario, el agregado de más copias funcionales del gen, terapia de reemplazo genético (TRG), podría corregir el defecto.

En otros casos se producen alteraciones a nivel del ADN que generan que uno de los alelos produzca una proteína alterada que no es capaz de cumplir su función correctamente, mediante, por ejemplo, un efecto dominante negativo, en el que la proteína anormal, denominada “péptido venenoso”, podría interferir con la proteína producida por el alelo normal. Este es el mecanismo de la mayoría de las variantes de cambio de sentido, en donde a nivel del ADN se reemplaza un nucleótido por otro, lo cual a nivel de la proteína produce el cambio de un aminoácido por otro, alterando su conformación tridimensional. En estos casos, se podría tratar de corregir el ADN por medio de edición génica del defecto puntual, o directamente silenciar el alelo mutado, siempre y cuando ese gen sea capaz de tolerar la haploinsuficiencia, es decir, la pérdida de uno de los dos alelos. Esta estrategia podría aplicarse para la mayoría de los genes sarcoméricos, incluyendo *MYH7*, que es el segundo gen más frecuentemente implicado en el desarrollo de MCH.

El resto del apartado se referirá a las terapias génicas disponibles en MCH, tanto a aquellas de origen sarcomérico como a la hipertrofia secundaria a fenocopias de esta enfermedad. Las diferencias que existen entre causas genéticas que subyacen a la MCH explican los distintos tipos de vectores, que son los elementos encargados de transportar el material necesario para llevar a cabo las diferentes estrategias, como reemplazo, silenciamiento o edición génica, hasta el tejido u órgano diana, para ser entregado a la célula en cuestión. En este sentido, la capacidad de los vectores para alcanzar los diferentes tejidos es crucial para la eficacia de la TG. Por ejemplo, es diferente la entrega a células como los hepatocitos, para el tratamiento de la EAF o la amiloidosis, que a los cardiomiocitos.

Aunque existen muchos tipos de vectores, los más utilizados en el contexto de la MCH son las nanopartículas lipídicas y los vectores virales adenoasociados (AAV). Las primeras son ampliamente utilizadas como vectores para la entrega a los hepatocitos, ya que pueden ser inyectadas al torrente sanguíneo, rápidamente son recubiertas por moléculas de ApoB y posteriormente endocitadas por los receptores ApoB del hepatocito, liberando el material que contienen al citoplasma de dichas células. Tienen la ventaja de ser prácticamente no inmunogénicas, es decir, no son reconocidas como extrañas por el sistema inmune, con una alta eficacia de transfección de estas células y además pueden contener una mayor cantidad de material en su interior que los AAV.

Lamentablemente, y a pesar de que es un área en la que se está trabajando intensamente, todavía no se dispone de un sistema que permita la entrega selectiva de nanopartículas lipídicas al tejido cardíaco. Por este

motivo, para la entrega a los cardiomiocitos se utiliza fundamentalmente un AAV cardiosselectivo, el AAV-9. Sin embargo, esta estrategia se enfrenta a varios problemas. Entre ellos destacan las dificultades técnicas asociadas con la transfección de genes o fragmentos génicos de gran tamaño, así como la necesidad de administrar altas concentraciones del vector para lograr mayor biodisponibilidad en el corazón, lo cual incrementa el riesgo de generar anticuerpos neutralizantes contra antígenos propios del vector, así como desencadenar reacciones alérgicas severas tras su administración. Por ello, los pacientes deben recibir terapia inmunosupresora durante un período de 2 a 3 meses posteriores. Todas estas limitaciones hacen que esta sea actualmente un área de potencial gran desarrollo y estudio, en relación con el diseño de vectores específicos menos inmunogénicos que permitan transfectar elementos de mayor tamaño hacia los cardiomiocitos.

#### 4.5.a. Tipos de terapia génica

**TRG:** Es una de las estrategias más directas en TG. Consiste en introducir una copia salvaje, no mutada, exógena de la secuencia codificante de un gen humano, o parte de él, con un promotor específico, vehiculizado a través de un vector, como ya se ha mencionado. Este fragmento de ADN de cadena sencilla, una vez que ingresa al núcleo, es copiado a su hebra complementaria, y este “ADN de doble cadena exógeno” permanece en forma circular, episoma, lo que le confiere suficiente estabilidad, especialmente en células que no se replican, post-mitóticas, como los cardiomiocitos. No daña el ADN endógeno ni se integra en el cromosoma del huésped, pero puede expresarse en las células diana, reemplazando la función del gen defectuoso.

Esta estrategia es específicamente útil en casos de variantes genéticas de pérdida de función, causales de haploinsuficiencia, como ocurre para las variantes de truncamiento en *MYBPC3* que, como se ha mencionado, representan la principal causa genética identificable en pacientes con MCH.

Estudios preclínicos mostraron seguridad y eficacia en la reducción de la HVI, mejoría de la función sistólica y de la sobrevida en modelos de ratones con la administración de TN-201, una TRG donde se administra una copia salvaje del gen *MYBPC3* en un AAV9. (133) Actualmente se encuentra en curso un estudio clínico abierto en fase Ib-II, MyPEAK-1, con esta estrategia, cuyo objetivo es evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de la molécula TN-201 en pacientes adultos con MCH sintomática secundaria a variantes genéticas bialélicas en *MYBPC3*. (134)

Otro ejemplo de TRG, en este caso para una fenocopia, es la enfermedad de Danon. Con una transmisión ligada al cromosoma X, suele tener un inicio temprano y un curso agresivo, especialmente en varones. Está caracterizada por debilidad muscular, retraso mental, miocardiopatía y desarrollo de IC progresiva, por lo que a menudo estos pacientes requieren TC en etapas tempranas de la vida. (135) Las variantes de truncamiento en el gen *LAMP2* fueron la diana del primer ensayo clínico en fase I de TRG basado en vectores AAV para la MCH no sarcomérica vinculada a la enfermedad de Danon. En este estudio se evaluó la seguridad y eficacia de la infusión de la molécula RP-A501, un AAV asociado a una isoforma funcional, salvaje, del gen *LAMP2* en varones jóvenes afectados por la enfermedad. (136) La administración única de RP-A501 no se asoció con eventos adversos graves y mostró una mejoría clínica, así como de parámetros subrogantes de función cardíaca, tras un seguimiento de 2 a 5 años en los 7 pacientes incluidos. Recientemente, en la fase 2 de este ensayo, un paciente falleció debido a una complicación muy rara, síndrome de oak capilar, lo que motivó una suspensión temporal del estudio. Posteriormente, la autoridad regulatoria levantó dicha suspensión y autorizó la reanudación del ensayo bajo un protocolo modificado, que incluye reducción de dosis y un esquema de dosificación secuencial, con el objetivo de continuar evaluando su perfil de seguridad. Esto marca los grandes desafíos que todavía presenta la TG cardíaca para ser llevada a la práctica clínica.

Continuando con las fenocopias, se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la EAF, la TRG del gen *GLA* como estrategia definitiva para evitar la costosa y reiterada infusión de TRE. En el estudio de fase I/II STAAR se evaluó la administración de una única dosis intravenosa de ST-920, isaralgagene civaparovect, una terapia génica basada en un AAV diseñado para transferir una copia funcional del gen *GLA* a los hepatocitos. (137) El objetivo de esta intervención es restaurar la producción endógena de enzima alfa-galactosidasa A,  $\alpha$ -GalA, en pacientes adultos con EAF. Hasta la fecha, 23 pacientes han recibido el tratamiento, observándose una elevación sostenida de los niveles séricos de  $\alpha$ -GalA, acompañada de una reducción en las concentraciones plasmáticas de globotriaosilceramida, LysoGb3. El perfil de seguridad ha sido favorable, sin eventos adversos graves reportados. Además, el análisis exploratorio sugiere una posible tendencia a la mejoría de la función renal y de los test indicadores de calidad de vida a los 12 meses de seguimiento. Dados estos resultados, se están planificando estudios de fase III.

Otras TRG en EAF en fases tempranas de investigación incluyen AMT-191 y 4D-310, ambas con vectores AAV. En el caso de 4D-310, su desarrollo clínico se ha visto afectado por la aparición de eventos adversos significativos, destacándose una alta incidencia de síndrome hemolítico urémico atípico, lo cual llevó a la FDA a suspender temporalmente el ensayo. (138) Posteriormente, este fue reanudado tras la implementación de un régimen inmunosupresor adyuvante eficaz. Aunque los resultados preliminares son prometedores y apoyan el potencial de la terapia génica como una opción de tratamiento duradera en la EAF, así como en otras TG en



desarrollo, se requiere seguimiento a largo plazo en cohortes más amplias para confirmar su eficacia clínica y definir su lugar en la práctica médica.

A pesar de todos estos riesgos, al disponer de una copia funcional del gen sin modificar directamente el genoma del individuo, la TRG podría implicar una intervención única con un efecto duradero y una posible “cura definitiva” de estas enfermedades.

**Silenciamiento génico:** Esta estrategia implica la inhibición no selectiva, de ambos alelos, o selectiva, de un alelo específico, de las distintas copias del gen. Entre las estrategias más utilizadas se encuentran la inhibición mediante ARN no codificantes, siRNA de interferencia, o los oligonucleótidos antisentido (ASO), diseñados para inducir la degradación del ARN mensajero que codifica para la proteína defectuosa. Al actuar sobre el mRNA, esta estrategia no es permanente y requiere inyecciones reiteradas a intervalos de tiempo regulares.

El silenciamiento génico también puede lograrse mediante edición génica a través del sistema CRISPR, ver más adelante.

En la inhibición selectiva alelo-específica se busca inhibir la expresión de una de las dos copias de un gen, la asociada a la variante genética, con el objetivo de que solo se exprese la copia salvaje, normal o no mutada. Debe considerarse siempre que el gen involucrado tolere la pérdida de uno de los alelos, tolerancia a la haploinsuficiencia, y se utiliza para la corrección de variantes de tipo de cambio de sentido. Una de las principales dificultades es la necesidad de alcanzar una selectividad variante-específica sin alterar la expresión del alelo funcional normal. Como existen múltiples variantes causales de este tipo en cada uno de los genes vinculados a MCH, debería diseñarse una estrategia para cada una de ellas, lo que representa una limitación técnica en relación con su aplicación clínica.

En el contexto de la MCH, actualmente se están desarrollando estudios preclínicos que emplean RNA dirigidos contra variantes P/PP específicas en los genes *MYH6* y *MYH7*. Estos estudios han mostrado resultados prometedores, dado que la inhibición del alelo anormal parecería enlentecer la progresión de la HVI y la fibrosis asociadas con esta enfermedad.

Aunque la inhibición no selectiva no tiene aplicación actual en la MCH clásica por variantes P/PP en los genes sarcoméricos, dado que no existen genes causales que toleren la pérdida de ambos alelos, existe una excepción importante en una de sus fenocopias. Es el caso de la amiloidosis por transtiretina (ATTR), cuya fisiopatología se encuentra vinculada con el mal plegamiento de proteínas *TTR* defectuosas y el depósito de las mismas en distintos tejidos. En este contexto, la interferencia en la producción de *TTR* hepática ha demostrado eficacia para reducir la acumulación progresiva de proteína amiloide a nivel tisular. Esta estrategia se ha integrado al estándar de atención en pacientes con ATTR a través del uso de ASO y siRNA como el inotersen, eplontersen y patisirán, vutrisirán, respectivamente. (70) En este marco, el hecho de que el hepatocito sea la célula responsable de sintetizar la mayor parte de la proteína *TTR* en el organismo representa una ventaja en términos de selectividad terapéutica. Esta característica es particularmente relevante en el caso de patisirán e inotersen, cuyos vectores terapéuticos se basan en nanopartículas lipídicas. En contraste, vutrisirán y eplontersen logran la selectividad hepática mediante la conjugación con *GalNAc*, lo que permite su captación específica por el hepatocito sin necesidad de nanopartículas lipídicas.

**Edición génica:** Esta estrategia permite modificar secuencias específicas de ADN mediante sistemas biológicos avanzados como *CRISPR-Cas9*. Este sistema actúa como una especie de “tijera genética” que genera cortes dirigidos en regiones específicas del ADN. Sin embargo, el resultado final de la edición no depende únicamente de dónde se realiza el corte, sino también de cómo se repara el mismo. Existen principalmente dos mecanismos de reparación: unión de extremos no homólogos (NHEJ) y reparación dirigida por homología (HDR).

En el caso de NHEJ, el corte se repara directamente, sin necesidad de un molde a copiar. La reparación genera inserciones o deleciones aleatorias en el sitio de corte, produciendo un cambio en el marco de lectura que en última instancia genera un codón de parada prematura, con el consecuente truncamiento e inactivación de la copia defectuosa del gen.

Esta estrategia no corrige el defecto genético en sí, sino que elimina su efecto a nivel celular, y podría ser útil, por ejemplo, en variantes de cambio de sentido, como es el caso del gen *MYH7*, utilizando una estrategia alelo específica. Además, NHEJ puede funcionar en células no replicativas, lo que lo hace potencialmente aplicable en tejidos post mitóticos como lo es el miocardio.

En el caso del *TTR*, ya se están explorando ensayos clínicos en humanos que emplean NHEJ para “knockear” el gen (eliminar ambas copias del mismo). Al actuar sobre el ADN cromosómico, representaría una estrategia duradera y a largo plazo. En el ensayo fase I/II MAGNITUDE, utilizando nexiguran ziclumeran (NTLA-2001), la infusión fue bien tolerada y se han demostrado niveles muy bajos de *TTR* (reducción mayor del 90%) a los 6 meses de seguimiento en 12 pacientes; estos resultados prometedores fueron confirmados en la ampliación del estudio en 65 pacientes seguidos por más de un año. (139) Actualmente se encuentra en curso la fase III de este ensayo multicéntrico, que planea incluir 765 pacientes con ATTR randomizados a NTLA-2001 vs placebo.

Por otro lado, el mecanismo HDR sí permite una corrección precisa: tras el corte, se utiliza una copia normal

del gen como molde para reparar la secuencia defectuosa. Sin embargo, este proceso requiere que la célula se encuentre en fase de replicación, lo que representa una limitación en células post mitóticas como los cardiomiocitos, aunque se están desarrollando estrategias para superar este inconveniente.

En el contexto de la MCH, se han realizado estudios preclínicos de edición génica en embriones humanos portadores de variantes de truncamiento en *MYBPC3*. Uno de ellos demostró que luego de la coinyección de espermatozoides humano portador de una delección en el gen *MYBPC3* a un ovocito portador del alelo normal de *MYBPC3*, asociado a la maquinaria de edición génica *CRISPR-Cas9*, se logró obtener casi un 72% de embriones con dos alelos normofuncionantes del gen *MYBPC3*. (140) Como hemos comentado anteriormente, esto es factible debido a que las células se encuentran en replicación durante el período de embriogénesis, pudiendo incorporar este cambio en todas las células hijas. Aunque esta última estrategia es prometedora, es importante remarcar que por el momento se encuentra reservada para la investigación controlada en embriones no viables, sin implantación, y existe un consenso acerca de que la edición génica de embriones humanos con fines reproductivos no se considera ética ni aceptable en cualquier contexto científico, legal y bioético.

Fuera de la edición génica en embriones, se han evaluado sistemas similares para la corrección de una variante puntual de tipo cambio de sentido en *MYH7* en MCH (p.Arg403Gln) mediante el sistema CRISPR, que pareciera mostrar efectos prometedores en la reducción de hipertrofia y fibrosis miocárdica, según se pudo observar en modelos de ratones. Utilizan dos mecanismos de edición génica asociados a CRISPR: uno orientado al knock-out del alelo mutado, mediante la inducción de inserciones o delecciones que generan un corrimiento del marco de lectura y pérdida de expresión mediante NHEJ; y otro basado en la corrección puntual de reemplazo de una única base nucleotídica, “base editing”. (141)

Es importante remarcar que una de las principales desventajas de la edición génica, además del elevado costo económico, radica en la necesidad de una alta selectividad para los sitios de corte en el genoma. La falta de precisión en este proceso podría dar lugar a cambios genéticos no deseados o a la delección de sitios genómicos críticos en todo el organismo, lo que representa un riesgo potencial para la salud del paciente. Por este motivo, salvo casos excepcionales, este tipo de terapia aún tiene una utilidad muy limitada en humanos actualmente.

Por el momento son terapias de elevado costo económico, que podrían ser impracticables en el sistema de salud actual, existiendo muchas dudas acerca de su costo-efectividad en el contexto clínico. Esto es especialmente relevante en enfermedades como la MCH, en la cual en la mayoría de los casos la mortalidad no es excesivamente superior a la de la población general. En este sentido, el tratamiento de algunas fenocopias, ya sea por su gran severidad o mortalidad asociadas, enfermedad de Danon, miopatía-miocardiopatía por variantes genéticas en *FHL1*, etc., o porque el tratamiento actual es muy costoso y debe ser reiterado en el tiempo, como por ejemplo, la TRE en EAF o en la enfermedad de Pompe, parecen ser ejemplos donde estas nuevas terapias podrían ser consideradas costo-efectivas.

En conclusión, aunque los distintos tipos de TG ofrecen un potencial significativo para el tratamiento de la MCH y otras enfermedades cardíacas genéticas, aún persisten desafíos relacionados con la selectividad de las células diana, la seguridad y la eficacia a largo plazo de estas estrategias. Un aspecto no menor para considerar al momento de su implementación clínica es el reconocimiento de que muchas de estas enfermedades presentan penetrancia incompleta, expresividad variable y un amplio espectro fenotípico que obliga a pensar la selección de cada caso para su implementación.

## 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, el enlentecimiento de la destorsión (untwisting) del VI, las anomalías en la recaptación de calcio intracelular y las condiciones de carga durante la eyección por obstrucción intraventricular. (1) La fibrosis, en conjunto con la HVI, incrementa la rigidez del miocardio ventricular. La disfunción diastólica del VI suele obedecer a una relajación deficiente con o sin reducción de las fuerzas restauradoras (succión diastólica temprana) y a un aumento de la rigidez de la cavidad, lo que eleva las presiones de llenado. En el estudio ecocardiográfico deben buscarse signos de relajación deficiente, reducción de fuerzas restauradoras y mayor rigidez diastólica, y, de forma prioritaria, estimar la presión de llenado del VI; una presión diastólica elevada del VI con volumen telediastólico no aumentado constituye evidencia sólida de disfunción diastólica bien establecida. En la mayoría de los estudios clínicos, las presiones de llenado del VI y el grado de función diastólica pueden determinarse con fiabilidad mediante pocos parámetros ecocardiográficos sencillos; en MCH esto no siempre sucede. (1)

El volumen de la AI y la diferencia en la duración de la onda A reversa del flujo de venas pulmonares (VP) respecto de la onda A del flujo transmitral son marcadores útiles de aumento de la presión media de la AI. (142–146) La insuficiencia mitral (IM) y las arritmias supraventriculares también pueden causar agrandamiento de la AI; al elevarse la presión de la AI se incrementa la presión de enclavamiento con disnea resultante. (142–146)

Las variables mitrales E/A y tiempo de desaceleración (TD) muestran correlación débil o nula con las presiones de llenado del VI en MCH. La variabilidad fenotípica, la masa miocárdica, la magnitud del desarreglo miofibrilar y la fisiología obstructiva o no obstructiva se combinan en múltiples patrones de llenado. (147–148)

Los patrones de llenado transmitral no reflejan siempre la presión auricular media (PAM) en MCH; el incremento esperado de PAM al cambiar de patrón puede estar ausente. Esto refleja contribuciones variables de relajación y complacencia alteradas, así como la cantidad de fibrosis, desorganización miofibrilar, isquemia y heterogeneidad regional. Aunque parámetros individuales (por ejemplo, E/A y E/e') tienen valor predictivo modesto para PAM elevada, la concordancia de múltiples parámetros mejora la precisión (Ver Tabla 4: algoritmo para estimar PAM en MCH, basado en directrices 2016). Cuando la IM es  $\geq$  moderada, para graduar el llenado del VI solo deben utilizarse la diferencia de duración Ar–A y la velocidad pico del reflujo tricuspídeo  $> 2,8$  m/s. (147–149)

Según la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) 2016, la función diastólica se evalúa mediante variables ecocardiográficas específicas. (148) En una cohorte de 290 pacientes, una puntuación ASE/EACVI  $\geq 3$  se asoció con mayor incidencia del compuesto de MSC o eventos arrítmicos potencialmente letales, muerte relacionada con IC y hospitalización por IC, frente a puntuaciones  $< 3$ . (149)

Parámetros recomendados para MCH: E/e' promedio  $> 14$ ; volumen de AI indexado  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>; diferencia de duración Ar–A  $\geq 30$  ms; velocidad pico de TR por Doppler continuo  $> 2,8$  m/s. Indicación clase I, nivel de evidencia B. (150)

**Tabla 4.** Algoritmo para estimar la presión auricular media en la MCH

Grado 1 vs Grado 2 Criterios para evaluar	Grado 3 3/3 Criterios presentes
1. E/E' $> 14$	1. Patrón de llenado restrictivo (E/A $>2$ : DT $< 160$ ms)
2. Volumen de AI indexado $>34$ mL/m <sup>2</sup>	2. e' medial $< 7$ cm/s
3. Velocidad IT $> 2,8$ m/s	3. e' lateral $< 10$ cm/s
4. Duración Ar–A $> 30$ ms	

Grado 1 (Normal): 1/3 ó 1/4 parámetros presentes

Grado 2 (Probable) 2/3 ó 3/4 criterios

Grado 3 (Aumentada) 3/3 criterios

Indeterminado: 1/2 ó 2/4

## 5.2 Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Se define MCH obstructiva (MCHo) cuando el gradiente en el tracto de salida del VI (GTSVI) pico es  $> 30$  mmHg en reposo o inducido por provocación. (151) La presencia de obstrucción del TSVI (OTSVI) permite clasificar hemodinámicamente la MCH en MCHo y MCH no obstructiva (MCHn) y condiciona síntomas y estrategia terapéutica. (151)

Alrededor del 25–30 % presentan obstrucción en reposo; sin embargo, la OTSVI es dinámica y sensible a precarga, poscarga y contractilidad. El porcentaje puede ascender a 70 % con maniobra de Valsalva, cambios posturales, estado posprandial, consumo de alcohol o ejercicio; estas provocaciones están indicadas cuando el GTSVI en reposo es  $< 30$  mmHg. No se recomienda dobutamina para identificar obstrucción dinámica ni para evaluar elegibilidad a terapias avanzadas. (152–153) Un GTSVI  $> 50$  mmHg suele considerarse clínicamente significativo para indicar TRS u otra terapia farmacológica específica para reducir la OTSVI. (7)

La obstrucción puede ser:

- Subaórtica (TSVI): la más frecuente, por movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior mitral (VAM) (habitualmente elongada), y/o aparato subvalvular anómalo, con apoyo sobre el septum por efecto Venturi durante la sístole, a menudo con IM. La OTSVI dinámica no es patognomónica de MCH y puede verse en estados hipercontráctiles, hipovolemia, hipertensión y calcificación del anillo mitral.
- Medioventricular:  $\sim 5$  % por inserción anómala de músculo papilar anterior, hipertrofia medioventricular o hipertrofia/alineamiento patológico de MP. (154–156)
- Obstrucción apical exclusiva.

Los pacientes con fisiología obstructiva presentan disnea, angina o síncope de esfuerzo que suelen mejorar al aliviar la obstrucción con tratamiento médico o TRS, como miectomía o ablación septal con alcohol (ASA). (157) La MCHo se asocia con mayor riesgo de FA, arritmias ventriculares y progresión a IC y muerte, probablemente por estrés parietal con isquemia, necrosis y fibrosis de reemplazo. (158)

### 5.3 Isquemia miocárdica

Los indicios iniciales de isquemia en MCH provienen de estudios post mortem con áreas extensas de daño miocárdico en pacientes con MSC. (159) La MCH se asocia a desajuste aporte demanda de oxígeno por hipertrofia miocárdica, disfunción microvascular con deterioro de la reserva de flujo coronario, hipertrofia de la media y menor densidad de arteriolas intramurales. (160–162)

Las anomalías de pequeños vasos son frecuentes (56–83 %), con engrosamiento parietal, estrechamiento luminal y mayor rigidez; la densidad de vasos pequeños en septum es 21–44 % menor que en controles, más marcada en estadios terminales. (161–176) La reducción de densidad se asocia con menor reserva de perfusión. (170)

La OTSVI puede presentarse aun sin HVI por MAS de la VAM, a menudo por elongación del velo anterior, inserción anómala o hipermovilidad papilar. (175) La OTSVI se asocia con reserva de perfusión reducida, especialmente en descendente anterior, por hipoperfusión y mayor demanda para superar la obstrucción, aunque no todos los estudios concuerdan y hay reemplazo por fibrosis en MCHn, lo que confirma el rol de la microvasculatura. (176–181)

La disfunción diastólica, característica temprana ligada a variantes genéticas sarcoméricas, limita la perfusión al reducir el tiempo y la calidad del flujo diastólico; las mediciones invasivas muestran descompresión microvascular deficiente, agravada por el ejercicio. (180–184) La hipertrofia incrementa la compresión sistólica de vasos intramiocárdicos y puede invertir el flujo sistólico en perforantes septales, aun sin OTSVI. (180,185–187)

El puente miocárdico es más prevalente en MCH (23–41 %) que en la población general (5–7 %) y puede contribuir a isquemia; su corrección quirúrgica sigue siendo controvertida. (188–193)

La mayor demanda de oxígeno conlleva vasodilatación en reposo y reduce el margen vasodilatador, por lo que los defectos de perfusión son más frecuentes con hipertrofia. Con la progresión, el umbral isquémico descendiende y episodios isquémicos pueden ocurrir sin estenosis epicárdica; aumentos transitorios de demanda (por FA rápida o ejercicio) pueden precipitar arritmias ventriculares letales. En casos con microangiopatía severa y densidad capilar insuficiente, la isquemia condiciona fibrosis transmural y contribuye, junto con otros factores, al subgrupo (2–16 %) que progresa con disfunción sistólica; en esta etapa los GTSVI suelen resolverse con caída de la racción de eyección del VI (FEVI). (194–197) La isquemia/lesión apical, con o sin obstrucción medioventricular, puede favorecer aneurismas apicales del VI, con mayor riesgo de IC, ACV y arritmias ventriculares.

La relación entre isquemia y riesgo arrítmico depende de la edad y del sustrato fibrótico; la integración de la multimodalidad de imagen en modelos de riesgo podría clarificar su valor pronóstico, aunque se requieren más estudios para definir qué métodos no invasivos aportan valor independiente más allá de la fibrosis y la OTSVI. En conjunto, la isquemia es un factor multifactorial relevante en el remodelado adverso del VI, la arritmia y la MSC en la MCH. (180–197)

### 5.4 Insuficiencia mitral

La IM es frecuente en MCH; hasta 57 % de los candidatos a miectomía presentan IM significativa concomitante. (198) La IM se asocia con FA, IC y peor clase funcional. El origen es predominantemente funcional por MAS y obstrucción subaórtica dinámica, aunque coexisten mecanismos secundarios: alteraciones del aparato mitral, tejido accesorio, implantación anómala de MP (anteriores y apicalizados), elongación de velos (hasta 50 %) y laxitud subvalvular, documentados incluso sin HVI, lo que sugiere expresión fenotípica de MCH en portadores de variantes genéticas sarcoméricas. (199) Entre 10–20 % la IM es primaria por lesiones orgánicas (prolapso degenerativo con ~3 % de los casos y roturas cordales de segundo orden en 20 % de ellos), indentaciones tipo cleft, calcificación anular posterior y fibrosis valvular. (200–201)

Un jet anterior o central obliga a sospechar alteración intrínseca de la válvula, que no mejorará solo con la reducción del gradiente subaórtico. Es esencial diferenciar la OTSVI por MAS de la medioventricular por MP mediante evaluación multimodal antes de definir estrategia quirúrgica. Al planificar TRS, la detección de daño estructural mitral es crítica: 30 % de MCHo candidatos requerirán reparación o recambio mitral concomitante, frente a 2 % sin daño estructural, en quienes la miectomía suele resolver la IM secundaria. (201,202)

### 5.5 Compromiso del ventrículo derecho

Aunque el foco primario es el VI, el VD puede afectarse en 30–44 % según la metodología, por mecanismos primarios o secundarios. (203,204) El primario obedece a variantes genéticas que comprometen ambos ventrículos; el compromiso aislado del VD es infrecuente. Entre los secundarios: hipertensión pulmonar, predominantemente poscapilar por falla diastólica del VI o IM, e interdependencia ventricular por rigidez septal con menor relajación del VD. (204–206) Debe considerarse la pesquisa de enfermedades sistémicas con afectación específica (EAF, amiloidosis). La afectación del VD se asocia con peor pronóstico; mayor espesor parietal del VD se vincula con arritmias ventriculares y MSC, y parámetros de strain del VD alterados incrementan riesgo de IC y mortalidad total. (207–210) Se recomienda incorporar la evaluación del VD en la valoración integral. (207–210)



### 5.6 Curso clínico e historia natural

La expectativa de vida suele ser similar a la población general, aunque la heterogeneidad genética y los factores ambientales determinan fenotipos morfológicos y trayectorias evolutivas distintas. (28,211) Con frecuencia el paciente es asintomático y el diagnóstico surge por ECG patológico o pesquisa familiar; en la evolución pueden presentarse angina, IC de grado variable, palpitaciones, ACV, presíncope, síncope o MSC. (3,5,211) El diagnóstico en niñez/adolescencia y el antecedente familiar de MSC se asocian a mayor riesgo. (3,5)

La angina suele relacionarse con isquemia por disfunción microvascular, OTSVI, puentes musculares o aterosclerosis concomitante. (160,212,213) La IC puede deberse a disfunción diastólica, disfunción sistólica, IM o FA de alta respuesta en un contexto de rigidez miocárdica; la disnea de esfuerzo también puede ser atribuible a OTSVI, y el tratamiento debe dirigirse al mecanismo predominante. (214,215) Un pequeño subgrupo, a menudo asociado a variantes genéticas particulares y/o extensa fibrosis, evoluciona a disfunción sistólica grave con eventual necesidad de TC. (216) (Ver también Sección 8.1.a)

El síncope/presíncope puede deberse a OTSVI durante el esfuerzo, a arritmias ventriculares sostenidas o a disfunción autonómica; el síncope inexplicado se asocia con mayor mortalidad. (7) Las palpitaciones pueden corresponder a extrasistolia ventricular, taquicardia ventricular (TV) o FA; su pesquisa incide en la estimación de riesgo de MSC y en la indicación de anticoagulación ante FA por riesgo de ACV. La estratificación del riesgo arrítmico y de MSC sigue siendo uno de los mayores desafíos. (3–7)

El conocimiento de estos mecanismos orienta a intervenciones durante el seguimiento para tratar síntomas o prevenir eventos graves (fármacos, TRC, dispositivos o TC), individualizando decisiones según el perfil clínico y anatómico. (3–7,211–216)

## 6. DIAGNÓSTICO

La MCH se caracteriza por la presencia de HVI con o sin hipertrofia VD en ausencia de enfermedades cardíacas o extracardíacas que alteren las condiciones de precarga o poscarga del VI y/o del VD, así como de enfermedades metabólicas, neuromusculares, mitocondriales o infiltrativas que puedan causar un aumento del espesor miocárdico. (5,6,218)

### 6.1 Criterios diagnósticos

#### 6.1.a En adultos

La presencia de un espesor parietal medido por ECO y/o RMC  $\geq 15$  mm en alguna región del VI, en ausencia de otras causas mencionadas anteriormente, define la presencia de MCH en adultos. En algunos pacientes el espesor puede ser inferior a 15 mm; en esos casos, el diagnóstico debe basarse en los hallazgos del ECG, los EG y la historia familiar de MCH. En los pacientes con genotipo positivo o familiar directo afectado, el diagnóstico se establece a partir de 13 mm de espesor en alguna región del VI. (6,7)

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 por una relación septum/pared posterior  $\geq 1.3$ . (219) La HTA está presente aproximadamente en el 50 % de los pacientes con MCH. (220) En los casos con HTA y sospecha de MCH, se requiere una evaluación cuidadosa de las características ECG y morfológicas distintivas, junto con los antecedentes personales y familiares y la información genética, para arribar a un diagnóstico preciso.

El uso de umbrales personalizados para definir HVI mediante la aplicación de algoritmos de IA en imágenes es un área de intensa investigación. Estudios recientes demuestran el potencial de estas técnicas para aumentar la precisión diagnóstica y lograr una detección más temprana de la MCH. (220,221)

#### 6.1.b En niños

Al igual que en los adultos, el diagnóstico de MCH en pediatría se basa en el aumento del grosor parietal del VI. En niños asintomáticos sin historia familiar, se considera diagnóstico cuando el grosor supera los 2.5 desvíos estándar para la edad; en pacientes sintomáticos, con historia familiar o genotipo positivo, se aplica un Z-score  $> 2$ . (7,223) Debe recordarse que las manifestaciones fenotípicas pueden no ser evidentes durante largos períodos de la vida y pueden expresarse incluso en edades adultas avanzadas; en los casos con genotipo positivo/fenotipo negativo, la valoración debe guiarse por la historia familiar, el ECG, las velocidades tisulares miocárdicas y la información proveniente de los EG. (6,224)

#### 6.1.c En familiares

En los familiares de primer grado de pacientes con MCH, la probabilidad de ser portadores de la variante genética es del 50%. En este contexto, la presencia de anomalías en el ECG, el ECO o ambos adquiere una significación clínica mucho mayor que en la población general (ver Secciones 6.4 y 6.5). En estos casos, la MCH se diagnostica a partir de un espesor  $\geq 13$  mm en alguna región del VI.

En 1997, un grupo de especialistas encabezado por el Prof. William McKenna propuso una serie de criterios basados en ECG, ECO y hallazgos clínicos para el diagnóstico de MCH familiar (dos o más miembros afectados). (222)

Los criterios electrocardiográficos son:

#### **Criterios mayores**

1. Signos de agrandamiento del VI con cambios en la repolarización ventricular (puntaje de Romhilt-Estes  $\geq 5$ )
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 mseg o amplitud mayor del 25% del voltaje de la onda R) en por lo menos dos derivaciones.

#### **Criterios menores**

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

### **6.2 Examen físico**

El examen físico de la MCHo se caracteriza por un pulso carotídeo bífido (bisferiens) con patrón de espiga y cúpula o en dedo de guante, un choque de punta sostenido, un soplo sistólico eyectivo que se incrementa durante la fase presora de la maniobra de Valsalva (cuando se trata de una MCHo) y un soplo de regurgitación mitral holosistólico in crescendo. El aumento de la poscarga VI provoca que tanto el gradiente obstructivo como la intensidad del soplo disminuyan durante dicha fase. (225)

Una evaluación clínica detallada, junto con la historia familiar y el examen físico minucioso, permite sospechar la presencia de fenocopias de MCH (ver Sección 3). Se recomienda ver también las tablas correspondientes del Capítulo 11 (material suplementario), donde se presentan las principales entidades que pueden imitar la MCH.

### **6.3 Síntomas**

Los síntomas característicos de la MCH incluyen disnea de esfuerzo, dolor precordial (angor pectoris) de esfuerzo, mareos, presíncope y síncope. Estas manifestaciones, como se describió previamente, suelen aparecer en presencia de un VI no dilatado, con función sistólica conservada, y se deben principalmente a disfunción diastólica, isquemia miocárdica y/o OTSVI, con o sin regurgitación mitral.

La presencia de palpitaciones asociadas a arritmias ventriculares o supraventriculares es frecuente, por lo que es importante vigilar la aparición de FA o TV. (226)

### **6.4 Electrocardiograma**

En la era actual de los avances tecnológicos y diagnósticos rápidos, el ECG continúa siendo una herramienta fundamental e insustituible para la identificación de pacientes con MCH debido a su amplia disponibilidad, bajo costo y capacidad para detectar anomalías que pueden preceder a los hallazgos estructurales. Aunque no es específico, el ECG está alterado en más del 90 % de los pacientes con MCH. Asimismo, constituye un instrumento clave para la detección precoz en familiares asintomáticos y en programas de tamizaje poblacional. (147)

#### **6.4.a Criterios diagnósticos**

Los criterios ECG que sugieren HVI incluyen voltajes elevados en derivaciones precordiales, ondas Q patológicas (particularmente en derivaciones laterales) e inversión profunda de la onda T, frecuente en la variante apical. Estas alteraciones pueden preceder a la aparición de la HVI en el ECO. También se observan con frecuencia trastornos de la conducción intraventricular, bloqueo de rama o preexcitación, así como patrones de repolarización alterada que pueden reflejar fibrosis o desorganización miocárdica. (227) Además, se describen agrandamiento auricular, prolongación del intervalo QTc y arritmias auriculares o ventriculares. (228) (Ver Tabla 5)



**Tabla 5.** Alteraciones electrocardiográficas en la MCH.

<b>Onda P</b> 1. Agrandamiento auricular izquierdo: en V1 porción negativa de la onda p $\geq 0,1$ mV en amplitud con una duración $\geq 0,04$ seg. 2. Agrandamiento auricular derecho: amplitud de la onda p en II, III o V1 $\geq 0,25$ mV.
<b>Complejo QRS</b> 1. Desviación del eje del complejo QRS en el plano frontal hacia la derecha $\geq 120^\circ$ o hacia la izquierda de $-30^\circ$ a $-90^\circ$ . 2. Incremento del voltaje. - De la onda R en el plano frontal $\geq 2$ mV o en V5 y V6 $\geq 3$ mV. - De la onda S en V1 o V2 $\geq 3$ mV. - R o R' en V1 $\geq 0,5$ mV. - Relación R/S $\geq 1$ .
<b>Onda Q</b> (excepto en aVR) 1. Duración $\geq 0,04$ seg. 2. Relación Q/R $\geq 25\%$ . 3. Amplitud $\geq 3$ mm en dos derivaciones contiguas. 4. Patrón QS en dos o más derivaciones. 5. Ausencia de la onda Q normal.
<b>Duración del complejo QRS</b> Bloqueos de rama derecha o izquierda con una duración $\geq 0,12$ seg.
<b>Repolarización ventricular</b> 1. Segmento ST - Supra o infradesnivel del ST en dos o más derivaciones contiguas. 2. Onda T - Plana o invertida en más de dos derivaciones, excepto en los niños. - Amplitud $\geq 10$ mm 3. Intervalo QTc - Duración $> 0,44$ seg. en los hombres o $> 0,45$ seg. en las mujeres.
<b>Alteraciones del ritmo y de la conducción</b> - Extrasístoles ventriculares prematuras o arritmias ventriculares complejas. - Taquicardias supraventriculares, aleteo y/o fibrilación auricular. - Intervalo PR corto ( $< 0,12$ seg.) con o sin onda delta. - Bradicardia sinusal en reposo ( $< 60$ lpm, salvo en deportistas), bloqueo AV de segundo y de tercer grado.

A lo largo de la evolución de la MCH, el ECG puede reflejar cambios progresivos vinculados al remodelado cardíaco. Durante la adolescencia pueden aparecer rápidamente voltajes elevados del QRS y alteraciones del ST y de la onda T. Con el tiempo, son frecuentes la dilatación de la AI, la prolongación del QRS asociada a fibrosis septal y la afectación del sistema de conducción. En etapas avanzadas pueden observarse bloqueo completo de rama izquierda o incluso un patrón de bajo voltaje en casos de fibrosis transmural extensa. En algunos pacientes, la elevación del ST con ondas T negativas puede señalar la formación de aneurismas apicales.

Existen patrones de HVI similares que pueden observarse en patologías como la hipertrofia secundaria al ejercicio (corazón del atleta), la HTA, la amiloidosis cardíaca, la EAF y ciertas enfermedades mitocondriales o de depósito, como las enfermedades de Danon o Pompe. (227-232) Algunos signos ECG, como la presencia de un intervalo PR corto, pueden sugerir fenocopias de MCH como la EAF o variantes patogénicas en *PRKG2*. Resulta de gran importancia su diagnóstico diferencial para el adecuado abordaje familiar y terapéutico. (229,230)

Ver Tabla 6 que resume sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión de los diferentes criterios diagnósticos del ECG para HVI.

**Tabla 6.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de los diferentes criterios diagnósticos del ECG para hipertrofia ventricular izquierda.

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.

El desarrollo de algoritmos de IA aplicada al ECG (IA-ECG) ha transformado el abordaje diagnóstico. La MCH, por su complejidad fenotípica y superposición con otras entidades, constituye un campo propicio para aplicar estas herramientas. Se ha demostrado que la IA-ECG puede detectar patrones ECG asociados a MCH con sensibilidad y especificidad superiores al 80%, incluso en pacientes sin hipertrofia evidente por imágenes, lo que sugiere un valor potencial en el tamizaje precoz y en la detección de portadores genéticos asintomáticos. (232,233) Estudios recientes muestran, además, el rol de la IA-ECG en el seguimiento fisiopatológico de pacientes tratados con inhibidores de la miosina, observándose correlación entre los cambios en el ECG, la mejoría del gradiente en el ECO y la reducción de marcadores de estrés parietal como NT-proBNP. (234,235)

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

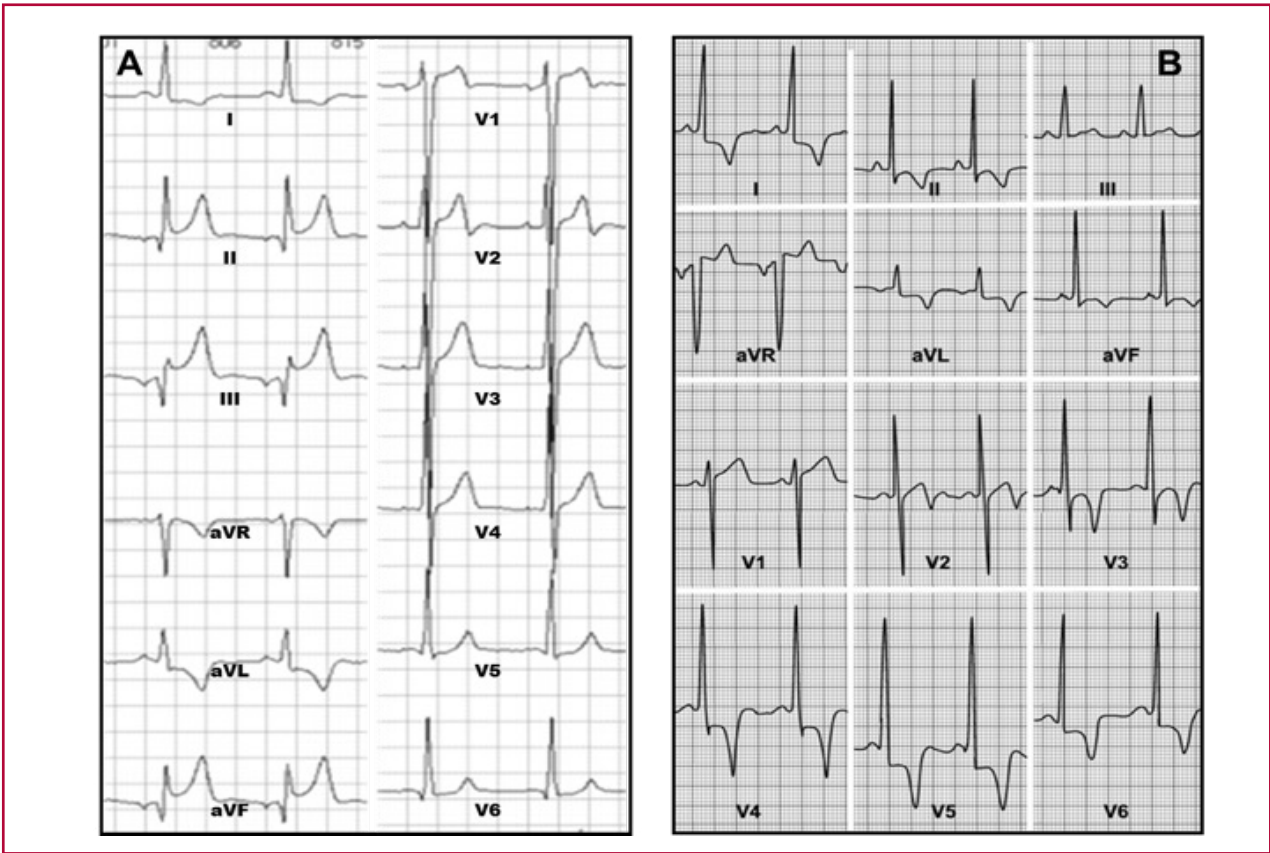
La MCH apical es una forma particular de MCH cuyo ECG típico, tal como se muestra en la Figura 1b, se caracteriza por ausencia del primer vector septal, ondas R altas desde V2, segmento ST rectificado o ascendente principalmente en esta derivación y ondas T negativas gigantes con infradesnivel del ST en la cara anterolateral. (2,3,235) Si bien este es el patrón característico de la MCH apical, en etapas iniciales o avanzadas puede confundirse con otras patologías.

#### 6.4.c Recomendaciones para electrocardiograma de 12 derivaciones estándar en reposo. (Ver Tabla 7)

**Tabla 7.** Recomendaciones para ECG estándar de 12 derivaciones estándar en reposo.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Pacientes con sospecha de MCH para coadyuvar al diagnóstico etiológico.	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 no presentan hipertrofia en el ECO, particularmente durante la adolescencia y la adultez joven, períodos de mayor probabilidad de expresión fenotípica.	I	C
En forma anual en los pacientes con MCH sintomáticos para evaluar los cambios en la conducción o el ritmo.	Ila	C

En estudios iniciales pueden observarse ondas T denominadas “lábilas”, que pueden permanecer sin cambios durante toda la vida a pesar de la progresión de la hipertrofia, o evolucionar hacia un ECG típico de MCH apical. En estadios avanzados, el ECG puede mostrar ondas Q y alteraciones compatibles con necrosis verdadera, con formación de trombos que pueden calcificarse en el ápex del VI. Asimismo, pueden observarse extensas áreas de necrosis o fibrosis con disminución del voltaje de las ondas R y aparición de ondas Q que, si se desconocen los antecedentes del paciente, pueden llevar a interpretaciones erróneas. (2,3) (véase Figura 1)



A) ECG que muestra una combinación de: HVI, alteraciones del punto J y del segmento ST, de la onda T y ondas Q patológicas; B) ECG en una MCH apical: ausencia del primer vector septal, ondas R altas desde V2, segmento ST rectificado y ondas T negativas gigantes en la cara anterolateral.

**Figura 1.** Electrocardiogramas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

6.4.d Recomendaciones para electrocardiograma ambulatorio. (Ver Tabla 8)

**Tabla 8.** 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.	IIa	C
En pacientes con MCH para detectar FA o AA paroxísticos.	IIb	C
En los pacientes con RS y que tienen una AI ≥ a 45 mm, se debe considerar la realización de un Holter de 48 hs. cada 6 a 12 meses en búsqueda de FA.	IIa	C

6.4.e Recomendaciones para interpretación del electrocardiograma del deportista.

Los cambios del ECG en atletas son frecuentes y habitualmente reflejan la remodelación estructural y eléctrica fisiológica (“corazón del atleta”). En un número reducido de casos, las anomalías del ECG pueden ser expresión de una enfermedad cardíaca subyacente que incrementa el riesgo de MSC durante el ejercicio. Por ello, es fundamental distinguir entre hallazgos normales relacionados con el entrenamiento y anomalías no explicadas por la adaptación fisiológica. (229)

La interpretación del ECG en atletas es una habilidad esencial para los médicos involucrados en su cuidado. Las anomalías se clasifican en tres grupos según recomendaciones internacionales:

- a) Hallazgos normales relacionados con el entrenamiento.
- b) Hallazgos “borderline”.
- c) Hallazgos anormales no relacionados con el entrenamiento.

Entre los hallazgos considerados variantes normales en atletas asintomáticos sin antecedentes familiares relevantes se incluyen, entre otros: Bloqueo incompleto de rama derecha ( $<0,12$  s). Patrón de repolarización precoz / elevación del ST. Elevación del ST seguida de inversión de la onda T en V1–V4 en atletas afrodescendientes. Inversión de la onda T en V1–V3 en menores de 16 años. (Ver también la sección 10.1.c)

Estos criterios deben integrarse con la historia clínica, los antecedentes familiares y los estudios de imagen para diferenciar adecuadamente entre adaptación fisiológica y MCH u otras cardiopatías. (236)

## 6.5 Ecocardiografía.

Las imágenes cardíacas desempeñan un papel esencial en el diagnóstico y la toma de decisiones en los pacientes con MCH. Las imágenes obtenidas en reposo y durante el estrés aportan información completa y complementaria que permite aclarar los mecanismos responsables de la obstrucción y de los síntomas inespecíficos, facilitando la selección de la estrategia terapéutica más adecuada, incluida la resección septal y la reparación de la VM. (237)

Dado que el aumento del grosor de la pared ventricular puede observarse en cualquier localización, debe documentarse la presencia, distribución y gravedad de la hipertrofia mediante un protocolo estandarizado que incluya la adquisición de imágenes transversales desde múltiples proyecciones.

El ECO transtorácico (ETT) constituye la modalidad de imagen primaria en la mayoría de los pacientes, mientras que el ECO transesofágico (ETE), la RMC y la TAC cardíaca proporcionan información complementaria, especialmente en pacientes seleccionados cuando el ETT resulta inconcluso. En comparación con la RMC, el ECO no diagnostica el 6% de los casos de MCH, subestima el espesor máximo en un 20% y presenta limitaciones en la visualización de la hipertrofia apical, anterolateral o inferoseptal segmentaria. (219,238)

Las indicaciones del ECO en el contexto de la MCH son múltiples (véase Tabla 9) Se debe realizar ETT como parte de la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de MCH para establecer el diagnóstico definitivo y, una vez confirmado, repetirlo cada 1 a 2 años en ausencia de cambios clínicos. Ante la aparición o modificación de síntomas, debe repetirse de inmediato. Asimismo, el ETT debe realizarse como parte del cribado de familiares de primer grado, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento periódico de individuos portadores (Cuadro II).

El ETT permite evaluar el grado de HVI, la función miocárdica y la presencia de OTSVI y/o IM. En los casos en que la OTSVI en reposo sea  $<50$  mmHg, se recomienda realizar ETT con maniobras de provocación. (151)

### 6.5.a Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico (véase Tabla 9)

**Tabla 9.** Recomendaciones para estudio ecocardiográfico en la MCH

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con sospecha de miocardiopatía hipertrófica, se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) en la evaluación inicial.	I	B
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica que no presentan cambios en el estado clínico ni en los eventos, se recomienda repetir ETT cada 1 a 2 años para evaluar el grado de hipertrofia, obstrucción dinámica del tracto de salida ventricular izquierda, la insuficiencia mitral y la función miocárdica	I	Niños B Adultos C
En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que experimentan un cambio en el estado clínico o un nuevo evento clínico, se recomienda repetir la ETT.	I	B
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica y gradiente máximo del ventrículo izquierdo en reposo $<50$ mmHg se recomienda una ETT con maniobras de provocación.	I	B
En el caso de pacientes sintomáticos con miocardiopatía hipertrófica que no tienen un gradiente máximo del tracto de salida en reposo o provocable $\geq 50$ mmHg en la ETT, se recomienda la ETT con ejercicio para la detección y la cuantificación de la obstrucción al tracto de salida ventricular izquierda (OTSVI) dinámica.	I	B
En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que se someten a una miectomía quirúrgica, se recomienda un ecocardiograma transesofágico (ETE) intraoperatorio para evaluar la anatomía y la función de la válvula mitral y la idoneidad de la miectomía septal.	I	B
Para los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que se someten a una ablación septal con alcohol, se recomienda la ETT o la ETE intraoperatoria con inyección de contraste intracoronario para identificar la irrigación regional de las arterias perforantes septales del candidato.	I	B

continúa

En el caso de pacientes con miocardiopatía hipertrófica que se han sometido a terapias de reducción septal (TRS), se recomienda realizar una ETT dentro de los 3 a 6 meses posteriores al procedimiento para evaluar los resultados del mismo.	I	B
Cribado: En familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, se recomienda realizar una ETT como parte de la evaluación familiar inicial el seguimiento periódico.	I	B
Cribado: En individuos con genotipo positivo y fenotipo negativo, se recomienda realizar una ecocardiografía a intervalos periódicos según la edad (1 a 2 años en niños y adolescentes, 3 a 5 años en adultos) y ante un cambio en el estado clínico.	I	B
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, la ETE puede ser útil si la ETT no es concluyente en la toma de decisiones clínicas con respecto al tratamiento médico y en situaciones como la planificación de una miectomía, descartar la presencia de una membrana subaórtica o la IM secundaria a anomalías estructurales del aparato valvular mitral o en la evaluación de la viabilidad de la ablación septal con alcohol.	II	A
En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica en quienes el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica apical, aneurisma apical o patrones atípicos de hipertrofia no es concluyente mediante ETT y en caso de estar disponible, el uso de ecorealizadores es razonable, en particular si otras modalidades de diagnóstico por imágenes, como la RMC, no están fácilmente accesibles o están contraindicadas.	II	A
En el caso de pacientes asintomáticos con miocardiopatía hipertrófica que no tienen un gradiente máximo del tracto de salida en reposo o provocable $\geq 50$ mmHg en la ETT estándar, la ETT con ejercicio es razonable para la detección y cuantificación de la OTSVI dinámica.	II	A

#### 6.5.b Detección de MCH con ecocardiografía 2 D en familiares asintomáticos (véase Tabla 10)

**Tabla 10.** Detección de MCH con ecocardiografía 2D en familiares asintomáticos.

Edad del familiar de primer grado	Inicio de la evaluación	Repetir ecoardiograma
Niños y adolescentes de familias con genotipo positivo y familias con enfermedad de inicio temprano.	En el momento en que se diagnostica MCH en otro miembro de la familia	Cada 1 – 2 años
Todos los demás niños y adolescentes	En cualquier momento después de que se diagnostique MCH en un miembro de la familia, pero no más tarde de la pubertad.	Cada 1 - 2 años
Adultos	En el momento en que se diagnostica MCH en otro miembro de la familia.	Cada 3 – 5 años

\* Incluye a todos los familiares de primer grado asintomáticos, fenotipo negativo, considerados en riesgo de desarrollar MCH según antecedentes familiares o el genotipo. En ocasiones, puede incluir a familiares más lejanos según criterio clínico. El intervalo de cribado puede modificarse (ej: al inicio de nuevos síntomas o en familias con un curso clínico maligno o MCH de inicio tardío).

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

La ecocardiografía ofrece amplia información semicuantitativa sobre la magnitud de la hipertrofia, destacándose la evaluación del grosor parietal máximo como el dato aislado más relevante. Se requiere una evaluación exhaustiva de todos los segmentos, desde la base hasta el ápex, incluyendo la visualización detallada de la porción apical y de la pared del VD. Además, es fundamental tomar las mediciones en forma perpendicular a la pared y evitar incluir estructuras vecinas como la banda moderadora o parte del aparato subvalvular mitral. (6,239-241)

El hallazgo ecocardiográfico de hipertrofia septal asimétrica, definida como una relación septum/pared posterior  $\geq 1,3$ , está fuertemente asociada con el diagnóstico de MCH, aunque puede observarse también en otras hipertrofias patológicas. (242)

En pacientes pediátricos se requiere un grosor de la pared del VI mayor de 2,5 desviaciones estándar por encima del valor medio predicho para el diagnóstico de MCH (z score: número de desviaciones estándar respecto de la media poblacional). Se consideran 2 desvíos estándar en presencia de antecedentes familiares de MCH. (243)

El ETT es el método diagnóstico que con mayor frecuencia permite establecer el diagnóstico de MCH, ya sea por la confirmación de una presunción diagnóstica clínica y/o ECG o ante el hallazgo de hipertrofia de causa

indeterminada. Además, aporta información sobre la magnitud, morfología y tipo de MCH, función ventricular diastólica y sistólica, anomalías de los MP y cuerdas, longitud y movimiento de las valvas mitrales, área del TSVI, presencia, localización y gravedad de la obstrucción intraventricular (en reposo, maniobra de Valsalva o durante el esfuerzo), mecanismo y grado de IM, presencia de aneurisma apical, progresión de la hipertrofia y respuesta aguda o crónica a medidas terapéuticas. (244-246)

El ECO permite además caracterizar el tipo y la extensión del compromiso hipertrófico ventricular, que a menudo es muy variable de un paciente a otro; puede presentarse como hipertrofia concéntrica y simétrica, septal asimétrica con o sin obstrucción al TSVI, incluyendo las morfologías septales de curvatura reversa o sigmoidea, así como compromiso apical, de la pared libre del VI o, con menor frecuencia, del VD. (239,247)

En relación con el pronóstico, la identificación por ECO de un grosor parietal  $\geq 30$  mm es considerado por algunos autores como un factor de riesgo mayor para MSC, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. (144,248,249)

En ocasiones se observa hipertrofia aislada de los MP, con o sin alteración de su implantación, lo que exige una evaluación rigurosa de la significación patológica de dichos hallazgos. La hipertrofia de un músculo papilar se define como un espesor diastólico  $> 11$  mm. En el cribado 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 el estadio inicial de la enfermedad, aunque poco se sabe acerca de su significado clínico. (250)

La diferenciación de la MCH respecto del corazón de atleta requiere integrar la información relativa al grosor parietal, patrón y distribución de la hipertrofia, tamaño de las cavidades, función diastólica, Doppler tisular, deformación miocárdica (strain), velocidad de deformación miocárdica (strain rate) y antecedentes familiares. (251,252)

Un punto de corte del grosor parietal relativo  $> 0,6$  (espesor septal + pared posterior / diámetro diastólico) permitió identificar pacientes con MCH con espesores entre 12 y 16 mm (zona gris), con un área bajo la curva de 0,96. (253)

En atletas, la magnitud del incremento del espesor parietal característico de cada disciplina no excede los 15 mm en hombres ni los 12 mm en mujeres, con una distribución simétrica, siendo más prevalente en atletas afrodescendientes. La hipertrofia adaptativa fisiológica de los atletas de élite se caracteriza por distribución homogénea, función sistodiastólica normal e incremento proporcional del espesor y de los volúmenes ventriculares, sin cambios estructurales significativos. Asimismo, se asocia con estrés parietal normal y con la capacidad de regresión durante el desentrenamiento. La presencia de antecedentes familiares de MCH, patrones ECG alterados en cara anterolateral y/o inferior, hipertrofia asimétrica u otros patrones inusuales de hipertrofia, así como un diámetro del VI  $< 45$  mm, agrandamiento de la AI y alteraciones del patrón de llenado VI favorecen el diagnóstico de una hipertrofia patológica. Es fundamental integrar la información clínica, el árbol familiar, los datos del ECO, la RMC, la evaluación del consumo máximo de O<sub>2</sub> y el EG. (254)

Algunos estudios sugieren que las alteraciones del Doppler tisular preceden al desarrollo de la hipertrofia en la MCH, por lo que serían un marcador precoz 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 presentan una sensibilidad del 100% y especificidades del 93% y 90%, respectivamente, para identificar individuos con variante genética positiva sin HVI. De modo similar, una onda Sa septal  $< 12$  cm/s y una onda e' septal  $< 13$  cm/s presentan una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%. (255)

La evaluación de la función sistólica mediante Doppler tisular también demuestra alteraciones significativas, con reducción de la velocidad de la onda s' tisular a nivel septal, hallazgo presente incluso en ausencia de hipertrofia, campo de estudio para el diagnóstico preclínico y los diagnósticos diferenciales de esta entidad. (256,257)

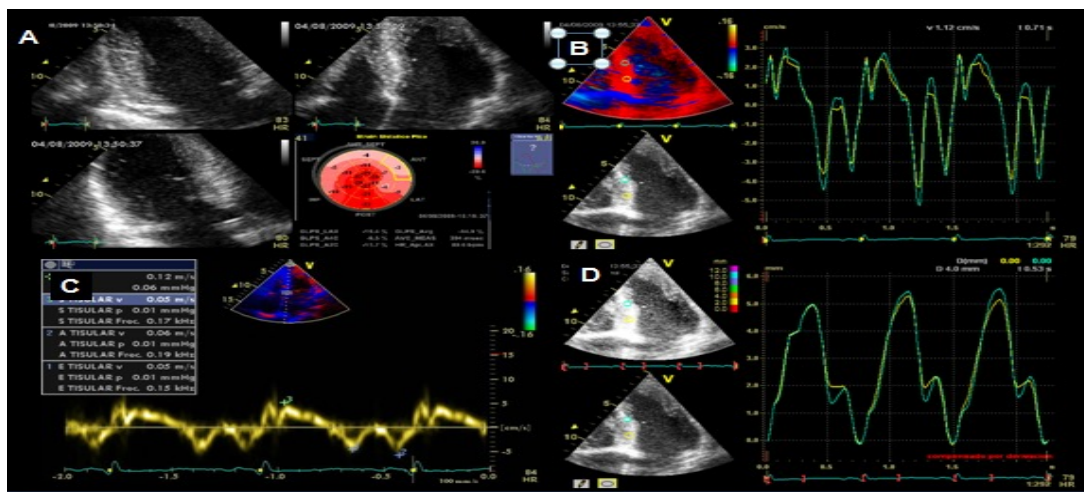
En relación con el desacondicionamiento, se han descrito disminuciones de entre 2 y 5 mm en el grosor parietal tras la suspensión del entrenamiento deportivo durante aproximadamente tres meses. En casos diagnósticos dudosos, el desentrenamiento transitorio constituye una herramienta útil y frecuentemente utilizada para diferenciar la MCH del corazón de atleta, siempre que exista aceptación por parte del deportista. Si bien puede implicar un impacto en el rendimiento deportivo, no se considera perjudicial desde el punto de vista de la salud y debe ser interpretado en el contexto individual, integrándose como una estrategia más dentro de la evaluación diagnóstica global.

La evaluación de la deformación miocárdica mediante el strain longitudinal sistólico constituye un marcador de fibra más sensible que la FEVI para identificar disfunción ventricular leve y puede aportar información complementaria para el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI, como la amiloidosis cardíaca, la EAF o el corazón de atleta. (258-260)

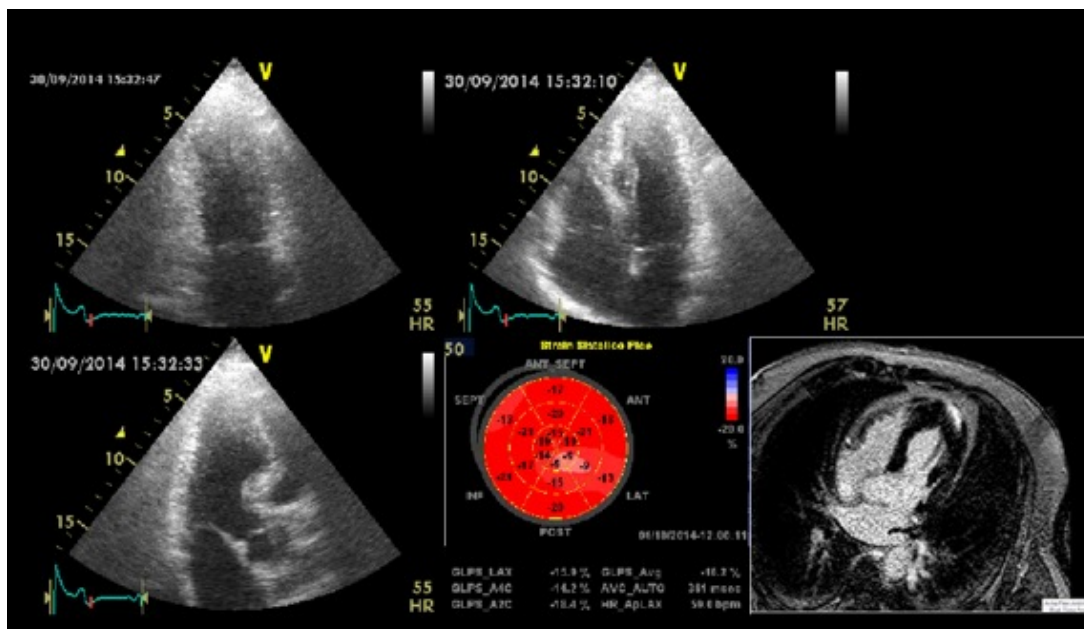
La deformación miocárdica sistólica (strain sistólico) se encuentra comprometida en la MCH y distintos estudios demostraron su utilidad en el diagnóstico diferencial entre MCHn e hipertrofia hipertensiva, ya que



los componentes del strain sistólico están disminuidos en comparación con los controles. (261-264) (Ver Figura 2 y 3)



**Figura 2.** Miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica. A) Reducción de la deformación longitudinal sistólica a predominio de la pared septal anterior y anterior basal y medial. B) Reducción de la velocidad sistólica tisular septal, con pérdida del gradiente septal. C) Reducción de las velocidades sistólica y diastólica pico del Doppler tisular pulsado. D) Técnica de tissue tracking que evidencia el movimiento en bloqueo de todo el septo, con pérdida del gradiente fisiológico de base a punta del ventrículo izquierdo.



**Figura 3.** Miocardiopatía hipertrófica apical, con reducción de la deformación longitudinal sistólica apical y realce tardío positivo apical en la resonancia magnética cardíaca.

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. (264)

La reducción del strain longitudinal regional se correlaciona con la presencia de RTG en la RMC; el compromiso de tres o más segmentos se asocia con la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). (265)

La identificación de alteraciones en la homogeneidad de la contracción, como marcador de dispersión mecánica, evidencia cambios estructurales leves no detectados por otras modalidades de imagen. (266)

#### 6.5.d Anormalidades de la válvula mitral.

Se han descrito diversas anomalías del aparato mitral en pacientes con MCH, que pueden relacionarse tanto con los mecanismos de obstrucción dinámica al TSVI como con el reflujo valvular. Pueden presentarse en sujetos con genotipo positivo y fenotipo negativo, desconociéndose aún el mecanismo de expresión de las variantes genéticas sarcoméricas. Estas anomalías comprenden la elongación de las valvas, la alteración de la coaptación, así como las anomalías estructurales y posicionales de los MP.

Las valvas suelen encontrarse elongadas (la VAM normal mide  $<1,6 \text{ cm/m}^2$ ). Una relación VAM/TSVI  $>2$  se asocia con obstrucción al TSVI. En estudios de RMC se señalaron diferencias respecto de los controles sanos (VAM 26,5 mm versus 19,5 mm y valva posterior mitral [VPM] 14,4 mm versus 10,3 mm, respectivamente). (199)

La elongación de las valvas, el MAS y el flujo anómalo en el TSVI modifican la coaptación, con aposición de los sectores medios y flotación de la valva residual distal poscoaptación, cuya movilidad no depende de los gradientes auriculoventriculares, sino de los flujos intraventriculares.

Los MP pueden presentar diversas anomalías, como el desplazamiento anterior y basal del MP anterolateral, que puede tener anclaje anómalo a la pared, cercano al festón A1. Este puede tener implantación directa sin cuerdas en la VAM (en el cuerpo, con o sin inserciones parietales o en el borde libre), o contactar el SIV con obstrucción medioventricular. (267)

El diámetro diastólico normal en eje corto de los MP es  $0,7 \pm 0,2 \text{ cm}$ , y se considera hipertrofia cuando alcanza 1,1 cm.

El desplazamiento de los MP, la elongación de las valvas y la hipertrofia septal modifican en forma desfavorable la dirección de presentación del aparato mitral al flujo expulsivo, generando MAS y obstrucción dinámica al TSVI.

Se considera desplazamiento anterior del MP cuando más del 50% del mismo se encuentra por delante del eje en el diámetro horizontal del eje corto, o cuando la relación entre la distancia del borde anterior del MP al endocardio anterior respecto del diámetro diastólico ventricular es menor (MCH 0,65, controles 0,7). (268)

Otras anomalías detectadas incluyen la hipermovilidad, los MP bifurcados o bifidos, y el acortamiento cordal, que modifican la coaptación por tracción de la VAM. Las cuerdas tendinosas de los MP con desplazamiento anterior quedan laxas y permiten mayor movilidad de los segmentos medios de la VAM.

El conjunto de alteraciones anatómicas y funcionales vinculadas al MAS favorece el reflujo mitral, que habitualmente tiene dirección hacia la pared posterior auricular, puede ser variable o intermitente, predomina en obstrucciones dinámicas severas y puede presentarse en hasta 40% de los casos de MCH que requieren cirugía por síntomas refractarios. La severidad del reflujo mitral depende de la longitud de la coaptación entre ambas valvas durante el MAS, de la longitud absoluta y relativa de las valvas y de la movilidad de la valva posterior. Si se considera la coaptación mitral como una letra Y, el MAS abre su asta vertical por desplazamiento de la valva residual, de modo que la coaptación adopta un perfil en X, con incompetencia valvular.

Además de la patología mitral intrínseca, puede observarse un jet central o anterior en casos de curvatura relativamente obtusa de la VAM con valvas generalmente paralelas al eje de entrada del VI, o ante una VPM muy elongada (ya que ambas generan un gap vertical), o bien en casos de VPM muy corta.

En un centro de derivación para cirugía de MCH, el hallazgo de IM significativa correspondió en 90% de los casos a OTSVI, y en 9% a patología mitral intrínseca. La dirección posterior del reflujo tiene baja sensibilidad (59,5%) para predecir que su origen es exclusivamente por MAS; sin embargo, el valor predictivo positivo es alto (97,1%) y el negativo bajo (16%). (269)

Esto implica que existen reflujos centrales que pueden resolverse exclusivamente con miectomía, motivo por el cual es imprescindible valorar mediante ECO intraoperatorio la presencia y el mecanismo del reflujo residual luego de la miectomía aislada. Asimismo, debe conocerse previamente la anatomía y funcionalidad mitral, así como las variantes anatómicas y la patología asociada.

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

El ECO-Doppler permite evaluar la OTSVI mediante la valoración del espesor del SIV ( $>15 \text{ mm}$ ), la morfología de la válvula mitral VM, la presencia de MAS de la VAM o de ambas, de las cuerdas tendinosas y de las anomalías en el implante de los MP.

Permite detectar la existencia de un GTSVI obstructivo dinámico, ya sea en reposo ( $>30 \text{ mmHg}$ ) o como respuesta a la maniobra de Valsalva o al ejercicio.

Se considera obstrucción significativa cuando el GTSVI supera los 50 mmHg.

El grado de IM en muchos casos es directamente proporcional al grado de obstrucción, y el mecanismo predominante está vinculado a una coaptación valvar insuficiente debido al MAS. (270,271)

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

La presencia de obstrucción dinámica se asocia con una peor evolución clínica y pronóstica, por lo que resulta fundamental su detección y localización. (151,157) La misma puede ocurrir a nivel del TSVI, medioventricular o apical, correspondiendo a mecanismos fisiopatológicos diferentes. En la obstrucción subaórtica se encuentra implicada la válvula mitral, habitualmente a través del MAS, mientras que en la obstrucción medioventricular y apical el mecanismo es predominantemente miocárdico y no involucra de manera directa a la válvula mitral.

Se considera MCHo a la detección de un gradiente máximo en reposo  $\geq 30$  mmHg a nivel del TSVI.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con MCH presentan obstrucción en reposo, en tanto que otro tercio la manifiestan en respuesta a la maniobra de Valsalva o al ejercicio (véase Figura 1)

Si el gradiente en reposo es  $< 50$  mmHg, es esencial realizar dichas maniobras de provocación.

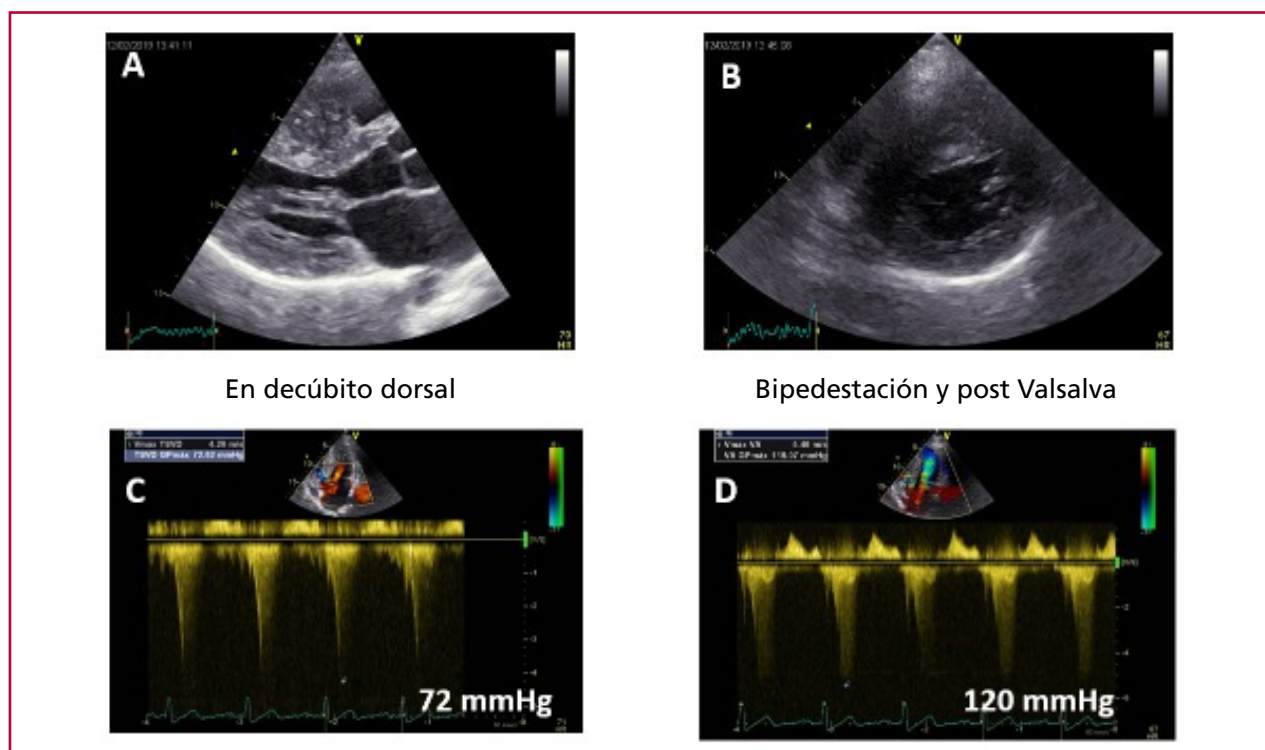
Debe prestarse especial atención a no confundir las señales de la obstrucción dinámica, que presenta una pendiente inicial cóncava con un pico tardío, con la señal de la regurgitación mitral. La determinación de la duración del flujo eyectivo y del flujo de IM mediante Doppler pulsado es de suma utilidad para corroborar que el flujo y el gradiente evaluados correspondan a la obstrucción intraventricular o a la IM.

Es importante tener presente la variabilidad del gradiente subaórtico en función de las modificaciones de precarga, poscarga y contractilidad (ayuno, postprandial, ingesta de alcohol, vasodilatadores, diuréticos, inotrópicos).

No toda obstrucción subaórtica o intraventricular corresponde a una MCH. En este contexto, es esencial analizar las condiciones hemodinámicas, las fenocopias y la cardiopatía hipertensiva, especialmente en el adulto mayor. (270)

Cuando la obstrucción es medioventricular, la morfología es distinta, los gradientes son menores y ambas obstrucciones pueden coexistir.

La determinación de la magnitud del GTSVI es clave en los pacientes sintomáticos en quienes puede considerarse tratamiento farmacológico o invasivo, particularmente cuando se trata de obstrucción subaórtica, ya que los inhibidores de la miosina cuentan en la actualidad con indicación únicamente para esta forma de obstrucción y no para la medioventricular o apical. (272–274) (Ver Figura 4)



**Figura 4.** Miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica. **A)** Eje largo paraesternal izquierdo donde se observa hipertrofia septal asimétrica con valva anterior elongada y relación septum/pared posterior  $> 1,5$ . **B)** Eje corto paraesternal izquierdo donde se observa compromiso predominante septal anterior y anterior. **C)** Gradiente subaórtico en decúbito dorsal. **D)** Gradiente subaórtico en decúbito dorsal en bipedestación y post maniobra de Valsalva.

### 6.5.g Agrandamiento de la aurícula izquierda

La dimensión lineal más utilizada es la medición anteroposterior de la AI en el eje largo paraesternal, debido a su sencilla reproducibilidad (variable incluida en la estratificación de riesgo de MSC del score de la ESC), aunque con frecuencia no representa de forma confiable el tamaño real de la AI. (275)

El área de la AI puede planimetrarse en las proyecciones apicales de cuatro y dos cámaras, procurando obtener contornos óptimos. Sin embargo, la facilidad con la que pueden obtenerse los volúmenes auriculares desde estos mismos cortes ha convertido a esta medición en la más precisa. El volumen de la AI refleja la carga y la cronicidad de las presiones de llenado del VI y constituye un fuerte predictor de peor pronóstico. (276–279)

Los volúmenes ecocardiográficos bidimensionales de la AI suelen ser menores que los obtenidos por TAC o RMC. (280,281)

El valor indexado máximo normal del volumen auricular izquierdo es de 34 mL/m<sup>2</sup>. (288) El strain auricular, que evalúa la función del reservorio auricular izquierdo, aporta información hemodinámica y pronóstica. Una función de reservorio aumentada se asoció con peores parámetros ecocardiográficos de función ventricular, como menor velocidad e', mayor relación E/e', mayor velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y patrón de flujo de entrada mitral restrictivo, indicando una mayor presión de llenado del VI. También se asocia con mayor grosor de la pared del VI, extensión más amplia de fibrosis, fisiología más obstructiva y menor deformación longitudinal del VI. Además, un mayor grado de alteración de la función del reservorio se correlacionó con peor sobrevida. (283)

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

La evaluación de la función sistólica del VI en la MCH puede incluir datos convencionales como la fracción de acortamiento (FAc), la FEVI y el volumen sistólico indexado, así como parámetros ecocardiográficos en modo tridimensional (ECO 3D) y Doppler pulsado. (282)

En presencia de hipertrofia, la FEVI es una medición limitada para valorar la performance sistólica. (284)

En pacientes con MCH, la función contráctil estimada por la FEVI o la FAc, que reflejan mayormente el engrosamiento radial suele encontrarse conservada, compensando la función longitudinal reducida. Además, la FEVI global, normal o supernormal, puede resultar de la pseudonormalización de los índices volumétricos sistólicos. El volumen sistólico indexado suele estar disminuido debido a la cavidad reducida del VI, hallazgo típico de esta enfermedad. Las imágenes de Doppler tisular y el speckle tracking bidimensional (2D) pueden superar algunas de estas limitaciones. (285,286)

Las velocidades longitudinales miocárdicas y los parámetros de deformación (strain y strain rate), derivados del Doppler tisular o del speckle tracking, suelen estar reducidos en el sitio de la hipertrofia, como evidencia de disfunción sistólica precoz, incluso antes del deterioro de la FEVI. Una velocidad sistólica (s') <4 cm/s en el anillo lateral demostró ser un predictor independiente de mal pronóstico y un marcador de disfunción severa oculta y de progresión de la enfermedad. (287,288)

Una deformación longitudinal septal y regional disminuida (mayor que -10%) se asoció con una mayor susceptibilidad a arritmias ventriculares, y puede hallarse alterada antes del desarrollo del aumento del espesor parietal en familiares portadores de variantes genéticas. (289)

Otros estudios correlacionaron la magnitud del strain con la presencia y el grado de fibrosis, sugiriendo que el strain 2D puede ser más preciso que la RMC para su detección. (290,291)

Un mayor deterioro del strain longitudinal se correlaciona con un mayor grado de fibrosis y con la presencia de arritmias ventriculares. (266)

En relación con el tratamiento, la mejoría seriada del strain longitudinal sistólico, la relación E/e' y los biomarcadores demuestra el impacto beneficioso del tratamiento con inhibidores de los puentes actina-miosina. (292)

La ecocardiografía tridimensional (ECO 3D) constituye una alternativa válida para la evaluación de la función ventricular izquierda en la MCH, con buena correlación con la RMC. (293,294)

### 6.5.i Disfunción diastólica

La disfunción diastólica constituye una anomalía fisiopatológica importante en la MCH. El origen de la disfunción diastólica y el aumento de la presión de llenado del VI son multifactoriales, incluyendo el incremento de la masa del VI con reducción de la distensibilidad de la cámara, la relajación prolongada, la isquemia y la fibrosis miocárdica. En este contexto, los pacientes con patrón de llenado restrictivo o hipertensión pulmonar presentan mayor riesgo de desenlaces adversos. (295)

Es importante considerar la estimación no invasiva de la función diastólica utilizando parámetros transmitrales. Sin embargo, la onda E, la relación E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E no se correlacionan adecuadamente con la presión de fin de diástole del VI (PFDVI) en pacientes con MCH. La marcada variabilidad en el fenotipo, la masa muscular, el grado de desarreglo de las fibras miocárdicas y la fisiología obstructiva o no obstructiva resultan en múltiples combinaciones de relajación y distensibilidad alteradas, con gran variabilidad



en los patrones de flujo mitral. La relación  $E/e'$  por Doppler tisular proporciona una estimación más precisa de la PFDVI en pacientes con MCH en algunos estudios, aunque la correlación es modesta en otros. (147,152,296)

Se recomienda un enfoque integral para la evaluación de la función diastólica del VI, que incluya múltiples parámetros: el Doppler del flujo de entrada mitral, el Doppler tisular del anillo mitral, las velocidades y duración del flujo de las venas pulmonares, el tamaño y volumen de la AI y la velocidad máxima del reflujo tricuspídeo.

Según las recomendaciones de la ASE y la EACVI, cumplir con más del 50% de las variables medibles alteradas, que incluyen  $E/e' > 14$ , índice de volumen de AI  $> 34 \text{ mL/m}^2$ , velocidad de inversión auricular de la vena pulmonar (duración de Ar-A  $\geq 30 \text{ ms}$ ) y velocidad máxima de TR  $> 2,8 \text{ m/s}$ , es diagnóstico de disfunción diastólica grave en pacientes con MCH.

Estos parámetros pueden aplicarse independientemente de la presencia o ausencia de OTSVI e IM, excepto en pacientes con IM moderada o severa, en quienes solo la duración Ar-A y la velocidad pico del reflujo tricuspídeo mantienen validez.

Si más de la mitad de las variables disponibles (tres o cuatro en total) superan el punto de corte, la presión de AI se considera elevada, lo que indica disfunción diastólica grado II.

La disfunción diastólica grado III se caracteriza por un patrón de llenado restrictivo (relación  $E/A \geq 2$ , tiempo de desaceleración de la onda E  $\leq 150 \text{ ms}$ ) y una velocidad anular  $e'$  anormalmente reducida (septal  $< 7 \text{ cm/s}$ , lateral  $< 10 \text{ cm/s}$ ). (148,150)

En un estudio con 290 pacientes con MCH se desarrolló una puntuación de función diastólica, asignando un punto por cada parámetro ecocardiográfico anormal, y se dividieron los pacientes en dos grupos con una puntuación ASE/EACVI = 3 como valor de corte.

Los pacientes con puntuación ASE/EACVI  $\geq 3$  presentaron una incidencia significativamente mayor del criterio combinado (MSC o eventos arrítmicos potencialmente letales, muerte relacionada con insuficiencia cardíaca y hospitalización por IC que aquellos con puntuación ASE/EACVI  $< 3$ ). (149)

#### 6.5.j Ecocardiograma transesofágico

El ETE adquiere su máxima utilidad en presencia de una ventana ultrasónica transtorácica subóptima, ya que puede aportar información sobre los espesores parietales, la motilidad, la distribución de la hipertrofia, el MAS de la VM y los gradientes. Cuando el diagnóstico diferencial de los flujos de la IM y de la obstrucción dinámica resulta dificultoso mediante el ETT, el ETE permite distinguirlos detectando el perfil con acmé tardío característico de la obstrucción. (véase Tabla 11)

El ETE puede ser especialmente útil cuando el ETT no permite aclarar las anomalías estructurales de la VM, el mecanismo de la IM o la sospecha de causas alternativas de obstrucción del TSVI, como una estenosis subaórtica fija o valvular. (297)

La presencia de una IM significativa puede comprometer la capacidad funcional y la evolución clínica. Puede producirse no solo por el MAS de la VAM, sino también por el desplazamiento anterior del MP, la reducción del ángulo aorto-septal, el desplazamiento de la coaptación hacia el tabique interventricular y la elongación de la valva posterior con prolapso. (298,299)

La regurgitación se dirige habitualmente hacia la pared posterior de la AI, pero la presencia de una dirección atípica en el ETE debe hacer sospechar mecanismos combinados de reflujo, como ruptura cordal, prolapso valvular, hendiduras entre festones o dilatación anular. La determinación precisa del mecanismo del reflujo es esencial para establecer si la miectomía o la ASA pueden ser suficientes para eliminar o reducir satisfactoriamente la IM, ya que en caso contrario puede ser necesario proceder al reemplazo valvular. (267)

Si bien la dirección posterior del jet de IM tiene alta correlación con el MAS, un jet central o anterior no descarta de manera confiable el papel del MAS como etiología de la IM. De hecho, según un estudio de la Mayo Clinic, en el 83% de los pacientes con MCH con jets centrales o anteriores en el ETT preoperatorio, la miectomía septal aislada resolvió los GTSVI obstructivos y corrigió la IM. En este sentido, el ETE preoperatorio, para descartar enfermedad estructural de la VM, y el ETE postmiectomía, para corroborar la mejoría de la IM, pueden evitar procedimientos innecesarios sobre la válvula mitral. (269)

El ETE también aporta información quirúrgica valiosa. Es importante conocer la anatomía septal, su espesor máximo, las distancias desde la base de la valva coronariana derecha hasta el sitio de máximo espesor, el grosor en el punto de contacto de la VAM con el septum y el espesor septal 10 mm por debajo de dicho punto, ya que hasta allí suele extenderse la resección septal. Debe analizarse asimismo la función de la válvula aórtica, a través de la cual se abordará el tabique. En una vista medioesofágica de tres cámaras (120–135°) puede medirse la longitud de la VAM. La presencia de una VAM de más de 30 mm ( $17 \text{ mm/m}^2$ ) podría determinar la necesidad de realizar una plicatura de la VAM, de acuerdo con la experiencia del centro. (300)

### 6.5.k Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transesofágico (véase Tabla 11)

**Tabla 11.** 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
Descartar trombos en orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular en plan de cardioversión eléctrica o ablación independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante.	Ila	C
Evaluación de rutina para obtener un estudio diagnóstico de miocardiopatía.	III	C

Una vez finalizada la resección, el ETE permite valorar el espesor septal remanente y el resultado de la miectomía (adecuada, insuficiente o excesiva, con riesgo de daño al sistema de conducción o de comunicación interventricular). Pueden visualizarse fistulas desde vasos perforantes septales hacia la cavidad del VI, habitualmente sin repercusión hemodinámica. Tras la salida de la circulación extracorpórea, el ETE permite analizar si el flujo a nivel del TSVI es laminar o turbulento, así como la presencia de regurgitación aórtica, el gradiente residual, el MAS y el reflujo mitral residual. Dicha valoración debe realizarse bajo condiciones adecuadas de precarga, presión arterial sistémica y uso de inotrópicos. (298,301,302)

El ETE también puede ser de utilidad para guiar la ASA, cuando las imágenes transtorácicas son subóptimas, especialmente en la localización de la perforante septal de la arteria descendente anterior. (303)

Los pacientes con MCH que desarrollan FA tienen tres veces más riesgo de presentar trombos en la orejuela izquierda, en comparación con pacientes sin MCH, incluso a pesar del tratamiento anticoagulante. Por ello, se sugiere realizar ETE de rutina antes de procedimientos de cardioversión eléctrica o ablación de FA, aunque el paciente haya estado bajo anticoagulación durante 3 a 4 semanas. (304)

### 6.5.l Ecocardiograma con contraste

El ECO con contraste, de costo elevado y no disponible en la mayoría de los centros de nuestro medio, resulta muy útil cuando existe sospecha de MCH, pero la hipertrofia no puede ser claramente documentada o excluida. (305) Esto ocurre principalmente en la pared lateral y en algunas formas apicales, donde además puede delimitar y mejorar la visualización del aneurisma apical y la presencia de trombo. (2,7) (Clase IIa, Nivel de evidencia B). También es útil para determinar con mayor exactitud el máximo espesor de la hipertrofia, mejorando la concordancia con el espesor máximo del VI derivado de la RMC. (306)

El ECO con contraste intracavitario permite mejorar la definición del borde endocárdico, especialmente para diferenciar las trabeculaciones intracavitarias.

Otra indicación relevante es su uso previo a la ASA, debido a la variabilidad del riego sanguíneo septal y, en particular, para localizar adecuadamente la perforante septal de la arteria descendente anterior izquierda. En este contexto, el uso del contraste permite guiar el procedimiento, aumentar el éxito, reducir los tiempos de intervención, disminuir el área del infarto y obtener menores tasas de bloqueo AV. En todos los pacientes sometidos a ASA debe realizarse ECO Doppler con inyección selectiva de contraste intracoronario para determinar con precisión la arteria a instrumentar mediante la opacificación del área miocárdica septal que contacta con la VAM; de no ser así, deberá explorarse otra arteria. Además, el método permite monitorizar la reducción del GTSVI durante el procedimiento. (5,6) (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B). (véase Tabla 11)

En casos en que la calidad de imagen transtorácica sea subóptima, puede utilizarse la ETE intraoperatoria con agentes potenciadores de ultrasonido para guiar la terapia de ablación septal. (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B). (véase Tabla 11)

Se sugiere efectuar un reporte completo y estandarizado del ecocardiograma Doppler, que contemple los siguientes aspectos:

- Tipo y extensión de la HVI: concéntrica, simétrica-asimétrica, septal, apical o atípica, y compromiso de la pared del VD. En la HVI septal asimétrica, la relación septum/pared posterior  $\geq 1,3$ .



- FEVI (método de Simpson biplano).
- Máximo espesor parietal ( $\geq 30$  mm, factor de riesgo mayor para MSC) y strain longitudinal sistólico del VI.
- Diámetro de la AI (para la calculadora de riesgo), área y volumen indexado de la AI (valor máximo normal indexado  $< 34$  mL/m<sup>2</sup>).
- Alteraciones en la VM: elongación de la VAM, MAS, engrosamiento y otras anomalías. La VAM normal mide  $< 1,6$  cm/m<sup>2</sup>, y una relación VAM/tracto de salida del VI  $> 2$  se asocia con obstrucción al TSVI.
- Alteraciones en los MP: bífido, duplicado, posición anómala, desplazamiento apical o cuerdas anómalas. El diámetro diastólico normal en eje corto de los MP es  $0,7 \pm 0,2$  cm, considerándose hipertrofia si alcanza 1,1 cm.
- Evaluación del mecanismo de la IM y cuantificación de su severidad.
- Gradiente intraventricular en reposo y con maniobras (Valsalva, bipedestación, ejercicio). Evaluación de la presencia de mesocierre sistólico de la válvula aórtica.
- Patrón de llenado diastólico del VI y presiones de llenado ventricular. Según las recomendaciones de la ASE y la EACVI, cumplir con más del 50% de las variables medibles alteradas es diagnóstico de disfunción diastólica grave en pacientes con MCH. Estas incluyen  $E/e' > 14$ , índice de volumen de AI  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>, velocidad de inversión de onda A en vena pulmonar (duración Ar-A  $\geq 30$  ms) y velocidad máxima de regurgitación tricuspídea  $> 2,8$  m/s.

#### 6.5.m Aporte de la ecocardiografía en el diagnóstico de fenocopias

**Amiloidosis:** Existen varias características morfológicas y funcionales típicas de la amiloidosis cardíaca (AC) que deberían despertar sospechas (“banderas rojas”), particularmente en pacientes mayores de 65 años:

- Aumento generalmente simétrico del espesor de las paredes del VI y del VD.
- Aspecto granular brillante o “sparkling” del miocardio.
- Aumento del espesor del tabique interauricular.
- Dilatación biauricular.
- Derrame pericárdico no severo.
- Engrosamiento difuso de las válvulas. Entre el 15% y el 20% de las EAO de bajo flujo y bajo gradiente (paradoja en lugar de clásica) presentan amiloidosis asociada.
- Discrepancia entre el bajo voltaje en el ECG y el aumento de los espesores parietales, hallazgo presente en aproximadamente el 30% de las amiloidosis AL.
- Discrepancia entre la presencia de patrón de pseudoinfarto en el ECG y motilidad normal.
- FEVI preservada con bajo índice de volumen sistólico, que refleja bajo gasto cardíaco fijo. La FEVI suele ser normal hasta una etapa avanzada de la enfermedad. La disfunción subclínica del VI puede detectarse mediante la SLG. (307)
- Disfunción diastólica de distintos grados con presiones de llenado del VI elevadas.
- Velocidades de Doppler tisular del anillo mitral gravemente reducidas ( $\leq 5$  cm/s), signo específico, aunque poco sensible.
- Presencia posible de parálisis auricular con onda “a” de llenado transmitral menor a 30 cm/s, lo que sugiere formación de trombos en la orejuela de la AI y riesgo de cardioembolia, incluso en pacientes en ritmo sinusal. (308)
- Disminución del MAPSE y del TAPSE.
- SLG reducida en los segmentos basales y medios del VI, con conservación relativa apical (“apical sparing”), característica de la amiloidosis, aunque también puede observarse en otras patologías como la severa y la miocardiopatía por hipotiroidismo. (6). Otros parámetros descritos se detallan en Tabla 12

**Tabla 12.** Hallazgos sugestivos de amiloidosis cardíaca

Parámetro	Definición	Punto de corte
2.1SAB (relación sistólica ápice-base)	Strain longitudinal septoapical/Strain longitudinal septalbasal	$> 2.1$
RELAPS (preservación relativa apical del strain longitudinal)	Promedio Strain longitudinal de los segmentos apicales / (promedios del strain longitudinal de los segmentos medial + promedios del strain longitudinal de los segmentos basales)	$> 1$
EFSR (Relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el strain longitudinal global)	Fracción de eyección / Strain longitudinal global	$> 4.1$

- El mejor parámetro ecocardiográfico para el diagnóstico diferencial es el cociente entre la FEVI y el SLG. Un valor de corte de 4,1 permite diferenciar pacientes con AC de aquellos con otras causas de espesor de la pared. (309)

**Enfermedad de Anderson – Fabry:** La EAF comparte varias características ecocardiográficas con la amiloidosis cardíaca, entre ellas:

- Espesores parietales aumentados en forma concéntrica, con compromiso del VI y del VD.
- FEVI conservada hasta estadios avanzados.
- Válvulas engrosadas con insuficiencias valvulares leves o moderadas. (310)

Existen además características morfológicas y funcionales típicas (“banderas rojas”) que pueden orientar al diagnóstico:

- Hipertrofia desproporcionada de los MP, que suele anteceder al compromiso parietal. Con menor frecuencia se observan formas asimétricas, MCH apical o septal asimétrica, obstrucción medioventricular e hipertrabeculado del VI. (311)
- Presencia del signo binario o “banda endocárdica”, descrito como un hallazgo ecocardiográfico caracterizado por una región hiperecogénica subendocárdica adyacente a una zona de ecointensidad relativamente menor, que genera una interfaz nítida en blanco y negro. Si bien ha sido investigado como un posible rasgo distintivo de la enfermedad, su prevalencia real parece ser baja y deriva principalmente de series pequeñas y antiguas, no constituye un hallazgo específico y su valor diagnóstico en la práctica clínica es limitado. (312)
- SLG disminuida, especialmente en los segmentos inferolaterales, correlacionada con el RTG con gadolinio detectado en las mismas regiones miocárdicas mediante RMC. El strain longitudinal de la pared libre del VD y el strain de reservorio de la AI también se encuentran reducidos. (313)
- Deformación circunferencial (SC) reducida en forma global, con pérdida del gradiente base-ápex normal. Este patrón se observa tanto en pacientes con EAF con o sin HVI, y permite diferenciarlos de otras causas de aumento de los espesores parietales. (309)

**Déficit PRKAG2:** Presenta expresión fenotípica heterogénea, que varía desde formas con HVI severa en la infancia hasta casos de HVI leve de inicio tardío en la adultez temprana. (314) Generalmente se observa una hipertrofia concéntrica, y pocos casos presentan formas obstructivas.

**Enfermedad de Pompe:** Debe sospecharse ante la detección de una HVI concéntrica severa (espesor de pared  $\geq 30$  mm) con o sin OTSVI, de inicio infantil antes de los 12 meses de edad. (315,316)

**Enfermedad de Danon:** La HVI concéntrica extrema ( $>30$  mm) es una característica distintiva de esta enfermedad, aunque solo una minoría de pacientes, con mayor frecuencia varones, presenta este grado de hipertrofia. Aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad de Danon pueden tener OTSVI. Se ha descrito la disminución del strain longitudinal con preservación de la deformación apical (“apical sparing”), similar a la observada en la amiloidosis cardíaca. En los varones, la hipertrofia suele ser concéntrica con FEVI normal, mientras que en las mujeres puede presentarse con HVI asimétrica, hipertrofia del VD y, en el 30-50% de los casos, como una miocardiopatía dilatada o con hipocinesia sin dilatación. (135,317)

**Enfermedad de Cori-Forbes:** Presenta HVI simétrica, con compromiso del VD en algunos casos. La hipertrofia comienza en la primera década de la vida; en ciertos pacientes permanece estable y se han reportado casos de regresión con dietas hipohidrocarbonadas e hiperproteicas. También se ha descrito progresión hacia miocardiopatía dilatada con deterioro severo de la FEVI. (2,318)

**Hurler y Hurler Scheie y Hunter (mucopolisacaridosis):** Pueden producir MCH septal asimétrica o simétrica. Se caracterizan por la infiltración valvular, que provoca engrosamiento con insuficiencia o estenosis aórtica o mitral, a veces severas y con requerimiento de tratamiento quirúrgico. La IM es la valvulopatía más frecuente en individuos con MPS I grave. Un pequeño subgrupo de pacientes con MPS I grave puede presentar endocardiofibroelastosis de inicio temprano y curso fatal. (319)

**Rasopatías:** Se caracterizan por hipertrofia cardíaca diagnosticada habitualmente durante la infancia (edad promedio de 6 meses) y coexistencia de cardiopatías congénitas, siendo la estenosis pulmonar la más frecuente, con una prevalencia del 25-70%.

Es frecuente la hipertrofia con OTSVI asociada a múltiples anomalías cardiovasculares, como desplazamiento de los MP, elongación de la VAM, inserción anómala de cuerdas mitrales, VI hiperdinámico y presencia de tejido fibroso subaórtico. Los pacientes también pueden presentar hipertrofia biventricular con obstrucción del tracto de salida del VD y anomalías de las arterias coronarias. (6,135)

Se observan fenocopias de MCH en el 20-25% de los pacientes con síndrome de Noonan o síndrome símil Noonan, en el 80% de los pacientes con síndrome de Leopard, en el 65% con síndrome de Costello y en el 40% con síndrome cardiofaciocutáneo.

**Miocardiopatías mitocondriales:** Se observa MCHn en aproximadamente el 40% de los pacientes, y con menor frecuencia formas dilatadas, raramente restrictivas o no compactadas. En fases iniciales puede presen-

tarse disfunción diastólica con IC y FEVI conservada. Estas formas progresan a disfunción sistólica, con mayor frecuencia que las miocardiopatías sarcoméricas. (3,135,320)

**Ataxia de Friedreich:** La expresión más frecuente es la MCHn simétrica, con espesor máximo habitualmente menor a 15 mm. En fases avanzadas puede observarse dilatación, adelgazamiento parietal y disfunción ventricular secundaria a fibrosis extensa. (3,6,135)

**Defectos en *FHL1*:** Pueden manifestarse con hipertrofia septal asimétrica.

**Desminopatías:** Un metaanálisis que incluyó 159 pacientes con 40 variantes diferentes del gen desmina (*DES*) mostró que hasta el 50% de los portadores desarrollan miocardiopatía, principalmente miocardiopatía dilatada (17%), restrictiva (12%), MCH (6%) y, en menor medida, miocardiopatía arritmogénica (1%). (321,322)

**Oxalosis miocárdica:** Se caracteriza por aumento simétrico del espesor ventricular, con compromiso de ambos ventrículos debido a depósitos de oxalatos, función sistólica normal y flujo mitral restrictivo. En casos avanzados puede presentarse dilatación ventricular y disfunción sistólica.

#### 6.5.n Ecocardiograma de estrés con ejercicio

La presencia OTSVI es determinante para predecir la aparición de síntomas, el desarrollo de IC y la muerte. (158,219)

Se considera gradiente obstructivo cuando es  $>30$  mmHg, siendo significativo para la toma de conductas terapéuticas cuando supera los 50 mmHg en pacientes sintomáticos. Entre el 30 y el 35% de los pacientes presentan gradiente obstructivo en condiciones basales. (151,219) De los restantes, en aproximadamente el 50% la obstrucción es latente y solo inducible mediante maniobras de provocación. (7,151) Estas incluyen la maniobra de Valsalva o pruebas como sentarse desde el decúbito dorsal o pasar de la posición de pie a cuclillas. Sin embargo, incluso con estas maniobras los gradientes son dinámicos y variables debido a las diferencias en la instrucción y el esfuerzo del paciente.

La ECO de esfuerzo (EE) representa la forma más fisiológica de provocación, siendo especialmente útil en los pacientes en los que la presencia o gravedad de la OTSVI es incierta después del ECO basal. Si el paciente refiere síntomas posprandiales, la EE postprandial también puede ser útil, ya que la ingesta induce un incremento de la contractilidad del VI que puede generar una OTSVI. Este mecanismo está mediado por vasodilatación esplácica, que disminuye la poscarga y se asocia con una mayor descarga adrenérgica posprandial.

La prueba de esfuerzo es útil solo en niños mayores de 7 u 8 años, cuando pueden cooperar con el protocolo. (7)

En general, para atribuir los síntomas relacionados con el esfuerzo a la OTSVI, el gradiente en reposo o provocado debería ser  $\geq 50$  mmHg. (7)

El EE en pacientes asintomáticos no ha sido prospectivamente evaluado, pero debe considerarse en aquellos en los que la presencia de OTSVI puede modificar el estilo de vida o las decisiones terapéuticas. (5)

En los pacientes con MCH, la prueba de esfuerzo con ejercicio es segura y proporciona información sobre la gravedad y el mecanismo de la limitación funcional. La disminución de la capacidad de ejercicio es un fuerte predictor de eventos adversos, incluyendo muerte, IC y arritmias ventriculares, tanto en adultos como en niños.

Si bien los pacientes de alto riesgo son excluidos de este tipo de pruebas y no existen datos comparativos entre los diferentes protocolos de EE, el protocolo de Bruce es el recomendado. (323)

La aparición de trastornos de la motilidad parietal global o regional es multifactorial y se correlaciona escasamente con enfermedad coronaria epicárdica, aunque su presencia se asocia con un aumento del número de eventos. (324,325)

El EE permite además evaluar la capacidad funcional y la presencia de síntomas (dolor torácico, disnea), particularmente cuando se combina con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). Debe evaluarse la correlación entre los síntomas y el incremento del gradiente, así como la respuesta al tratamiento.

No se recomienda el apremio farmacológico con dobutamina, ya que la precisión diagnóstica para isquemia es limitada, la inducción de gradientes intracavitarios no es fisiológica y las imágenes de perfusión miocárdica presentan una elevada tasa de falsos positivos.

En los pacientes con MCH y alta sospecha clínica de isquemia miocárdica, debe considerarse un estudio anatómico mediante tomografía axial computada (TAC) coronaria o cinecoronariografía. (7,323,324)

Los trastornos ECG en el estudio basal reducen la especificidad diagnóstica de los cambios sugestivos de isquemia durante el ejercicio, aunque mantienen su utilidad para la detección de arritmias durante el esfuerzo. (7,323) Una baja capacidad en el ejercicio constituye un predictor de eventos adversos.

### 6.5.o Recomendaciones para ECO estrés con ejercicio (véase Tabla 13)

**Tabla 13.** Recomendaciones para la realización de prueba de ejercicio con ECO estrés.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Para pacientes sintomáticos con miocardiopatía hipertrófica que no presentan un gradiente máximo del tracto de salida en reposo o provocable $\geq 50$ mmHg en la ETT, se recomienda la ETT con ejercicio para la detección y cuantificación de la OTSVI dinámica,	I	B
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva e insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional III a IV de la NYHA), se debe realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar para cuantificar el grado de limitación funcional y ayudar en la selección de pacientes para trasplante cardíaco o asistencia circulatoria mecánica.	I	B
En pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica, la prueba de esfuerzo es razonable para determinar la capacidad funcional y proporcionar información pronóstica como parte de la evaluación inicial.	IIa	C
En pacientes asintomáticos con miocardiopatía hipertrófica que no presentan un gradiente máximo del tracto de salida en reposo o provocable $\geq 50$ mmHg en la ETT estándar, la ETT con ejercicio es adecuada para la detección y cuantificación de la OTSVI dinámica.	IIa	C
En pacientes pediátricos con miocardiopatía hipertrófica, independientemente del estado de los síntomas, se recomienda realizar una prueba de esfuerzo para determinar la capacidad funcional y proporcionar información pronóstica.	IIb	B
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y capacidad funcional ambigua, la prueba de esfuerzo puede ser razonable para guiar el tratamiento.	IIb	C
En pacientes con miocardiopatía hipertrófica en quienes no está claro si su capacidad funcional ha disminuido, se puede considerar la realización de pruebas de esfuerzo cada 2 o 3 años.	IIb	C

La respuesta anormal de la PA al ejercicio (326) es considerada por algunos autores como un factor de riesgo para MSC. (6,7) Se observó una correlación entre la respuesta anormal de PA y la hospitalización por IC, independiente de la OTSVI. (327) Algunos autores sugieren que dicha respuesta refleja una menor reserva contráctil del VI más que un factor de riesgo independiente de MSC. (328)

La disfunción diastólica, expresada como dilatación de la AI y una relación  $E/e' > 14$  en el posesfuerzo, asociada a trastornos de la motilidad parietal, puede identificar subgrupos de alto riesgo. (325)

La IM se asocia con la OTSVI y con el MAS de la válvula mitral. Dado su carácter dinámico, es fundamental su evaluación durante el ejercicio. La presencia o incremento del grado de IM, así como su aparición de novo durante el esfuerzo, se asocian con eventos cardiovasculares adversos y revisten relevancia pronóstica. El EE también puede ser útil para valorar cambios en la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), permitiendo identificar hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio. (325,329)

En resumen:

- El EE con ejercicio en la MCH es seguro cuando se excluyen los pacientes de alto riesgo.
- La presencia de un gradiente  $\geq 30$  mmHg identifica a pacientes con mayor riesgo de eventos.
- En pacientes sintomáticos con gradiente en reposo o inducido  $< 50$  mmHg, se recomienda realizar EE con ejercicio para evidenciar un aumento significativo del gradiente.
- En pacientes asintomáticos con gradiente en reposo o inducido  $< 50$  mmHg, es razonable realizar EE con ejercicio para detectar aumentos significativos del gradiente y ajustar medidas preventivas.
- El EE con ejercicio presenta baja especificidad para la detección de isquemia miocárdica, aunque la presencia de trastornos de la motilidad parietal implica peor pronóstico.

### 6.6 Resonancia magnética

La RMC es esencial en la evaluación de la MCH, ya que permite la cuantificación precisa de la hipertrofia, la detección de RTG (fibrosis) y la estratificación de riesgo arritmico. (330,331) Su capacidad para caracterizar fenotipos atípicos y guiar decisiones terapéuticas la consolida como método de referencia en el manejo de la MCH. (332)

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

La RMC es una herramienta muy útil en la evaluación de pacientes con MCH (ver Tabla 14). Su alta resolución espacial, así como la posibilidad de obtener imágenes tomográficas y con alto contraste entre la sangre y el miocardio, hacen de este método el patrón de referencia para la medición de espesores parietales, masa del VI y función sistólica biventricular. (333)

Permite una adecuada descripción de la hipertrofia, identificación y medición de engrosamientos parietales localizados o focales que pueden ser infra o sobrevalorados por ecocardiografía, o incluso pasar desapercibidos (por ejemplo, a nivel apical, segmento anterior basal, anterolateral basal, inferoseptal medio y en el VD, entre otros). (238,334–338) También posibilita la identificación de estructuras que pueden llevar a una medición incorrecta del espesor parietal (trabéculas, banda moderadora del VD).

Además, permite identificar otras anomalías estructurales asociadas a la miocardiopatía, como aneurismas apicales, criptas, hipertrabeculaciones, engrosamiento o variantes anatómicas de los MP, y anomalías de la válvula mitral y del aparato subvalvular mitral, así como su asociación con la OTSVI. (199,339–345)

Recientemente, se ha propuesto indexar la medición por RMC del máximo espesor miocárdico a la superficie corporal, edad y sexo, individualizando el diagnóstico mediante el uso de un z-score. (222) Si bien este enfoque aún no se utiliza de forma generalizada para confirmar la MCH, podría aportar mayor precisión al disminuir el sobrediagnóstico en hombres mayores y evitar el subdiagnóstico en mujeres, particularmente jóvenes.

#### 6.6.b Realce tardío de gadolinio

El RTG permite visualizar la expansión del intersticio miocárdico causada por fibrosis. Se observa en aproximadamente el 65% de los pacientes (rango 33–84%) y, en general, presenta un patrón multifocal, confluyente, intramural, predominantemente en las regiones de mayor engrosamiento parietal. La presencia aislada de RTG en los sitios de unión anterior y posterior del VD constituye un hallazgo inespecífico, que puede observarse también en individuos sin MCH y carece de relevancia diagnóstica cuando no se asocia a otros patrones típicos de la enfermedad. (346) El RTG podría asociarse con un aumento de la rigidez y con remodelado adverso del VI.

La evidencia actual apoya la relación entre la extensión del RTG y la mortalidad cardiovascular, la muerte por IC y la mortalidad por cualquier causa y, en metaanálisis, como predictor de riesgo de MSC. (347–349)

La sola presencia de RTG no puede considerarse un marcador de riesgo suficiente, ya que se presenta en alrededor de dos tercios de los pacientes con MCH, lo que implica bajo valor predictivo positivo. Sin embargo, la ausencia de RTG se asocia con menor riesgo de MSC. (350,351)

Por este motivo, se ha propuesto cuantificar la extensión del RTG para optimizar la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con MCH. La utilidad de la extensión del RTG como marcador de riesgo de MSC sigue siendo un aspecto controvertido. La publicación de Chan RH y col. postuló que, en pacientes sin otros criterios de riesgo de MSC, la presencia de RTG >15% de la masa ventricular podría ser suficiente para indicar la implantación de un CDI. (347) Este estudio presenta sesgos de selección, valoración incompleta de predictores clínicos de riesgo (24% sin Holter 24 h) y diferencias en los protocolos y técnicas de cuantificación del RTG.

A diferencia de estos resultados, investigadores del grupo europeo de MCH encontraron que la extensión del RTG no era un predictor independiente de MSC luego del ajuste por la FEVI. (352)

En un estudio observacional retrospectivo de un centro de referencia terciario chino, la presencia de RTG  $\geq 15\%$  se asoció con un riesgo tres veces mayor de MSC tras ajustar por otros factores de riesgo, y la presencia de RTG  $\geq 5\%$  de la masa del VI se vinculó con un riesgo siete veces mayor de eventos de MSC en comparación con pacientes sin RTG o con RTG <5%. Esto sugiere que el riesgo de arritmia maligna aumenta significativamente cuando la cantidad de fibrosis supera el 5%. (353)

En un estudio reciente, la adición de la cuantificación de RTG mejoró la capacidad predictiva al incorporarse a la puntuación de riesgo europea (ESC) (ABC 0,788 vs 0,75) y a los factores de riesgo de MSC de la guía americana (AHA/ACC) (ABC 0,723 vs 0,643). Los pacientes con RTG extenso  $\geq 15\%$  presentaron un riesgo de MSC 2,7 veces mayor, con una tasa de eventos a 5 años de 4,6%, mientras que aquellos con RTG  $\geq 20\%$  presentaron una tasa de eventos a 5 años de 6,2%. Solo 5 de 70 pacientes con eventos de MSC no presentaron RTG, con una tasa de eventos a 5 años de 0,4% en pacientes sin RTG. (354)

Estos estudios muestran una relación lineal entre el riesgo de MSC y la extensión del RTG, lo que sugiere que un RTG entre 10% y 15% puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes, mientras que la ausencia de RTG o su presencia focal (<5% de la masa del VI) suele considerarse más consistente con un riesgo bajo.

Es importante destacar que, si bien la asociación entre RTG y pronóstico ha sido descripta en múltiples estudios, muchos presentan sesgos de selección, valoración incompleta de predictores clínicos de riesgo y diferencias en los protocolos y técnicas de cuantificación del RTG, lo que limita su reproducibilidad. (347,350,355–357) El RTG varía sustancialmente según el método de cuantificación utilizado, y la técnica de 2 desviaciones estándar es la única validada en estudios de necropsia. (358) A ello se suma la disponibilidad limitada de RMC con capacidad para cuantificar el porcentaje de RTG.

Estas limitaciones se reflejan en la guía AHA/ACC 2024, que introduce la presencia de RTG extenso como nuevo marcador para arritmias ventriculares y MSC, pero le asigna indicación clase IIb. (7) De forma similar, el Grupo de Trabajo Europeo (ESC 2023) mantiene la recomendación de estimar inicialmente el riesgo de MSC mediante las calculadoras MSC-MCH y, en pacientes con riesgo bajo, considerar la presencia de RTG extenso ( $\geq 15\%$ ) en la toma de decisiones compartida sobre la implantación profiláctica de un CDI, reconociendo la falta de evidencia robusta sobre el impacto de la cuantificación de la cicatriz en las estimaciones de riesgo individual. (6)



En poblaciones pediátricas, la cuantificación del RTG también se ha asociado con mejor predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con MCH y con una aparente mejora en la capacidad discriminativa del modelo pediátrico HCM Risk-Kids; sin embargo, estos hallazgos derivan de estudios con limitaciones metodológicas, incluyendo tamaños muestrales reducidos y potenciales sesgo de selección, por lo que su valor pronóstico incremental no se encuentra aún definitivamente establecido. (359)

Por último, las características o textura del RTG evaluadas por radiómica podrían constituir una herramienta novedosa para la cuantificación del RTG en MCH. En un estudio se compararon las estrategias de estratificación de riesgo de las guías ESC y AHA/ACC con un modelo basado en características radiómicas del RTG, observándose una mayor discriminación en términos de área bajo la curva para ambos sistemas. (360)

#### 6.6.c Utilidad de las nuevas técnicas en resonancia para la evaluación de la MCH

##### **Secuencias de mapeo**

Las secuencias de mapeo permiten medir los tiempos de relajación miocárdica (T1, T2 y T2\*) en cada píxel de la imagen. (6,361) Los valores elevados de T1 y de fracción de volumen extracelular (ECV) muestran una fuerte asociación con el índice de masa VI en pacientes con MCH. (6) Sin embargo, la mayor utilidad clínica de estas secuencias es la diferenciación de fenocopias. (250)

La amiloidosis se distingue fácilmente por presentar valores muy elevados de T1 y ECV, además del clásico RTG subendocárdico difuso con anulación del pool sanguíneo. (362,363)

Un T1 nativo marcadamente reducido es altamente sugestivo de EAF, particularmente en el septum basal, y suele preceder a la hipertrofia. (321,364,365) En fases avanzadas, la fibrosis puede conducir a una pseudonormalización de T1, lo que dificulta la interpretación. (364,365)

La hemocromatosis puede asociarse con HVI; un valor de T2\* <20 ms es indicativo de sobrecarga férrica miocárdica. (361)

Distinguir la MCH del “corazón de atleta” puede ser complejo. En general, los atletas presentan masas ventriculares similares, pero con valores más bajos de T1 nativo y ECV comparados con la MCH, lo que se vincula con hipertrofia fisiológica sin expansión del espacio extracelular. (366)

##### **Feature tracking (FT)**

El desarreglo de miofibrillas, la isquemia y la fibrosis, característicos de la MCH, constituyen el sustrato anatómico de la alteración del strain miocárdico. (215)

La medición cuantitativa del strain mediante técnicas de FT en RMC ha demostrado utilidad en la estratificación pronóstica en MCH. (215) En estos pacientes, un strain reducido por FT se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independiente de la presencia de RTG y de la FEVI. (367)

Además, FT puede distinguir con precisión sujetos con MCH subclínica de controles sanos. En un estudio, los portadores de mutación con MCH subclínica sin alteraciones en ECG ni RMC presentaron parámetros de FT significativamente reducidos (por ejemplo, strain circunferencial global  $-17,3 \pm 2,6$  vs  $-20,8 \pm 7,4$ ;  $p < 0,0001$ ), lo que sugiere su potencial como herramienta de detección precoz. (368)

##### **4D Flow en MCH**

Las secuencias de flujo 2D convencionales (fase contraste) en RMC permiten estimar la velocidad en el TSVI; sin embargo, el flujo turbulento puede limitar la precisión y aumentar la variabilidad de la velocidad pico. (369)

La RMC también permite evaluar con precisión el área del TSVI, estimar el flujo transvalvular aórtico y valorar indirectamente el grado de IM asociada a MCHo mediante la combinación de secuencias de fase contraste y volumetría. No obstante, la variabilidad en la estimación del volumen sistólico afecta la precisión del cálculo del volumen regurgitante. (370)

La estimación directa de la IM mediante secuencias 4D Flow ha sido evaluada en pacientes con MCH. En un estudio con 37 pacientes, el seguimiento del chorro (jet tracking) mostró buena concordancia con el método volumétrico indirecto (ICC 0,80;  $p = 0,004$ ), además de excelente reproducibilidad inter e intraobservador para el volumen y gravedad de la IM. (371)

La tecnología 4D Flow también puede identificar alteraciones del flujo intracardiaco en MCHn o en portadores. En un estudio de 70 pacientes con MCHn, se observó que aquellos con fenotipo positivo presentaron mayor trabajo sistólico y mayor energía cinética sistólica y en diástasis tardía en comparación con fenotipo negativo y controles. (372)

#### 6.6.d Diagnósticos diferenciales

Si bien los diagnósticos diferenciales se establecen integrando la información clínica, la RMC tiene particular importancia. Aunque ningún hallazgo morfológico es 100% patognomónico, la distribución de la HVI (difusa vs localizada), la presencia de OTSVI, el patrón de RTG y otros elementos estructurales asociados son claves para orientar la etiología. (7)



En la MCH causada por variantes en genes que codifican proteínas del sarcómero predominan las formas localizadas que afectan al septum interventricular, generalmente asimétricas o focales, con frecuencia obstructivas, y con RTG intramiocárdico de extensión variable en las zonas de inserción o en los segmentos con mayor HVI. La presencia de criptas, elongación de la VM o implantación atípica de los MP es más habitual que en otras etiologías de HVI. (5,373–375)

La hipertrofia difusa no obstructiva asociada a derrame pericárdico, engrosamiento del septum interauricular, RTG con cinética particular y patrón subendocárdico difuso, con grados variables de transmuralidad y valores de T1 prolongados, orienta a amiloidosis cardíaca. (70)

La hipertrofia difusa, en ocasiones con engrosamiento de MP, RTG intramiocárdico inferolateral basal y valores de T1 inicialmente reducidos orientan a EAF. (219,376,377)

En pacientes con HTA, la HVI suele ser menos marcada, predomina en el septum basal, las formas obstructivas son poco frecuentes y no se observa RTG típico. (378)

En la EAo severa, la HVI concéntrica puede plantear dudas sobre la coexistencia de MCH; sin embargo, el patrón de RTG suele ser de escasa extensión y menos específico, diferenciable de la amiloidosis o de formas sarcoméricas.

En deportistas, la HVI asociada a remodelado fisiológico suele acompañarse de aumento armónico de las cavidades, FEVI en límites normales, ausencia de RTG y valores de T1 dentro de la normalidad. (379)

En contextos sindrómicos, la hipertrofia asociada a HVI con compromiso del VD, obstrucción del tracto de salida del VD o patología valvular pulmonar debe hacer considerar el síndrome de Noonan. Del mismo modo, hipertrofias difusas con engrosamiento parietal marcado (>30 mm) deben hacer sospechar enfermedades de depósito como Danon o Pompe. (5,219)

La presencia de deterioro de la FEVI orienta a miocardiopatías mitocondriales, enfermedad de Danon, estadios avanzados de EAF, amiloidosis o formas sarcoméricas con deterioro sistólico. (5,219)

#### 6.6.e Limitaciones y desafíos en la aplicación del método

Un reto en la práctica cotidiana lo constituyen los pacientes con dispositivos implantables, como MCP o desfibriladores. Las nuevas tecnologías permiten que algunos dispositivos sean compatibles con RMC, aunque deben respetarse estrictamente las condiciones de seguridad indicadas por el fabricante. Incluso los dispositivos compatibles pueden generar artificios que afecten la calidad de imagen, los cuales pueden minimizarse con secuencias “wideband”. (380)

#### 6.6.f Recomendaciones para estudio con resonancia (véase Tabla 14)

**Tabla 14.** Recomendaciones para estudio con resonancia cardíaca en pacientes con MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la realización de RMC en todo paciente con sospecha de MCH y Ecocardiograma no concluyente.	I	B
Se recomienda la realización de RMC para todo paciente con sospecha de diagnóstico alternativo, incluyendo miocardiopatía infiltrativa, por depósito, corazón de atleta u otras fenocopias.	I	B
En pacientes en quienes la decisión de implantar un Cardiodesfibrilador no es concluyente luego de la evaluación clínica estándar, que incluye historia familiar y personal, Ecocardiograma y Holter de arritmias, se recomienda la realización de RMC para evaluar máximo espesor miocárdico, disfunción ventricular, presencia de aneurisma apical y el monto de fibrosis miocárdica.	I	B
Se recomienda la realización de RMC en todo paciente previo a la terapia de reducción septal (miectomía o ablación), para evaluación precisa de la hipertrofia y del aparato subvalvular mitral, como planeamiento al procedimiento.	I	B
Cuando se encuentre disponible, 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.	I	B
Cuando se encuentre disponible, se recomienda incluir en el protocolo de evaluación las secuencias de T1 mapping y medición de volumen extracelular, con fines diagnósticos.	I	C
En pacientes con genética positiva y ECO Doppler normal, se debería considerar realizar una RMC para definir afectación fenotípica.	IIa	C
Al realizar una RMC en un paciente con sospecha de MCH y espesores miocárdicos limítrofes (13-17 mm), se recomienda indexar las medidas a la superficie corporal, edad y sexo, para optimizar la precisión diagnóstica.	IIa	B
La realización de RMC cada 3-5 años, para reestratificación de riesgo de MSC, puede ser considerada para evaluar cambios en los espesores miocárdicos, en la fracción de eyección y/o en el monto y distribución de la fibrosis.	IIa	C
No se recomienda realización rutinaria de RMC en familiares de pacientes con MCH, con Electrocardiograma y Ecocardiograma normal	III	C

Por otra parte, la interpretación de la RMC es susceptible de variabilidad. La presencia y el grado de fibrosis, relevantes para el pronóstico y el manejo de la MCH, pueden ser difíciles de cuantificar con precisión. Entre los métodos con mayor evidencia se encuentran la técnica de  $\geq 2$  desviaciones estándar de la intensidad de píxel respecto del miocardio remoto, validada contra anatomía patológica como patrón de referencia, y la técnica de  $\geq 6$  desvíos estándar. (245,347) Existen también métodos visuales validados, utilizados con frecuencia en la práctica clínica.

Asimismo, la evidencia sobre predicción de riesgo basada en presencia y extensión de RTG en población pediátrica aún es limitada.

En este contexto, la integración de IA en la interpretación de la RMC podría contribuir a reducir la variabilidad y mejorar la detección de patrones sutiles, siempre sujeta a mayor investigación y validación clínica antes de su implementación rutinaria. (360)

## 6.7 Tomografía cardíaca

La TAC es una herramienta alternativa valiosa en la evaluación integral de la MCH, con aplicaciones en el diagnóstico anatómico y funcional, la evaluación de la circulación coronaria y, potencialmente, en la detección de retención tardía de contraste. (véase Tabla 15)

En pacientes con alta sospecha de MCH, pero con imágenes por ECO no concluyentes, y cuando la RMC no es factible o está contraindicada, la TAC constituye una alternativa válida.

### 6.7.a Diagnóstico morfológico y funcional mediante Tomografía Cardíaca

La TAC permite una excelente diferenciación entre el contraste (hiperdenso/blanco) y el miocardio (hipodenso/gris), lo que posibilita una delimitación precisa del grosor miocárdico y facilita la identificación del fenotipo de MCH. (381–383)

Asimismo, permite evaluar la presencia de OTSVI gracias a su capacidad de generar imágenes tridimensionales que evidencian el contacto sistólico mitro-septal, y realizar una adecuada valoración del aparato subvalvular mitral, cuyas alteraciones son determinantes importantes de la obstrucción dinámica y pueden influir en la selección de candidatos para miectomía septal o ASA

Sin embargo, la TAC cardíaca no está indicada actualmente para la evaluación rutinaria de la OTSVI en pacientes con MCH.

### 6.7.b Circulación coronaria y evaluación de la fibrosis

La TAC permite una evaluación detallada de la anatomía coronaria, la identificación de puentes miocárdicos, la exclusión de orígenes coronarios anómalos y la detección de aterosclerosis, incluyendo su extensión y severidad. (384)

Si bien la RMC con RTG continúa siendo el método de referencia para la detección de fibrosis miocárdica, la TAC con contraste tardío también puede identificar áreas de fibrosis mediante la captación diferencial del medio de contraste yodado y la elección de distintos tiempos de escaneo. (383) No obstante, aún no existen estudios con grandes cohortes que validen de manera concluyente su precisión diagnóstica.

### 6.7.c Aplicaciones clínicas

Algunas de sus principales aplicaciones incluyen:

- Identificación del fenotipo de MCH
- Selección de candidatos para miectomía septal o ASA. (385)
- Valoración de fibrosis, con buena correlación con el RTG en RMC.
- Exclusión de enfermedad coronaria

### 6.7.d Limitaciones del método

Si bien las técnicas modernas han reducido de manera significativa la dosis de radiación, esta continúa siendo un factor relevante para considerar al momento de elegir el método. El uso de contraste yodado se encuentra limitado en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con alergia al yodo, lo que puede requerir consideraciones especiales para la realización del estudio, como medicación previa, elección de otros medios de contraste o necesidad de diálisis posprocedimiento.

La resolución temporal de la TAC es inferior a la de la ECO y la RMC, por lo que la evaluación de la contractilidad y del volumen telesistólico puede verse limitada.

### 6.7.e Recomendaciones para la realización de Tomografía Cardíaca (véase Tabla 15)

**Tabla 15.** Recomendaciones para estudio de Tomografía Cardíaca en pacientes con MCH

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
Se debería considerar realizar una tomografía cardíaca contrastada en pacientes con sospecha de MCH, diagnóstico no concluyente por Ecocardiografía y contraindicaciones para RMC	Ila	C

## 6.8 Diagnóstico histopatológico

En el ámbito de la anatomía patológica, el diagnóstico se sustenta principalmente en el hallazgo de hipertrofia miocárdica marcada, desorganización de las miofibrillas (desarreglo miocítico), fibrosis intersticial y arteriopatía intramiocárdica. (386,387)

Diversas sociedades científicas han enfatizado la necesidad de integrar los hallazgos patológicos con la historia clínica, los antecedentes familiares, los hallazgos genéticos y los estudios por imágenes para establecer un diagnóstico definitivo de MCH. (6,7)

La guía AHA/ACC para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con MCH (2020) señala que el diagnóstico definitivo no debe basarse exclusivamente en criterios morfológicos, debido a la posible superposición de hallazgos histológicos entre entidades patológicas y adaptativas, como la hipertrofia inducida por ejercicio o la HTA crónica. (388)

El sobrediagnóstico anatomopatológico de MCH tiene importantes implicancias clínicas, familiares, legales y psicosociales. Un diagnóstico erróneo puede generar evaluaciones genéticas innecesarias, estigmatización de familiares considerados en riesgo o incluso intervenciones médicas injustificadas. En estudios retrospectivos de necropsias, hasta el 30% de los diagnósticos de MCH se basaron exclusivamente en criterios morfológicos, siendo posteriormente cuestionados tras una revisión integral multidisciplinaria. (389,390)

Este apartado tiene como objetivo revisar de forma crítica y sistemática la importancia diagnóstica de la MCH desde la anatomía patológica. Se analizarán los criterios morfológicos clásicos, sus limitaciones interpretativas, las recomendaciones de las principales sociedades científicas y estrategias para una evaluación más rigurosa y contextualizada del tejido miocárdico.

### 6.8.a Diagnóstico

El diagnóstico anatomopatológico de la MCH debe abordarse con un enfoque multidimensional, que combine criterios macroscópicos, histológicos, moleculares y clínico-familiares. La interpretación aislada de hallazgos estructurales en autopsias o biopsias puede inducir a un sobrediagnóstico, particularmente en escenarios sin correlación clínica o genética definida. (391,392)

### 6.8.b Evaluación macroscópica

Desde el punto de vista macroscópico, la MCH se caracteriza por HVI con aumento del peso cardíaco (habitualmente >500 g en adultos) y espesores de pared superiores al rango normal: pared del VI >14 mm, pared del VD >5 mm y tabique interventricular >15 mm. La HVI puede ser asimétrica o simétrica.

El patrón asimétrico es el más frecuente. El tabique interventricular anterior basal se encuentra engrosado en relación con la pared libre del VI ( $\geq 1,3/1,0$ ), sobresale por debajo de la válvula aórtica y puede generar estrechamiento del TSVI y placas de fibrosis endocárdicas septales ("lesión por fricción"). Las cicatrices fibrosas son evidentes en el VI y en el septum interventricular.

En este patrón debe considerarse si la MCH se presenta con OTSVI o sin obstrucción.

El patrón simétrico representa aproximadamente el 42% de los casos y es más frecuente en adultos. La HVI es concéntrica, con engrosamiento regional de la pared libre anterolateral y postero-basal, del ápex y de la mitad del tabique interventricular, asociado a reducción del diámetro cavitario del VI. Las cicatrices fibrosas se observan tanto en el VI como en el septum. (392–394)

Sin embargo, muchos de estos hallazgos no son exclusivos de la MCH y pueden verse en contextos de HTA, valvulopatías o entrenamiento atlético intenso. La ESC (2014) y la AHA/ACC (2020) coinciden en que el diagnóstico no debe basarse únicamente en la asimetría septal, ya que esta puede observarse en hasta el 15% de individuos normotensos sin cardiopatía estructural. (5,388)

En las piezas quirúrgicas de explantes cardíacos o necropsias, además de la fibrosis subendocárdica, deben evaluarse las alteraciones del aparato valvular mitral, que pueden coexistir con OTSVI, y la presencia de un tra-

yecto intramural profundo de la arteria descendente anterior (“arteria tunelizada”) como anomalía coronaria asociada a MCH y MSC. (392,387)

### 6.8.c Hallazgos histológicos clásicos

Histológicamente, el diagnóstico de MCH se apoya en la tríada característica descrita por Teare: 1. Hipertrofia miocítica marcada ( $>20\text{--}25\ \mu\text{m}$ ). 2. Desorganización arquitectural del fascículo miocárdico (desarreglo o disarreglo). (3). Fibrosis intersticial o de reemplazo. (8)

En series anatómo-clínicas se demostró que la combinación de estos hallazgos, especialmente el desarreglo miocítico extenso ( $>10\%$  del campo de visión en múltiples regiones), posee alta especificidad diagnóstica cuando se correlaciona con datos clínicos o genéticos. (389,394)

No obstante, el desarreglo focal puede observarse como fenómeno no patológico en regiones de inserción septo–pared libre, en corazones de atletas o en condiciones de sobrecarga hemodinámica. La guía de consenso de Basso et al. (2021) establece que el diagnóstico histológico aislado de MCH debe evitarse en ausencia de desarreglo miocítico difuso o contextualización clínica. (394)

### 6.8.d Biopsia endomiocárdica

La BEM es un procedimiento invasivo utilizado frecuentemente en el seguimiento pos-trasplante cardíaco y en el diagnóstico de cardiopatías primarias o secundarias. Su rol diagnóstico en adultos y niños sigue siendo controvertido y su práctica varía entre centros de excelencia. (395)

Aunque la BEM no forma parte del algoritmo diagnóstico rutinario de la MCH, puede ser útil para el diagnóstico diferencial con miocardiopatías restrictivas, infiltrativas o inflamatorias. En la MCH puede observarse desorganización de cardiomiocitos dispuestos en ángulos oblicuos o perpendiculares, afectando más del 10% del miocardio, predominantemente en el septum interventricular; hipertrofia de cardiomiocitos ( $>15\ \mu\text{m}$ ) con núcleos grandes, irregulares e hiper cromáticos; fibrosis intersticial (más intensa en el septum), fibrosis endocárdica y, en algunos casos, arteriopatía intramiocárdica con engrosamiento de la media o la íntima y reducción del lumen. (394) (Ver Figura 5)

Los criterios morfológicos no son patognomónicos y deben acompañarse de validación genética, imagenológica o funcional para confirmar el diagnóstico y evitar tratamientos inadecuados basados en hallazgos inespecíficos. (393)

En pacientes sometidos a miectomía septal quirúrgica, la histología fue mayormente indistinguible entre distintas entidades clínicas. Dado que diversas etiologías de HVI pueden compartir un patrón patológico similar, es fundamental una evaluación clínica detallada para definir la estrategia terapéutica más adecuada. (396)

Un aspecto clave del diagnóstico anatomopatológico es distinguir la MCH de otras condiciones que causan HVI, como la hipertrofia del atleta (patrón simétrico, cavidades no dilatadas y ausencia de fibrosis o desarreglo), miocarditis crónica o enfermedades del tejido conectivo con fibrosis extensa, y miocardiopatías por depósito (amiloidosis, EAF, entre otras).

Se deben emplear tinciones especiales, inmunohistoquímica o microscopía electrónica cuando se sospeche una miocardiopatía mitocondrial o de almacenamiento. (397)

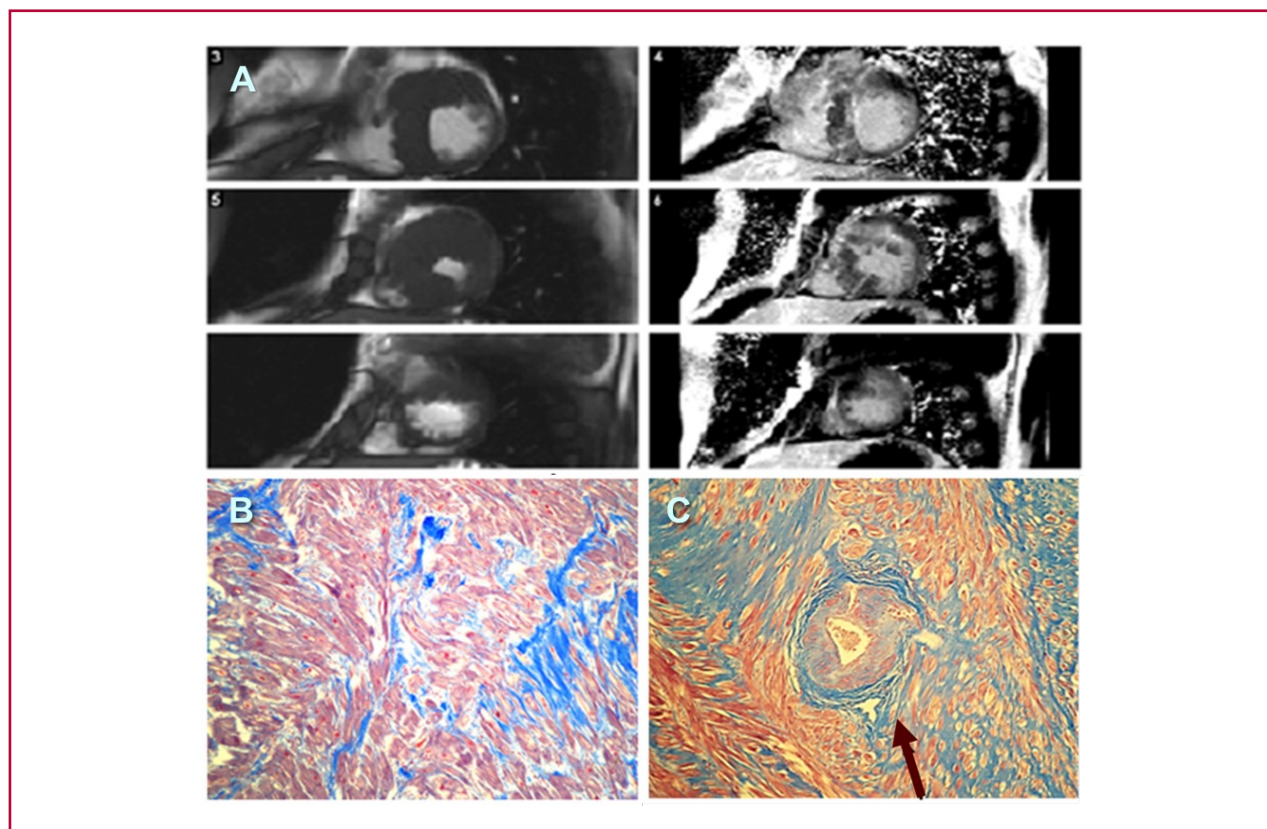
La BEM debe reservarse para situaciones específicas en las que sus resultados puedan modificar el tratamiento, tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo–beneficio (ver Tabla 12). La BEM no está exenta de riesgos y debe realizarse por equipos con experiencia; asimismo, el análisis diagnóstico debe ser efectuado por patólogos especializados en miocardiopatías. (6)

### 6.8.e Recomendaciones para realizar biopsia endomiocárdica en la MCH (véase Tabla 16)

**Tabla 16.** Recomendaciones para realizar biopsia endomiocárdica en la MCH

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
La BEM puede ser considerada para el diagnóstico diferencial de MCH cuando los resultados de los estudios clínicos sugieran cardiomiopatías inflamatorias, restrictivas o por depósito que no puedan confirmarse por otros métodos	Ila	C

En pacientes con sospecha de miocardiopatía, se recomienda considerar la BEM para facilitar el diagnóstico y tratamiento cuando los resultados de otros estudios sugieran inflamación, infiltración o depósito miocárdico que no pueda identificarse por otros medios. (398,399)



**Figura 5.** Paciente portador de miocardiopatía hipertrófica con extenso realce tardío en la resonancia magnética cardíaca (A). En el estudio de anatomía patológica se observa desorganización de los cardiomiocitos (B), fibrosis intersticial y puente arterial anómalo identificado con una flecha (C)

## 7. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

### 7.1 Estrategias terapéuticas contemporáneas:

La MCHO presenta una notable heterogeneidad fenotípica, lo que exige un abordaje terapéutico adaptado a las características de cada paciente. El tratamiento se apoya en varios pilares clave: disminuir el GTSVI, mejorar la calidad de vida, conservar la función sistólica, frenar el proceso de remodelado cardíaco adverso y evitar eventos. (6,7)

Se recomienda una evaluación interdisciplinaria, con una mirada integral que tenga en cuenta los síntomas del paciente, el grado y mecanismo de la obstrucción, la edad, la posibilidad de embarazo, el riesgo individual, la experiencia del grupo tratante y sus preferencias. Este enfoque facilita decidir en conjunto y alinear las metas del tratamiento.

En los últimos años, la aparición de inhibidores selectivos de la miosina ha marcado un punto de inflexión en el manejo de esta patología, al ofrecer una alternativa terapéutica dirigida con potencial para modificar el curso de la enfermedad. (273,400-404) Sin embargo, las TRS, como la miectomía quirúrgica y la ASA, continúan ocupando un lugar central. (6,7) La evidencia respalda la derivación de estos procedimientos a instituciones con trayectoria y equipos especializados. (405,406).

El tratamiento farmacológico convencional aún conserva un rol relevante, ya sea como puente hacia intervenciones más efectivas o en escenarios clínicos particulares. En el contexto argentino, la incorporación de los inhibidores de miosina enfrenta desafíos significativos, siendo el costo uno de los principales obstáculos para su implementación generalizada en un sistema de salud con recursos limitados. (407,408)

### 7.2 Tratamiento farmacológico

#### 7.2.a Tratamiento farmacológico convencional

Cuando los inhibidores de miosina no están disponibles, presentan efectos adversos relevantes o están contraindicados para un paciente determinado, el tratamiento farmacológico convencional continúa siendo la primera línea de tratamiento, de acuerdo con las guías europeas y americanas vigentes, y constituye el pilar inicial del manejo farmacológico en la MCHO. En este contexto, los betabloqueantes (BB), como metoprolol, atenolol o bisoprolol, suelen considerarse de primera elección, ya que disminuyen la frecuencia cardíaca y prolongan la diástole.



tole, lo que puede contribuir a atenuar el GTSVI. Si estos fármacos no son bien tolerados, los bloqueantes de los canales de calcio (BCA) no dihidropiridínicos, como verapamilo o diltiazem, constituyen una opción razonable. En los casos refractarios al tratamiento inicial puede añadirse disopiramida; sin embargo, su uso se ve limitado por la falta de disponibilidad en algunos países, como Argentina. También puede considerarse la combinación de BB y BCA no dihidropiridínicos, especialmente en pacientes portadores de un CDI con marcapaseo bicameral. Cabe señalar que estas estrategias, si bien útiles desde el punto de vista sintomático, no han demostrado modificar el curso natural de la enfermedad ni inducir un remodelado estructural significativo. (6,7)

### 7.2.b Inhibidores de la miosina: redefiniendo el tratamiento médico dirigido

Los fármacos mavacamten y aficamten, inhibidores alostéricos, selectivos y reversibles de la ATPasa de la miosina cardíaca, representan una nueva estrategia terapéutica en la MCHo. Su mecanismo de acción se basa en reducir el acoplamiento excesivo actina-miosina, modulando la proporción de cabezas de miosina activas hacia un estado superrelajado y energéticamente eficiente. Esta acción disminuye la hipercontractilidad, reduce la OTSVI, mejora el llenado diastólico y alivia los síntomas, con impactos favorables en biomarcadores cardíacos y parámetros estructurales. (273,400-404)

El ensayo pivotal EXPLORER-HCM demostró que mavacamten mejora significativamente la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), el consumo máximo de oxígeno ( $\text{VO}_2$  pico) y reduce de manera sustancial el gradiente obstructivo en reposo y durante la maniobra de Valsalva, así como los niveles de NT-proBNP y troponina cardíaca. (400) Estos hallazgos se consolidaron a largo plazo en el estudio MAVA-LTE, que evidenció beneficios mantenidos hasta las 180 semanas, con reducción progresiva del grosor septal, del volumen auricular izquierdo y de los biomarcadores de estrés cardíaco. (273)

En sintonía, el ensayo VALOR-HCM (2022) reportó que 16 semanas de tratamiento con mavacamten lograron disminuir de forma significativa la necesidad de intervenciones invasivas de TRS. Esta tendencia se mantuvo en la extensión del estudio a 128 semanas, donde más del 90% de los pacientes evitó procedimientos como la miectomía o la ASA, manteniendo mejoras clínicas y funcionales sostenidas. (401,402)

Aficamten ha mostrado resultados comparables. En el estudio SEQUOIA-HCM, este fármaco evidenció mejoras funcionales, junto con descensos en NT-proBNP y en los gradientes obstructivos. (403) Más recientemente, el estudio MAPLE-HCM mostró que aficamten superó a metoprolol en varios parámetros, incluyendo una mayor mejoría en  $\text{VO}_2$  pico, mayor reducción del GTSVI y un descenso más marcado de biomarcadores. (404)

Las guías conjuntas AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR de 2024 otorgan una recomendación clase I (nivel de evidencia B-R) al uso de inhibidores de miosina en pacientes con MCHo sintomática y obstrucción persistente a pesar del tratamiento convencional. (7) Este enfoque destaca la necesidad de una toma de decisiones compartida, considerando el perfil clínico individual, comorbilidades y preferencias del paciente. En contraste, las guías europeas ESC 2023 asignan una recomendación clase IIa, debido a la falta de comparaciones directas entre los inhibidores de la miosina y los betabloqueantes en el momento de su publicación. (6)

Estudios observacionales revelaron que una proporción significativa de pacientes con MCHo continúa con síntomas a pesar de recibir terapias farmacológicas tradicionales, como BB, BCA o disopiramida, o incluso tras someterse a intervenciones de TRS. Esta persistencia sintomática se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, aumento de la mortalidad y un impacto económico relevante para los sistemas de salud. En este contexto, los inhibidores selectivos de la miosina han demostrado seguridad y eficacia, sin reportes de mortalidad tanto en ensayos clínicos como en experiencias del mundo real. (273,400-406)

### 7.2.c Inhibidores de la miosina: contraindicaciones y precauciones

Los inhibidores de la miosina están contraindicados en pacientes con FEVI <50%, durante el embarazo y la lactancia, y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. También se contraindican en casos de insuficiencia hepática grave y requieren especial cautela por potenciales interacciones farmacológicas relevantes, como antirretrovirales, evaluando siempre el balance seguridad-eficacia. (411,412)

### 7.2.d Inhibidores de la miosina: consideraciones de costo-efectividad y acceso

Cuando el tratamiento con inhibidores de la miosina resulta costo-efectivo, la evaluación de su incorporación al abordaje terapéutico resulta respalda por la evidencia disponible. (273,400-404) Si no se verifica costo-efectividad o el acceso está restringido, se sugiere iniciar con BB o BCA y, ante respuesta insuficiente, reevaluar alternativas. (407,408)

Los análisis económicos internacionales muestran resultados consistentes en pacientes con alta carga sintomática y gradientes elevados, particularmente cuando se reduce la necesidad de TRS. Sin embargo, dichos resultados dependen del costo del fármaco, de la tasa de respuesta clínica y de los requerimientos logísticos del monitoreo. (407,408)

Cuando el análisis sugiera una relación costo-efectividad desfavorable, se recomienda priorizar un enfoque escalonado y selectivo. Este debe incluir el inicio con BB o BCA, la optimización de comorbilidades y una ree-



evaluación clínica y ecocardiográfica a las 8-12 semanas. En este contexto, si el valor no resulta favorable y la anatomía es adecuada, debe discutirse la TRS (miectomía o ASA) en centros de alto volumen por su efecto sostenido sobre el gradiente y la calidad de vida. Los inhibidores de la miosina pueden considerarse como estrategia puente a la TRS en escenarios de espera u optimización preoperatoria, siempre con objetivos y plazos definidos.

### 7.2.e Recomendaciones para tratamiento farmacológico en MCHo sintomática. (véase Tabla 17)

**Tabla 17.** Recomendaciones para tratamiento farmacológico en MCHo sintomática

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda tratar los factores de riesgo coronario, como HTA, dislipemia, diabetes, tabaquismo, y obesidad, en todos los pacientes con diagnóstico de MCH.	I	B
Se recomienda utilizar betabloqueantes (BB) para aliviar los síntomas en pacientes con OTSVI, vigilando bradicardia o trastornos graves de conducción y buscando una FC cercana a 60 lpm.	IIa	C
Se recomienda utilizar bloqueantes cálcicos (BCA) como verapamilo o diltiazem en dosis crecientes si los pacientes no responden o presentan efectos adversos con BB, con precaución en bradicardia sinusal o trastornos severos de conducción.	IIa	C
Se recomienda intentar con disopiramida * (asociada a BB) si el paciente sigue sintomático después de ser tratado con BB y/o BCA a dosis máximas o no los tolera.	IIa	B
Se recomienda intentar con BB asociados a BCA si el paciente sigue sintomático después de ser tratado con BB y/o BCA a dosis máximas.	IIb	C
Cuando el tratamiento con inhibidores de la miosina resulta costo-efectivo, la evaluación de su incorporación al abordaje terapéutico resulta respaldada por la evidencia disponible.	I	B
Los inhibidores de la miosina están contraindicados en FEVI <50%, durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura. También se contraindican en insuficiencia hepática o renal severa, y requieren especial precaución ante interacciones medicamentosas relevantes.	III	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

\* La disopiramida no se encuentra disponible en la Argentina.

Se recomienda establecer reglas claras de suspensión. Si a las 36-48 semanas no se constata una respuesta clínica o hemodinámica significativa (mejoría de al menos una clase funcional NYHA, reducción del gradiente con Valsalva  $\geq 30$  mmHg o gradiente final <30 mmHg, o descenso de NT-proBNP), se indica la discontinuación y se debe reevaluar la indicación de TRS u opciones convencionales. En todo momento debe asegurarse una FEVI  $\geq 50\%$ .

### 7.3 Tratamiento invasivo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (terapias de reducción septal).

#### 7.3.a Tratamiento quirúrgico

No existen datos que respalden el uso de procedimientos invasivos para reducir la OTSVI en pacientes asintomáticos. Sin embargo, algunos datos retrospectivos sugieren que las personas con GTSVI elevados, incluso con síntomas mínimos, presentan una mayor mortalidad que aquellas sin GTSVI significativamente elevados. (6,413)

Las TRS para reducir la OTSVI deben considerarse en pacientes con un GTSVI  $\geq 50$  mmHg, síntomas graves (clase funcional III-IV de la NYHA o síncope recurrente de esfuerzo o inexplicable, a pesar del tratamiento farmacológico máximo tolerado. La terapia invasiva también puede considerarse en pacientes con síntomas leves (clase II de la NYHA) refractarios al tratamiento médico, con un GTSVI en reposo o máximo provocado  $\geq 50$  mmHg (ejercicio o Valsalva) e IM de moderada a severa relacionada a MAS, FA o dilatación auricular izquierda moderada a severa, en centros especializados con tasas bajas de complicaciones durante el procedimiento. (414,415)

Aunque la mayoría de los pacientes que se someten a TRS presentan síntomas avanzados, algunos pacientes con menos síntomas, pero con otra evidencia de deterioro hemodinámico significativo podrían ser elegibles para una miectomía quirúrgica en centros integrales de MCH. (7) Los datos sugieren que la miectomía quirúrgica puede mejorar la hipertensión pulmonar progresiva, revertir el agrandamiento auricular izquierdo y disminuir las tasas de arritmias auriculares y ventriculares posteriores. (416-425)

Los pacientes deben poder participar en una conversación completa sobre todas las opciones de tratamiento, incluyendo las tasas de éxito, los beneficios y los riesgos. Si alguno de los procedimientos no está disponible para

el paciente en el centro donde consulta, se recomienda derivarlo a centros con todo el abanico de posibilidades terapéuticas, ya que la literatura demuestra una relación entre el volumen y los resultados. (426,427)

El retraso en la TRS puede afectar los resultados a largo plazo, especialmente cuando transcurren más de cinco años desde la primera detección del gradiente, incluso si se logra un alivio exitoso de los síntomas. Las intervenciones tempranas pueden asociarse con menores tasas de complicaciones y un mejor pronóstico. (428)

La miectomía septal ampliada (MSA) transaórtica se considera el tratamiento adecuado para la mayor variedad de pacientes, con los resultados más favorables y la menor mortalidad y morbilidad perioperatoria cuando se realiza en centros con alto volumen de MCH. (16)

El procedimiento quirúrgico original, la miectomía de Morrow para tratar la OTSVI, fue reemplazado por la MSA, que extiende la resección del tabique hacia ambos trigonos de la válvula mitral y hacia los MP en la porción medioventricular. (429,430)

Esta técnica elimina o reduce sustancialmente los GTSVI en más del 90 % de los casos, reduce la IM relacionada con el MAS y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. El beneficio sintomático a largo plazo se logra en más del 80 % de los pacientes, con una supervivencia a largo plazo comparable a la de la población general. (431-433)

La recurrencia de la obstrucción es poco frecuente después de la MSA. (434) Los predictores preoperatorios de un buen resultado quirúrgico a largo plazo son la edad <50 años, el tamaño de la AI <46 mm, la ausencia de FA y el sexo masculino. (435)

En pacientes con MCHo sintomática que presentan cardiopatía asociada que requiere tratamiento quirúrgico (p. ej., músculo papilar anómalo, VAM marcadamente elongada, valvulopatía mitral intrínseca, enfermedad coronaria, EAo), la miectomía quirúrgica realizada por operadores experimentados ofrece la oportunidad de corregir todos los problemas estructurales y anatómicos con un solo procedimiento. (269,343,436-438)

La IM mediada por MAS suele aliviarse o eliminarse tras la MSA. Sin embargo, cuando los estudios preoperatorios evidencian alteraciones significativas en las valvas mitrales o las estructuras subvalvulares, especialmente en pacientes con MCH con un septum relativamente delgado, pueden ser necesarios procedimientos adicionales de la VM para minimizar la aparición de IM residual. La enfermedad intrínseca de la VM, como el prolapso, a menudo requiere reparación o reemplazo concomitante. (439)

La elongación de las valvas de la VM es una característica fenotípica de la MCH. (199) La longitud media de la VAM en pacientes con MCH puede alcanzar los 26 mm (media de 19 mm en sujetos normales). (440) Aunque ciertos estudios sugieren que no existe correlación entre la longitud aumentada de la VAM y un mayor GTSVI, se ha observado que los pacientes con obstrucción presentan VAM más largas y exceso de tejido valvular, extendiéndose más allá del punto de coaptación. (441,442)

En pacientes en los que la VM está elongada (>16 mm/m<sup>2</sup>), favoreciendo y perpetuando el MAS pese a una MSA adecuada, pueden agregarse técnicas para disminuir su tamaño. (440) Una de las más utilizadas es la plicatura de la VAM, que consiste en colocar puntos horizontales en la misma o en su borde libre para reducir su longitud. (344,443,444) Si persiste tejido valvar redundante, generalmente entre 2 y 5 mm y unido a cuerdas tendinosas laxas o mixomatosas demasiado largas para evitar el prolapso, dicho tejido puede extirparse con seguridad. (302)

Algunos procedimientos quirúrgicos, como la realineación de MP desplazados, la reorientación de MP bifurcados y la resección de MP aberrantes, pueden aliviar la obstrucción al movilizar el aparato mitral anterior alejándolo del TSVI, contribuyendo a corregir el MAS y reduciendo el riesgo de contacto entre el MP y el septum medioventricular. (164,445) Cuando un MP se inserta en el cuerpo de la VAM sin participar en el soporte del borde libre, se recomienda su resección. (446)

Actualmente persiste la controversia respecto de si la MSA por sí sola es suficiente para lograr una resolución duradera de la OTSVI y la IM mediada por MAS, especialmente en pacientes con tabique delgado y anomalías mitrales estructurales. En un estudio de la Clínica Mayo, pacientes con un grosor septal <18 mm obtuvieron buenos resultados tras resección septal aislada. La IM moderada/severa disminuyó del 21,7 % al 2 %, y el GTSVI máximo se redujo en 114 mmHg. (447)

Por el contrario, otros autores sostienen que, a medida que disminuye el grosor del tabique, aumenta la necesidad de procedimientos mitrales adicionales como complemento a la MSA. (344,448) Lapenna E et al. evaluaron los resultados a largo plazo de diversas estrategias quirúrgicas en 76 pacientes con MCHo, septum ≤18 mm e IM moderada/severa relacionada con MAS. (449) En esta serie, el grupo con cirugía mitral concomitante mostró un septum más delgado e IM más severa que el grupo de MSA aislada (p = 0,02). Al alta, la IM residual moderada y el MAS fueron menos frecuentes en el grupo combinado (0 % vs 24 %, p < 0,001; 6 % vs 29 %, p = 0,01). A nueve años, la recurrencia de IM ≥2+ fue del 3 % en el grupo combinado versus 25 % en el grupo de MSA sola (p = 0,005). Sin embargo, la miectomía aislada, cuando es factible, parece asociarse a mejores resultados posoperatorios y tendencia a menor mortalidad cardíaca.

En pacientes con enfermedad valvular mitral intrínseca o primaria, o elongación marcada de la VAM con IM moderada/severa, la MSA puede combinarse con el reemplazo de la válvula mitral (RVM). (31)

El RVM se propuso originalmente como modalidad terapéutica en pacientes con MCHo y septum delgado. (450) Sin embargo, las últimas guías de la American Heart Association (AHA) advierten que, en pacientes sintomáticos con MCHo candidatos a TRS, el RVM no debe realizarse con el único propósito de aliviar la OTSVI. (7)

El RVM es más común en centros de menor volumen y experiencia. Si bien elimina el MAS, la IM y el GTS-VI, su realización con o sin miectomía incrementa más de diez veces la mortalidad hospitalaria y prolonga la internación respecto de la MSA aislada. (201,451)

Las principales complicaciones quirúrgicas de la MSA son el bloqueo del nódulo auriculoventricular (AV), el bloqueo de rama izquierda (BRI), la comunicación interventricular y la insuficiencia aórtica; no obstante, son poco frecuentes (excepto el BRI) en centros con experiencia que emplean ecocardiografía transesofágica intraoperatoria. (452,453)

La prevalencia de FA en pacientes con MCHo es 4 a 6 veces mayor que en la población general de igual edad, lo que se suma como factor que causa y agrava la IM, además de aumentar el riesgo de ACV. (12,454,455)

En pacientes con FA puede realizarse una ablación concomitante mediante el procedimiento de Cox-Maze, asociado con altas tasas de libertad de recurrencia a largo plazo. (7,456-458)

Recientemente se ha descrito una miectomía septal transapical por minitoracotomía y con el corazón latiendo. (459) A través del acceso apical del VI se introduce en el TSVI un dispositivo de miectomía guiado por ETE. Fang y col. presentaron 47 pacientes con MCHo refractaria, incluyendo obstrucción subaórtica, medioventricular y mixta, en quienes la IM grado 3 disminuyó del 76,1 % al 0 % ( $p < 0,001$ ), y el GTSVI pasó de 86 mmHg a 19 mmHg a los tres meses. (459) Aún no hay resultados a mediano o largo plazo con esta técnica.

#### **Obstrucción de la cavidad media del VI y aneurismas apicales:**

La obstrucción medioventricular del VI se presenta en aproximadamente el 10 % de los pacientes con MCH. (460,461)

La experiencia limitada, principalmente de centros individuales, sugiere que la obstrucción medioventricular puede aliviarse mediante miectomía transaórtica, un abordaje transapical o incisiones combinadas transaórticas y transapicales, con buenos resultados a corto plazo, pero con supervivencia a largo plazo incierta. (462-464)

#### **7.3.b Ablación septal con alcohol**

La ASA fue introducida en 1994. (465) En ese mismo año, luego de obtener la aprobación ética para una serie limitada de casos, Sigwart realizó las primeras tres ablaciones septales en personas de edad avanzada que no toleraban la miectomía. Los resultados positivos de estos casos iniciales se publicaron en 1995, seguidos de una descripción detallada que favoreció la adopción de la técnica. El grupo de Gietzen y colaboradores denominó a este procedimiento ablación transcoronaria de la hipertrofia septal (transcoronary ablation of septal hypertrophy). (303,466) De este modo, la ASA se estableció como una alternativa menos invasiva que la cirugía, al realizarse por vía percutánea. Las guías vigentes recomiendan considerar las TRS (miectomía o ASA) en centros con experiencia para pacientes con MCHo sintomática refractaria al tratamiento médico óptimo (TMO). (6,7)

#### **Descripción de la técnica:**

Todos los pacientes reciben sedación consciente (benzodiazepinas y analgésicos) y heparina endovenosa en la sala de hemodinamia, administradas por un anestesiólogo. Se monitoriza la actividad cardíaca durante y después del procedimiento. Tras la inserción bilateral de introductores femorales o radiales (6-7 Fr arteriales), se introduce un catéter pigtail 5 o 6 Fr en el VI a través de la válvula aórtica. Para la medición del GTSVI, se coloca un segundo catéter pigtail en la aorta a 4 cm de la válvula aórtica o se utiliza el catéter guía desde la coronaria izquierda, comparando las presiones sistémica, intraventricular basal y posextrasístole ventricular. Debido al riesgo de trastornos de la conducción, incluido el bloqueo AV avanzado, se inserta de rutina un MCP transitorio. (467-474)

Se realizan proyecciones fijas o rotacionales para identificar la o las ramas potencialmente involucradas en la irrigación del septum relacionado con el GTSVI, habitualmente dependientes de la arteria descendente anterior. La angiografía rotacional aporta información adicional sobre el nacimiento de ramas subsidiarias que no necesariamente se originan en la descendente anterior, pudiendo hacerlo en la circunfleja o en las diagonales. Las ramas involucradas suelen presentar el fenómeno de “ordeño” durante la sístole. Asimismo, se efectúa una angiografía basal simultánea para obtener más información sobre la orientación de dichas ramas en relación con el VI. La información angiográfica se complementa con ecocardiografía simultánea, que se convierte en la guía terapéutica principal.

La rama septal seleccionada con mayor frecuencia es la primera o la segunda, debido a su esperada irrigación de la porción 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” hacia la rama septal seleccionada y luego se progresa un balón sobre cuerda de 2,0 mm de diámetro por 8-12 mm de largo. De inmediato se insufla el balón ocluyendo la rama septal. Tras unos minutos, se evalúa la respuesta hemodinámica mediante ETT con la medición de los GTSVI basales y posextrasístole. La primera rama septal puede presentar una perfusión impredecible, ya que puede irrigar otras estructuras además del septum basal, como el músculo papilar o la pared libre. Por ello, se inyecta una solución batida de sangre al 10 % y solución fisiológica para contrastar el septum, determinando su localización ecocardiográfica y evitando la inyección en un territorio inadecuado.

Cuando se confirma que se trata del sector septal involucrado en la aceleración del flujo en el TSVI, se administra material de contraste angiográfico previamente agitado y diluido, que produce la tinción angiográfica de la pared septal junto con una imagen ecocardiográfica que corrobora el territorio implicado. Esto permite determinar el tamaño de la rama, el área de irrigación miocárdica y su impacto sobre el GTSVI, y descartar la presencia de reflujo hacia la arteria descendente anterior. En función del tamaño de la rama y del área contrastada, se inyectan lentamente entre 1 y 3 ml de alcohol al 96 % con una jeringa de 1 ml a través del balón, monitorizando la evolución del GTSVI y los cambios en el ECG. Posteriormente, mediante ecocardiografía, se evalúa la impregnación de alcohol en el área objetivo, observándose marcada refringencia en el territorio inyectado. Esta intervención puede ocasionar dolor precordial, por lo que se recomienda analgesia. En raras ocasiones es necesario ocluir más de una rama, habitualmente la segunda o la tercera. Por protocolo, el balón permanece insuflado durante 15 minutos para evitar el reflujo de alcohol hacia la circulación coronaria.

Durante el cateterismo se reconoce la variabilidad espontánea del GTSVI y la utilidad de maniobras o fármacos de provocación (por ejemplo, extrasístoles o isoproterenol) para caracterizar la obstrucción lábil y orientar la toma de decisiones. (152,471) Uno de los desafíos más relevantes es determinar la dosis de alcohol suficiente para lograr beneficio sin inducir trastornos de la conducción. La aparición de un trastorno de conducción avanzado suele ser un signo para interrumpir el procedimiento, aunque estos trastornos pueden revertir con el paso de las horas. Es infrecuente utilizar dosis  $<1$  ml o  $>3$  ml. Como objetivo intraprocedimiento, se considera razonable una reducción  $\geq 50$  % del GTSVI en centros con experiencia. (470)

Tras la intervención, el paciente es trasladado a un área de monitoreo intensivo, donde se realiza un ECG de 12 derivaciones, pruebas de coagulación y determinaciones seriadas de CPK, permaneciendo aproximadamente 48 horas para vigilancia del ritmo y la conducción, y para retirar el MCP transitorio si no hay evidencias de bloqueo AV. Un valor de CPK  $>1000$  UI/ml suele indicar un área de necrosis suficiente para predecir éxito.

El procedimiento se considera exitoso cuando se obtiene una reducción  $\geq 50$  % del GTSVI basal y posextrasístoles ventriculares (signo de Brockenbrough-Braunwald-Morrow, éxito técnico), y éxito clínico cuando se alcanza una mejoría  $\geq 1$  clase funcional y/o la desaparición de los síntomas que motivaron el tratamiento. Las guías recomiendan la derivación y realización de ASA en centros de MCH con alto volumen y equipos expertos. (6,7)

#### **Seguimiento:**

En el trabajo de Sorajja y colaboradores de la Clínica Mayo se incluyeron 177 pacientes con un seguimiento alejado de 5,7 años, observándose que el 67 % se encontraba libre de síntomas y el 78 % libre de síntomas graves o muerte. (475) Datos contemporáneos confirman una supervivencia alta a 5-10 años, comparable a la miectomía en series de centros expertos. (473,474) La remisión de la obstrucción y la mejoría de la clase funcional se sostienen en el seguimiento cuando la selección de pacientes y la técnica son adecuadas. (465,468,473) El enfoque de derivación guiado por guías y el tratamiento en centros especializados se asocian con una mortalidad periprocedimiento muy baja y una excelente evolución clínica, lo que ha sido reafirmado por revisiones contemporáneas de la ASA en la MCHo. (470,476)

#### **Complicaciones:**

En metaanálisis y series multicéntricas, las principales complicaciones de la ASA incluyen el bloqueo AV completo que requiere implante de MCP definitivo, la disección de la arteria descendente anterior y el derrame pericárdico, entre otras. La incidencia de trastornos de la conducción, incluido el bloqueo de rama, es relevante y debe discutirse con el paciente; los datos disponibles no muestran un incremento sostenido de TV letales respecto de la cirugía cuando la reducción septal se realiza en centros expertos. (465,469) La coexistencia de enfermedad coronaria epicárdica (EAC) se asocia con peor pronóstico y debe ser evaluada. (213) Antes de la miectomía u otras cirugías cardíacas, la indicación de coronariografía se individualiza según el riesgo clínico. (477)

#### **Elección de los pacientes para el procedimiento:**

La evidencia muestra que la técnica es más efectiva cuando se aplica a pacientes con anatomía coronaria adecuada (presencia de una rama septal que irriga la zona de la obstrucción dinámica), espesores parietales entre 15 y 25 mm y ausencia de patología estructural significativa de la válvula mitral. Por otra parte, se benefician especialmente los pacientes de edad avanzada y con alto riesgo quirúrgico. Las guías americanas 2024 y europeas 2023 recomiendan as TRS (miectomía o ASA) en MCHo con síntomas CF NYHA III-IV, o II con limitación significativa, y GTSVI  $\geq 50$  mmHg pese al TMO, tras evaluación por un equipo experto en MCH. La elección entre miectomía y ASA depende de la anatomía (aparato mitral, localización del septum obstructivo), la edad, las comorbilidades y la experiencia local. (6,7) (1,2) (Ver Tabla 16 y Figura 6)

#### **7.3.c Técnicas alternativas de reducción septal:**

Alternativas reportadas en la literatura, actualmente consideradas opciones no estándar y de uso selectivo o experimental en centros con experiencia, se reservan para escenarios en los que la anatomía no es favorable para ASA y el paciente no es candidato a miectomía. (6,7)

- **Embolización con microcoil (sin alcohol):** las series piloto y el seguimiento a 6 meses demostraron la factibilidad del procedimiento, con descenso del GTSVI y mejoría sintomática en pacientes seleccionados, aunque con experiencia limitada y sin datos robustos de seguimiento a largo plazo. (478,479)



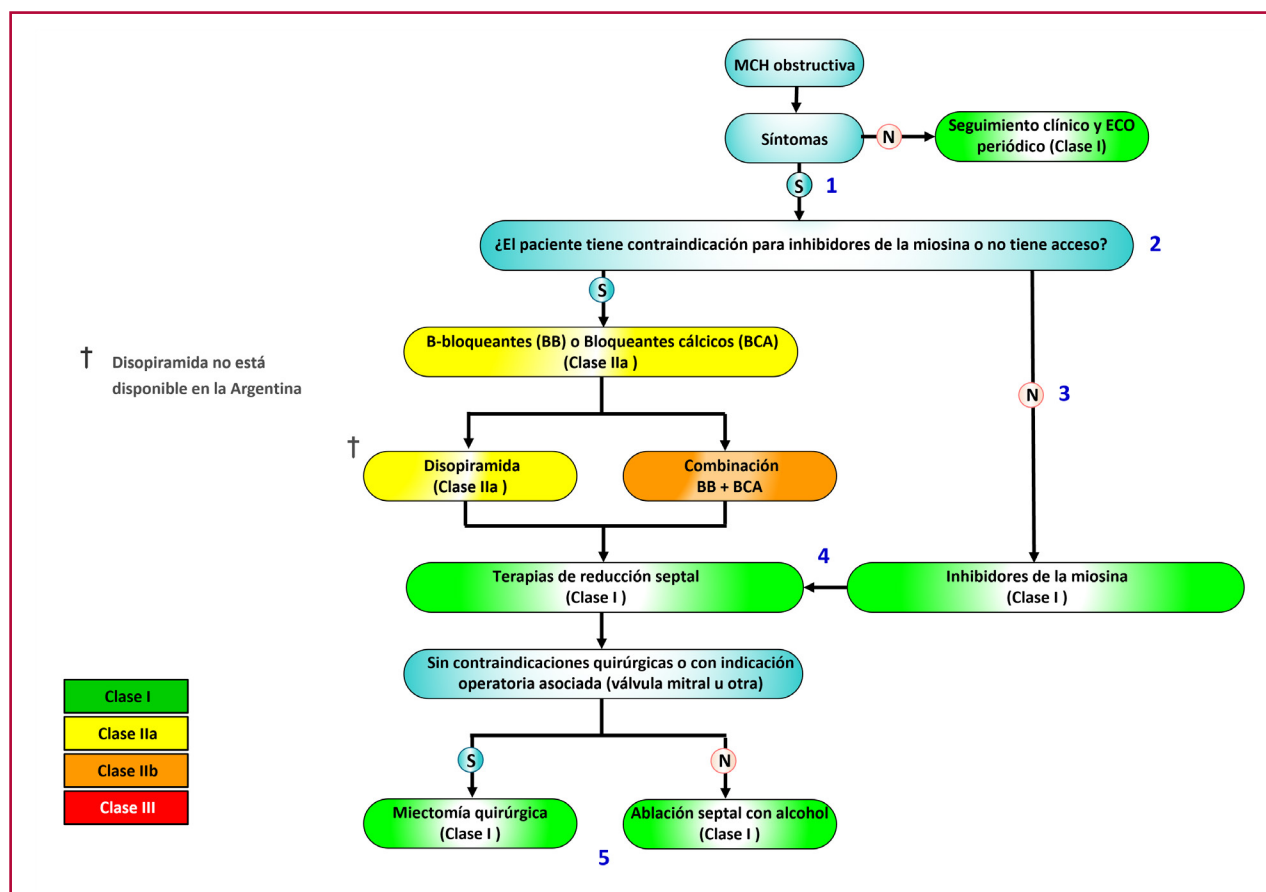
- **Adhesivos (cianoacrilato) y coil:** reportes contemporáneos describen que la combinación de coil y adhesivo permite ocluir selectivamente la rama septal con alto éxito técnico y reducción del GTSVI, a costa de una técnica más compleja y con necesidad de equipos muy experimentados. (480)
- **Stent cubierto (PTFE) para oclusión septal:** los resultados iniciales mostraron factibilidad y reducción del espesor septal a corto plazo; sin embargo, la recanalización, la perfusión colateral de ramas septales y las complicaciones descritas han limitado su adopción y desaconsejan su uso rutinario. (481,482)
- **Partículas (PVA) y microesferas:** la embolización con PVA y, más recientemente, microesferas calibradas ha demostrado reducción significativa del GTSVI y mejoría clínica con baja tasa de bloqueo AV en series pequeñas, aunque sin comparación sistemática con la ASA convencional. (483,484)
- **Embolización con tejido adiposo autólogo:** técnica descrita en casos aislados que utiliza grasa subcutánea del propio paciente para lograr la oclusión septal; si bien los resultados iniciales sugieren factibilidad y seguridad, la evidencia es muy limitada y no permite recomendar su uso más allá de contextos excepcionales. (485)
- **Ablación septal endocárdica por radiofrecuencia (RFS):** alternativa percutánea sin acceso coronario que emplea sistemas de mapeo electroanatómico para dirigir la energía sobre el septum basal; las series iniciales y las revisiones sistemáticas muestran reducción del GTSVI y mejoría clínica en pacientes inoperables, con un perfil de seguridad aceptable en centros con experiencia. (486-490)
- **Miotomía septal transcatéter (procedimiento SESAME):** técnica en investigación que reproduce el concepto de ventriculomiotomía quirúrgica mediante electrocirugía transcatéter a lo largo de la línea media endocárdica del septum basal; los estudios preclínicos y el primer caso humano han demostrado aumento del área del TSVI y alivio del GTSVI en pacientes de alto riesgo, pero su uso permanece restringido a centros altamente especializados y en el marco de protocolos de investigación. (491-493) Estas alternativas no están recomendadas como terapias estándar; su consideración queda restringida a escenarios seleccionados y a centros con programas estructurados de MCH. (6,7)

### 7.3.d Recomendaciones para terapias de reducción septal (véase Tabla 18)

**Tabla 18.** Recomendaciones para terapias de reducción septal

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda que la TRS sea realizada por operadores con experiencia que formen parte de un centro con equipo multidisciplinario de MCH	I	C
En pacientes con MCHo que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico máximo tolerado, se recomienda la TRS realizada en centros con experiencia para aliviar la OTSVI	I	B
En pacientes con MCHo sintomáticos que presentan cardiopatía asociada que requiere tratamiento quirúrgico (p. ej., músculo papilar anómalo asociado, valva mitral anterior marcadamente elongada, enfermedad valvular mitral intrínseca, enfermedad coronaria multivazo, estenosis aórtica valvular), se recomienda la miectomía quirúrgica, en lugar de la ASA	I	B
Se debe considerar la reparación de la válvula mitral en pacientes con un gradiente de LVOTO en reposo o máximo provocado $\geq 50$ mmHg cuando hay insuficiencia mitral de moderada a grave después de una miectomía aislada.	IIa	C
En pacientes con MCHo, una miectomía quirúrgica temprana (clase II de la NYHA) realizada en centros integrales de MCH puede ser razonable en presencia de factores clínicos adicionales: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hipertensión pulmonar grave y progresiva que se cree atribuible a la OTSVI o a la IM asociada.</li> <li>b. Crecimiento auricular izquierdo con <math>\geq 1</math> episodio de FA sintomática.</li> <li>c. Baja capacidad funcional atribuible a la OTSVI, documentada en la prueba de esfuerzo.</li> <li>d. Adultos jóvenes con gradientes de TSVI en reposo muy altos (<math>&gt;100</math> mmHg).</li> </ul>	IIb	B
En pacientes sintomáticos MCHo, la TRS en pacientes elegibles realizada en centros con experiencia, puede considerarse como una alternativa a la intensificación del tratamiento médico tras una toma de decisiones compartida, que incluya los riesgos y beneficios de todas las opciones de tratamiento	IIb	B
Se pueden considerar ablación quirúrgica de FA y/o de oclusión de la orejuela AI durante la miectomía septal en pacientes con MCH y FA sintomática.	IIb	C
En pacientes sintomáticos con MCHo en quienes la TRS es una opción, el reemplazo valvular mitral no debe realizarse con el único propósito de aliviar la OTSVI.	III	C
ASA en MCHo con anatomía favorable de rama septal y alto riesgo quirúrgico o cuando existe una preferencia informada por el paciente, realizada en centro con experiencia. (1,2,3-5,7)	I	B
Uso de técnicas alternativas (coil, adhesivos, PVA/microesferas, tejido adiposo, RF) solo en casos seleccionados no aptos para ASA o miectomía, en centros con experiencia. (12-22)	IIb	C
No utilizar stent cubierto (PTFE) de rutina para oclusión septal debido a resultados inconsistentes y complicaciones descritas (15,16)	III	C





1. Se debe realizar una valuación interdisciplinaria con un análisis integral que contemple la naturaleza del síntoma, el mecanismo de obstrucción, la edad del paciente, la posibilidad de embarazo, el riesgo individual, la experiencia del equipo tratante y las preferencias del paciente.
2. Los inhibidores de la miosina están contraindicados en pacientes con fracción de eyección <50%, durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura. También se contraindican en insuficiencia hepática o renal severa, y requieren especial precaución ante interacciones medicamentosas relevantes (p. ej., antirretrovirales), valorando siempre la seguridad y eficacia del tratamiento.
3. Cuando el tratamiento con inhibidores de la miosina resulta costo-efectivo, la evaluación de su incorporación al abordaje terapéutico resulta respaldada por la evidencia disponible. En caso contrario, se recomienda iniciar con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos y, si no se obtiene una respuesta adecuada, reevaluar las alternativas terapéuticas.
4. Es importante discutir con el paciente la elección del tratamiento, analizando comparativamente las tasas de éxito, los beneficios y los riesgos de cada alternativa, incluyendo los inhibidores de miosina en relación con las terapias de reducción septal. En pacientes jóvenes, de bajo riesgo de intervención, la cirugía podría ser una opción, siempre que se realice en centros con probada experiencia. En casos donde no se cuenta con cobertura o recursos económicos para el uso de inhibidores de miosina, se sugiere priorizar la derivación a centros con experiencia en intervenciones septales, ya sea miectomía o alcoholización.
5. La elección entre miectomía septal y alcoholización septal debe basarse en la experiencia del centro, el riesgo quirúrgico estimado, la edad del paciente y sus preferencias personales. Se recomienda que, si el cirujano o el hemodinamista tiene un riesgo de intervención superior al 1%, el paciente sea derivado a un centro con experiencia comprobada en procedimientos de reducción septal y enfoque interdisciplinario.

**Figura 6.** Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

## 8. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA NO OBSTRUCTIVA

### 8.1 Insuficiencia cardíaca en la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.

La prevalencia de IC en pacientes con MCHn ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones. Un análisis retrospectivo que utilizó la base de datos National Inpatient Sample (NIS) de Estados Unidos, e incluyó a 215.505 pacientes diagnosticados con MCHn entre 2016 y 2019, encontró que el 45.4% de estos pacientes presentaron IC durante su hospitalización. Además, se observó que estos pacientes tenían una mayor carga de comorbilidades como diabetes e insuficiencia renal y una mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria (odds ratio 1.41) en comparación con aquellos sin IC. (494) En Japón, un estudio basado en datos de seguros de salud estimó que, en 2021, entre el 56.9% y el 77.3% de los pacientes con MCHn también presentaban IC, dependiendo del grupo etario y del sistema de seguro analizado. (495)

Aunque la MCHn es una entidad heterogénea, se ha identificado que aproximadamente entre el 3% y el 5% de los pacientes desarrollan una forma avanzada de la enfermedad que puede llevar a la necesidad de un TC.

En cuanto a la distribución según la FEVI, la IC con FEVI preservada (IC-FEp) es más prevalente que la IC con FEVI reducida (IC-FEr). Un estudio retrospectivo realizado en China entre 2009 y 2023, que incluyó a 3.620 pacientes con MCHn, encontró que el 46.0% presentaban IC-FEp, el 11.1% presentaban IC-FEr y el 42.9% no tenían IC. Este estudio también reveló que los pacientes con IC-FEp tenían un mayor riesgo de progresar a IC en etapa terminal con FEVI menor del 50% y una mayor incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) en comparación con aquellos sin IC. (496)

### **Alteraciones Fisiopatológicas:**

#### *a) Disfunción contráctil*

En la MCH, las variantes genéticas sarcoméricas producen una anomalía intrínseca de la contracción cardíaca. Paradójicamente, el miocardio presenta una hipercontractilidad basal; a nivel molecular se observa un aumento de la fuerza de contracción y de la sensibilidad de los miofilamentos al  $\text{Ca}^{2+}$ , a expensas de un uso de adenosín trifosfato (ATP) poco eficiente. (497) Esto implica que la contracción es vigorosa pero ineficiente desde el punto de vista energético, generando un estado de alto estrés metabólico en la célula miocárdica. Consecuentemente, se produce una relajación incompleta o prolongada del miocardio tras la sístole, lo que contribuye a la disfunción diastólica temprana. (498) Aunque la FEVI suele ser normal o incluso elevada en etapas iniciales, con el tiempo el ventrículo puede entrar en una fase de deterioro contráctil. Estudios recientes han identificado que algunas variantes genéticas particulares se asocian a mayor riesgo de progresión de la MCHn hacia esta fase de disfunción sistólica (DS) con falla contráctil avanzada. (498) Este subgrupo de pacientes suele presentar peor pronóstico.

#### *b) Alteraciones en la regulación del calcio:*

Las alteraciones del manejo intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  constituyen un eje central de la fisiopatología de la MCH. En la MCH se observa una mayor y más prolongada concentración citosólica de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la sístole y la diástole, como consecuencia de una liberación excesiva y de una recaptación retardada de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico. (499) Estos defectos en la regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  contribuyen a la rigidez ventricular y predisponen a arritmias, dado que el calcio diastólico elevado favorece postdespolarizaciones y heterogeneidad en la repolarización. Alteraciones en proteínas clave de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  también han sido implicadas en la MCH, aunque muchos de estos hallazgos dependen del subtipo genético específico, tal como se detalla en el capítulo de genética. En conjunto, la desregulación del calcio intracelular refuerza tanto la hipercontractilidad inicial por sensibilización miofibrilar como la posterior dificultad para la relajación miocárdica.

#### *c) Activación de vías de estrés*

La activación de vías de estrés intracelular constituye otro pilar fisiopatológico en la MCH. Las células cardíacas hipertrofiadas están sometidas a tensiones mecánicas y metabólicas anormales que desencadenan cascadas de señalización de estrés y remodelado. Se ha documentado la activación de vías clásicas de hipertrofia mediadas por cinasas. En paralelo, la carga energética deficiente del miocardio hipertrófico conduce a disfunción mitocondrial y a un exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo desempeña un papel central en la progresión de la MCHn a DS al mediar lesión de cardiomiocitos y activar señales de remodelado adverso. (500) El exceso de ROS produce daño directo a proteínas contráctiles y activa vías profibróticas; en modelos experimentales se ha observado que los radicales libres estimulan la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, induciendo depósito de colágeno y fibrosis miocárdica. (500) Además, se ha descrito disfunción en la proteostasis celular en la MCH: la producción de proteínas anómalas y el estrés del retículo endoplásmico pueden superar los mecanismos de control de calidad y contribuir a la apoptosis de miocitos y a la señalización inflamatoria crónica. Todas estas vías de estrés mecánico, oxidativo y proteico favorecen el fenotipo hipertrófico y fibroso. Como resultado, el miocardio de la MCH expresa un patrón molecular de estrés similar al de la sobrecarga hemodinámica crónica, incluso en ausencia de esta, lo que agrava la disfunción contráctil y diastólica a lo largo del tiempo.

#### *d) Rigidez miocárdica*

La rigidez miocárdica aumentada es un rasgo universal de la MCH y una de las principales causas de su disfunción diastólica. El ventrículo hipertrófico presenta una complacencia disminuida; la relación presión-volumen diastólica está desplazada hacia arriba e izquierda, lo que indica que para un mismo volumen telediastólico la presión es significativamente mayor que en un corazón normal. Esto se traduce clínicamente en elevación de las presiones de llenado ventricular e insuficiencia diastólica, contribuyendo a síntomas como disnea de esfuerzo y reducción de la tolerancia al ejercicio. Los determinantes de la rigidez anormal son múltiples. Existen cambios intrínsecos en los cardiomiocitos hipertrofiados; la organización sarcomérica alterada y posibles cambios en el citoesqueleto elevan la rigidez pasiva de las células. Asimismo, la relajación activa está comprometida debido al manejo anómalo de  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que prolonga la tensión muscular en diástole. Por otra parte, el espacio intersticial miocárdico suele exhibir microfibrrosis difusa aun en fases iniciales, lo que incrementa la rigidez global del músculo cardíaco. El tejido fibroso es menos distensible que el tejido muscular, por lo que incluso depósitos modestos aumentan la resistencia al llenado. De este modo, la combinación de miocardio hipertrófico no distensible y matriz extracelular expandida genera un ventrículo rígido que requiere presiones de llenado elevadas para

mantener el volumen latido. Cabe destacar que la rigidez miocárdica en MCH suele manifestarse antes de la aparición de la DS; por ello, muchos pacientes muestran clínicamente signos de IC-FEp.

#### *e) Fibrosis miocárdica*

La fibrosis miocárdica es una característica histopatológica prominente en la MCH y representa el resultado final de muchos de los procesos antes descritos. Consiste en la acumulación excesiva de matriz extracelular colágena en el miocardio, típicamente colágeno tipo I y III, ya sea en forma difusa como fibrosis intersticial o reactiva, o reemplazando cardiomiocitos perdidos como fibrosis cicatrizal. (501) En la MCH, la fibrosis suele localizarse en el tabique interventricular y en las áreas de inserción de la pared ventricular, pudiendo aparecer desde etapas iniciales de la enfermedad. (500) El depósito de colágeno desorganiza la arquitectura normal del miocardio y forma barreras entre los cardiomiocitos que perturban la conducción eléctrica y favorecen circuitos de reentrada, creando un sustrato arritmogénico para taquiarritmias ventriculares. Asimismo, la fibrosis disminuye la distensibilidad y exacerba la disfunción diastólica. (501) Los mecanismos que llevan a la fibrosis en MCH son reactivos y proactivos. La isquemia miocárdica crónica debida a disfunción microvascular produce lesiones isquémicas microscópicas y muerte de cardiomiocitos; dichas micro-necrosis son reemplazadas por tejido fibroso con el tiempo. Por otra parte, evidencia reciente sugiere que las vías moleculares profibróticas están activadas de forma temprana en la MCH, incluso antes de que ocurra muerte celular significativa; las proteínas sarcoméricas alteradas y el estrés biomecánico crónico desencadenan señalización fibrogénica que induce la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos secretores de colágeno. (501) La fibrosis en MCH no es solo un fenómeno tardío, sino también un proceso activo que acompaña y agrava la remodelación hipertrófica desde etapas iniciales. Desde el punto de vista clínico, la carga de fibrosis miocárdica tiene gran relevancia pronóstica. La detección de fibrosis mediante RTG en la resonancia magnética cardíaca se correlaciona con mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares y MSC. (9) Del mismo modo, una extensa fibrosis se asocia a disfunción sistólica progresiva y remodelado adverso; pacientes con MCH que exhiben fibrosis difusa tienden a evolucionar hacia IC y presentan peor pronóstico que aquellos con mínima fibrosis. (349,501)

#### **8.1a Disfunción sistólica**

Si bien la MCHn se asocia principalmente con disfunción diastólica, entre un 4% y un 9% de los pacientes desarrolla DS, definida por FEVI menor del 50%. Aunque menos frecuente, la DS tiene una gran relevancia clínica, ya que se asocia con un peor pronóstico y una progresión más acelerada hacia la IC avanzada. (502-510) La DS sigue un curso agresivo, con una mortalidad de hasta el 11% anual que puede alcanzar el 50% en estadios avanzados. En algunos casos puede manifestarse antes de que aparezcan signos evidentes de remodelado ventricular, lo que resalta la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. (502-510)

Los mecanismos que conducen a la transformación de la MCHn típica en su forma con DS aún no han sido completamente esclarecidos. (511,512) Algunos autores sugieren que la progresión hacia la DS está genéticamente determinada. (513-516) En este sentido, se han identificado variantes genéticas que predisponen a dicha evolución en ciertas familias. (513-516) Un factor clave en la progresión de la DS es la disfunción microvascular, caracterizada por el estrechamiento luminal de las arteriolas y una reducción en su densidad numérica. Esta alteración provoca hipoperfusión crónica, favoreciendo la isquemia miocárdica recurrente, la apoptosis miocítica y el desarrollo de fibrosis progresiva. (161,517-520) En una cohorte de referencia en Argentina, se observó que los pacientes con DS también presentan una reducción selectiva en la densidad y longitud de las arteriolas menores de 50  $\mu\text{m}$ , mientras que los vasos de mayor calibre mayores de 50  $\mu\text{m}$  no muestran alteraciones. (502) Esta observación confirma que la reducción en el número y la longitud de las arterias más pequeñas es selectiva, preservando los vasos de mayor calibre, lo que respalda el hallazgo de una disminución de la reserva de flujo coronario en estos pacientes. (505-507) Algunos pacientes desarrollan dilatación progresiva con remodelado excéntrico, mientras que otros mantienen cavidades pequeñas con disfunción contráctil severa. La incidencia de enfermedad coronaria epicárdica y de puentes musculares es similar en pacientes con y sin DS, lo que refuerza la hipótesis de que la DS es consecuencia de isquemia miocárdica recurrente secundaria a disfunción microvascular. (289,502-511)

El tratamiento de la DS en la MCH se basa en las recomendaciones del tratamiento médico basado en guías (TMEBG) para la IC con IC-FEr. (506-508) Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), en combinación con betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides, con el objetivo de frenar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico. Más recientemente, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado beneficios al mejorar la capacidad funcional y reducir las hospitalizaciones por IC. (521,522) El uso de inotrópicos negativos como verapamilo, diltiazem y disopiramida está contraindicado debido a su efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica. (6,7) Del mismo modo, los inhibidores de la miosina como mavacamten y aficamten no deben emplearse en pacientes con disfunción sistólica, ya que su acción inotrópica negativa puede comprometer aún más la función del VI. (6,7)

En pacientes con FA se debe priorizar la restauración del ritmo sinusal o el control estricto de la frecuencia

ventricular para minimizar la sobrecarga hemodinámica. En casos seleccionados, la ablación con catéter de la FA puede considerarse como estrategia terapéutica para optimizar el control del ritmo y disminuir la carga arritmica. En casos avanzados pueden ser necesarios dispositivos de asistencia ventricular o TC (6,7). (véase Tabla 19)

### **8.1.b Tratamiento farmacológico convencional en la MCH no obstructiva con función sistólica preservada**

En pacientes con MCHn que desarrollan IC con IC-FEp, el tratamiento farmacológico se enfoca en aliviar los síntomas, mejorar la capacidad funcional y prevenir complicaciones.

#### **a) Betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio**

Estos medicamentos constituyen tratamientos de primera línea para controlar los síntomas en pacientes con MCHn:

- Betabloqueantes: reducen la frecuencia cardíaca y mejoran el llenado diastólico, aliviando síntomas como dolor torácico y disnea. (6,7,523)
- Bloqueantes de los canales de calcio: medicamentos como verapamilo ayudan a mejorar la relajación del miocardio. (524-527)

#### **b) Diuréticos**

En pacientes con síntomas, los diuréticos pueden ser útiles para aliviar los signos congestivos.

#### **c) Inhibidores de la IECA o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)**

La evidencia a favor del uso de IECA o ARA II en estos pacientes no es concluyente. El estudio INHERIT, un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico de 124 pacientes, la mayoría con MCHn, no mostró un beneficio del losartán en síntomas, fibrosis o masa ventricular. (528) Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en fase 2, en pacientes con MCHn secundaria a variantes genéticas sarcoméricas y con FEVI preservada, mostró un beneficio con valsartán en parámetros de falla diastólica con un buen perfil de seguridad. (529)

Otras terapéuticas:

#### **d) Inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI)**

Los ARNI han sido evaluados en el estudio SILICOFEM en pacientes con MCHn e IC-FEp, con una mediana de FEVI del 64%, y si bien no han demostrado beneficios comparados con cambios en el estilo de vida a las 16 semanas, sí fueron bien tolerados. (530)

#### **e) Gliflozinas**

Las gliflozinas se han asociado a una reducción de la mortalidad por todas las causas, de las internaciones por todas las causas y de los síntomas cardiovasculares, sin mayores efectos adversos, en un estudio de emparejamiento por puntuación de propensión en pacientes con MCHn e IC-FEp, lo que sugiere un beneficio con un buen perfil de seguridad. (531) Estos datos se complementan con los de un estudio prospectivo abierto en MCHn con IC-FEp, en el cual el uso de gliflozinas se asoció a mejoría en parámetros de falla diastólica y en la capacidad funcional, por lo que podría considerarse su utilización. (532) Existen ensayos clínicos aleatorizados en curso con gliflozinas, como EMPA-REPAIR con empagliflozina en MCHn e IC, y SONATA-HCM con sotagliflozina en MCHo y MCHn con IC, que buscarán evaluar el beneficio en estos pacientes. (533,534)

### **8.1.c. Cirugía apical para expansión cavitaria y alivio sintomático**

En pacientes seleccionados con MCHn, FEVI preservada y cavidades ventriculares izquierdas pequeñas, que persisten con síntomas graves de IC diastólica a pesar del tratamiento médico óptimo, puede considerarse la miectomía apical realizada por cirujanos expertos en centros de alta experiencia. Esta estrategia busca aumentar el tamaño de la cavidad ventricular izquierda, mejorar el volumen sistólico, reducir la presión telediastólica del VI y, en consecuencia, aliviar los síntomas. Recomendación clase IIb, nivel de evidencia C. (6,7,535) (véase Tabla 19)

### **8.1.d Terapias emergentes en la MCH no obstructiva con función sistólica preservada**

#### **a) Inhibidores de la miosina**

**Mavacamten:** Si bien esta droga fue aprobada como el primer inhibidor de miosina para el tratamiento de la MCHo sintomática, su efecto en pacientes con MCHn fue evaluado en el ensayo fase 3 ODYSSEY-HCM, cuyos resultados fueron negativos. Tras cuarenta y ocho semanas de tratamiento, mavacamten no logró mejorar de manera significativa la capacidad de ejercicio medida por el consumo de oxígeno pico (pVO) ni la calidad de vida reportada por los pacientes mediante el cuestionario Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), en comparación con placebo, a pesar de observarse una tendencia favorable. A nivel biológico se verificaron reducciones sustanciales en biomarcadores como NT-proBNP, lo que confirma un efecto farmacológico claro. Sin embargo, estos beneficios se vieron contrarrestados por una mayor frecuencia de efectos adversos: un 21,5% de los pacientes tratados presentó disfunción sistólica transitoria con FEVI menor del 50% frente a 1,7% en el grupo placebo, lo que obligó a suspender o ajustar la medicación en varios casos. Asimismo, la tasa de discontinuación

por eventos adversos fue superior (10,7% frente a 5,8% con placebo), con mayor incidencia de falla cardíaca y otros efectos secundarios. En síntesis, mavacamten no demostró un beneficio clínico significativo en MCHn, a diferencia de su eficacia en la MCHo. Actualmente se desarrollan análisis de subgrupos para determinar si existe algún fenotipo particular que pudiera beneficiarse del uso de mavacamten en MCHn. (536)

**Aficamten:** En MCHn, REDWOOD-HCM (fase 2, cohorte 4, estudio abierto, diez semanas, cuarenta y un pacientes) mostró buena tolerabilidad y señales de eficacia: el 55% mejoró al menos una clase funcional de la NYHA y el 29% quedó asintomático (NYHA I). Además, el 55% presentó una mejoría clínicamente relevante en el puntaje KCCQ. Estas mejorías se acompañaron de reducciones de NT-proBNP y troponina ultrasensible, lo que sugiere menor tensión parietal y daño miocárdico. La FEVI descendió en promedio 5,4% (media final aproximadamente 65%); tres pacientes (8%) tuvieron FEVI menor del 50% transitoria que se normalizó al suspender el fármaco, sin síntomas asociados. Se registró una MSC en un paciente con antecedente de arritmia ventricular maligna. (537) Con estos datos, el ensayo fase 3 ACACIA-HCM (aleatorizado y controlado con placebo) evalúa treinta y seis semanas con titulación guiada por ecocardiografía (5 a 20 mg) y una extensión a setenta y dos semanas. Sus coprimarios son el puntaje KCCQ-CSS y el  $pVO_2$  pico, con el objetivo de confirmar un beneficio clínico sostenido en MCHn, algo no demostrado con mavacamten. (538)

### Moduladores metabólicos miocárdicos

Dado que la disfunción energética y las alteraciones del metabolismo cardíaco pueden contribuir a los síntomas en MCHn, se han reconsiderado estrategias destinadas a optimizar el metabolismo miocárdico cambiando el sustrato de ácidos grasos, menos eficiente, hacia glucosa, más eficiente por mol de oxígeno consumido. Fármacos antiguos como perhexilina o trimetazidina mostraron señales iniciales de mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la función diastólica, pero su uso quedó limitado por efectos adversos y disponibilidad. Ranolazina no demostró beneficios en MCHn en el estudio RESTYLE-HCM, pese a buena tolerabilidad, lo que refuerza la necesidad de agentes más efectivos. (539)

En este contexto surgieron los denominados “mitótrofos cardíacos”. Nineraxstat, modulador metabólico e inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, promueve un mayor uso de glucosa y, en modelos preclínicos, mejora la producción de adenosín trifosfato (ATP) por oxígeno consumido. En IMPROVE-HCM (fase 2a, sesenta y siete pacientes con MCHn, doce semanas) fue seguro y bien tolerado, sin cambios en FEVI ni efectos hemodinámicos adversos. Redujo de forma significativa la pendiente  $VE/VCO_2$ , no aumentó el  $VO_2$  pico y mostró una tendencia a mejoría en KCCQ-CSS, con un beneficio significativo en quienes partían con KCCQ menor o igual a 80. Se observaron además indicadores favorables de función diastólica. (540) Estos datos, sin efectos inotrópicos negativos, justifican avanzar hacia estudios confirmatorios. Se encuentra en curso FORTITUDE-HCM (fase 2b) con KCCQ-CSS como criterio principal, posicionando a las terapias denominadas “re-energizantes” como un complemento potencial de los inhibidores de miosina en MCHn.

### Otras terapias emergentes y consideraciones futuras

Se investigan enfoques que incluyen terapias génicas para silenciar o corregir genes mediante ARN interferente o edición CRISPR, con potencial para prevenir o atenuar la hipertrofia, como se detalla en el capítulo de genética. Aunque aún en fases preclínicas o tempranas, buscan efectos modificadores de la enfermedad. (Ver también Sección 4.5) También se exploran dianas relacionadas con fibrosis, estrés oxidativo y señalización del calcio. En conjunto, el panorama es prometedor: los inhibidores de miosina muestran resultados heterogéneos, con resultados negativos de mavacamten en ODYSSEY-HCM y señales alentadoras de aficamten que requieren confirmación en ACACIA-HCM. En este contexto, se han comunicado resultados favorables con EDG-7500, un modulador selectivo de la contractilidad sarcomérica, que en el estudio fase II CIRRUS demostró mejoría clínica y hemodinámica tanto en pacientes con MCH obstructiva como no obstructiva. Por su parte, moduladores metabólicos como nineraxstat podrían mejorar la eficiencia energética y los síntomas sin deprimir la función sistólica. La convergencia de estas estrategias, junto con futuras intervenciones génicas, perfila un manejo más dirigido, con potencial impacto en los desenlaces clínicos y la calidad de vida.



### 8.1.e Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCH no obstructiva. (véase Tabla 19)

**Tabla 19.** Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y MCH no obstructiva.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con MCH no obstructiva con disfunción sistólica (FEVI < 50%), se recomienda cinecoronariografía, ya sea invasiva o no invasiva, con el objetivo de descartar enfermedad coronaria concomitante.	I	B
En los pacientes con MCH no obstructiva y disfunción sistólica (FEVI < 50%) se debe considerar TMBeG para IC-FEr.	I	C
En los pacientes con MCH que desarrollen disfunción sistólica persistente (FEVI < 50%) se deben suspender los inhibidores de la miosina.	I	B
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEVI ≥ 50% en CF II-IV (NYHA) se deben considerar los betabloqueantes, verapamilo y diltiazem para mejorar el llenado ventricular y disminuir la disfunción diastólica.	I	B
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEVI ≥ 50% en CF II-IV (NYHA) se pueden considerar dosis bajas de diuréticos de asa y tiazidas para mejorar los síntomas de IC.	IIa	C
En los pacientes con MCH no obstructiva y FEVI ≥ 50% en CF II-IV (NYHA) se pueden considerar el uso de gliflozinas para mejorar los síntomas de IC.	IIb	B

### 8.1.f Disfunción Sistólica en Miocardiopatía Hipertrófica y Riesgo de Muerte Súbita

La DS en la MCH es un factor de riesgo para MSC. (502-508) La RMC con RTG extenso es un marcador adicional de riesgo arritmico. (6,7) En pacientes con DS es recomendable el implante de un CDI como prevención primaria de MSC. (6,7) (Ver capítulo de MSC)

### 8.1. g Terapia de resincronización

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) para mejoría sintomática se puede considerar en pacientes con DS y FEVI menor del 50% que presentan BRI con duración del QRS mayor de 120 ms y síntomas CF II-IV de la NYHA refractarios al tratamiento farmacológico. (6,7) Para los pacientes con DS severa, la indicación de TRC se basa actualmente en las recomendaciones para pacientes con FEVI menor o igual al 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 los de la IC sistólica clásica. (6,7) (Ver Tabla 20)

### 8.1.h Recomendaciones para terapia de resincronización (véase Tabla 20)

**Tabla 20.** Recomendaciones de terapia de resincronización en la MCH

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con MCH no obstructiva con disfunción sistólica (FEy < 50%), BRI y QRS > 120 ms, sintomáticos CF II-IV NYHA refractarios a TMBeG, la TRC podría ser beneficiosa para mejorar los síntomas."	IIa	C

### 8.1.i Trasplante Cardíaco

El TC constituye el tratamiento definitivo en un subgrupo de pacientes con MCH que desarrollan IC avanzada. (541-543)

Dentro de los candidatos a TC se encuentran los pacientes con MCH y DS que no logran mejoría con un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo, quienes suelen evolucionar con rápido deterioro clínico y presentan hasta diez veces mayor probabilidad de muerte o TC en un periodo de diez años en comparación con aquellos con FEVI preservada. (541-544) Por otra parte, actualmente se recomienda el TC en pacientes seleccionados con MCHn con FEVI mayor o igual al 50% que presentan síntomas severos de IC, CF III-IV de la NYHA, atribuibles a disfunción diastólica y refractarios al tratamiento farmacológico. (6,7,504,541) La selección de los pacientes en este último contexto es un gran desafío y se debe tener en cuenta la historia clínica y el perfil sintomático sumado a la prueba de ejercicio cardiopulmonar, los biomarcadores y los datos obtenidos por hemodinamia invasiva.

La prueba de ejercicio cardiopulmonar permite cuantificar objetivamente la capacidad funcional y la severidad de la enfermedad, estratificando el riesgo y facilitando una selección más precisa de los candidatos a TC

mediante parámetros como el consumo máximo de oxígeno y la eficiencia ventilatoria. (545,546) Los valores de corte que reflejan un compromiso cardiocirculatorio que amerita considerar el TC se extrapolan predominantemente de pacientes sin MCH y corresponden a un consumo máximo de oxígeno menor o igual a 12 ml/kg/min, o menor o igual a 14 ml/kg/min en pacientes sin betabloqueantes por intolerancia. Es importante destacar que estos valores de corte deben considerarse bajo un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo y que en algunos pacientes con MCH puede existir una discordancia entre el consumo máximo de oxígeno y la limitación severa al ejercicio, por lo que no debe tomarse como único parámetro. (547)

En lo que respecta a eventos arrítmicos, aquellos pacientes con MCH con arritmias ventriculares potencialmente fatales y refractarias al tratamiento antiarrítmico optimizado también deben considerarse para TC. (6,7) Por otro lado, y en forma similar a los pacientes adultos, en la población pediátrica con MCH el TC debe considerarse en pacientes con IC avanzada o arritmias ventriculares malignas no controladas por terapias convencionales, dada la gravedad del pronóstico en este grupo. (540,548) En la Tabla 21 se resumen las indicaciones de TC en MCH.

### 8.1.j Recomendaciones de trasplante cardíaco en la MCH (véase Tabla 21)

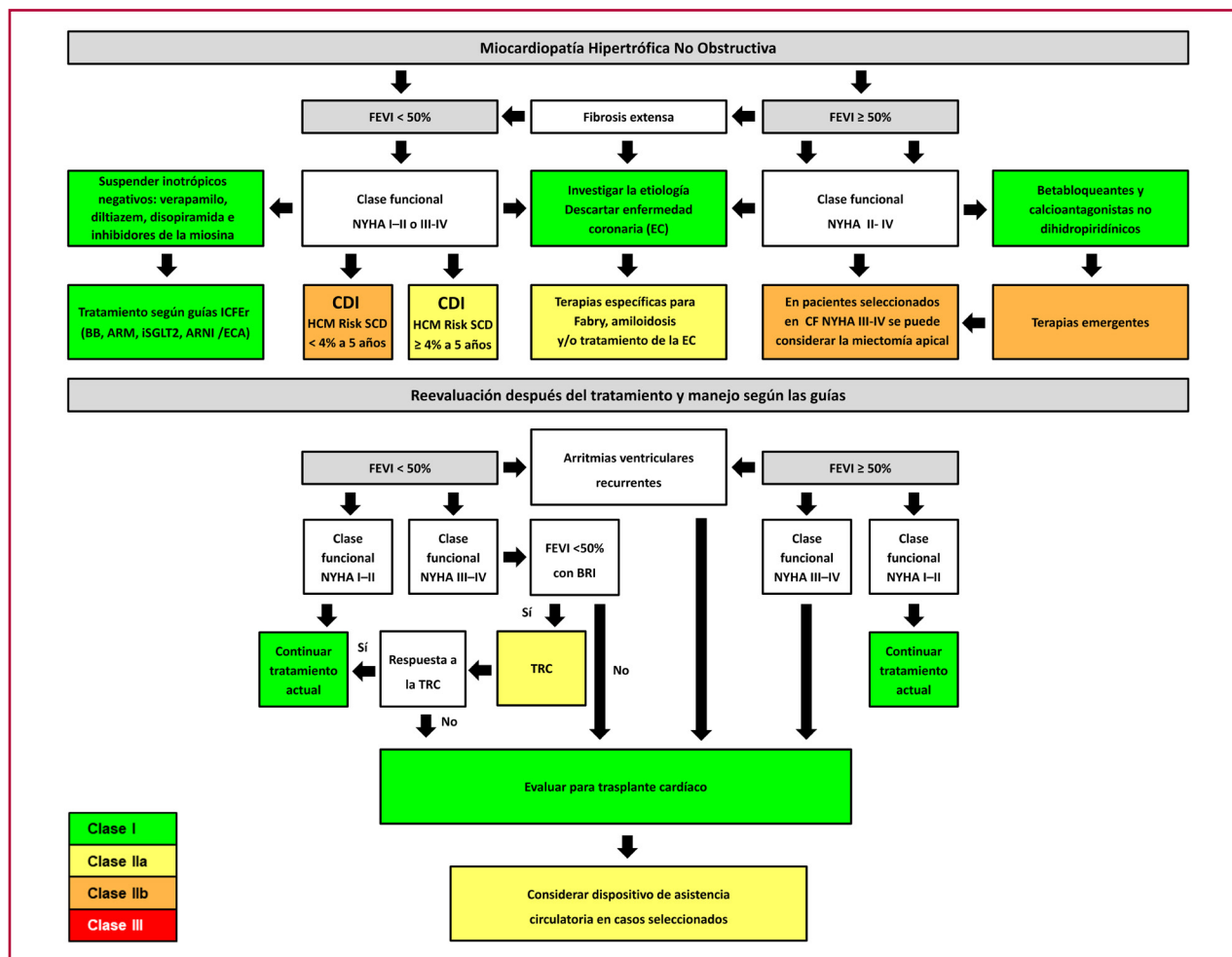
**Tabla 21.** Recomendaciones de trasplante cardíaco en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con MCH no obstructiva que evolucionan con insuficiencia cardíaca avanzada (CF III-IV NYHA) a pesar del TMBEG se debe considerar el trasplante cardíaco.	I	B
En los pacientes con MCH no obstructiva que presentan arritmias ventriculares potencialmente fatales intratables se debe considerar el trasplante cardíaco.	I	B

Los pacientes con MCH suelen presentar una cavidad ventricular izquierda reducida con fisiología restrictiva, lo que limita su tolerancia a agentes inotrópicos y los convierte en peores candidatos para algunos dispositivos de asistencia circulatoria mecánica. El balón de contrapulsación intraaórtico puede inducir o incrementar una OTSVI mediante el desinflado sistólico y la consecuente disminución de la poscarga. (549) Si se requiere la utilización de dispositivos con canulación en el ápex del VI como una bomba centrífuga izquierda o, menos común en nuestro medio, dispositivos de asistencia ventricular izquierda como puente al TC, debe considerarse la anatomía ventricular. Algunos estudios han demostrado peor sobrevida en pacientes con cavidades de menor tamaño en este contexto, como un subanálisis del registro INTERMACS que mostró una sobrevida del 35% en pacientes con diámetros menores de 50 mm comparado con 88% en aquellos con diámetros mayores de 50 mm. Por este motivo se recomienda su uso en pacientes con diámetro telediastólico del VI mayor de 46 a 50 mm. (550) (Ver Figura 7)

La selección de candidatos para TC exige un abordaje multidisciplinario y la consideración de comorbilidades que puedan afectar la evolución postrasplante. Debe evaluarse además el uso concomitante de medicación inotrópica negativa, tratando de utilizar fármacos de vida media corta en la etapa pretrasplante para disminuir la probabilidad de falla primaria del injerto por la exposición del corazón trasplantado a niveles sistémicos de estas drogas en los primeros momentos posoperatorios. En este sentido, de aprobarse la utilización de inhibidores de la miosina como mavacamten en MCHn, debe tenerse en cuenta que su vida media es de seis a nueve días, pudiendo llegar a veintitrés días en metabolizadores lentos del citocromo P450 2C19. (542)

La identificación precoz de aquellos individuos que podrían beneficiarse del TC resulta fundamental para optimizar el tiempo de referencia a centros especializados y minimizar el riesgo de complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad. El pronóstico actual luego del TC en los pacientes con MCH es alentador, con una sobrevida al año del 91,6% y a cinco años del 82,5%. Por este motivo la derivación temprana para TC es clave para garantizar una mayor sobrevida en este grupo de pacientes. (551)



ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides. ARNI: inhibidor de la neprilina y del receptor de angiotensina II. BB: betabloqueantes; BRI: bloqueo de rama izquierda. CDI: cardioresfibrilador implantable. EC: enfermedad coronaria. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ISGLT2: inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2. MCHn: miocardiopatía hipertrofica no obstructiva. NYHA: New York Heart Association (clasificación funcional). TRC: terapia de resincronización cardíaca

**Figura 7.** Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrofica no obstructiva

## 9. ARRITMIAS

### 9.1 Fibrilación auricular

#### 9.1.a Incidencia

La FA es la arritmia más frecuente en pacientes con MCH, con una prevalencia superior al 25%. Esta se asocia a un riesgo significativamente aumentado de ACV y puede constituir un marcador de enfermedad avanzada. Aunque a menudo produce alteraciones hemodinámicas mal toleradas, en algunos casos puede ser subclínica. Por lo tanto, la detección precoz y el manejo adecuado de la FA son fundamentales para reducir la morbilidad asociada a esta arritmia. (552)

#### 9.1.b Factores predictores de FA

Existen múltiples factores predisponentes. Entre los marcadores ECG, la duración y la dispersión de la onda P reflejan alteraciones en la conducción auricular que pueden preceder clínicamente al desarrollo de FA. En cuanto a los factores clínicos, la edad avanzada, el índice de masa corporal elevado, una mayor clase funcional NYHA y la presencia de síntomas de IC se han asociado de manera independiente con un mayor riesgo de arritmia. A nivel genético, tanto las variantes genéticas sarcoméricas (como en *MYH7* y *MYBPC3*) como las no sarcoméricas (como en *CYP11B2*) se vinculan con una mayor susceptibilidad al desarrollo de FA. Por otro lado, el remodelado estructural y funcional de la AI, evaluado mediante ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca, permite identificar dilatación auricular, disfunción mecánica y fibrosis, todos ellos con implicancia pronóstica. En este contexto, el HCM-AF Risk Score se presenta como una herramienta integral que combina estas variables para estimar la probabilidad individual de desarrollar FA a 2 y 5 años, permitiendo una estratificación del riesgo más precisa. (553,554)

### 9.1.c Manejo de la fibrilación auricular

El control del ritmo es preferido frente al control de la frecuencia debido a la mala tolerancia hemodinámica de la FA, por la dependencia del llenado auricular para mantener el gasto cardíaco. La estrategia de control del ritmo incluye el uso de antiarrítmicos como amiodarona y sotalol, así como la cardioversión eléctrica en casos de FA persistente, sintomática o con mala tolerancia hemodinámica. La ablación por catéter de las venas pulmonares ha emergido como una opción efectiva en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos jóvenes o con FA paroxística. Aunque su tasa de recurrencia es más alta en comparación con la población general, la ablación puede mejorar significativamente los síntomas y reducir los episodios de FA. En el caso de la estrategia de control de la frecuencia, las drogas que han demostrado seguridad son los betabloqueantes y los bloqueantes cálcicos. La digoxina debe evitarse en pacientes con obstrucción del TSVI o función sistólica conservada por su efecto inotrópico positivo. La elección del tratamiento debe individualizarse según el perfil clínico, priorizando una estrategia temprana y agresiva para preservar la función auricular y mejorar la calidad de vida. (555)

### 9.1.d Utilidad de las técnicas de ablación

La ablación de la FA en pacientes con MCH ha demostrado beneficios clínicos significativos, entre ellos la reducción de síntomas, la restauración del ritmo sinusal y la mejora de la clase funcional. Las técnicas convencionales, como la ablación con radiofrecuencia (RF) o crioablación, permiten el aislamiento de las venas pulmonares con tasas de éxito en el mantenimiento del ritmo sinusal a 12 meses que oscilan entre el 50% y el 65%, con una elevada tasa de recurrencias y necesidad de nuevos procedimientos. (556,557) Estas cifras son inferiores a las reportadas en pacientes sin MCH, debido al sustrato eléctrico más complejo y a la remodelación auricular avanzada. Recientemente, la ablación por campo pulsado (PFA), basada en electroporación no térmica, ha emergido como una alternativa prometedora. Estudios multicéntricos han reportado tasas de éxito libre de recurrencia de FA a 12 meses del 88%, con menor tiempo de procedimiento, ausencia de IC posablación y un perfil de seguridad superior, al evitar lesiones térmicas en estructuras vecinas como el esófago o el nervio frénico. (558,559)

### 9.1.e Anticoagulación

El riesgo de eventos tromboembólicos, especialmente ACV, es significativamente mayor que en la población general con FA. Este riesgo elevado se mantiene incluso en pacientes jóvenes y con puntuaciones bajas en scores tradicionales como el CHA DS -VASc, los cuales no han demostrado ser adecuados para estratificar el riesgo embólico en MCH. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan anticoagulación oral en todos los pacientes con MCH y FA, independientemente de su score CHA DS -VASc, incluyendo aquellos con puntuación de 0. Tanto los antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes orales directos (DOACs) han demostrado ser efectivos y seguros en esta población, siendo estos últimos preferidos por su perfil de seguridad y facilidad de uso. (7,455,560)

### 9.1.f recomendaciones sobre fibrilación auricular en pacientes con MCH (véase Tabla 22)

**Tabla 22.** 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 endovenosa en los pacientes con MCH que tienen una FA aguda sin descompensación hemodinámica. De no revertir se indica la CVE.	I	B
En los pacientes con MCH y síndrome de 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.	Ila	B
En los pacientes con MCH con FA paroxística, es razonable la ablación por radiofrecuencia o crio una vez que se corrijan los factores predisponentes.	Ila	B
Es razonable el control de la frecuencia en pacientes con MCH que tienen FA persistente y aurícula izquierda muy dilatada.	Ila	B
Puede ser razonable la ablación del nodo AV con implante de marcapasos, en los pacientes con MCH en los que es difícil manejar la frecuencia cardíaca de una FA permanente.	Ilb	C
Puede ser razonable la ablación con radiofrecuencia de la FA persistente en un paciente con MCH.	Ilb	C
Se recomienda anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en todos los pacientes con FA, salvo contraindicación.	I	B
Se recomienda el uso de NOACs cuando no es posible tener estabilidad en el rango terapéutico con antagonistas de la vitamina K o por preferencia del paciente.	I	C

## 9.2 Muerte súbita cardíaca

### 9.2.a Introducción

Uno de los principales desafíos a los que nos enfrentamos los cardiólogos es reconocer a los pacientes con MCH que tienen mayor probabilidad de presentar MSC. Aun con avances significativos en el campo, identificar con precisión a los pacientes de alto riesgo sigue siendo complejo, ya que la MCH es producida por diferentes etiologías, la expresión clínica y fenotípica es muy heterogénea con mecanismos fisiopatológicos complejos y, además, la MSC es un evento relativamente infrecuente en esta población. (6,7,12)

### 9.2.b Tratamiento con drogas antiarrítmicas

El manejo de las arritmias ventriculares y del riesgo de MSC en los pacientes con MCH se basa en minimizar dicho riesgo asociado con la actividad física y se enfoca en el implante del CDI cuando está indicado. Debido a la ausencia de estudios clínicos controlados y aleatorizados, no existe evidencia de que la terapia farmacológica brinde protección absoluta contra la MSC, por lo que su rol está limitado.

El tratamiento con fármacos antiarrítmicos está indicado en pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas y en aquellos portadores de CDI con descargas frecuentes.

Si bien los betabloqueantes son ampliamente utilizados para el tratamiento de pacientes tanto con MCHo como MCHn, su eficacia en el tratamiento de las extrasístoles ventriculares no está respaldada por estudios clínicos. En este sentido, los betabloqueantes siguen siendo el tratamiento de primera línea para la MCH, con el objetivo de atenuar la hipercontractilidad. Sin embargo, aunque pueden aliviar los síntomas, no siempre son bien tolerados y, fundamentalmente, no han demostrado de manera concluyente ser eficaces para disminuir la incidencia de arritmias ventriculares o MSC en este contexto. (561-563)

Recientemente, un estudio de investigación traslacional reveló que el enantiómero R del carvedilol podría aliviar la contracción hiperdinámica, reducir el riesgo de arritmia y aumentar el gasto cardíaco sin disminuir la frecuencia cardíaca en modelos de MCH. Se requieren ensayos clínicos que demuestren que dichas propiedades farmacodinámicas se mantienen en humanos. (564)

Aunque existe evidencia, derivada de un estudio, de que la amiodarona podría reducir el riesgo de MSC en pacientes con arritmia ventricular, esto no fue confirmado en otros estudios observacionales. (565,566)

En los pacientes con TVNS, después de considerar el uso de betabloqueantes, que no tienen eficacia totalmente demostrada, se presentan como alternativas la amiodarona y el sotalol; este último se considera una terapia más sostenible en el tiempo, ya que presenta una menor tasa de efectos adversos en comparación con la amiodarona. (567,568)

De esta manera, debe considerarse que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos en pacientes con TVNS no ha demostrado reducir el riesgo de MSC, por lo cual no debería considerarse como alternativa al CDI al estratificar dicho riesgo.

En la prevención secundaria de MSC, el tratamiento de elección es el CDI, y el antiarrítmico no está indicado como alternativa.

Dado que no existen estudios que hayan investigado de forma específica las terapias con fármacos antiarrítmicos en la prevención de descargas del CDI en pacientes con MCH, las recomendaciones deben ser extrapoladas de estudios con otros sustratos.

En este sentido, pueden resumirse dos líneas de evidencia: en pacientes que han experimentado múltiples descargas del CDI por arritmias, la amiodarona asociada a betabloqueantes demostró ser más efectiva que el sotalol o los betabloqueantes solos en la prevención de descargas apropiadas, aunque a expensas de una mayor tasa de efectos adversos. (569)

Además, un metaanálisis evaluó el tratamiento con fármacos antiarrítmicos o la ablación como estrategias para prevenir la TV y las consecuentes descargas en pacientes con CDI. El metaanálisis incluyó 8 estudios y confirmó el beneficio tanto de los fármacos antiarrítmicos (principalmente la amiodarona) como de la ablación. Sin embargo, no se observó beneficio en la supervivencia de los pacientes y la amiodarona pareció aumentar el riesgo de muerte. (570)

### 9.2.c Prevención secundaria

Los pacientes con MCH que han sobrevivido a un cuadro grave de TV o fibrilación ventricular (FV) constituyen uno de los grupos de más alto riesgo de recurrencia de este evento. (571-573) En general, representan una población heterogénea dentro de la MCH, con diferentes características y prevalencia de factores de riesgo, lo que los hace difíciles de distinguir de aquellos pacientes que nunca han presentado este grave episodio. No obstante, es razonable sospechar una mayor presencia de fibrosis, desarreglo miocítico, isquemia o disfunción ventricular. (573)

Diversas series muestran una alta tasa de terapias apropiadas del CDI en prevención secundaria, significativamente mayor que en prevención primaria, alrededor del 10% vs 5% por año respectivamente. (574-575) En la lectura del CDI se aprecia que la incidencia de TV o FV es del 50% para cada una de estas arritmias. Los



registros del comienzo del evento permiten mostrar que la FV puede ser precedida por taquicardia sinusal, TV o incluso FA de rápida respuesta ventricular. (574)

Diferentes estudios de seguimiento en otras patologías han mostrado mejor evolución con el implante de un CDI comparado con fármacos como la amiodarona. En una cohorte de pacientes con CDI y MCH que presentaron choques apropiados, la mitad se encontraba medicada con antiarrítmicos. (573,574) No obstante, resulta muy difícil y hasta éticamente complejo llevar a cabo un estudio randomizado en esta patología, debido a los datos ya publicados y al pequeño número de pacientes con estas características.

Durante el seguimiento en estos casos es muy difícil agregar otros marcadores de recurrencia al evento arrítmico primario en sí y poder predecir quién va a recurrir o no. (576,577) Algunos de estos pacientes pueden desarrollar disfunción ventricular o fallecer por causas no arrítmicas.

Por lo tanto, la indicación del CDI es clase I, aunque con nivel de evidencia B, ya que no existen estudios randomizados realizados. (véase Tabla 23 y Figura 8)

### 9.2.d Prevención primaria

La prevención primaria de MSC en la MCH se ha sustentado históricamente en las recomendaciones de documentos y guías previas que priorizaron un conjunto de marcadores clínicos no invasivos, como antecedente de MSC en familiares de primer grado, síncope inexplicado, TVNS, hipertrofia extrema (especialmente  $\geq 30$  mm) y respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio en jóvenes (RAPAE), derivados de series observacionales y de cohorte, con énfasis en estimar el riesgo a partir de combinaciones de predictores clínicos binarios y sin modelar adecuadamente el efecto diferencial de cada variable ni el riesgo absoluto individual. (1,4,272) Esa aproximación recibió cuestionamientos por su limitada capacidad para discriminar entre riesgo alto (RA), intermedio (RI) y bajo (RB), y por la ponderación heterogénea de los factores. (578) En respuesta, se desarrolló un modelo matemático de predicción individual, HCM Risk-SCD, que estima el riesgo absoluto de MSC a 5 años mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad de MSC a 5 años} = 1 - 0.998^{\text{exp}(\text{Índice pronóstico})} \times 100$$

donde el índice pronóstico =  $[0.15939858 \times \text{espesor máximo de la pared (mm)}] - [0.00294271 \times \text{espesor máximo de la pared}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0.0259082 \times \text{diámetro de la AI (mm)}] + [0.00446131 \times \text{máximo (reposo / Valsalva) gradiente en el TSVI}] + [0.4583082 \times \text{antecedente familiar de MSC}] + [0.82639195 \times \text{TVNS}] + [0.71650361 \times \text{síncope inexplicable}] - [0.01799934 \times \text{edad en la evaluación inicial}]$ . (327)

En la fórmula se incluyeron variables que resultaron ser predictores independientes de MSC en análisis multivariados de supervivencia. (327,579,580) Las guías europeas de 2014 recomendaron su uso para orientar la indicación de CDI según categorías de riesgo a 5 años (RB <4%, RI 4–<6%, RA  $\geq 6\%$ ); el modelo mostró adecuada discriminación y calibración en validaciones externas, incluida una cohorte sudamericana, y en un metaanálisis posterior; no obstante, se ha señalado que sobreestima el riesgo de MSC en pacientes de RI. Aun así, más de dos tercios de los eventos de MSC ocurren en los grupos RI y RA. (5,581-584) En la práctica, y en línea con la evidencia contemporánea, el algoritmo propuesto por la SAC en el año 2025 conserva un enfoque cuantitativo basado en HCM Risk-SCD para adultos y en HCM Risk-Kids para  $\leq 16$  años (con transición en la adolescencia tardía), integrando modificadores no completamente capturados por el modelo dentro de una decisión compartida y contextualizada. (6,7,585,586)

Un aspecto importante es precisar mejor el riesgo en los pacientes clasificados como RI. En una cohorte sudamericana, por ejemplo, dos pacientes en RI que recibieron terapias apropiadas del CDI eran menores de 40 años y presentaban RAPAE. (582) Si bien esta variable ha demostrado ser un predictor independiente en análisis multivariados de supervivencia, no fue incluida en el modelo original de O'Mahony porque no todos los centros participantes la habían registrado en sus bases de datos. (327)

La evidencia disponible muestra que ciertos marcadores de remodelado y de progresión de la enfermedad se asocian con mayor riesgo arrítmico. En particular, la fibrosis miocárdica extensa por RMC con RTG  $\geq 15\%$  de la masa y la disfunción sistólica con FEVI <50% se vinculan con peor pronóstico y pueden cambiar la conducta clínica. En un paciente de RI con alguno de estos hallazgos, la indicación de implante de CDI pasa de clase IIa a clase IIb; en un paciente de riesgo bajo, estos mismos hallazgos respaldan una indicación clase IIb. (347,348,502,510) En cambio, el aneurisma apical del VI, si bien está contemplado por las guías norteamericanas como un factor que puede respaldar la indicación de CDI, ha sido objeto de análisis crítico: estudios recientes indican que no constituye un predictor independiente tras ajustar por confusores (FEVI reducida, extensa fibrosis). En consecuencia, este consenso se alinea con la visión europea y prioriza la estratificación cuantitativa integral por sobre la presencia aislada del aneurisma. (6,7,587,588) La evidencia disponible indica que, aun en pacientes de bajo riesgo, la hipertrofia extrema ( $\geq 30$  mm) antes de los 30 años y/o antecedentes de múltiples episodios de MSC en la familia respaldan considerar el implante de un CDI como indicación clase IIb, en el marco de una evaluación individual y de una decisión compartida. (7,580,589)

En la “zona gris”, el EG aporta información clave para afinar la estimación de riesgo, en especial en pacientes del grupo de RI (4 - <6 %). La estratificación ofrece apenas una “foto” de una enfermedad dinámica:

la MSC puede ser la primera manifestación, por lo que en variantes de novo se atenúa el peso de la ausencia de antecedentes familiares. Además, hay variantes vinculadas a peor pronóstico aun sin fenotipos marcados, y fenotipos semejantes pueden obedecer a etiologías distintas. Por eso, conocer la etiología es importante: las MCH sarcoméricas, la EAF y las glucogenosis presentan evolución y pronósticos diferentes. Integrar la información genética permite construir curvas de supervivencia y conocer la historia natural de cada variante. Aun dentro de una misma región del gen, como la “región conversora” de la  $\beta$ -miosina, pueden observarse diferencias pronósticas entre variantes. (515) En conjunto, la genómica aporta mayor precisión y facilita decisiones individualizadas cuando la indicación del implante del CDI es controvertida. (515)

Con la incorporación de nuevas terapias, en especial los inhibidores de la miosina, surge una pregunta central: ¿pueden reducir el riesgo de MSC? Aún no hay evidencia y demostrarlo será difícil por la baja tasa de eventos y la necesidad de estudios con seguimientos a muy largo plazo. Sin embargo, en algunos pacientes el riesgo podría disminuir si mejora el fenotipo, con descenso del GTSVI, reducción del tamaño auricular, menor espesor parietal y, en ocasiones, normalización del ECG. En pacientes seleccionados que reciben estos fármacos, puede considerarse la reevaluación del riesgo luego de un período razonable de respuesta, en el marco de la decisión compartida y con juicio clínico individual. Si bien no existen en la actualidad herramientas específicamente validadas para la reestratificación del riesgo de MSC en esta población, resulta razonable utilizar de manera orientativa las calculadoras de riesgo disponibles, reconociendo explícitamente sus limitaciones y la ausencia de validación formal en pacientes tratados con estos fármacos (recomendación basada en opinión de expertos).

En conclusión, para la estratificación del riesgo de MSC se recomienda identificar la etiología que explica el fenotipo de MCH y utilizar modelos multiparamétricos que integren clínica, imagen avanzada y genética. La reevaluación periódica del riesgo es fundamental, con decisiones individualizadas en equipos con experiencia. En los próximos años, la combinación de imágenes, IA y algoritmos integrados a la información genética probablemente mejorará la predicción. (véase Tabla 23 y Figura 8)

#### **9.2.e Rol 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. (1-3,591)

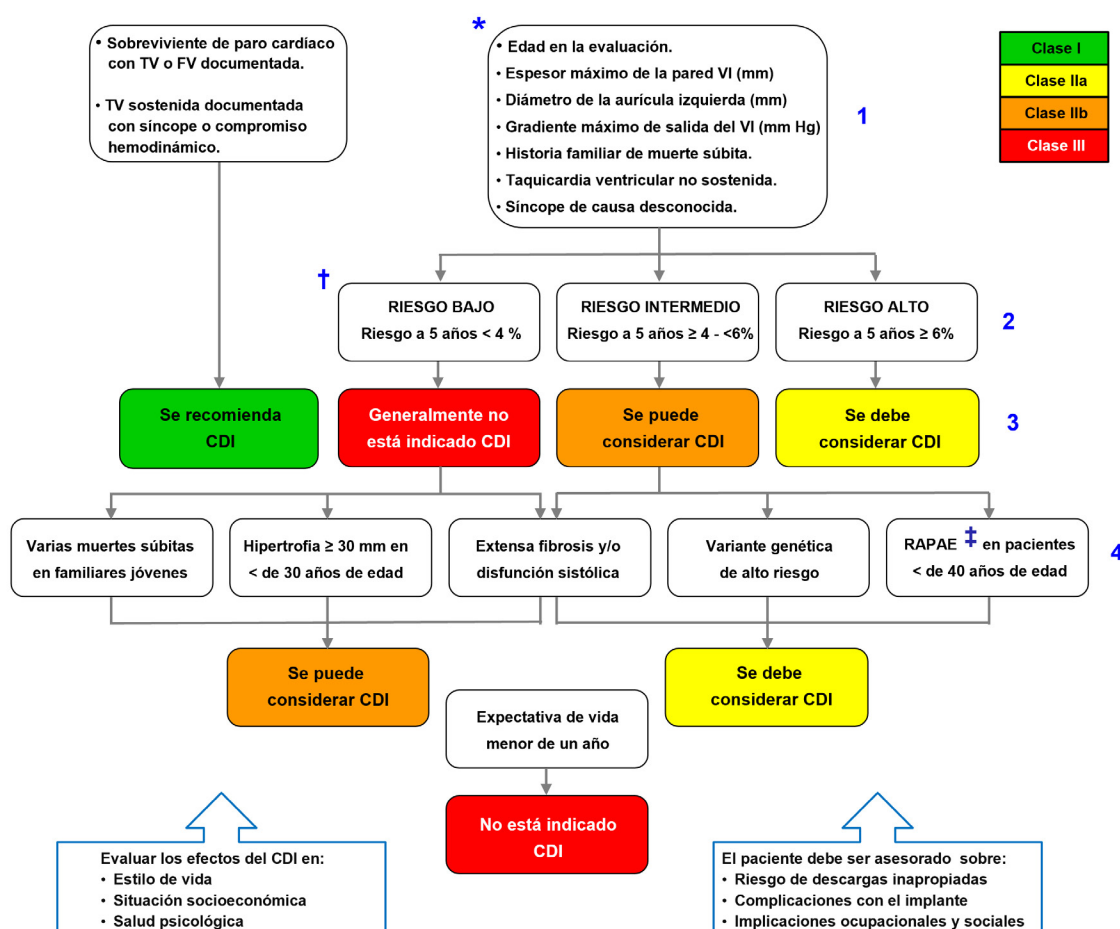
En consecuencia, el EEF invasivo no está indicado ni recomendado como método para estratificar el riesgo de MSC, pero sí se recomienda en los pacientes con CDI que han recibido descargas inapropiadas, para identificar y tratar con ablación taquiarritmias supraventriculares. (592)

Por último, el EEF debería ser considerado en pacientes con TV monomorfas sostenidas documentadas, fundamentalmente asociadas a aneurismas apicales, para identificar y tratar el sustrato por medio de la ablación. (593,594)

#### **9.2.f Complicaciones y limitaciones con el CDI**

La terapia con CDI debe contemplar una conversación con los pacientes que incluya el riesgo de MSC y el beneficio que proporciona la terapia, teniendo en cuenta que la presencia de uno de estos dispositivos puede asociarse con complicaciones. Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar complicaciones con el CDI. (595,596)

Debe tenerse en cuenta que los pacientes con MCH que reciben un CDI suelen ser jóvenes, por lo que es probable que existan complicaciones a lo largo de la vida.



\* Reestratificación de riesgo periódica: La valoración del riesgo de MS debe repetirse en todos los pacientes. Aunque aún no hay evidencia de que los inhibidores de la miosina reduzcan la MS, es probable que en algunos pacientes el riesgo disminuya por la mejoría fenotípica; por ello, en casos seleccionados bajo tratamiento se recomienda re-estratificar el riesgo de MS (*recomendación de expertos*).

† En pacientes considerados de bajo riesgo pero portadores de variantes genéticas asociadas a alto riesgo, se sugiere realizar la reestratificación de riesgo de MS con intervalos de tiempo más cortos.

1) Variables incluidas en el modelo MCH riesgo-MS propuesto por las Guías 2023 de la ESC.

2) Categorías de riesgo de MSC a 5 años propuestas por las Guías 2023 de la ESC.

3) Indicación de CDI de acuerdo con las Guías 2023 de la ESC.

4) Presencia de otras variables con potencial implicancia pronóstica.

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

**Figura 8.** Algoritmo propuesto por la SAC para el implante de un CDI en la MCH.

### 9.2.g Recomendaciones para implante de un cardiodesfibrilador. (véase Tabla 23)

**Tabla 23.** Recomendaciones para el implante de un cardiodesfibrilador en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El paciente debe recibir información sobre calidad de vida, riesgo de descargas inapropiadas, complicaciones con el implante y las implicancias ocupacionales y psicosociales de un paciente con un CDI.	I	C
El implante de CDI se recomienda en sobreviviente de MSC debido a FV o TV, o a los pacientes que presentan TV sostenida espontánea que produzca síncope o compromiso hemodinámico y que tengan una expectativa de vida mayor de 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.	IIa	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 implicancia pronóstica como RAPAE *, evidencia de extensa fibrosis por resonancia y variantes genéticas de alto riesgo en pacientes con una expectativa de vida $> 1$ año.	IIa	B
En pacientes con aneurisma apical del VI, la indicación del CDI debe basarse en una evaluación del riesgo con herramientas validadas (en adultos HCM Risk-SCD o el modelo pediátrico HCM Risk-Kids) y no solo en la presencia del aneurisma	IIa	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.	IIb	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 implicancia pronóstica como varias MS en familiares jóvenes, o hipertrofia $\geq 30$ mm en pacientes $< 30$ años, con una expectativa de vida $> 1$ año en ambos casos.	IIb	B
No se recomienda el implante de un CDI en los pacientes con un riesgo de MS a 5 años $< 4\%$ en ausencia de otras variables clínicas con potencial implicancia pronóstica.	III	B
El estudio electrofisiológico invasivo no está indicado para definir el implante de un CDI en la MCH.	III	C

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

Por ese motivo, siempre se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en todos los casos. Los pacientes deben ser alertados sobre el riesgo de descargas inapropiadas, eventuales complicaciones del implante, complicaciones relacionadas con el mal funcionamiento de los electrodos y las implicaciones sociales, ocupacionales y psicosociales vinculadas a un CDI.

El implante de un CDI en niños plantea potenciales problemas y desafíos adicionales. (597,598)

Las complicaciones de los CDI pueden ser mayores en niños y adolescentes debido a frecuencias cardíacas basales más altas, lo que puede provocar descargas inapropiadas. Por otro lado, el crecimiento aumenta el riesgo de fractura del electrodo y la necesidad de múltiples reemplazos o extracciones del dispositivo a lo largo de la vida. (595)

Algunas de estas complicaciones pueden ser soslayadas con el implante de un dispositivo subcutáneo, el cual no se encuentra indicado en pacientes con requerimiento de estimulación ni en aquellos en quienes se prevea la necesidad futura de marcapaseo. (599,600)

## 10. SITUACIONES ESPECIALES

### 10.1 Diagnóstico en el deportista

#### 10.1.a Introducción

El corazón del deportista presenta cambios eléctricos, funcionales (aumento del llenado diastólico y del volumen latido) y estructurales (hasta un 10% de aumento de la cavidad ventricular izquierda y derecha, 10–20% de aumento del espesor parietal y hasta 40% de aumento de la masa del VI). El remodelado cardíaco en el corazón del atleta depende del sexo, la superficie corporal, la intensidad, el tipo de deporte, los factores hormonales, la edad, la etnia y la carga genética. Si bien los ejercicios isotónicos se asocian a hipertrofia excéntrica y los isométricos a hipertrofia concéntrica, la mayoría de los deportes combinan diversos tipos de ejercicio. En la hipertrofia fisiológica del atleta están involucrados otros mecanismos relacionados con modificaciones endocrinas (testosterona, tiroxina, catecolaminas y hormona de crecimiento) que podrían influir sobre el grado de hipertrofia. El entrenamiento también podría actuar como regulador de la expresión de proteínas meta-

bólicas y estructurales en el miocardio, a partir de efectos directos sobre el volumen y la presión, y a través de modificaciones en factores de crecimiento y niveles de catecolaminas. Las modificaciones en los exámenes clínicos, ECG y estructurales del corazón del deportista suelen superponerse con los cambios generados por la MCH. (601) Existe una “zona gris”, como fue descrita en la literatura, que ha generado dudas diagnósticas y puede llevar a situaciones incómodas tanto para el deportista como para el médico. La suspensión de la práctica deportiva en un atleta conlleva alteraciones en la calidad de vida, con probables cambios físicos, psicológicos, sociales y hasta económicos. Por otro lado, la falta de diagnóstico de una MCH puede poner en riesgo la salud del deportista.

#### *10.1.b Examen físico. Soplo sistólico.*

En el examen físico, la presencia de soplo sistólico es más frecuente en el deportista joven que en el sujeto sedentario. La localización en la mesosístole y en focos pulmonar y mesocardio, la baja intensidad, la ausencia de frémito, las modificaciones con los cambios de decúbito (desaparición o clara disminución de intensidad en posición de pie) y el aumento en la fase pospresión de la maniobra de Valsalva son características del soplo sistólico fisiológico en el atleta. En la MCH, la auscultación de soplo sistólico puede hacer sospechar la presencia de obstrucción al TSVI. En este caso, el soplo suele ser más rudo, intenso, con localización en foco aórtico y con aumento de intensidad en posición de pie y en la fase de presión de Valsalva.

#### *10.1.c Electrocardiograma de reposo*

La bradicardia sinusal y el incremento de voltaje del complejo QRS son las características más frecuentes del ECG del deportista. El retraso en la conducción AV (prolongación del PR y/o bloqueo de segundo grado tipo Mobitz II), el QRS mellado en precordiales derechas y las modificaciones en la repolarización ventricular que incluyen ondas T negativas (más aún en menores de 16 años de V1 a V3) y supradesnivel del segmento ST en V2 y V3 (más común en deportistas de origen africano) son algunas de las modificaciones habituales del corazón de atleta. (602,603) La presencia de ondas T negativas, con un voltaje mayor a 2 mm, en otras derivaciones (V3 a V6, DII, DIII, aVF, DI, aVL) genera dudas sobre la presencia de enfermedad. Ante tales modificaciones en la repolarización ventricular se hace necesario apelar a otros exámenes para determinar si existen cambios estructurales relacionados con la MCH.

La profundidad de las ondas T negativas, su presencia en múltiples derivaciones y su asociación con ondas Q patológicas y voltajes muy elevados de ondas R sugieren la presencia de MCH. Sin embargo, el ECG en MCH puede no tener amplias modificaciones y simular cambios por el deporte. El infradesnivel del ST se asocia a MCH y es muy rara su aparición en el corazón de atleta (ver también sección 6.4.e).

#### *10.1.d Prueba de esfuerzo*

La PEG no interviene de forma directa en el diagnóstico de la MCH, a excepción de casos en que la aparición de arritmias ventriculares o una baja capacidad funcional para un deportista entrenado hagan sospechar su presencia. En los casos de PECP, con valoración

directa de parámetros respiratorios, un menor  $\text{VO}_2$  con respecto al esperado, así como umbrales ventilatorios precoces y alteraciones de los equivalentes ventilatorios, pueden

estar asociados a MCH. Sin embargo, un deportista en pleno período de entrenamiento puede tener valores elevados de  $\text{VO}_2$  máximo y umbrales tardíos aun siendo portador de una MCH.

Las pruebas de ejercicio están indicadas en la valoración funcional y, asociadas a imágenes (ecocardiograma de estrés), en la evaluación de la presencia de OTSVI. (7)

Otro dato del ecocardiograma de estrés de ejercicio a tener en cuenta es la respuesta de la FEVI. Un incremento mayor del 11% con respecto al valor basal, o valores superiores al 63% en el ejercicio máximo, son variables que sugieren pensar en corazón del deportista, mientras que la falta de incremento de la FEVI en esfuerzo podría estar asociada a MCH. (604)



### 10.1.e Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio (véase Tabla 24)

**Tabla 24.** Recomendaciones para la indicación de pruebas de ejercicio en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la PEG en pacientes asintomáticos, como elemento asociado a la estratificación pronóstica.	IIa	B
Se recomienda PEG en pacientes asintomáticos que desean participar en actividades físicas y deportivas.	I	B
Se debería considerar PEG en pacientes con síntomas dudosos para determinar capacidad funcional, respuesta de presión arterial al esfuerzo, objetivación de eventuales síntomas y planificación de tratamientos.	IIb	C
Se recomienda PEG para determinar capacidad funcional y presencia de arritmias en pacientes sometidos a tratamientos.	I	B
Se debería considerar realizar PECP como evaluación pronóstica y como elemento asociado al diagnóstico diferencial entre MCH y corazón del deportista.	IIa	B
Se debería considerar PECP para evaluar mecanismos de intolerancia al ejercicio.	IIa	C
Se debería realizar ecocardiograma estrés con ejercicio en pacientes sintomáticos sin gradiente intraventricular en reposo (o con gradiente < de 50 mmHg) para detección y cuantificación de obstrucción en ejercicio.	I	B
En poblaciones pediátricas, independientemente de los síntomas, está indicada la PEG para evaluar capacidad funcional y obtener información pronóstica.	I	B
No se recomienda PEG convencional para diagnóstico diferencial entre MCH y corazón del deportista.	III	C

### 10.1.f Desacondicionamiento

Aunque actualmente el desentrenamiento se aplica con menor frecuencia, es posible en casos específicos suspender en forma transitoria la actividad física del deportista para observar eventuales regresiones en los cambios eléctricos y estructurales cardíacos. Se han descrito disminuciones en espesores parietales después de 3 meses sin entrenamiento. (260) Sin embargo, también es posible que algunos casos de MCH tengan reducciones similares al abandonar el deporte, por lo que los datos obtenidos después del desentrenamiento no son específicos. Es necesario considerar los perjuicios que puede ocasionar esta indicación en atletas de alto rendimiento y/o profesionales, razón por la cual este tipo de indicación debe reservarse para casos seleccionados donde la duda diagnóstica no puede ser resuelta por otros métodos.

### 10.1.g Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta muy útil que aporta al diagnóstico diferencial entre el corazón del deportista y la MCH en dos aspectos definidos: morfológico y funcional. En el estudio morfológico es importante determinar la magnitud y el patrón de la hipertrofia, comparar el espesor parietal en relación con la cavidad del VI e identificar OTSVI. En la mayoría de los deportistas, los espesores del septum y la pared posterior del VI se encuentran dentro de límites normales. Sin embargo, algunos de ellos pueden presentar incrementos de hasta 16 mm en hombres (1,6% tienen más de 12 mm en blancos y 12% en afrodescendientes) y de hasta 13 mm en mujeres (3% tienen más de 11 mm, principalmente en afrodescendientes). (605,606)

Con respecto a la geometría del VI en los atletas, el 70% presenta una geometría normal, 20% hipertrofia excéntrica, 4 a 7% remodelado concéntrico y 3 a 5% hipertrofia concéntrica. (607) Se ha observado en atletas sanos que la relación entre el espesor septal y la cavidad ventricular, expresada como grosor parietal relativo, no superaba 0,48 en mujeres y 0,54 en hombres. Este parámetro puede utilizarse como parte de los índices para la diferenciación. En la MCH, el patrón de hipertrofia suele ser septal asimétrico o apical, siendo concéntrico solo en el 1,5% en raza blanca y 9% en afrodescendientes. (608)

El estudio funcional implica la valoración de la función diastólica y los índices de función sistólica longitudinal. Con respecto a la función diastólica, en la hipertrofia fisiológica es normal. Una relación E/A del flujo transmitral menor de 1, un tiempo de relajación isovolumétrica aumentado, una velocidad de Doppler tisular del anillo mitral lateral menor de 9 cm/seg, o una relación E/Ea mayor de 12, son características de la hipertrofia patológica y, aunque presentan una alta especificidad (90-100%), su sensibilidad es limitada (5-30%). El 20% de los pacientes con MCH presentan índices de función diastólica normal.

Una velocidad sistólica del Doppler tisular promedio menor de 9 cm/seg tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 97% para hipertrofia patológica, mientras que el 90% de los atletas con hipertrofia fisiológica presentan un strain global longitudinal menor de -16%. (609)

### 10.1.h Resonancia magnética.

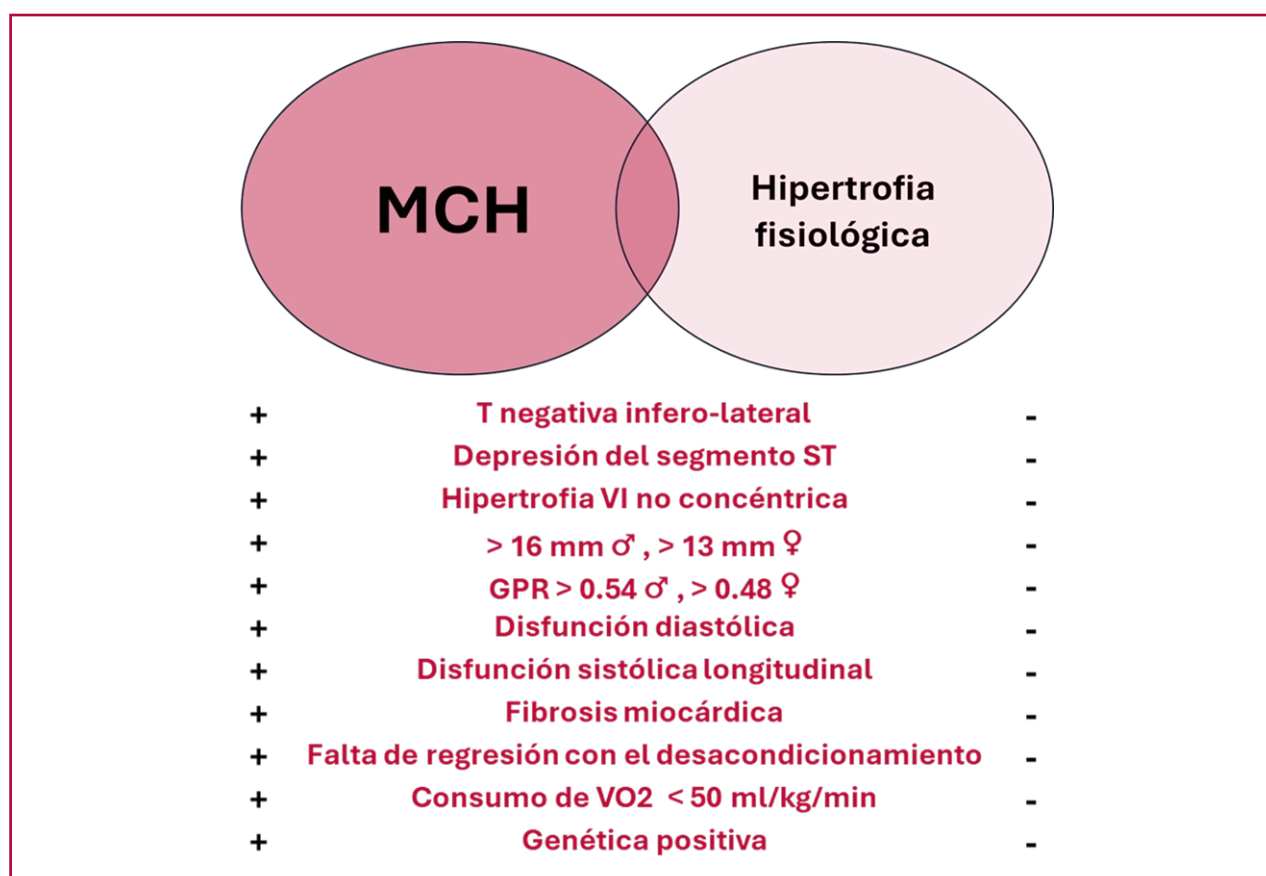
La RMC es un método de gran utilidad en el diagnóstico diferencial. Presenta ventajas sobre la ecocardiografía para valorar la región anterolateral y apical, de difícil visualización con ecocardiografía, y tiene la capacidad de detectar la presencia de fibrosis miocárdica. (221,238,334)

Una mayor fibrosis, en términos cuantitativos, detectada en jóvenes con MCH, se ha considerado como un factor de riesgo para MSC. (359) La presencia de RTG ayuda a diferenciar el corazón de atleta de la MCH, pero debe tenerse en cuenta que el 12% de los maratonistas puede presentarlo, aunque con características de “parches” y no lineales.

Una relación espesor parietal/volumen del VI menor de  $0,15 \text{ mm} \times \text{m}^2/\text{ml}$  tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 90% para diagnosticar corazón de atleta. Un espesor parietal mayor de 12 mm, con una relación E/A menor de 1 en el flujo transmitral por ecocardiografía, sumado a una relación espesor parietal/volumen del VI mayor de  $0,15 \text{ mm} \times \text{m}^2/\text{ml}$  y la presencia de RTG, sugiere fuertemente la presencia de hipertrofia patológica.

En la hipertrofia fisiológica, el aumento de la masa del VI se debe al agrandamiento del miocito, a diferencia de la hipertrofia patológica, donde se produce principalmente a través de un aumento de la matriz extracelular. Esto puede ser cuantificado con la técnica de mapeo T1 pre y post contraste y puede constituir una herramienta adicional a tener en cuenta en la diferenciación de estas dos entidades. En atletas con un espesor parietal entre 12 y 15 mm, un VEC mayor de 22,5% presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90% para diagnosticar hipertrofia patológica. (610)

El médico tiene a disposición diferentes variables para tratar de arribar a un diagnóstico adecuado. (véase Figura 9)



H: hombres; M: mujeres; GPR: grosor parietal relativo (septum / diámetro ventricular izquierdo en diástole).

**Figura 9.** Variables para la diferenciación entre corazón del deportista (hipertrofia fisiológica) y miocardiopatía hipertrófica

## 10.2 Ejercicio, deportes y evaluación precompetitiva

La participación en deportes fue siempre restringida para pacientes MCH, ya que diferentes series de MSC en el deporte habían demostrado que la causa estructural más frecuente había sido la MCH. (1) Durante muchos años, las guías y recomendaciones para la práctica deportiva indicaron el abandono de la actividad ante el diagnóstico. (612,613)

Esta recomendación era independiente de la presentación fenotípica, es decir, no tenía en cuenta edad, sexo, magnitud de la hipertrofia, antecedentes familiares, presencia o no de síntomas o de OTSVI, indicación o no de tratamientos, tipo de variante genética sarcomérica o detección de fibrosis. Más aún, estas recomendaciones se extendieron en la práctica clínica a otras actividades físicas cotidianas, lo que convertía en sedentarios a los portadores de la patología.

El sedentarismo es un factor de riesgo en sí mismo y, a su vez, promotor de otros factores que contribuyen al desarrollo precoz de ateromatosis y otras patologías clínicas. (614,615)

Para evitar este pronóstico adverso se comenzaron a evaluar seguimientos de poblaciones con MCH sometidas a ejercicios físicos de diferentes volúmenes e intensidades. Es así que surgieron evidencias que apoyaron la implementación de ejercicios físicos de moderada y alta intensidad en estos pacientes, logrando mejoría de la potencia aeróbica ( $VO_2$  máximo), disminuciones en el peso y en la composición corporal y en los diferentes factores de riesgo. También fueron demostradas mejorías en la calidad de vida y en diversos factores psicológicos, todo esto sin incrementar el riesgo por la implementación de ejercicios físicos de moderada a alta intensidad. (616-618)

Por otra parte, durante muchos años se observó la relación ejercicio físico / MCH desde la perspectiva de las MSC ocurridas durante actividades deportivas. Sin embargo, la mayor parte de los portadores de esta patología no sufre este evento, ya que la probabilidad de MSC en poblaciones generales con MCH es baja. Estudios recientes han demostrado la ausencia de eventos adversos, o al menos la ausencia de diferencias con respecto a pacientes sedentarios con MCH, en sujetos con MCH sometidos a entrenamientos de alta intensidad. (619,620)

Más aún, seguimientos con bajo número de pacientes deportistas de alto rendimiento no han observado pronósticos ominosos ni modificaciones en la expresión fenotípica de la enfermedad. (621) No hubo diferencia entre los que continuaron o no con la actividad deportiva. En 88 deportistas con MCH, Pelliccia y col. realizaron un seguimiento de 7 años y compararon el pronóstico de aquellos que continuaron voluntariamente con el deporte (27 pacientes) con los 61 deportistas que habían abandonado. (622) Dos pacientes sufrieron paro cardíaco o muerte fuera de la actividad física (0,3%/año) y 19 (22%) tuvieron síntomas. No observaron diferencias entre los deportistas que continuaron con la actividad deportiva y aquellos que la habían abandonado.

Es necesario considerar que la mayor parte de las investigaciones incluyeron pacientes sin variables de alto riesgo, por lo que la extrapolación a todos los pacientes con MCH no es posible. También debe tenerse en cuenta que los estudios se realizaron con bajo número de pacientes, por lo que son necesarias investigaciones en las que se incluyan cantidades mayores y seguimientos prolongados.

Todas las circunstancias e investigaciones descritas han ido modificando las recomendaciones de ejercicios y deportes en pacientes con MCH. Existe un cambio de paradigma en las guías que va desde la prohibición de todos los deportes hasta la indicación más permisiva actual. (6,7)

Se ha introducido el concepto de decisión compartida entre el cuerpo médico y el paciente y su entorno (familiares, entrenadores, directivos de entidades deportivas). Los términos de estas decisiones están basados, por un lado, en la falta de estudios prospectivos y randomizados con número elevado de pacientes que demuestren mal o buen pronóstico ante la continuidad de la actividad deportiva y, por el otro, en la demostración de que la falta de ejercicio promueve estilos de vida no saludables y que el abandono de la práctica deportiva puede generar alteraciones en la calidad de vida y en aspectos psicológicos, sociales y hasta económicos.

Estas recomendaciones deberían tomarse en los pacientes que no presentan variables de riesgo: asintomáticos, sin antecedentes de MSC personales o familiares, sin arritmias ventriculares complejas, sin OTSVI, sin dilatación severa de la AI (más allá de la esperada por el deporte), con solo leve incremento de espesores parietales, respuesta adecuada al ejercicio y ausencia o nivel no significativo de RTG (fibrosis) en RMC.

Las guías europeas de 2019 sobre recomendaciones para la participación en deportes competitivos y de tiempo libre en personas con cardiopatías consideran que los pacientes con MCH pueden, selectivamente, ser autorizados a participar en todos los deportes competitivos, con excepción de aquellos donde la ocurrencia de un síncope pueda asociarse a peligro o muerte. Introducen el concepto de decisión compartida para los pacientes con expresiones leves de la enfermedad, ausencia de síntomas, antecedentes familiares, arritmias ventriculares complejas u OTSVI. Sugieren el uso de scores de riesgo. (623)

Las guías norteamericanas sobre este tema sugieren que es razonable considerar la participación deportiva en atletas competitivos con MCH después de una evaluación con expertos y una decisión compartida en la cual se incluyan beneficios y potenciales riesgos. A su vez, agregan que los atletas competitivos con EGpositivo o probablemente positivo y sin diagnóstico clínico de MCH pueden participar en todos los deportes competitivos. (624)

Las guías norteamericanas para el manejo de la MCH consideran que la participación en deportes competitivos puede ser considerada por profesionales expertos que conduzcan una evaluación anual completa, tomen en cuenta

decisiones compartidas donde se evalúen riesgos y beneficios y que, para la mayoría de los pacientes con MCH, la restricción universal de los ejercicios vigorosos o deportes competitivos no está indicada. Por otra parte, recomiendan con fuerza 1 y nivel de evidencia B R (randomizados) que los ejercicios recreativos leves a moderados deben ser aplicados para mejorar capacidad funcional, aptitud cardiorrespiratoria, calidad de vida y factores de riesgo. (7)

Las guías europeas de MCH consideran que los ejercicios de alta intensidad y competitivos pueden ser considerados en sujetos asintomáticos de bajo riesgo, con leve hipertrofia, en ausencia de OTSVI y de arritmias complejas en el ejercicio. (6)

La evaluación precompetitiva en pacientes con MCH asintomáticos debe incluir todos los estudios tendientes a determinar el riesgo de MSC en el ejercicio. Más allá del ecocardiograma Doppler y la RMC para el diagnóstico diferencial entre corazón del deportista y MCH y la evaluación de variables de riesgo, es necesario detectar la eventual presencia de arritmias ventriculares. Con esta finalidad se indican monitoreos ambulatorios (Holter) y pruebas de ejercicio con o sin imágenes.

La PEG está indicada para determinar capacidad funcional y proveer información pronóstica.

En los deportistas asintomáticos es necesario realizar las pruebas a intensidades semejantes o superiores a las del deporte que van a practicar. En los casos en que no se detecten gradientes intraventriculares en reposo está indicada la evaluación con EE para descartar OTSVI. (625)

### 10.2.a Recomendaciones para la práctica de ejercicio y deportes recreativos y competitivos. (véase Tabla 25)

**Tabla 25.** Recomendaciones para la práctica de ejercicio y deportes recreativos y competitivos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Ejercicios recreacionales de leve/moderada intensidad para mejorar capacidad funcional, calidad de vida y factores de riesgo.	I	B
Continuar con deportes en atletas asintomáticos con MCH y variables de bajo riesgo realizando evaluaciones con pruebas de ejercicio máximo al nivel del deporte practicado y teniendo en cuenta decisiones compartidas con el deportista y su entorno sobre riesgos y beneficios. Evaluaciones anuales.	I	C
Está recomendada la participación en deportes de cualquier intensidad en pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo.	Ila	B
Participar en deportes de alta intensidad y volumen en pacientes con MCH y variables de bajo riesgo evaluados con equipo de expertos y con decisión compartida con el deportista y su entorno sobre beneficios y riesgos. Evaluaciones anuales.	Ilb	C
Para la mayoría de los pacientes con MCH la restricción universal de deportes recreativos o competitivos no está indicada.	III	B
El implante de un desfibrilador sólo con la finalidad de practicar deportes competitivos no está indicado.	III	C

Las evaluaciones de deportistas deben ser periódicas, sugiriéndose la realización de pruebas de esfuerzo, como mínimo, en forma anual.

En casos seleccionados (eventuales pérdidas de capacidad funcional, deportes de resistencia aeróbica), la realización de pruebas de esfuerzo cardiopulmonares con medición directa de  $VO_2$  y umbrales ventilatorios es recomendable (más allá de su utilización en la población general con MCH para determinar pronóstico o intervenir en diagnósticos diferenciales). (328,626)

### 10.2.b Recomendaciones para el examen pre participativo en deportes en pacientes con MCH ya diagnosticada (con ecocardiograma y resonancia magnética ya realizadas). (véase Tabla 26)

**Tabla 26.** Recomendaciones para el examen pre participativo en deportes en pacientes con miocardiopatía hipertrófica ya diagnosticada (con ecocardiograma y resonancia magnética ya realizadas)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Anamnesis, examen físico (anual).	I	B
Electrocardiograma de 12 derivaciones (anual).	I	B
Prueba de ejercicio máximo de 12 derivaciones con nivel de intensidad semejante al deporte a practicar (anual).	I	B
Monitoreo Holter (anual).	Ila	C
Ecocardiograma estrés de ejercicio para detectar eventual gradiente intraventricular de esfuerzo.	Ilb	C
Prueba de ejercicio cardiopulmonar para evaluar capacidades y pronóstico.	Ila	C

### 10.3 Detección de enfermedad coronaria concomitante

#### 10.3.a Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo (SCA) no es una presentación clínica infrecuente en pacientes con MCH. Hasta el 28% de los pacientes pueden presentarse con SCA como primera manifestación clínica, aunque el 51% de los pacientes presentan SCA sin enfermedad coronaria obstructiva. (627) El diagnóstico de SCA en la MCH estará marcado por un cambio abrupto en la evolución clínica del paciente. En este sentido, 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.). (628,629) 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. (630-632) 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 los mismos para una correcta identificación de un cuadro coronario asociado. (633,634)

#### 10.3.b Síndrome coronario crónico

La sistemática para la evaluación de enfermedad coronaria epicárdica en el paciente con MCH debería estar guiada por las características propias de cada paciente. Tanto en el caso de un paciente asintomático como de uno sintomático para angina de esfuerzo, se debería evaluar el riesgo de enfermedad coronaria del paciente tomando en cuenta edad, sexo y factores de riesgo cardiovasculares, independientemente de la presencia de factores que pudieran explicar el síntoma, como lo son la disfunción diastólica o la OTSVI.

De presentar un riesgo cardiovascular intermedio o elevado, se debería considerar el estudio anatómico (angiografía convencional o por TAC) para descartar la enfermedad coronaria epicárdica aterosclerótica, así como la presencia de puentes musculares oclusivos.

En los pacientes de riesgo cardiovascular bajo que se encuentran sintomáticos, teniendo al menos un posible mecanismo causal (por ejemplo, OTSVI), se debería enfocar inicialmente la terapéutica al tratamiento de dicha situación subyacente y, de no remitir el síntoma, plantear el estudio de la anatomía coronaria.

#### 10.3.c Indicación de pruebas funcionales.

Se desaconsejan las pruebas funcionales para la identificación de enfermedad coronaria epicárdica concomitante, dado que los pacientes con MCH presentan numerosos factores que pueden inducir isquemia miocárdica de esfuerzo, los cuales con frecuencia se superponen. (6,7,635)

#### 10.3.d Indicación de coronariografía invasiva y no invasiva (véase Tabla 27)

**Tabla 27.** Indicación de coronariografía invasiva y no invasiva en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Paciente con SCA debe ser sometido a coronariografía según las indicaciones de las guías de SCASEST y SCASEST.	I	C
Paciente de alto – moderado riesgo cardiovascular con síntomas estable, con signos de isquemia miocárdica o disfunción ventricular izquierda (FEVI <50%) debe ser sometido a coronariografía (invasiva o no invasiva) para descartar enfermedad coronaria epicárdica.	I	C
Paciente de bajo riesgo cardiovascular con síntomas estable, con signos de isquemia miocárdica o disfunción ventricular izquierda (FEVI <50%) debe ser sometido a coronariografía no invasiva para descartar enfermedad coronaria epicárdica.	I	C
Pacientes de bajo riesgo cardiovascular con una intervención quirúrgica de reducción septal programada debe ser sometido a coronariografía no invasiva previo al procedimiento.	I	C
Pacientes de alto – moderado riesgo cardiovascular con una intervención quirúrgica de reducción septal programada debe ser sometido a coronariografía invasiva previo al procedimiento.	I	C
Pacientes con una intervención hemodinámica de ablación septal programada debe ser sometido a coronariografía invasiva previa o durante el mismo procedimiento, sin distinción por riesgo cardiovascular.	I	C



## 10.4 Manejo de los pacientes con valvulopatías asociadas

### 10.4.a Valvulopatía aórtica.

Estenosis aórtica: 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. Es más común, aunque también poco prevalente, el hallazgo en un paciente, en general añoso, de HVI leve a moderada en el ECO asociada a cambios degenerativos a nivel valvular aórtico compatibles con EAo severa. En estos casos se plantea la duda diagnóstica sobre si se trata solo de EAo o de una combinación de patologías. En esta situación se deben utilizar ciertos datos clínicos y de imágenes para llegar al diagnóstico correcto.

La EAo degenerativa se caracteriza por la ausencia de antecedentes personales o familiares de MCH; en general, la HVI no supera los 15 mm y suele ser concéntrica, aunque la evaluación con RMC ha demostrado que la HVI que acompaña a la EAo no guarda relación con la severidad de la misma 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 podrían existir genotipos relacionados con los causantes de MCH que predisponen a esta respuesta de remodelado asimétrico. (5,636) Por otra parte, un estudio de RMC que evaluó pacientes con HVI secundaria a EAo y a MCH demostró que el RTG (fibrosis) es infrecuente en la HVI secundaria a EAo, excepto cuando es muy marcada (espesor septal mayor a 18 mm). (637)

Asimismo, se ha reportado presencia de MAS en la EAo, lo que complica la evaluación de los gradientes valvulares. Sumado a esto, se debe tener presente la fenocopia de la MCH, la amiloidosis cardíaca. En esta situación será de utilidad buscar en el ECG una disociación entre los voltajes y la masa del VI, el antecedente de compromisos ligamentarios como el síndrome de túnel carpiano, estenosis espinal, ruptura de bíceps braquial, entre otros, la reducción de las velocidades tisulares sistólicas en el ECO y/o hallazgos típicos en la RMC. (638,639)

Realizado el diagnóstico de EAo severa, la indicación quirúrgica es la habitual (síntomas o disfunción del VI). (640,641) 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. A este respecto, un trabajo italiano mostró que la miectomía asociada es segura y mejoró los parámetros ecocardiográficos de función diastólica. (642)

Insuficiencia aórtica: 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 mecanismos asociados, como la 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. (5,640,641)

### 10.4. b Valvulopatía mitral.

#### 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. Estas incluyen hipertrofia y/o implantación anómala de los MP (anterolateral e inferoseptal), elongación de los velos de la válvula mitral y/o presencia de tejido mitral accesorio, entre otros. (246,267) La IM y la obstrucción dinámica del VI secundaria al MAS de la VM son las consecuencias de estas alteraciones. El MAS se observa en forma espontánea en el 30 a 35% de los pacientes con MCH y OTS-VI; ambos son directamente proporcionales. (635)

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 VAM, acompañada con frecuencia por el aumento de la longitud de los velos valvulares, con desplazamiento del punto de coaptación de ambas valvas hacia el cuerpo de las mismas, 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 subvalvular con el miocardio septal anterior durante una fracción variable de la sístole. La relación longitud de la VAM/diámetro del TSVI  $>2$  es significativamente más común entre pacientes con gradiente  $\geq 30$  mmHg. 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. (246,437,643)

La IM es consecuencia de alteraciones en el aparato valvular mitral en aproximadamente el 15% de los pacientes, como resultado de cambios estructurales y/o dinámicos en los velos valvulares, en el aparato cordal o en el número y características de los MP. El MAS contribuye al 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 con la miectomía. (644)

#### 10.4. c Recomendaciones para pacientes con valvulopatías asociadas (véase Tabla 28)

**Tabla 28.** 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 (FE menor 50%).	I	C
RVAo en paciente con IAo severa sintomática.	I	C
RVAo en paciente con IAo severa asintomática con disfunción del VI (FEy menor 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

#### 10.5 Embarazo

Durante el embarazo se producen cambios significativos en el sistema cardiovascular para satisfacer el aumento de la demanda metabólica materna y fetal, así como para garantizar una adecuada circulación útero-placentaria que permita el crecimiento y desarrollo fetal. Se observa un incremento progresivo de la volemia y de la frecuencia cardíaca que, junto con la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y el remodelado cardíaco, determinan un aumento del gasto cardíaco. Este aumento comienza en etapas tempranas del primer trimestre y puede alcanzar entre un 30 y 50% hacia la semana 32 de gestación. La incapacidad de adaptarse a estos cambios puede dar lugar a eventos adversos cardiovasculares, obstétricos y fetales. (645)

En las pacientes con MCH, el perfil clínico constituye el principal determinante de la evolución. (646,647) Aquellas con disfunción diastólica pueden desarrollar o exacerbar sus síntomas debido a la sobrecarga de volumen y al incremento de la frecuencia cardíaca, lo que reduce el tiempo diastólico. Si existe OTSVI, la magnitud de la obstrucción puede modificarse en función del balance entre la disminución de las resistencias vasculares periféricas, la reducción de la precarga (que puede existir desde las 20 semanas de gestación por el fenómeno mecánico de compresión aorto-cava) y el incremento de volumen, tanto por expansión de la volemia durante la gestación como por la redistribución de fluidos y la autotransfusión que ocurren luego del parto.

El diagnóstico de MCH durante el embarazo, ya sea preexistente o incidente, conlleva un mayor riesgo de eventos adversos. A nivel cardiovascular materno, las complicaciones más frecuentes son la IC y las arritmias, que pueden ser causa o consecuencia de una descompensación. La frecuencia de estas complicaciones varía según el perfil clínico, lo que explica la discrepancia entre diferentes series. El riesgo será mayor en aquellas pacientes que presenten síntomas previos al embarazo, OTSVI severa, disfunción diastólica significativa, arritmias o un de riesgo de MSC elevado. Aunque la mortalidad materna es baja (alrededor del 0,5%), es mayor que en la población general. (648-651) A nivel obstétrico y fetal, se observan mayores tasas de parto pretérmino, especialmente en presencia de comorbilidades obstétricas. Además, existe riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia. (7,646-650)

##### 10.5.a Abordaje en la etapa pregestacional

En mujeres con MCH en edad fértil, es fundamental discutir el deseo de embarazo, la importancia de la planificación familiar y las opciones anticonceptivas. El asesoramiento genético está recomendado cuando alguno de los miembros de la pareja es portador de una variante patogénica, para determinar el riesgo de transmisión a la descendencia, además de la estratificación pronóstica en relación con la evolución de la enfermedad. La información sobre las variantes genéticas puede orientar a la familia en la decisión de interrumpir o continuar la gestación.

En quienes deseen gestar, se debe informar sobre el riesgo de eventos maternos y feto-neonatales, así como sobre las estrategias para minimizarlos. La estratificación del riesgo debe complementarse con una prueba de esfuerzo objetiva que permita valorar la capacidad funcional e identificar predictores de eventos adversos. La estratificación de riesgo debe realizarse utilizando scores como la clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS) modificada 2.0 (véase Tabla 29) y CARPREG I y CARPREG II, considerando también las comorbilidades y el acceso a la salud. En casos indicados, se sugiere el implante de un CDI previo al embarazo. (646,647,652)

En pacientes sintomáticas, es necesario optimizar el tratamiento médico con fármacos que sean seguros antes del embarazo, como betabloqueantes selectivos y bloqueantes cálcicos. En caso de que exista OTSVI significativa sintomática a pesar del tratamiento farmacológico, se deben considerar las diferentes TRS quirúrgicas o percutáneas antes del embarazo. El tratamiento con inhibidores de la miosina cardíaca está contraindicado durante el embarazo y debe suspenderse al menos 6 meses previos a la búsqueda de embarazo. Si bien es seguro

el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados, puede verse reducida su eficacia, por lo que se recomienda utilizar además un método de barrera como el preservativo. (410)

#### **10.5.b Abordaje durante el embarazo**

El seguimiento clínico debe individualizarse según el riesgo y la presencia de síntomas. Pacientes asintomáticas, con función ventricular conservada y sin OTSVI significativa, suelen cursar el embarazo con baja probabilidad de complicaciones y no requieren tratamiento farmacológico profiláctico. El antecedente de miectomía septal, ASA o implante de CDI no contraindica el embarazo por sí mismo. Las pacientes que reciben betabloqueantes por arritmias o por síntomas deben continuar el tratamiento, con un cuidadoso control del desarrollo y salud fetal por el riesgo de bradicardia fetal, crecimiento intrauterino restringido e hipoglucemia neonatal.

Es esencial diferenciar los síntomas comunes de la gestación (astenia, disnea leve, edemas en miembros inferiores) de aquellos que sugieren IC. (653) La evaluación clínica debe complementarse cuando sea posible con ecocardiograma transtorácico y biomarcadores seriados (péptidos natriuréticos). (654,655) En la mayoría de las pacientes, la disnea se relaciona con el incremento de las presiones de llenado y la disfunción diastólica. El tratamiento incluye betabloqueantes selectivos y/o bloqueantes cálcicos, titulados de forma individualizada, y diuréticos de asa en las dosis más bajas posibles, para evitar hipovolemia, que puede agravar la OTSVI y causar hipoperfusión placentaria. En caso de presentar disfunción sistólica ventricular izquierda, se deben evitar fármacos contraindicados en el embarazo, tales como IECA, ARA II, inhibidores de neprilisina, antagonistas de mineralocorticoides e inhibidores de SGLT2, optando por hidralazina y nitratos como vasodilatadores seguros.

En casos de IC descompensada, el abordaje debe ser multidisciplinario y cuidadoso. En fetos no viables, puede considerarse el aborto terapéutico; en fetos viables se evaluará la finalización del embarazo según la edad gestacional y la tolerancia hemodinámica. En caso de FA o eventos trombóticos, se recomienda anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o, alternativamente, con antagonistas de la vitamina K en dosis bajas (warfarina <5 mg/día). Los DOACs se encuentran contraindicados durante el embarazo. La cardioversión eléctrica es segura en caso de arritmias con descompensación hemodinámica, tanto para la madre como para el feto, y debe realizarse con monitoreo fetal. En pacientes con MCH y alto riesgo de MSC diagnosticadas durante el embarazo, se sugiere implante de CDI. El ecocardiograma fetal puede considerarse, especialmente si existen antecedentes familiares de expresión en edad pediátrica o enfermedades metabólicas, aunque la expresión fetal de MCH es baja y su ausencia no excluye el posterior desarrollo de la enfermedad. (7,80) (véase Tabla 30). (646)

#### **10.5.c Abordaje durante la finalización del embarazo**

La mayoría de las pacientes puede tener un parto vaginal sin complicaciones. La cesárea se reserva para indicaciones obstétricas o en situaciones cardiológicas de alto riesgo, como IC descompensada, OTSVI severa (especialmente en casos sintomáticos) o anticoagulación con antagonistas de la vitamina K no suspendida al menos 2 semanas antes. Se recomienda la atención en un centro con alta complejidad cardiovascular, obstétrica y neonatal, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El manejo anestésico debe prevenir el empeoramiento de la OTSVI, manteniendo la precarga y las resistencias vasculares, y evitando el incremento de la actividad simpática que puede aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad en el contexto de dolor. Se debe tener precaución durante la infusión de los fármacos anestésicos y con aquellos con acción vasodilatadora (prostaglandinas, oxitocina) o taquicardizantes (tocolíticos betaadrenérgicos). Existe riesgo de descompensación por hipovolemia secundaria a hemorragia posparto. (656,657) El tratamiento con betabloqueantes debe continuar durante el trabajo de parto y el posparto. Debido al riesgo de descompensación posterior al parto por redistribución de fluidos, autotransfusión y cambios en las resistencias vasculares, se recomienda un monitoreo clínico estrecho, especialmente durante las primeras 48 horas.

#### **10.5.d Abordaje en el postparto**

La paciente debe recibir asesoramiento sobre anticoncepción segura y eficaz. Los métodos de barrera no se recomiendan como opción única debido a su baja eficacia. Los anticonceptivos orales con estrógenos están desaconsejados en pacientes con riesgo tromboembólico. Los métodos reversibles de larga duración (dispositivos intrauterinos o implantes subdérmicos), combinados con un método de barrera, se consideran de primera línea en este grupo, aunque la elección debe individualizarse según las preferencias y el perfil de riesgo. La lactancia materna está recomendada, siempre utilizando fármacos seguros. Se desconoce si los inhibidores de la miosina tienen pasaje a la leche materna o sus efectos en el lactante, por lo que su uso durante la lactancia debe individualizarse. (410) (véase Tabla 30)

### 10.5.e Clasificación modificada de la OMS del riesgo cardiovascular materno en la MCH: (véase Tabla 29)

**Tabla 29.** Clasificación modificada de la OMS del riesgo cardiovascular materno en la MCH

Parámetro	Definición	Punto de corte
I	Sin riesgo incrementado en mortalidad, sin aumento marcado de morbilidad	- Genotipo positivo, fenotipo negativo
II	Riesgo levemente incrementado en mortalidad, moderado incremento en morbilidad	
II-III	Riesgo moderadamente incrementado en mortalidad, moderado a severo incremento en morbilidad	La mayoría de las pacientes con MCH. - Asintomática (con o sin medicación) - Arritmia bien controlada. - Sin OTSVI significativa
III	Riesgo significativo en mortalidad, severo incremento en morbilidad Embarazo desaconsejado	- Sintomática (CF II) - Arritmias ventriculares complejas
IV	Riesgo muy aumentado en mortalidad y morbilidad	- Deterioro significativo de FEVI (FEVI<50%) - Sintomática (CF III-IV) - OTSVI severa (>50mmHg) y sintomática

### 10.5.f Recomendaciones en el embarazo y en el parto (véase Tabla 30)

**Tabla 30.** Recomendaciones en el embarazo y en el parto para pacientes con MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda en todas las mujeres en edad fértil la evaluación pregestacional * y asesoramiento del riesgo de embarazo	I	C
Se recomienda que todas las mujeres en edad fértil reciban asesoramiento sobre anticoncepción segura y eficaz	I	C
Se recomienda en todas las parejas reciban asesoramiento y consejo genético sobre la probabilidad de transmisión de la enfermedad a la descendencia	I	B
Las pacientes que reciben betabloqueantes deben continuar el tratamiento durante el embarazo	I	C
Se recomienda que las pacientes que desarrollen síntomas durante el embarazo inicien tratamiento con betabloqueantes selectivos (salvo atenolol).	I	C
Se recomienda el parto vaginal como primera opción para la mayoría de las pacientes.	I	C
Se recomienda reservar la cesárea para indicaciones obstétricas o en situaciones cardiológicas de alto riesgo como insuficiencia cardíaca descompensada, severa OTSVI (especialmente en casos sintomáticos) o anticoagulación con AVK no suspendida al menos 2 semanas antes.	I	C
Se recomienda la atención en centros con alta complejidad cardiovascular, obstétrica y neonatal.	I	C
Se recomienda un seguimiento clínico estrecho en las primeras 48 hs posparto, particularmente en las pacientes con mayor riesgo clínico.	I	C
Se recomienda complementar la evaluación con ecocardiograma, particularmente el segundo y tercer trimestre o en caso de desarrollo de síntomas.	IIa	C
Se recomienda la cardioversión eléctrica (con monitoreo fetal) en caso de fibrilación auricular persistente, sintomática o si produce descompensación hemodinámica.	IIa	C
Se puede considerar la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de MCH fetal en el contexto del asesoramiento prenatal.	IIb	C
Se encuentra contraindicado el uso de inhibidores de la miosina durante el embarazo por potenciales efectos teratogénicos.	III	C

\* Puede utilizarse la escala de riesgo modificada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Véase Tabla 29)

## 10.6 Evaluación prequirúrgica y anestesia

### 10.6.a Evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca.

La evaluación preoperatoria de pacientes con MCH que se someten a cirugía no cardíaca es un área que requiere atención especial debido a la variabilidad fenotípica y a las características fisiopatológicas únicas de esta con-

dición. Los pacientes con MCH sometidos a cirugías no cardíacas presentan una mayor tasa de complicaciones perioperatorias, principalmente IC y readmisiones, comparados con pacientes sin MCH. (658) En la evaluación de riesgo cardiovascular de un paciente con MCH que será sometido a cirugía no cardíaca se debe tener en cuenta: a) la urgencia de la intervención quirúrgica; b) el nivel de complejidad del procedimiento; c) la forma de presentación y gravedad de la MCH y la clase funcional; d) el tratamiento farmacológico de la MCH; e) la presencia de MCP y CDI; y f) las comorbilidades.

En pacientes con MCH en quienes no existe necesidad de cirugía no cardíaca de urgencia, se recomienda una evaluación sistemática y multidisciplinaria. En pacientes con MCH sintomáticos con OTSVI, se recomienda la evaluación por un cardiólogo con experiencia en el manejo de MCH para la optimización perioperatoria. En pacientes asintomáticos, la evaluación de la presencia de OTSVI espontánea o provocada mediante ETT es necesaria, ya que influye en el manejo anestésico y perioperatorio, dado que una disminución de la precarga o poscarga durante la inducción anestésica puede provocar un aumento del GTSVI, con el consecuente riesgo de colapso hemodinámico. (659)

Se recomienda continuar con los agentes inotrópicos negativos, como los betabloqueantes (atenolol, bisoprolol, metoprolol), así como con los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo). (660) Si bien a la fecha la información sobre el manejo perioperatorio de los inhibidores de la miosina (mavacamten, aficamten) es escasa, el consenso es continuar estas medicaciones en el perioperatorio. Dado el efecto inotrópico negativo de este grupo de fármacos, se recomienda realizar un ETT para evaluar FEVI y el GTSVI cuando la cirugía está planificada durante la terapia de mantenimiento. (661) El mavacamten presenta interacciones farmacológicas significativas a nivel del citocromo P450 que deben ser tenidas en cuenta en el manejo perioperatorio. (Ver sección 7.1).

La presencia de FA, hipertensión pulmonar y enfermedad coronaria concomitante se encuentra entre las comorbilidades que influyen en el manejo perioperatorio. (213,416,552)

### 10.6.b Anestesia

En pacientes con MCH con OTSVI, espontánea o provocada, el monitoreo electrocardiográfico continuo es recomendable. El monitoreo hemodinámico con una línea arterial y un catéter venoso central tiene que ser considerado. La disponibilidad de ecocardiograma transesofágico para poder evaluar el empeoramiento del GTSVI durante la cirugía puede ayudar en el diagnóstico en situaciones de deterioro hemodinámico sin una causa evidente.

Durante la cirugía y el posoperatorio se recomienda mantener la precarga, la poscarga y la frecuencia cardíaca controladas para evitar aumentos del GTSVI. En pacientes seleccionados con OTSVI se pueden utilizar betabloqueantes intravenosos de corta duración, como el esmolol. Se debe evitar el uso de agentes con propiedades inotrópicas positivas y la administración de diuréticos, ya que el aumento de la contractilidad y la disminución de la precarga incrementan el GTSVI. (660) En casos de FA con descompensación hemodinámica se debe proceder a cardioversión eléctrica. Si la FA es bien tolerada, se debe considerar el control de la frecuencia. (662) En los pacientes con CDI se recomienda reprogramarlo a modo de frecuencia fija y anular la función de desfibrilador.

El monitoreo posoperatorio de los pacientes con MCH y OTSVI en la unidad coronaria o en la terapia intensiva debe ser considerado.

### 10.6.c Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia (véase Tabla 31)

**Tabla 31.** Recomendaciones para evaluación prequirúrgica y anestesia en la MCH.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Evaluación preoperatoria por un cardiólogo con experiencia en el manejo de MCH.	I	C
Los agentes inotrópicos negativos (betabloqueantes, bloqueantes cálcicos no-dihidropiridínicos e inhibidores de la miosina) deben ser continuados en el perioperatorio.	I	C
Se recomienda de ser posible realizar la cirugía no-cardíaca en un centro con acceso a cardiólogos y anestesiistas con experiencia en MCH.	Ila	C
Durante la cirugía el monitoreo hemodinámico con línea arterial y catéter venoso central debe ser considerado.	Ila	C
Mantener una precarga adecuada. Evitar taquicardia.	I	C
En casos de hipotensión intraoperatoria, corregir la precarga y considerar el uso de vasopresores como la fenilefrina o vasopresina. Evitar uso de inotrópicos ya que aumentan la OTSVI.	I	C
En pacientes que desarrollan FA y presentan compromiso hemodinámico proceder con cardioversión eléctrica.	I	C
Monitoreo postoperatorio en Unidad Coronaria o Unidad de Cuidados Intensivos.	I	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.	Ilb	C



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

Al igual que en la población adulta, la MCH en pacientes pediátricos se define por un aumento del espesor de la pared del VI, con o sin compromiso del VD que no se explica por condiciones de carga anormales. (5,6) A diferencia de los adultos, el espesor debe ajustarse a peso y talla, por lo que se considera hipertrofia  $> 2,5$  puntaje Z en pacientes sin antecedentes familiares y  $> 2$  puntaje Z en pacientes con antecedentes.

En pediatría, la expresión de la MCH es significativamente más baja que en pacientes mayores; sin embargo, el riesgo de morbilidad y mortalidad es comparativamente mucho más elevado, dada la existencia de diversas etiologías con fenotipo similar, por lo que su reconocimiento y diagnóstico de certeza oportunos son esenciales para un manejo apropiado. En este apartado se hará referencia solamente a la MCH sarcomérica; la hipertrofia miocárdica como expresión de otras enfermedades (fenocopias) de causa genética, de manifestación temprana y evolución variable, se menciona en etiologías y diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico de la MCH se puede realizar desde la etapa fetal, el nacimiento o más adelante en lactantes y niños, ya sea porque el paciente está afectado o porque existen antecedentes familiares que orientan a la pesquisa. Evidencia reciente sugiere que los hijos de una persona adulta deberían ser estudiados tan pronto como esa persona recibe el diagnóstico de MCH. (663) A su vez, cuando se realiza el diagnóstico en un paciente en edad pediátrica, sus familiares de primer grado deberían ser estudiados, ya que a veces los hijos pueden presentar manifestaciones clínicas más severas que alguno de sus progenitores. (663-665)

Los estudios complementarios en pacientes pediátricos incluyen el ECG, el ECO y el monitoreo Holter. La RMC con gadolinio, si bien no es necesaria para el diagnóstico aporta información útil en cuanto a la fisiopatología y la repercusión histopatológica de la enfermedad, permitiendo una estratificación de riesgo más precisa; en la mayoría de los casos puede realizarse sin anestesia general, particularmente a partir de los 7–8 años de edad, reservándose su uso para situaciones puntuales en pacientes de menor edad o con dificultades para la cooperación.

#### 10.7.a Estudio genético en pacientes pediátricos

Las variantes genéticas P/PP en los genes sarcoméricos representan la causa más importante de MCH en adultos y constituyen la causa más frecuente en la población pediátrica, incluso con una mayor prevalencia relativa que en la población adulta. Sin embargo, cuando la MCH se presenta en la infancia, las causas incluyen una alta prevalencia de variantes genéticas en genes no sarcoméricos, es decir, que producen MCH por otros mecanismos, algunos de ellos conocidos como errores congénitos del metabolismo, tales como las enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedades de almacenamiento lisosomal y trastornos de la oxidación de ácidos grasos, además de enfermedades mitocondriales (especialmente si hay síntomas multisistémicos), síndromes genéticos como el síndrome de Noonan y enfermedades neuromusculares, que en conjunto representan hasta el 35% de las causas de MCH en pediatría (ver Capítulo 11 sobre diagnósticos diferenciales).

La edad de presentación y la etiología subyacente influyen significativamente en el pronóstico. En los últimos años han surgido diferentes enfoques terapéuticos para las MCH no sarcoméricas, por lo que el diagnóstico etiológico es un paso fundamental para diseñar un tratamiento y una estrategia terapéutica específicos para los pacientes y sus familiares.

Se recomienda realizar una historia clínica completa que incluya al menos tres generaciones y un asesoramiento genético realizado por profesionales con experiencia en cardiología genética antes del EG.

En todo paciente pediátrico con MCH desde el nacimiento en adelante se recomienda realizar el EG, idealmente por NGS mediante un panel de genes que incluya los genes sarcoméricos y los genes no sarcoméricos vinculados a las fenocopias mencionadas, o guiado por el fenotipo del paciente. Si el paciente presenta un fenotipo extendido o sindrómico no explicado, además del hallazgo de la MCH, se recomienda valorar en conjunto con un genetista general la inclusión de un exoma o trío, previo a una evaluación completa. (24,666)

Cuando se detecta una variante P/PP en un paciente pediátrico, se recomienda el estudio de los progenitores para evaluar si se trata de una variante heredada o de novo.

La MCH suele seguir un patrón de herencia autosómico dominante, es decir, los hijos de un individuo afectado tienen un 50% de riesgo de heredar la enfermedad independientemente del sexo. Cuando se detecta una variante genética P/PP en un individuo afectado, el EG predictivo permite identificar, entre los familiares asintomáticos con fenotipo negativo, a los portadores de la variante P/PP, en quienes debe iniciarse un seguimiento longitudinal, ya que pueden desarrollar MCH, así como a quienes no son portadores de la variante encontrada en el caso índice, descartando en ellos la enfermedad y el riesgo de transmisión a su propia descendencia. Estos últimos pueden ser liberados del seguimiento longitudinal luego de una valoración cardíaca específica y deben ser alertados sobre la aparición de síntomas o nueva información genética disponible. (19,24,663)

El EG predictivo de la variante P/PP familiar en niños se puede realizar desde el nacimiento en adelante. (19)

En ausencia de estudios aleatorizados en esta población, esta sección provee recomendaciones basadas en su mayoría en opiniones de expertos.

### 10.7.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 MSC para prevenir su ocurrencia. Las recomendaciones son empíricas y por consenso de expertos, dada la falta de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

En la población pediátrica, la forma de presentación y el contexto diagnóstico dependen en gran medida de la cohorte analizada; el motivo más frecuente de diagnóstico es la historia familiar de MCH, seguido por la presencia de síntomas, y en tercer lugar el hallazgo incidental, habitualmente en el contexto de evaluaciones predeportivas o preescolares.

Para el manejo de los síntomas se debe interpretar la fisiopatología que subyace a la clínica. La misma puede deberse a hipertrofia con o sin obstrucción, predominando disminución de la capacidad funcional, disnea, dolor precordial y/o arritmias que se asocian a palpitaciones. El síncope, cuando se debe a OTSVI, es secundario a bajo gasto cardíaco; también puede ser arrítmico, lo cual constituye un signo ominoso y aumenta el riesgo de MSC; menos frecuentemente se debe a disfunción sistólica.

El manejo de estos pacientes se inicia con un diagnóstico correcto de la condición. En pacientes sin OTSVI y sin arritmias graves se recomienda optimizar el estilo de vida y la prevención cardiovascular en general; esto incluye hábitos familiares, alimentación y deporte. En el pasado era frecuente contraindicar la actividad física en los niños con esta patología; actualmente, por el contrario, se la estimula de forma activa. Una de las diferencias sustanciales en la guía de manejo de MCH de las Guías Americanas 2024 fue este aspecto, en la cual se considera que la participación en actividad recreativa es razonable con evaluación anual adecuada, e incluso se puede considerar la participación en deportes competitivos en determinados pacientes. Esta recomendación se sustenta en un asesoramiento integral del paciente y su familia, y en la toma de decisiones compartidas en pacientes de bajo riesgo luego de una valoración completa. (6,7,667)

En el grupo de pacientes con HVI severa, OTSVI y/o arritmias severas constatadas, así como en aquellos con antecedentes de MSC en varios familiares de primer grado a edades tempranas, se debe realizar una valoración personalizada caso por caso por un equipo multidisciplinario en centros de referencia, con la presencia de expertos en el manejo de este grupo particular de pacientes. (6,7,668)

Al igual que en la población adulta, existe consenso sobre el rol del tratamiento farmacológico; el mismo no ha demostrado modificar la evolución natural de la enfermedad, por lo que está indicado solo para el manejo de los síntomas. Los betabloqueantes (bisoprolol, atenolol, propanolol) son considerados la medicación inicial y deben indicarse hasta la dosis máxima tolerada por el paciente; aún no existen datos en población pediátrica que demuestren su falta de eficacia. Se puede considerar asociar, idealmente en niños no lactantes, bloqueantes cálcicos (verapamilo, diltiazem) que, si bien tienen efecto vasodilatador, por su acción inotrópica y cronotrópica negativa, suelen brindar buen resultado. Otras medicaciones como la disopiramida no se encuentran disponibles en Argentina. (3-7) Los inhibidores de la miosina (mavacamten, aficamten), que han demostrado tan buen resultado en adultos, no se han autorizado aún para población pediátrica, si bien hay trabajos de investigación en etapa avanzada. (669,670)

Frente a la falta de respuesta o a la progresión de la OTSVI, la miectomía quirúrgica constituye una indicación que suele presentar buenos resultados en centros especializados. (6,7) La ASA no está indicada en pediatría.

Si, a pesar del tratamiento médico-quirúrgico, el niño evoluciona a disfunción sistólica, la IC se manejará de acuerdo con las guías de manejo correspondientes. (6,7) Algunos pacientes pueden requerir TC por disfunción sistólica, diastólica o arritmias ventriculares refractarias recurrentes. Su indicación debe realizarse en centros especializados. (3-7)

### 10.7.c Riesgo de muerte súbita e implante de cardio desfibrilador en niños

En lactantes y niños con MCH, la mortalidad por causas cardíacas depende de la etiología. La mayoría de las MCH vinculadas a errores congénitos del metabolismo presenta un pronóstico adverso, con alto riesgo de progresión a IC incluso antes del primer año de vida, pero la MSC de causa arrítmica suele ser menos frecuente en este grupo de pacientes. (668,671)

En adolescentes y adultos jóvenes con MCH, en cambio, la MSC arrítmica es un evento devastador.

Algunos estudios iniciales, basados en cohortes seleccionadas y registros de centros de referencia, sugirieron un riesgo elevado de MSC en pacientes menores de 16 años; sin embargo, datos más recientes provenientes de estudios poblacionales indican que el riesgo anual de MSC en la MCH pediátrica es sustancialmente menor, ubicándose aproximadamente en el rango del 1,2–1,5% por año, aunque continúa siendo superior al observado en la población adulta con MCH. (585,672) En este contexto, cobra especial relevancia la realización del EG, ya que permite liberar de seguimiento a los miembros de la familia no afectados, pero establecer un seguimiento adecuado de los portadores, aun cuando se encuentren asintomáticos.

Por todo lo expuesto, la estratificación de riesgo de MSC en niños y adolescentes difiere de la utilizada en pacientes adultos; sin embargo, como en ellos, el CDI constituye la única herramienta disponible hasta el momento para la prevención de la MSC arrítmica. Como es sabido, las complicaciones potenciales de los CDI ya sean epicárdicos o endocavitarios, hacen que su indicación en prevención primaria sea un desafío. Más aún, el

advenimiento de los CDI subcutáneos está allanando el camino, aunque su indicación en pacientes pediátricos se encuentra limitada por el tamaño del dispositivo a aquellos con un peso igual o mayor a 30 kg. (673)

Históricamente, la estratificación del riesgo arrítmico en niños con MCH se basó en la evaluación de un número limitado de factores de riesgo clínicos individuales; sin embargo, recientemente se desarrolló un modelo de predicción multivariado específico para esta población, denominado HCM Risk-Kids. (585)

Este modelo proporciona una estimación cuantitativa del riesgo de MSC a 5 años y está indicado para pacientes entre 1 y 16 años con MCH, excluyendo a los lactantes menores de 1 año, a quienes presentan arritmias ventriculares sostenidas previas y a aquellos con fenocopias de MCH (formas no sarcoméricas debidas a errores congénitos del metabolismo, síndromes genéticos como, por ejemplo, las RASopatías, o enfermedades neuromusculares). (585)

Las variables clínicas incluidas en el puntaje HCM Risk-Kids son: síncope inexplicado, espesor máximo de la pared ventricular izquierda, diámetro de la AI, GTSVI y TVNS evidenciada en monitoreo. (585) Con la combinación de estos predictores, el modelo estratifica a los pacientes en categorías de bajo riesgo (<4% a 5 años), riesgo intermedio (4–6% a 5 años) o alto riesgo ( $\geq 6\%$  a 5 años) de presentar MSC. (585)

#### 10.7.d Recomendaciones para asesoramiento y estudio genético en pacientes pediátricos (véase Tabla 32)

**Tabla 32.** Recomendaciones para asesoramiento y 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 en pacientes pediátricos con MCH.	I	B
Se recomienda que el asesoramiento genético sea realizado por profesionales con experiencia cardiología pediátrica y cardiología genética en conjunto con un equipo multidisciplinario de especialistas.	Ia	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, para realizar el diagnóstico de certeza y el diagnóstico diferencial con fenocopias.	Ia	B
En niños asintomáticos podría recomendarse el EG predictivo (EGP) cuando una variante patogénica fue identificada en un familiar adulto de primer grado con firme diagnóstico de MCH desde el nacimiento en adelante.	Ia	C
Cuando una variante 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 desde el nacimiento en adelante para confirmar o descartar la enfermedad familiar.	Ia	B
En niños asintomáticos portadores de una variante patogénica familiar se recomienda que la evaluación cardíaca inicial incluya además de un ECG, un ecocardiograma Doppler color, un Holter de 24 h y una prueba ergométrica graduada de 12 derivaciones a carga máxima si la edad del paciente lo permite.	Ila	C
Cuando no se identifica una variante patogénica en un paciente adulto con MCH, se recomienda que los niños familiares de primer grado sean evaluados con un ECG y un ecocardiograma Doppler color por año en el momento en el que el adulto recibe el diagnóstico.	Ila	C
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

Cabe destacar que, utilizando el umbral de alto riesgo, definido como un riesgo estimado de MSC  $\geq 6\%$  a 5 años, se estimó que por cada 10 CDI implantados en estos pacientes podría prevenirse 1 evento de MSC, y que este mismo punto de corte permitió identificar aproximadamente el 74% de los eventos de MSC ocurridos durante el seguimiento, lo que aporta un fundamento objetivo para guiar la indicación de CDI en pediatría en complemento con la valoración clínica tradicional. (585) La validez del modelo HCM Risk-Kids fue confirmada mediante una validación externa en una cohorte independiente de 421 niños con MCH, que mostró un desempeño predictivo comparable al del estudio original y una adecuada calibración. (674,675) En consecuencia, las guías europeas (ESC 2023) han incorporado este modelo en sus recomendaciones. (6)

#### 10.8 Seguimiento de los pacientes y sus familiares

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, aumento del en el GTSVI y re-estratificar en forma periódica el riesgo de MSC.

(1-7) En cada consulta se recomienda actualizar de manera estructurada la estratificación de riesgo de MSC, integrando la información clínica, del ECG, del Holter, del ecocardiograma y, cuando corresponda, de la RMC. (1-7)

Dado que la MCH es una cardiopatía familiar, es importante tener presente que el seguimiento de los familiares también debe realizarse en forma periódica, ya que, como se comentó previamente, existen variantes genéticas con penetrancia tardía y, por lo tanto, pueden expresarse clínicamente en etapas avanzadas de la vida. (1-7) El cribado clínico y por imágenes de los familiares de primer grado debe repetirse a intervalos definidos según la edad, por ejemplo anual en la infancia y adolescencia, y cada 2 a 5 años en la vida adulta, aun en ausencia de síntomas o con hallazgos previos normales. (1-7)

En las familias que pueden acceder al EG se puede considerar el alta del seguimiento de aquellos familiares que no presentan evidencia de la variante genética identificada en el caso índice, siempre después de una revisión clínica que incluya ECG y ecocardiograma normales. Esta práctica permite evitar errores clínicos en aquellas familias con variantes adicionales que no fueron detectadas en el estudio del caso índice. (1-7) Por el contrario, los familiares genotipo positivo/fenotipo negativo deben mantener un seguimiento de por vida, con reevaluación periódica dirigida a detectar la aparición de hipertrofia o arritmias. (1-7)

En los pacientes con CDI indicado para prevención primaria o secundaria de MSC, el seguimiento debe incluir el control regular del dispositivo, con interrogación presencial y/o remota para analizar episodios almacenados, optimizar la programación y minimizar las terapias inapropiadas. (1-7)

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 presentar la siguiente tabla de recomendaciones a modo de resumen final. (Ver Tabla 33)

### 10.8.a Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con MCH y sus familiares (véase Tabla 33)

**Tabla 33.** Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con MCH y sus familiares.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Controles clínicos periódicos en MCH: realizar evaluación completa (síntomas, ECG, ECO) al menos una vez al año en pacientes estables, con intervalos $\leq 2$ años en casos de muy bajo riesgo y buen estado clínico. Aumentar la frecuencia de controles si aparecen síntomas o nuevos hallazgos	I	C
Ecocardiograma seriado: en pacientes con MCH sin cambios clínicos, repetir ETT cada 1 año; inmediatamente si cambia el estado clínico. En familiares en riesgo, realizar ETT inicial y repetido periódicamente (1-2 años en niños/adolescentes; 3-5 años en adultos) para detección precoz de enfermedad.	I	C
Electrocardiograma 12 derivaciones anual: incluir un ECG en cada visita de seguimiento (al menos anual) para detectar arritmias subclínicas o cambios eléctricos sugestivos de progresión.	I	C
Monitoreo ambulatorio de arritmias: realizar Holter 24-48h en la evaluación inicial y luego de forma periódica (mínimo anual en la mayoría de los pacientes) para identificar TVNS u otras arritmias relevantes para el riesgo de MSC. Considerar monitoreo extendido en caso de palpitaciones o alto riesgo de FA.	I	B
Resonancia magnética cardíaca con gadolinio: indicada en la evaluación inicial de MCH para caracterización de fibrosis. Considerar RMC seriada cada 3 a 5 años en el seguimiento (especialmente en riesgo intermedio) para reevaluar extensión de fibrosis (RTG) y anatomía, que orienten la reestratificación de MSC. Útil también en familiares G+/P- para detectar expresión subclínica.	Ila	B
Seguimiento de pacientes con CDI: realizar controles programados del dispositivo al menos cada 6 meses, sumados al monitoreo remoto continuo. En cada control, revisar eventos almacenados y terapias del CDI, diferenciando choques apropiados de inapropiados, y optimizar la programación para minimizar descargas innecesarias (ej.: incremento de umbrales de detección, algoritmos discriminadores).	I	B
Reevaluación periódica del riesgo de MSC: en todas las visitas de seguimiento, actualizar la estratificación de riesgo de MSC considerando nuevos síntomas (especialmente síncope), resultados de Holter (TVNS), cambios ecocardiográficos (grosor, función, obstrucción), hallazgos de RMC (fibrosis) y antecedentes familiares recientes.	I	C
Cribado familiar y genético: ofrecer testeo genético al caso índice. En familiares con variante genética identificada (genotipo positivo), recomendar evaluación cardiológica periódica de por vida (con frecuencia según la edad mencionada).	I	B
Si se identifica una variante genética en el caso índice y un familiar de primer grado no está afectado por la misma variante se puede considerar el alta clínica, pero se sugiere su reevaluación en el caso de que dicho familiar desarrolle síntomas.	Ila	B
En el caso de que no se identifique una variante genética 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.	Ila	C

## 11. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 34. Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

Etiología	Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
SARCOMÉRICAS								
Errores cong. Metabolismo GLICOESFINGOLÍPIDOS								

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.



**Tabla 35.** Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

		Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
Errores cong. Metabolismo	GLUCOGENOSIS	<b>Déficit <i>PRKAG2</i></b> Prevalencia en la MCH 1%	Variantes patológicas en <i>PRKAG2</i> (subunidad $\gamma 2$ de la AMPK) → activación anómala de la vía energética con depósito intracitoplasmático no lisosomal de glucógeno en miocitos; afecta miocardio y sistema de conducción; evolución a fibrosis e IC en subgrupos. (41,314)	Palpitaciones/TPSV, FA de inicio precoz, síncope; miopatía proximal infrecuente; progresión a IC en la adultez.	Preexcitación (frecuente o antecedente de ablación), PR corto; trastornos progresivos de la conducción (BAV/pausas) con alta tasa de implante de marcapasos en edades jóvenes; FA. (41,314)	HVI frecuente (simétrica o asimétrica), pocas formas obstructivas; músculos papilares prominentes; con la progresión puede aparecer hipocinesia global y DS.	Hipertrofia difusa (a predominio septal en casos), RTG intramiocárdico focal o difuso; patrón variable según estadio.	BEM: hipertrofia de cardiomiocitos con núcleos agrandados, pleomórficos y vacuolización PAS positiva para la acumulación de glucógeno. En la MET alteraciones en el 20% de los cardiomiocitos, con vacuolas autofágicas, gránulos de glucógeno, estructuras similares a la mielina, restos citoplasmáticos y mitocondrias. (41) CPK usualmente normal o discretamente elevada	<b><i>PRKAG2</i></b>  Transmisión autosómica dominante
	GLUCOGENOSIS II	<b>Enfermedad de POMPE</b> Prevalencia en la MCH <1%. (42,315,316)	Etiología (deficiencia lisosomal de $\alpha$ -glucosidasa ácida) Clásico e inicio tardío: Acúmulo de glucógeno lisosomal en miocitos cardíacos, músculo esquelético y otros tejidos; en lactantes genera HVI masiva de rápida progresión y fisiología restrictiva; en formas tardías predomina la miopatía con menor compromiso cardíaco. (42,397)	Forma infantil: hipotonía, debilidad, insuficiencia respiratoria, falla de medro; HVI severa con posible obstrucción del TSVI; alta mortalidad sin terapia de reemplazo enzimático. Tardío: debilidad proximal y respiratoria, afectación cardíaca menos marcada. (42, 315, 316, 397)	Voltajes muy elevados (Sokolow extremo), a veces preexcitación; trastornos de conducción en evolutivos.	HVI concéntrica severa con fisiología restrictiva en la forma infantil (espesores muy aumentados); en tardíos, HVI leve o ausente.	Hipertrofia difusa del VI; RTG poco frecuente o intramiocárdico focal (laterobasal) en reportes; utilidad para cuantificar masa y fibrosis.	↑ CPK; actividad GAA disminuida en leucocitos o seco confirma sospecha. BEM: cardiomiocitos con vacuolización por depósitos masivos de glucógeno que desplazan las miofibrillas, con escasez de estas y fibrosis intersticial; los depósitos son PAS débil y se eliminan con diastasa. MET: acumulación de glucógeno citoplasmático granular o fibrilar con pérdida de miofibrillas. (397)	<b><i>GAA</i></b>  Transmisión autosómica recesiva.

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

**Tabla 36.** Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

		Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
Errores cong. Metabolismo	GLUCOGENOSIS II b	<b>Enfermedad de DANON</b>  Prevalencia en series de MCH: poco frecuente; varones más graves y de inicio más temprano). (43,135,397)	Pérdida de función de <i>LAMP2</i> → alteración de la macro/ micro autofagia con acúmulo de glucógeno en lisosomas, remodelado y fibrosis.	Triada típica en varones: MCH/ IC, miopatía esquelética, compromiso cognitivo; retinopatía pigmentaria/ alteraciones visuales; evolución acelerada a IC y MSC si no se trasplanta. (43, 135,136,397)	Preexcitación frecuente; voltajes muy altos; trastornos de conducción progresivos; arritmias ventriculares.	HVI masiva, habitualmente simétrica; en mujeres puede cursar como MCD; obstrucción dinámica poco común.	Hipertrofia difusa; RTG frecuente, a menudo subendocárdico o intramiocárdico; útil para cuantificar fibrosis y seguimiento.	CPK y transaminasas elevadas. AP: cardiomegalia con hipertrofia biventricular. BEM: hipertrofia de cardiomiocitos con vacuolización PAS positiva, PAS-D negativa y ausencia de expresión de <i>LAMP2</i> . MET: vacuolas autofágicas y depósitos de glucógeno. (397)	<b><i>LAMP2</i></b>  Transmisión ligada al cromosoma X de tipo dominante (alta tasa de mutaciones de novo). (397)
	GLUCOGENOSIS III	<b>Enfermedad de CORI-FORBES</b>  Causa muy rara de MCH. (318, 678)	Tipos IIIa/ IIIc: pérdida de función de la enzima desramificante del glucógeno (amiló- $\alpha$ -1,6-glucosidasa/4- $\alpha$ -glucanotransferasa) que produce depósito citoplasmático de glucógeno. Miopatía y hepatopatía; causa muy rara de MCH. (678)	Infancia: hepatomegalia, hipoglucemias, retraso de crecimiento. Adolescencia/ adulto: debilidad proximal, atrofia; $\pm$ cirrosis/ carcinoma hepatocelular en ~50%, miocardiopatía.	HVI; ocasional compromiso de VD.	HVI simétrica (a veces biventricular); en algunos casos estabilidad o regresión con dietas hipoproteicas / hipohidrocabonadas.	Hipertrofia difusa con RTG intramiocárdico extenso; puede comprometer VD.	La GSD III, causada por deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno, afecta hígado, músculo esquelético y corazón. En el corazón produce cardiomiocitos vacuolizados con acumulación de glucógeno, que también compromete el sistema de conducción y las arterias intramiocárdicas. (318,678)	<b><i>AGL</i></b>  Transmisión autosómica recesiva.

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

**Tabla 37.** Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

		Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
Errores cong. Metabolismo	MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I	<b>HURLER Y HURLER-SCHEIE</b>  Causa muy poco frecuente de MCH	Pérdida de función de la enzima $\alpha$ -iduronidasa que impide degradar glicosaminoglicanos (GAG), por lo que se produce acumulación lisosomal de mucopolisacáridos (MPS). (319)	<i>Hurler</i> : Es la MPS más grave, aparece en el 1er. año de vida con deterioro neurológico, facies de gárgola, deformidades torácicas, opacidades corneales, enanismo y disostosis múltiple. MCH o MCD (fallecen en la infancia.  <i>Hurler-Scheie</i> : 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 en algunos casos son severas y requieren tratamiento quirúrgico.	HVI variable; RTG no constante; puede evidenciar fibroinflamación valvular/miocárdica.	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.	<b>IDUA</b>  Transmisión autosómica recesiva
	MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II	<b>HUNTER</b>  Causa muy poco frecuente de MCH	Causada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS) que produce acumulación lisosomal de dos MPS: sulfato de dermatan (DS) y el Sulfato de heparán (HS). Afecta casi exclusivamente a varones. (319)	Formas graves: el inicio de la enfermedad ocurre entre los 2 y 4 años con dismorfismo facial, hepato-esplenomegalia, 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.	MCH simétrica o asimétrica. Valvulopatía mitral y aórtica en el 57% de los casos.	HVI variable en grado; RTG inconsistente; podría objetivarse fibroinflamación valvular y miocárdica.	Laboratorio: Dosaje urinario de mucopolisacáridos. El dosaje enzimático muestra deficiencia de IDS en leucocitos y plasma. AP: Miocardio con fibrosis y células de tejido conectivo grandes, ovaladas o redondeadas (células de Hurler) con vacuolas llenas de mucopolisacáridos ácidos (Alcian blue +). MET: sobrecarga lisosomal con cuerpos residuales e inclusiones unidas a la membrana. (319)	<b>IDS</b>  Transmisión ligada al cromosoma X de tipo recesiva

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

**Tabla 38.** Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

	Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
RASOPATÍAS	<b>Síndrome de Noonan / similar Noonan</b> Prevalencia de la enfermedad 1/1000 a 1/2500 nacidos vivos. (48,77,78,190)	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.	Deformaciones torácicas (pectus excavatum/carinatum), talla baja, criptorquidia, hipertelorismo, puente nasal bajo, epicanto, nariz corta, orejas de implantación baja y con rotación posterior, micrognatia, implantación baja del pelo en la nuca y ptosis palpebral.	Eje desviado a derecha; signos de HVI/ hipertrofia biventricular; arritmias menos frecuentes.	La cardiopatía está presente en el 50-80% de los casos. Estenosis pulmonar en el 20-30%. MCH en el 20-30%: asimétrica septal y en un 1/3 es simétrica. La obstrucción biventricular es frecuente. Menos frecuente: CIA, CIV, tetralogía de Fallot y coartación de aorta.	Se puede evidenciar una MCH con profundas criptas o imagen en "diente de sierra". El RTG puede mostrar áreas focales de fibrosis en la pared anterior, antero-septal y lateral. Estenosis pulmonar, a menudo con válvula displásica	La histología miocárdica en la MCH asociada a síndrome de Noonan es indistinguible de la sarcomérica, observándose fragmentación con interrupción de la banda Z, posiblemente vinculada a la progresión de la disfunción cardíaca. (679-683)	<i>PTPN11</i> - <i>SOS1</i> /2 - <i>RAF1</i> - <i>RIT1</i> - <i>KRAS</i> - <i>SHOC2</i> - <i>BRAF</i> - <i>NRAS</i> <i>MAP2K1/2</i> - <i>A2ML1</i> - <i>LZTR1</i> - <i>RASA2</i> - <i>RRAS</i> - <i>SPRED1</i> . Mutaciones de novo frecuentes Transmisión autosómica dominante
	<b>Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (o Síndrome de LEOPARD)</b>  Muy poco frecuente. (49, 50, 682)	Ganancia de función (activación constitutiva) de proteínas que participan en la vía de señalización RAS/MAPK. (50,682)	L: Lentiginosis múltiple. E: ECG anormal. O: Hipertelorismo Ocular P: Estenosis Pulmonar o MCH. A: Anormalidades Genitales. R: Retardo del crecimiento. D: Deafness (sordera). Pueden tener dificultad en el aprendizaje o retardo mental	HVI, se asocia con bloqueo AV, EV y TV.	HVI a predominio septal y apical; obstrucción subaórtica en subgrupos.	HVI con RTG intramio-cárdico en segmentos hipertrofos; evaluación de fibrosis.	AP: marcada hipertrofia biventricular con engrosamiento endocárdico. Microscopia: hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial y perivascular y arteriolas, engrosamiento parietal. Inmunohistoquímica y MET: dislocación de miofibrillas y de las bandas Z. (682)	<i>PTPN 11</i> <i>RAF 1</i> <i>BRAF</i> <i>MAP2K1</i>  Mutaciones de novo frecuentes  <b>Transmisión autosómica dominante</b>
	<b>Síndrome de Costello</b>  Muy poco frecuente. (51, 52, 683)	Mutaciones activadoras de <i>HRAS</i> → señalización proliferativa y remodelado miocárdico,	Retraso del desarrollo, macrocefalia, piel laxa/hiperqueratosis palmo-plantar, predisposición a tumores (neuroblastoma, rabdomiosarcoma. (51,683)	HVI, arritmias menos caracterizadas.	HVI (a veces biventricular) con posibilidad de obstrucción; evaluar estenosis pulmonar asociada. <sup>3</sup>	Caracterización de masa y fibrosis; RTG variable Asociada.	AP: HVI severa con cavidades reducidas. Histología: hipertrofia y desorganización de cardiomiocitos, con arteriolas intramio-cárdicas con hipertrofia de la media, engrosamiento de la íntima y estrechamiento luminal. (683)	<i>HRAS</i>  Mutaciones de novo frecuentes  Transmisión autosómica dominante

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

**Tabla 39.** Miocardiopatía Hipertrófica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
MITOCONDRIALES	<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).	MELAS: talla baja, hipoacusia, ceguera, debilidad muscular, encefalopatía, acidosis láctica con episodios de epilepsia, ACV.	Trastornos de conducción, bloqueo AV, arritmias ventriculares graves (alto riesgo de MSC). Es frecuente encontrar un Síndrome de Preexcitación.	La MCH no obstructiva en el 40% de los pacientes, menos frecuentemente formas dilatadas y raramente restrictivas y no compactadas. Progresan con disfunción sistólica más frecuentemente que las miocardiopatías sarcoméricas.	En un case report se informó RTG intramural septal, en los sitios de inserción del VD y en la pared basal inferolateral	AP: Hipertrofia fusiforme perinuclear de los cardiomiocitos con aclaramiento citoplasmático y reemplazo de estriaciones por gránulos finos. MET: mitocondrias anormales con mitocondrias en anillo, mitocondrias gigantes con fusión de membranas y crestas circulares, crestas concéntricas y orgánulos gigantes con crestas irregularmente onduladas y arremolinadas. Los estudios genéticos muestran tanto deleciones como mutaciones puntuales del ARNt que afectan al ADN mitocondrial (ADNmt). (53, 54,320)
	<b>Síndrome de MERRF</b>						Mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial. Transmisión: <b>ADN nuclear:</b> Autosómica dominante, recesiva o ligada a X. Genes: AARS2, ACAD9, ACAD-VL AGK, ATP5E, ATPAF2, COA5, COA6, COQ2, COX15, COX6B1, DLD, FOXRED1, GFM1, LIAS, MLYCD, MRPL3, MRPL44, MRPS22, MTO1, PDHA1, SCO2, SL-C25A3, SURF1, TAZ, TMEM70, TSFM, IDH2
	<b>Síndrome de LEIGH</b>	Causa muy rara de MCH. Presentación pediátrica.	MERFF: epilepsia mioclónica, demencia, atrofia óptica, hipoacusia, neuropatía periférica, debilidad muscular.				<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 MT-TL1, MT-ND5, MT-TF, MT-TH, MT-TK, MT-TQ, MT-TS1, MT-TS2, MT-ND1, MT-ND6
	(53,54,320)	LEIGH: encefalopatía necrotizante subaguda, retraso psicomotor, ataxia, convulsiones, oftalmoplejía, acidosis láctica, debilidad muscular.  Se deben sospechar ante MCH con afección neuromuscular y retardo mental.		(53,54,320)			

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.



**Tabla 40.** Miocardiopatía Hipertrofica. Etiología y diagnósticos diferenciales.

	Enfermedad	Fisiopatología	Síntomas, signos y afectación de otros órganos	ECG	Ecocardiografía	Resonancia magnética	Laboratorio y patología	Genes
NEUROMUSCULARES	<b>Ataxia de Friedreich</b> <i>Prevalencia</i> 1–10:250.000. (55-57,684)	Déficit en la función de frataxina, involucrada en la síntesis de sulfuro de hierro (componente esencial de la cadena respiratoria). <sup>2</sup> La función deficiente es originada por expansión en ambos alelos del triplete GAA en el exón 1 (>70, habitualmente de 600 a 900 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).	ECG con leve 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 FEVI 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 RTG intramiocárdico en etapas avanzadas.	la agregación de desmina y αB-cristalina altera los discos intercalares, genera agrupación mitocondrial y destruye el aparato contráctil; la miocardiopatía AF es una desminopatía similar a la del músculo esquelético. (684)	<i>FXN</i>  <b>Transmisión autosómico-recesiva</b> Expansión sin fenómeno de anticipación.
	<b>Defectos en FHL1</b> Causa rara de MCH. (58-61,685)	Pérdida de función de la proteína <i>FHL1</i> , la cual participa en la síntesis del sarcómero, ensamblado y sensado de estrés biomecánico. (58-61, 685)	MCH con alta prevalencia de FA y miopatías. Suele presentarse en pacientes con miopatía <sup>7</sup> , aunque existen casos de desarrollo de MCH aislada.	HVI, TVNS, FA. (58-61, 685)	Hipertrofia septal asimétrica.	HVI asimétrica septal medio-apical, con RTG focal intramiocárdico en segmentos hipertróficos, áreas espongiiformes del VI y focos intramurales hipointensos en RMC e hiperintensos en T1.	CK y NT-proBNP plasmático elevados.  BEM: hipertrofia, desarreglo y fibrosis intersticial. (61,685)	<i>FHL1</i> <b>Transmisión ligada al X de tipo dominante</b> (las mujeres heterocigotas pueden estar también afectadas).
	<b>Desminopatía</b> Causa rara de MCH. (63-65,321,686)	La Desmina forma parte de los filamentos intermedios en el músculo cardíaco, esquelético, liso y las fibras de Purkinje. Su síntesis defectuosa origina agregados tóxicos.	Miopatía asociada a miocardiopatías: MCD, restrictiva, MCH, arritmogénica. Trastornos de conducción son frecuentes. Insuficiencia cardíaca en etapas avanzadas.	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. (63-65, 321-686)	HVI simétrica que puede ser masiva asociado a ↑ AI. RMC con RTG de gadolinio focal intramiocárdico. Puede presentarse como restrictiva, ventrículos pequeños y masivo agrandamiento AI.	Biopsia muscular y BEM: vacuolización citoplasmática con agregados de desmina. (686)	<i>DES</i> <b>Transmisión autosómica dominante.</b>

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

**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
INFILTRATIVAS	<b>Amiloidosis</b>  Prevalencia en MCH hasta 5% (tipo familiar, especialmente individuos añosos). (66-72)	Depósitos de amiloide en distintos tejidos: AL (Amiloidosis primaria) es la forma más frecuente y se debe a la acumulación de cadenas livianas de inmunoglobulinas. AA (Amiloidosis secundaria o reactiva). Se deposita proteína amiloidea A. ATTR (amiloidosis por transtiretina). Puede presentarse en dos formas principales: la <b>ATTR hereditaria o variante (ATTRv)</b> , causada por variantes patogénicas en el gen <i>TTR</i> que codifica la transtiretina, y la <b>ATTR wild-type (ATTRwt)</b> , previamente denominada amiloidosis senil, que ocurre sin mutaciones en el gen <i>TTR</i> y constituye, con amplia diferencia, la forma más frecuente de amiloidosis cardíaca por transtiretina.	<b>AL</b> Asociada a mieloma múltiple, polineuropatía, síndrome nefrótico, macroglosia, S. 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> En la ATTRv predomina el compromiso neurológico en forma de polineuropatía sensitivo-motora y disautonomía, con afectación cardíaca variable en forma de miocardiopatía. En la ATTRwt, la manifestación característica es la miocardiopatía infiltrativa, frecuentemente asociada a manifestaciones extracardíacas como síndrome del túnel carpiano bilateral y estenosis del canal lumbar.	QRS con bajo voltaje a pesar del aumento del espesor parietal. Patrón de pseudoinfarto inferior. Enf. del nódulo sinusal. Bloqueos AV o de rama progresivos.	Aumento simétrico del espesor parietal biventricular con cavidad pequeña, dilatación de AI y AD y engrosamiento valvular y del tabique interauricular, con disfunción ventricular tardía y flujo mitral restrictivo, asociado a un patrón característico de deformación miocárdica con reducción del strain longitudinal sistólico basal y medial y preservación apical. (308,309)	Incremento concéntrico del espesor de la pared del VI. El RTG es circunferencial con patrón subendocárdico más frecuentemente. Anulación miocárdica difícil y frecuente anulación del pool sanguíneo. Es común el compromiso del VD y las aurículas. Se puede observar derrame pericárdico. (308, 309, 362, 363)	BEM: 1) indicada ante la sospecha clínica de amiloidosis AL, independientemente del resultado de la gammagrafía ósea, dado que esta forma no suele presentar captación significativa (grados 2-3); asimismo, se recomienda su realización en casos con captación grado 1 en la gammagrafía con 99mTc-PYP para confirmar o descartar etiología AL. 2) cuando la gammagrafía con 99mTc-PYP es negativa o equivoca pese a alta sospecha de MC-ATTR, o si no está disponible. La biopsia de almohadilla grasa no descarta MC-ATTR por su baja sensibilidad. (399)	<i>TTR</i> en la forma familiar. <b>Transmisión autosómica dominante</b>
	<b>Oxalosis miocárdica</b> Causa muy rara de MCH. (74, 687)	Pérdida de función de la enzima alanina glicoxilato aminotransferasa hepática (AGXT). Produce un aumento de la producción de oxalato en sangre y orina (hiperoxaluria). 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 que haya daño renal irreversible evita el trasplante hepático y renal.	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: Anormalidades en las secuencias de mapeo de T2 se ha reportado en un paciente con oxalosis.*  TAC: aumento de la atenuación miocárdica por depósitos de oxalatos.	Laboratorio: aumento de oxalato plasmático y urinario; oxaluria >63 mg/día/1,73 m <sup>2</sup> confirma oxalosis sistémica. Biopsia hepática: 80% con disminución de GRHPR. BEM: fibrosis densa, escasas células inflamatorias y cúmulos intersticiales de cristales de oxalato de hasta 100 micrones que presentan birrefringencia espontánea en la microscopía óptica. MET: confirma la agregación. (687)	<i>AGXT</i> <b>Transmisión autosómica recesiva.</b>

\* Evidencia basada en reportes de casos; \*\* Evidencia basada en reportes de casos y series de casos; \*\*\* Evidenciada basada en reportes de casos, series de casos, cohortes y/o ensayos clínicos randomizados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00941-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00941-0)
2. Casabé JH, Acunzo R, Fernández A, Gabay J, Galizio N, Hita A, y col. Consenso Argentino de Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:151-6. <https://rac.sac.org.ar/index.php/rac/article/view/2191>
3. Fernández A, Acunzo RS, Avegliano G, Casabé JH, Dumont CA, Hita A, et al. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica 2016. *Rev Argent Cardiol* 2017;85(Supl 2):1-78. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2025/06/Consenso-miocardiopatia-hipertrofica-version-web.pdf>
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.011>
5. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggreve 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 (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503-626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
7. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. Peer Review Committee Members. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1239-311. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001250>
8. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8. <https://doi.org/10.1136/hrt.20.1.1>
9. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.29.5S4.IV-3>
10. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.69.1.43>
11. Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:409-53. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2011.06.001>
12. Monserrat L. Doppler tisular y estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. Editorial. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:88-9. <https://rac.sac.org.ar/index.php/rac/article/view/2285>
13. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
14. 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;59:183-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)80107-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80107-8)
15. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Circulation* 1995;92:785-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785>
16. 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;37:164-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv497>
17. Tang WHW, Bui QM, Cirino AL, Dellefave-Castillo L, Floyd BJ, Guerchicoff A, et al. Perceptions of cardiogenetic testing and management. *JACC Adv* 2025;4:101910. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2025.101910>
18. Hespe S, Waddell A, Asatryan B, Owens E, Thaxton C, Adduru ML, et al. Genes associated with hypertrophic cardiomyopathy: a reappraisal by the ClinGen Hereditary Cardiovascular Disease Gene Curation Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:727-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.12.010>
19. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Asia Pacific Heart Rhythm Society, Latin American Heart Rhythm Society. Expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;24:1307-67. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
20. García Hernández S, de la Higuera Romero L, Fernández A, Peña Peña ML, Mora-Ayestaran N, Basurte-Elorz MT, et al. Redefining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: role of intermediate-effect variants. *Circulation* 2025;152:1060-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074529>
21. Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice. *Eur Heart J* 2024;45:2727-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae421>
22. Ireland CG, Ho CY. Genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2024;212S:S4-13. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.10.032>
23. Kaski JP, Norrish G. Family screening in gene-elusive hypertrophic cardiomyopathy: time for a change or should we tread cautiously? *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1762-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.003>
24. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
25. Melendo-Viu M, Salguero-Bodes R, Valverde-Gómez M, Larrañaga-Moreira JM, Barriales R, Díez-Lopez C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to truncating variants in myosin binding protein C: a Spanish cohort. *Open Heart* 2024;11:e002891. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002891>
26. Larrañaga-Moreira JM, Ochoa JP, Peteiro-Deben R, Martín-Álvarez E, Ripoll-Vera T, Álvarez-Rubio J, et al. The p.Asn271Ile variant in the TNNT2 gene is associated with low-risk late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2025;102419. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.01.024>
27. Ripoll-Vera T, Álvarez-Rubio J. Hypertrophic cardiomyopathy with little hypertrophy and severe arrhythmia. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;2018:26. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.26>

28. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, et al. Cardiomyopathy Registry Investigators Group. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology EurObservational Research Programme Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;9:42-53. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006>
29. Lamounier Junior A, Guitián González A, Rodríguez Vilela A, Repáraz Andrade A, Rubio Alcaide Á, Berta Sousa A, et al. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy: a multicenter study in Portugal and Spain of the TPM1 p.Arg21Leu variant. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2022;75:242-50. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.01.001>
30. Escribá R, Larrañaga-Moreira JM, Richaud-Patin Y, Pourchet L, Lazis I, Jiménez-Delgado S, et al. iPSC-based modeling of variable clinical presentation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2023;133:108-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321951>
31. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, Cuesta MG, Gonzalez-Juanatey C, Peteiro J, Alvarez N, Penas-Lado M, Castro-Beiras A. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm239>
32. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.821314>
33. Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, et al. Formin homology 2 domain containing 3 is a genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2457-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001>
34. Salazar-Mendiguchía J, Ochoa JP, Palomino-Doza J, Domínguez F, Díez-López C, Akhtar M, et al. Mutations in TRIM63 cause an autosomal-recessive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2020;106:1342-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316913>
35. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Santos-Mateo JJ, Fernández A, García-Hernández S, Ramos KA, et al. ROD2 domain filamin C missense mutations exhibit a distinctive cardiac phenotype with restrictive or hypertrophic cardiomyopathy and saw-tooth myocardium. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2023;76:301-11. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.002>
36. Mazzarotto F, Olivetto I, Boschi B, Girolami F, Poggesi C, Barton PJR, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: toward a new era in clinical testing? *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015473>
37. Blanco R, Rico-Ramírez Y, Hermida-Ameijeiras Á, Abdullah IMS, Lau K, Alvarez-Rubio J, et al. Phenotypic expression and outcomes in patients with the p.Arg301Gln GLA variant in Anderson-Fabry disease. *Int J Mol Sci* 2024;25:4299. <https://doi.org/10.3390/ijms25084299>
38. Fernández A, Politei J. Cardiac manifestation of Fabry disease: from hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:1-9. <https://doi.org/10.1177/2326409816661352>
39. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernandez A, Albertón V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma define sbetween Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867:165985. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165985>
40. Fernández A, Rodríguez-González MJ, Gómez JE. Enfermedad de Fabry. *Rev Colomb Cardiol* 2021;28:12-7. <https://doi.org/10.24875/RC-CAR.M21000037>
41. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:186-97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029>
42. 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. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-35>
43. López-Sainz Á, Salazar-Mendiguchía J, García-Álvarez A, Campuzano Larrea O, López-Garrido MÁ, García-Guereta L, et al. Clinical findings and prognosis of Danon disease: an analysis of the Spanish multicenter Danon registry. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2019;72:479-86. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.04.035>
44. 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;39:697-704. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9932-2>
45. Braunlin EA, Harmatz 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. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
46. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2014;111:493-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.009>
47. Vasilev F, Sukhomyasova A, Otomo T. Mucopolysaccharidosis-plus syndrome. *Int J Mol Sci* 2020;21:421. <https://doi.org/10.3390/ijms21020421>
48. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Connuck DM, Messere JE, Lipshultz SE. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018>
49. Monda E, Prossnitz A, Aiello R, Lioncino M, Norrish G, Caiazza M, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome with multiple lentigines. *Circ Genom Precis Med* 2023;16:350-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003861>
50. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-44>
51. Johnson JP, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP, Hall BD, Fries MH, Carey JC. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 1998;133:441-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70284-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70284-7)
52. 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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37725>
53. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs275>
54. 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. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>
55. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann S, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;194:50-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074>
56. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull* 2017;124:19-30. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx034>
57. 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. <https://doi.org/10.14503/THIJ-14-4198>
58. Borch JDS, Krag T, Holm-Yildiz SD, Cetin H, Solheim TA, Fornander F, et al. Three novel FHL1 variants cause a mild phenotype of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mutat* 2022;43:1234-8. <https://doi.org/10.1002/humu.24415>
59. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074>



ijcard.2015.04.260

60. Binder MS, Brown E, Aversano T, Wagner KR, Calkins H, Barth AS. Novel FHL1 mutation associated with hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, and myopathy. *JACC Case Rep* 2020;2:372-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.075>
61. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENET-ICS.111.962332>
62. Sergi CM. Barth syndrome: TFAZZIN gene, cardiologic aspects, and mitochondrial studies: a comprehensive narrative review. *Genes (Basel)* 2025;16:465. <https://doi.org/10.3390/genes16040465>
63. Harada H, Hayashi T, Nishi H, Kusaba K, Koga Y, Koga Y, et al. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *J Hum Genet* 2018;63:249-54. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0383-x>
64. 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 (Engl Ed)* 2015;68:1027-9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.07.007>
65. Asatryan B, Rieder M, Murray B, Muller SA, Tichnell C, Gasperetti A, et al. Natural history, phenotype spectrum, and clinical outcomes of desmin (DES)-associated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2025;18:e004878. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.124.004878>
66. Fernández AA, Pereiro González SM, Costabel JP, Straitenberger G, Aguirre MA, Ratto R, et al. Consenso de miocardiopatías restrictivas. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:1-92. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.s7>
67. Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M. Significance of oligomeric and fibrillar species in amyloidosis: insights into pathophysiology and treatment. *Molecules* 2021;26:5091. <https://doi.org/10.3390/molecules26165091>
68. Álvarez Rubio J, Manóvil Sánchez AJ, González-Costello J, García-Pavía P, Limeres Freire J, García-Pinilla JM, et al. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022;75:488-95. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.020>
69. García-Pavía P, Damy T, Piriou N, Barriales-Villa R, Cappelli F, Bahus C, et al. TTRACK investigators. Prevalence and characteristics of transthyretin amyloid cardiomyopathy in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2024;11:4314-24. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14971>
70. Costabel JP, Pérez de Arenaza D, Ballari FN, Decotto S, Díez M, Grancelli H, y cols. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía amiloideótica. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:1-41. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s4>
71. Ripoll-Vera T, Álvarez Rubio J, Iglesias M, Losada López I, Ferrer-Nadal A, González Moreno J. Association between aortic stenosis and hereditary transthyretin amyloidosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:185-7. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.037>
72. García-Pavía P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895-905. <https://doi.org/10.1002/ehf.2198>
73. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:e1197-216. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001240>
74. 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. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0107>
75. Kamenický P, Maione L, Chanson P. Cardiovascular complications of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82:206-9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.010>
76. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens* 2011;29:2049-60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9>
77. Stegeman R, Paaauw ND, de Graaf R, van Loon RLE, Termote JUM, Breur JMPJ. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep* 2021;11:10626. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90128-3>
78. Paaauw ND, Stegeman R, de Vroede MAMJ, Termote JUM, Freund MW, Breur JMPJ. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism: a review of literature. *Eur J Pediatr* 2020;179:39-50. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03521-6>
79. Sharma D, Pandita A, Shastri S, Sharma P. Asymmetrical septal hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy in infant of diabetic mother: a reversible cardiomyopathy. *Med J Dr DY Patil Univ* 2016;9:257-60. <https://doi.org/10.4103/0975-2870.177679>
80. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d>
81. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
82. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 2017;19:192-203. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.90>
83. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;17:880-8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
84. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630-8. <https://doi.org/10.4065/83.6.630>
85. Ingles J, Burns C, Barratt A, Semsarian C. Application of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy for preclinical disease detection. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:852-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001093>
86. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG, et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *Am J Hum Genet* 2012;91:513-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.017>
87. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
88. Maurizi N, Monda E, Biagini E, Field E, Passantino S, Dall'Aglia G, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of disease-specific red flags. *Eur Heart J* 2025;46:3082-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf026>
89. Hershtberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281-302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>
90. Ingles J, Semsarian C. Conveying probabilistic genetic test results to families with inherited heart disease. *Heart Rhythm* 2014;11:1073-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.017>
91. Michels M, Soliman OI, Pfeifferkorn J, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, Dooijes D, et al. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *Eur Heart J* 2009;30:2593-8. <https://doi.org/10.1093/>



eurheartj/ehp306

92. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Green EM, Olivotto I, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;138:1387-98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200>
93. Marian AJ. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2021;128:1533-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.121.318346>
94. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, Syrris P, Lopes LR, Kaski JP, Elliott PM. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:550-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.011>
95. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:22-36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
96. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, Sabater-Molina M, López-Ayala JM, Muñoz-Esparza C, et al. Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2018;71:146-54. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.002>
97. Hedberg-Oldfors C, Abramsson A, Osborn DPS, Danielsson O, Fazlinezhad A, Nilipour Y, et al. Cardiomyopathy with lethal arrhythmias associated with inactivation of KLHL24. *Hum Mol Genet* 2019;28:1919-29. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz032>
98. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631-41. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090964>
99. Lopes LR, Macken WL, Preez SD, Kotwal H, Savvatis K, Sekhri N, et al. An analysis of mitochondrial variation in cardiomyopathy patients from the 100,000 genomes cohort: m.4300A>G as a cause of genetically elusive hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Genomics* 2024;18:136. <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00702-9>
100. Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest* 1992;90:1666-71. <https://doi.org/10.1172/JCI116038>
101. 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. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033886>
102. Fourey D, Care M, Siminovich KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001685. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685>
103. Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, Gaziano L, Choi SH, Morrill VN, et al. Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a national biobank. *JAMA Cardiol* 2022;7:715-22. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061>
104. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des* 2015;21:418-30. <https://doi.org/10.2174/138161282104141204123748>
105. Monserrat L, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Garcia-Giustiniani D, Gimeno-Blanes JR. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. *Cardiogenetics* 2011;1:e8. <https://doi.org/10.4081/cardiogenetics.2011.e8>
106. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ, et al. ClinGen: the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 2015;372:2235-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1406261>
107. 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;30:363-70. <https://doi.org/10.1002/humu.20862>
108. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol* 2018;107:30-41. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1155-5>
109. Lopes LR, Brito D, Belo A, Cardim N; Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;278:173-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.012>
110. Ripoll-Vera T, Gámez JM, Govea N, Gómez Y, Núñez J, Socías L, Escandell Á, Rosell J. Clinical and prognostic profiles of cardiomyopathies caused by mutations in the troponin T gene. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2016;69:149-58. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.06.025>
111. Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-analysis of penetrance and systematic review on transition to disease in genetic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2024;149:107-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065987>
112. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, Chin MT, Puchnerova V, Polakova E, et al. Relationship between genotype status and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e033565. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033565>
113. Verdonschot JA, Hellebrekers DMEL, van Empel VPM, Heijligers M, de Munick S, Coonen E, et al. Clinical guideline for preimplantation genetic testing in inherited cardiac diseases. *Circ Genom Precis Med* 2024;17:e004416. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004416>
114. Musunuru K, Hersherberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:e000067. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000067>
115. Muller RD, McDonald T, Pope K, Cragun D. Evaluation of clinical practices related to variants of uncertain significance results in inherited cardiac arrhythmia and inherited cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:e002789. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002789>
116. van Lint FHM, Mook ORF, Alders M, Bikker H, Lekanne Dit Deprez RH, Christiaans I. Large next-generation sequencing gene panels in genetic heart disease: yield of pathogenic variants and variants of unknown significance. *Neth Heart J* 2019;27:304-9. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1250-5>
117. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, Esplin ED, Garcia J, Hatchell KE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol* 2022;7:966-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
118. Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001666. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001666>
119. Young WJ, Maung S, Ahmet S, Kirkby C, Ives C, Schilling RJ, et al. The frequency of gene variant reclassification and its impact on clinical management in the inherited arrhythmia clinic. *Heart Rhythm* 2024;21:903-10. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.01.008>
120. Burns C, Yeates L, Spinks C, Semsarian C, Ingles J. Attitudes, knowledge and consequences of uncertain genetic findings in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2017;25:809-15. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.66>
121. Clift K, Macklin S, Halverson C, McCormick JB, Abu Dabrh AM, Hines S. Patients' views on variants of uncertain significance across indications. *J Community Genet* 2020;11:139-45. <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00434-7>
122. Lopez Santibanez Jacome L, Dellefave-Castillo LM, Wicklund CA, Scherr CL, Webster G, et al. Confidence and desires for education in cardiovascular and sudden cardiac death genetics. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023763. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023763>
123. Urtis M, Di Toro A, Osio R, Giuliani L, Serio A, Grasso M, et al. Genetics and clinics: together to diagnose cardiomyopathies. *Eur Heart*

J Suppl 2022;24:I9-15. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac097>

124. Stein A, Fowler DM, Hartmann-Petersen R, Lindorff-Larsen K. Biophysical and mechanistic models for disease-causing protein variants. *Trends Biochem Sci* 2019;44:575-88. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.01.003>
125. Kobayashi Y, Chen E, Facio FM, Metz H, Poll SR, Swartzlander D, et al. Clinical variant reclassification in hereditary disease genetic testing. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2444526. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44526>
126. Ruiz M, Ochoa JP, Migoyo-Bettoni C, de la Barrera J, Delrio-Lorenzo A, Fernández-Rojo MA, et al. Performance of AlphaMissense and other in silico predictors to determine pathogenicity of missense variants in sarcomeric genes. *Circ Genom Precis Med* 2025;18:e004922. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.124.004922>
127. Guo H, Liu L, Nishiga M, Cong L, Wu JC. Deciphering pathogenicity of variants of uncertain significance with CRISPR-edited iPSCs. *Trends Genet* 2021;37:1109-23. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.08.009>
128. Friedman CE, Fayer S, Pendyala S, Chien WM, Loiben A, Tran L, et al. Multiplexed functional assessments of MYH7 variants in human cardiomyocytes. *Circ Genom Precis Med* 2024;17:e004377. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004377>
129. VanDyke RE, Hashimoto S, Morales A, Pyatt RE, Sturm AC. Impact of variant reclassification in the clinical setting of cardiovascular genetics. *J Genet Couns* 2021;30:503-12. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1336>
130. Novelli V, Manzoni M, Sommariva E, Colombo G, Biondi ML, Mushtaq S, et al. Reinterpretation of variant of unknown significance in the clinical setting of inherited cardiac conditions. *Eur Heart J* 2022;43:ehac544-363. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.363>
131. Murphy J, Kirk CW, Lambert DM, McGorrian C, Walsh R, McVeigh TP, et al. Diagnostic yield from cardiac gene testing for inherited cardiac conditions and re-evaluation of pre-ACMG variants of uncertain significance. *Ir J Med Sci* 2024;193:1775-85. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03650-4>
132. Horgan S, Kotwal H, Malan A, Sekhri N, Lopes LR. Reassessment and reclassification of variants of unknown significance in patients with cardiomyopathy in a specialist department. *J Med Genet* 2025;62:185-90. <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110208>
133. Greer-Short A, Greenwood A, Leon EC, Qureshi TN, von Kraut K, Wong J, Tsui JH, et al. AAV9-mediated MYBPC3 gene therapy with optimized expression cassette enhances cardiac function and survival in MYBPC3 cardiomyopathy models. *Nat Commun* 2025;16:2196. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57481-7>
134. Multi-center, open-label, single-ascending dose study of safety and tolerability of TN-201 in adults with symptomatic MYBPC3 mutation-associated HCM (MyPEAK-1). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05836259>
135. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, Argirò A, Brambatti M, Bui Q, et al. International consensus on differential diagnosis and management of patients with Danon disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1628-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.014>
136. Greenberg B, Taylor M, Adler E, Colan S, Ricks D, Yarabe P, et al. Phase 1 study of AAV9.LAMP2B gene therapy in Danon disease. *N Engl J Med* 2025;392:972-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412392>
137. A phase I/II, multicenter, open-label, single-dose, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of ST-920, an AAV2/6 human alpha galactosidase A gene therapy, in subjects with Fabry disease (STAAR). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04046224>
138. Safety, PK/PD, and exploratory efficacy study of AMT-191 in classic Fabry disease. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06270316>
139. Pontana M, Solomon SD, Kachadourian J, Walsh L, Rocha R, Lebowitz D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;391:2231-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412309>
140. Ledford H. CRISPR fixes disease gene in viable human embryos. *Nature* 2017;548:13-4. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22382>
141. Reichart D, Newby GA, Wakimoto H, Lun M, Gorham JM, Curran JJ, et al. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Nat Med* 2023;29:412-21. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02190-7>
142. 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. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80268-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80268-2)
143. 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00282-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00282-9)
144. 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90278-w](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90278-w)
145. 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. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02981-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02981-9)
146. 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:H680-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00251.2014>
147. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
148. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
149. Saito C, Minami Y, Haruki S, Arai K, Ashihara K, Hagiwara N. Prognostic relevance of a score for identifying diastolic dysfunction according to the 2016 American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging recommendations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:469-76. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.006>
150. Silbiger JJ. Pathophysiology and echocardiographic diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:216-32.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.11.011>
151. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
152. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:704-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.02.014>
153. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.5.1429>
154. 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80141-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80141-1)
155. Wigle ED. Cardiomyopathy: the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.709>
156. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1188>
157. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
158. Autore C, Bernabò P, Barillà 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.067>
159. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000;31:988-98. <https://doi.org/10.1053/hupa.2000.16659>
  160. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.71.2.234>
  161. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80181-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80181-4)
  162. Krams R, Ten Cate FJ, Carlier SG, Van Der Steen AF, Serruys PW. Diastolic coronary vascular reserve: a new index to detect changes in the coronary microcirculation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:670-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.046>
  163. Maron BJ, Mackey-Bojack S, Facile E, Duncanson E, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death initially identified at autopsy. *Am J Cardiol* 2020;127:139-41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.021>
  164. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:242-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026>
  165. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:587-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.09.018>
  166. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979;43:1086-102. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90139-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90139-5)
  167. Bogatyreva FM, Kaplunova VRY, Kozhevnikova MV, Shakaryants GA, Khabarova NV, Privalova EV, et al. Assessment of the structural and functional state of blood vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologia* 2021;61:16-21. <https://doi.org/10.18087/cardo.2021.12.n1718>
  168. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.75.6.1130>
  169. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.3.230>
  170. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1089-96. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00036-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00036-9)
  171. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000;84:476-82. <https://doi.org/10.1136/heart.84.5.476>
  172. Foà A, Agostini V, Rapezzi C, Olivetto I, Corti B, Potena L, et al. Histopathological comparison of intramural coronary artery remodeling and myocardial fibrosis in obstructive versus end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;291:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.060>
  173. Johansson B, Mörner S, Waldenström A, Stål P. Myocardial capillary supply is limited in hypertrophic cardiomyopathy: a morphological analysis. *Int J Cardiol* 2008;126:252-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.003>
  174. Güçlü A, Hapfé C, Eren S, Korkmaz IH, Niessen HW, Klein P, et al. Left ventricular outflow tract gradient is associated with reduced capillary density in hypertrophic cardiomyopathy irrespective of genotype. *Eur J Clin Invest* 2015;45:1252-9. <https://doi.org/10.1111/eci.12544>
  175. Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Trifunovic D, Giga V, Marinkovic J, et al. Regional difference of microcirculation in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy: transthoracic Doppler coronary flow velocity reserve analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:775-82. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.03.023>
  176. Kyriakidis MK, Dernellis JM, Androulakis AE, Kelepeshis GA, Barbetseas J, Anastasakis AN, et al. Changes in phasic coronary blood flow velocity profile and relative coronary flow reserve in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:834-41. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.3.834>
  177. Knaapen P, Germans T, Camici PG, Rimoldi OE, ten Cate FJ, ten Berg JM, et al. Determinants of coronary microvascular dysfunction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H986-93. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00233.2007>
  178. Soliman OI, Knaapen P, Geleijnse ML, Dijkmans PA, Anwar AM, Nemes A, et al. Assessment of intravascular and extravascular mechanisms of myocardial perfusion abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by myocardial contrast echocardiography. *Heart* 2007;93:1204-12. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.110460>
  179. Xu HY, Yang ZG, Sun JY, Wen LY, Zhang G, Zhang S, Guo YK. The regional myocardial microvascular dysfunction differences in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without left ventricular outflow tract obstruction: assessment with first-pass perfusion imaging using 3.0-T cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol* 2014;83:665-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.01.008>
  180. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, Collinson J, Vassiliou V, Pennell DJ, et al. Mechanisms of Myocardial Ischemia in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From Wave Intensity Analysis and Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.751>
  181. Liu W, Sun D, Yang J. Diastolic dysfunction of hypertrophic cardiomyopathy genotype-positive subjects without hypertrophy is detected by tissue Doppler imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017;36:2093-103. <https://doi.org/10.1002/jum.14250>
  182. Poutanen T, Tikanoja T, Jääskeläinen P, Jokinen E, Silvast A, Laakso M, Kuusisto J. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J* 2006;151:725.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.12.005>
  183. Marszałek RJ, Solaro RJ, Wolska BM. Coronary arterial vasculature in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch* 2019;471:769-80. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2224-y>
  184. Plehn G, Vormbrock J, Meissner A, Trappe HJ. Effects of exercise on the duration of diastole and on interventricular phase differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relationship to cardiac output reserve. *J Nucl Cardiol* 2009;16:233-43. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9031-3>
  185. Tomochika Y, Tanaka N, Wasaki Y, Shimizu H, Hiro J, Takahashi T, et al. Assessment of flow profile of left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1993;72:1425-30. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90191-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90191-e)
  186. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Maeda K, Takagi T, Miyake S. Phasic coronary flow characteristics in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study by coronary Doppler catheter. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:9-19. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(14\)80413-6](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(14)80413-6)
  187. Hirasaki S, Nakamura T, Kuribayashi T, Shima T, Matsubara K, Azuma A, et al. Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the septal perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1999;137:109-17.



[https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70466-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70466-7)

188. Yildiz O, Altin FH, Tosun O, Iyigun M, Ereğ E. Myocardial bridging in a child with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014;5:611-4. <https://doi.org/10.1177/2150135114536901>
189. Olivetto I, Cecchi F, Bini R, Favilli S, Murzi B, El-Hamamsy I, et al. Tunneled left anterior descending artery in a child with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:134-9. <https://doi.org/10.1038/npcardio1420>
190. Said SM, Marey G, Hiremath GM. Unroofing of myocardial bridging after septal myectomy in a child with Noonan syndrome. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2021;12:659-60. <https://doi.org/10.1177/2150135120943869>
191. Popov AF, Bireta C, Schmitt JD, Zenker D, Friedrich M, Coskun KO, Seipelt R, Hanekop GG, Schoendube FA. Myocardial ischemia with left ventricular outflow obstruction. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:51. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-4-51>
192. McCrindle BW, Yetman AT. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:921-2 [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01461-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01461-9)
193. Nie C, Zhu C, Yang Q, Xiao M, Meng Y, Wang S. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery as a risk factor for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a matched case-control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:382. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02185-1>
194. Gutiérrez Díez A, Tamariz-Martel Moreno A, Baño Rodrigo A, Serrano González A. Muerte súbita y fibrilación ventricular de posible origen isquémico en un niño con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:290-3. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(00\)75093-7](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(00)75093-7)
195. Galati G, Leone O, Pasquale F, Olivetto I, Biagini E, Grigioni F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003090. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003090>
196. Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, Torricelli F, Camici PG. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1043-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.050>
197. Musumeci B, Tini G, Russo D, Sclafani M, Cava F, Tropea A, Adduci C, et al. Left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy: an overview of current knowledge. *J Clin Med* 2021;10:1547. <https://doi.org/10.3390/jcm10081547>
198. Wong LY, Vila R, Lantz G, Doberne J, Bhamidipati CM, Tibayan FA, Masri A, Song HK. Midterm outcomes: a comprehensive approach to surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2024;118:597-603. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2024.05.024>
199. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985812>
200. Anwar MA. Mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review of mechanism and current management. *Int J Clin Cardiol* 2022;9:248. <https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410248>
201. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Dearani JA, Li Z, Ommen SR. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.735>
202. Faisaluddin M, Ahmed A, Patel H, Thakkar S, Patel B, Balasubramanian S, et al. Surgical outcomes of septal myectomy with and without mitral valve surgeries in hypertrophic cardiomyopathy: a national propensity-matched analysis (2005 to 2020). *Am J Cardiol* 2023;205:276-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.150>
203. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, Manning WJ. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:1293-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.061>
204. Berger SG, Sjaastad I, Stokke MK. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: evidence and implications from current literature. *Scand Cardiovasc J* 2021;55:195-204. <https://doi.org/10.1080/14017431.2021.1901979>
205. Li M, Zhang L, Zhang Z, Wang S, Dong N, Wang G, Xie M. Isolated severe right ventricular hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2019;107:e23-5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.05.061>
206. Severino S, Caso P, Cicala S, Galderisi M, de Simone L, D'Andrea A, D'Errico A, Mininni N. Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:281-8. <https://doi.org/10.1053/euje.2000.0043>
207. Zhang Y, Zhu Y, Zhang M, Liu J, Wu G, Wang J, Sun X, Wang D, Jiang W, Xu L, et al. Implications of structural right ventricular involvement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;9:34-41. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac008>
208. Figliozzi S, Masci PG, Monti L, Stankowski K, Tondi L, Aivalioti E, et al. Prognostic value of right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2024;413:132390. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132390>
209. Seo J, Hong YJ, Kim YJ, Lkhagvasuren P, Cho I, Shim CY, Ha JW, Hong GR. Prevalence, functional characteristics, and clinical significance of right ventricular involvement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep* 2020;10:21908. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78945-4>
210. McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:351-8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90101-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90101-5)
211. Lawley CM, Kaski JP. Clinical and genetic screening for hypertrophic cardiomyopathy in paediatric relatives: changing paradigms in clinical practice. *J Clin Med* 2023;12:2788. <https://doi.org/10.3390/jcm12082788>
212. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, Frigo AC, Corrado D, Maron BJ. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2009;30:1627-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp121>
213. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF>
214. Pava AM, Popovic ZB, Alashi A, Thamilarasan M, Xu B, Desai MY. Diastolic stress echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with exercise capacity. *Am J Cardiol* 2024;232:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.09.017>
215. Hayashi H, Singh SK, Hahn RT, Akita K, Kurlansky P, Sun J, et al. Mitral regurgitation mechanisms related to systolic anterior motion in hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Dis* 2024;16:26-39. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1206>
216. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivetto I, Ashley EA, Michels M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHARe registry. *Circulation* 2020;141:1371-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366>
217. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817-22. <https://doi.org/10.1093/europace/eum093>
218. García-Hernández S, de la Higuera Romero L, Ochoa JP, McKenna WJ. Emerging themes in genetics of hypertrophic cardiomyopathy: current status and clinical application. *Can J Cardiol* 2024;40:742-53. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.01.011>

219. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A, et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an update from the American Society of Echocardiography in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:533-69. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.03.012>
220. Arabadjian M, Montgomery S, Pleasure M, Nicolas B, Collins M, Reuter M, et al. Clinical course of adults with co-occurring hypertrophic cardiomyopathy and hypertension: a scoping review. *Am Heart J Plus* 2024;39:100367. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100367>
221. Hughes RK, Shiwani H, Rosmini S, Augusto JB, Burke L, Jiang Y, et al. Improved diagnostic criteria for apical hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:501-12. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.07.012>
222. Shiwani H, Davies RH, Topriceanu CC, Ditaranto R, Owens A, Raman B, et al. PRECISION-HCM Collaborative. Demographic-based personalized left ventricular hypertrophy thresholds for hypertrophic cardiomyopathy diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:685-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.082>
223. Nguyen MB, Mital S, Mertens L, Jeewa A, Friedberg MK, Aguet J, et al. Pediatric hypertrophic cardiomyopathy: exploring the genotype-phenotype association. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024220. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024220>
224. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, Girolami F, Arretini A, Targetti M, et al. Long-term outcomes of pediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy and age-specific risk factors for lethal arrhythmic events. *JAMA Cardiol* 2018;3:520-5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0789>
225. Newman DB, Miranda WR, Geske JB, Nishimura RA. Dynamic auscultation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: what can we learn from a murmur? *Eur Heart J* 2016;37:498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv067>
226. Salberg L. Hypertrophic cardiomyopathy: the patient perspective turning tragedy into action. *Am J Cardiol* 2024;212S:S83-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.10.063>
227. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01539.x>
228. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535-46. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026>
229. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1057-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.015>
230. Parisi V, Baldassarre R, Ferrara V, Ditaranto R, Barlocco F, Lillo R, et al. Electrocardiogram analysis in Anderson-Fabry disease: a valuable tool for progressive phenotypic expression tracking. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1184361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1184361>
231. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:572-80. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80115-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80115-7)
232. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80198-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80198-2)
233. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med* 2019;25:70-4. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0240-2>
234. Dhingra LS, Sangha V, Aminorroaya A, Bryde R, Gaballa A, Ali AH, et al. Multicenter evaluation of the impact of therapies on deep learning-based electrocardiographic hypertrophic cardiomyopathy markers. *Am J Cardiol* 2025;237:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.11.028>
235. Siontis KC, Abreau S, Attia ZI, Barrios JP, Dewland TA, Agarwal P, et al. Patient-level artificial intelligence-enhanced electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: longitudinal treatment and clinical biomarker correlations. *JACC Adv* 2023;2:100582. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100582>
236. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Adami PE, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation* 2014;129:1637-49. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006179>
237. Gill R, Siddiqui A, Yee B, DiCaro MV, Houshmand N, Tak T. Advancements in the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive review. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024;11:290. <https://doi.org/10.3390/jcdd11090290>
238. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507723>
239. 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00390-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8)
240. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80269-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80269-1)
241. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
242. Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation* 1973;47:225-33. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.47.2.225>
243. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667-72. <https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667>
244. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20. <https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1308>
245. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.003>
246. Silbiger JJ. Abnormalities of the mitral apparatus in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic, pathophysiologic, and surgical insights. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:622-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.003>
247. 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. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev192>
248. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2)
249. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>

250. Cianciulli TF, Saccheri MC, Llobera MN, Balletti LR, Beck MA, Morita LA, et al. Prevalence of papillary muscle hypertrophy in Fabry disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:424. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03463-w>

251. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101313240504>

252. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.057>

253. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.053>

254. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.061>

255. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.2.128>

256. Cheitman 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;27:370-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.01044.x>

257. Cheitman D, Baratta S, Fernández H, Marani A, Ferroni F, Bilbao J. Valor clínico del análisis de la fase sistólica de la contracción ventricular con Doppler tisular en la discriminación de hipertrofia fisiológica de formas patológicas. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:129-35.

258. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:237-53. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew229>

259. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;21:21. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y>

260. 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;105:944-9. <https://doi.org/10.1161/HC0802.104534>

261. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000150334.69355.00>

262. Baratta S, Chedjman D, Fernandez H, Bilbao J. 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.

263. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffes 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.061>

264. 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. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9665-5>

265. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, Baldini L, Rea A, Verrengia M, et al. Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:581-90. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.013>

266. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:613-21. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew005>

267. Sherrid MV, Balaram 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.071>

268. Pai RG, Jintapakorn W, Tanimoto M, Shah PM. Role of papillary muscle position and mitral valve structure in systolic anterior motion of the mitral leaflets in hyperdynamic left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;76:623-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80172-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80172-6)

269. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, Lahr BD, Abel MD, Dearani JA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:333-40. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.10.011>

270. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>

271. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01019-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01019-6)

272. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933-41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl041>

273. Garcia-Pavia P, Orziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2024;45:5071-83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>

274. Pelliccia F, Seggewiss H, Cecchi F, Calabrò P, Limongelli G, Alfieri O, et al. Septal ablation versus surgical myomectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:165. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01600-5>

275. Vyas H, Jackson K, Chenzbraun A. Switching to volumetric left atrial measurements: impact on routine echocardiographic practice. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:107-11. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq119>

276. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.126>

277. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:895-900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.024>

278. Tani T, Tanabe K, Ono M, Yamaguchi K, Okada M, Sumida T, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644-8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.02.010>

279. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.077>

280. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:65. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-65>

281. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* 1999;15:397-410. <https://doi.org/10.1023/A:1006276513186>

282. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo 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.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
283. Lee HJ, Kim HK, Rhee TM, Choi YJ, Hwang IC, Yoon YE, et al. Left atrial reservoir strain-based left ventricular diastolic function grading and incident heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e013556. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.013556>
284. Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228-34. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq185>
285. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D>
286. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(00\)90094-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(00)90094-2)
287. 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. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jen049>
288. Urtado S, Hergault H, Binsse S, Aidan V, Ouadahi M, Szymanski C, et al. Usefulness of longitudinal strain adjusted to regional thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med* 2022;11:2089. <https://doi.org/10.3390/jcm11082089>
289. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031161>
290. Popovi 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.09.011>
291. 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. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jer318>
292. Desai MY, Okushi Y, Gaballa A, Wang Q, Geske JB, Owens AT, et al. Serial changes in ventricular strain in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with mavacamten: insights from the VALOR-HCM trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024;17:e017185. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.017185>
293. de Gregorio C, Recupero A, Grimaldi P, Coglitore S. Can transthoracic live three-dimensional echocardiography improve the recognition of midventricular obliteration in hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1190.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.031>
294. Heydari B, Satriano A, Jerosch-Herold M, Kolm P, Kim DY, Cheng K, et al. Three-dimensional strain analysis of hypertrophic cardiomyopathy: insights from the NHLBI International HCM Registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:478-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.005>
295. Carasso S, Yang H, Woo A, Jamorski M, Wigle ED, Rakowski H. Diastolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:164-71. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.11.022>
296. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-61. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.2.254>
297. Ommen SR, Park SH, Click RL, Freeman WK, Schaff HV, Tajik AJ. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90:1022-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02694-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02694-2)
298. 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90135-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90135-A)
299. Varma PK, Raman SP, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy part II—anesthetic and surgical considerations. *Ann Card Anaesth* 2014;17:211-21. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.135852>
300. Halpern DG, Swistel DG, Po JR, Joshi R, Winson G, Arabadjian M, et al. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1318-28. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.07.002>
301. 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;20:1066-72. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90359-u](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90359-u)
302. Nampiaparampil RG, Swistel DG, Schlame M, Saric M, Sherid MV. Intraoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in combined myectomy-mitral operations for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:275-88. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.016>
303. Kuhn H, Gietzen FH, Schäfers M, Freick M, Gockel B, Strunk-Müller C, et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy assessed by transoesophageal echocardiography and myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J* 1999;20:1808-17. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1692>
304. Burczak DR, Julakanti RR, Kara Balla A, Scott CG, Geske JB, Ommen SR, et al. Risk of left atrial thrombus in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:278-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.021>
305. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography 2018 American Society of Echocardiography guidelines update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:241-74. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013>
306. Bois JP, Ayoub C, Geske JB, Wong YW, Abbasi MA, Foley TA, et al. Ultrasound enhancing agents with transthoracic echocardiography for maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2023;7:309-19. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2023.06.002>
307. Kottam A, Hanneman K, Schenone A, Daubert MA, Sidhu GD, Gropler RJ, et al. State-of-the-art imaging of infiltrative cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16:e000081. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000081>
308. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC AHA ASE EANM HFSA ISA SCMR SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis part 1 of 2 evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-123. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>
309. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
310. Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many faces of Fabry cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:644-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.018>

311. Lillo R, Pieroni M, Camporeale A, Ciabatti M, Lombardo A, Massetti M, et al. Echocardiography in Anderson-Fabry disease. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:201. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2306201>
312. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriaes-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac involvement in Fabry disease JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
313. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1230-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039>
314. Tang L, Li X, Zhou N, Jiang Y, Pan C, Shu X. Echocardiographic characteristics of PRKAG2 syndrome a three-dimensional speckle tracking echocardiography study compared with sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2022;20:14. <https://doi.org/10.1186/s12947-022-00284-3>
315. Jegadeeswari A, Amuthan V, Janarthanan RA, Murugan S, Balasubramanian S. Two cases of Pompe disease case report and review of the literature. *Indian Heart J* 2012;64:214-6. [https://doi.org/10.1016/S0019-4832\(12\)60067-4](https://doi.org/10.1016/S0019-4832(12)60067-4)
316. Sperry E, Leslie N, Berry L, et al. Pompe disease. En: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
317. Burban A, Pucylo S, Sikora A, Opolski G, Grabowski M, Kolodziej A. Hypertrophic cardiomyopathy versus storage diseases with myocardial involvement. *Int J Mol Sci* 2023;24:13239. <https://doi.org/10.3390/ijms241713239>
318. Galanti K, Marino MD, Mantini C, Gallina S, Ricci F. Burnt-out Cori-Forbes cardiomyopathy. *Eur Heart J Case Rep* 2023;7:ytad326. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad326>
319. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18-20. <https://doi.org/10.1159/000064674>
320. Yang J, Chen S, Duan F, Wang X, Zhang X, Lian B, et al. Mitochondrial cardiomyopathy molecular epidemiology diagnosis models and therapeutic management. *Cells* 2022;11:3511. <https://doi.org/10.3390/cells11213511>
321. van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JD, de Walle HE, Capetanaki Y, van der Kooij AJ, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet* 2011;80:354-66. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01512.x>
322. Maggi L, Mavroidis M, Psarras S, Capetanaki Y, Lattanzi G. Skeletal and cardiac muscle disorders caused by mutations in genes encoding intermediate filament proteins. *Int J Mol Sci* 2021;22:4256. <https://doi.org/10.3390/ijms22084256>
323. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.11.005>
324. Tower-Rader A, Betancor J, Lever HM, Desai MY. A comprehensive review of stress testing in hypertrophic cardiomyopathy assessment of functional capacity identification of prognostic indicators and detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:829-44. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.05.017>
325. Peteiro J, Barriaes-Villa R, Larrañaga-Moreira JM, Bouzas-Mosquera A, Martinez-Veiga C, Castro-Dios D, et al. Value of a comprehensive exercise echocardiography assessment for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2021;77:525-31. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.11.017>
326. Olivetto I, Maron BJ, Monterecci 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.
327. 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;35:2010-20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu439>
328. Rodrigues T, Raposo SC, Brito D, Lopes LR. Prognostic relevance of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy a systematic review. *Int J Cardiol* 2021;339:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.051>
329. Feneon D, Schnell F, Galli E, Bernard A, Mabo P, Daubert JC, et al. Impact of exercise-induced mitral regurgitation on hypertrophic cardiomyopathy outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1110-7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev242>
330. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;4:644-57. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1391>
331. Maron BJ, Ommen SR, Sensarian 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>
332. Olivetto 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047>
333. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, Neubauer S. Recent advances in cardiovascular magnetic resonance techniques and applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e003951. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.003951>
334. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
335. Corona-Villalobos CP, Sorensen LL, Pozios I, Chu L, Eng J, Abraham MR, et al. Left ventricular wall thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy a comparison between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:945-54. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0858-4>
336. Hindieh W, Weissler-Snir A, Hammer H, Adler A, Rakowski H, Chan RH. Discrepant measurements of maximal left ventricular wall thickness between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006309. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006309>
337. Bois JP, Geske JB, Foley TA, Ommen SR, Pellikka PA. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol* 2017;119:643-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.010>
338. Keramida K, Lazaros G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy patterns and implications. *Hellenic J Cardiol* 2020;61:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.11.009>
339. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063>
340. Kebed KY, Al Adham RI, Bishu K, Askew JW, Klarich KW, Oh JK, et al. Evaluation of apical pouches in hypertrophic cardiomyopathy using cardiac MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:591-7. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0355-y>
341. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
342. Pantazis AA, Kohli SK, Elliott PM. Images in cardiology hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrabeculation evidence for an overlapping phenotype. *Heart* 2006;92:349. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.070110>
343. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.118018>



344. Patel P, Dhillon 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003132>
345. Toste A, Cardim N. The role of papillary muscle abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy a new paradigm shift. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:1017-8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead115>
346. 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;53:284-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
347. 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;130:484-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
348. 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;9:1392-402. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.031>
349. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, et al. Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;66:10-6. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001>
350. 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;56:867-74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010>
351. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021>
352. 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;100:1851-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305471>
353. Wang J, Yang S, Ma X, Zhao K, Yang K, Yu S, et al. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines. *Eur Heart J* 2023;44:4781-92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad581>
354. Prinz C, Schwarz M, Ilie 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. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.05.004>
355. Karabinowska-Małocha A, Dziewi cka E, Bany P, Urba czyk-Zawadzka M, Krupi ski M, Mielnik M, et al. The relationship between cardiac magnetic resonance assessed replacement and interstitial fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J Pers Med* 2022;12:294. <https://doi.org/10.3390/jpm12020294>
356. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.854026>
357. 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;1:184-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119>
358. 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;43:2260-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.035>
359. Chan RH, van der Wal L, Liberato G, Rowin E, Soslow J, Maskatia S, et al. Myocardial scarring and sudden cardiac death in young patients with hypertrophic cardiomyopathy a multicenter cohort study. *JAMA Cardiol* 2024;9:1001-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.2824>
360. Fahmy AS, Rowin EJ, Jaafar N, Chan RH, Rodriguez J, Nakamori S, et al. Radiomics of late gadolinium enhancement reveals prognostic value of myocardial scar heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.05.003>
361. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV measurement underlying concepts and technical considerations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2332-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.031>
362. Pennell DJ, Maceira AM. Magnetic resonance imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1378-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.10.001>
363. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>
364. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1673-83. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.020>
365. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema myocyte injury and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010171>
366. McDiarmid AK, Swoboda PP, Erhayiem B, Lancaster RE, Lyall GK, Broadbent DA, et al. Athletic cardiac adaptation in males is a consequence of elevated myocyte mass. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003579. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003579>
367. Negri F, Muser D, Driussi M, Sanna GD, Masè M, Cittar M, et al. Prognostic role of global longitudinal strain by feature tracking in patients with hypertrophic cardiomyopathy the STRAIN-HCM study. *Int J Cardiol* 2021;345:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.148>
368. Negri F, Sanna GD, Di Giovanna G, Cittar M, Grilli G, De Luca A, et al. Cardiac magnetic resonance feature tracking identifies preclinical abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere gene mutation carriers. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024;17:e016042. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.123.016042>
369. O'Brien KR, Cowan BR, Jain M, Stewart RA, Kerr AJ, Young AA. MRI phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:210-8. <https://doi.org/10.1002/jmri.21395>
370. piewak M, Kłopotowski M, Gawor M, Kubik A, Kowalik E, Miłosz-Wieczorek B, et al. Quantification of mitral regurgitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy using aortic and pulmonary flow data impacts of left ventricular outflow tract obstruction and different left ventricular segmentation methods. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:105. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0417-8>
371. Gupta AN, Avery R, Soulat G, Allen BD, Collins JD, Choudhury L, et al. Direct mitral regurgitation quantification in hypertrophic cardiomyopathy using 4D flow CMR jet tracking evaluation in comparison to conventional CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021;23:138. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00828-y>
372. Pola K, Ashkir Z, Myerson S, Arheden H, Watkins H, Neubauer S, Arvidsson PM, Raman B. Flow inefficiencies in non obstructive hypertrophic cardiomyopathy revealed by kinetic energy and hemodynamic forces on 4D flow CMR. *Eur Heart J Imaging Methods Pract* 2024;2:qyae074. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyae074>
373. Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE. Little known aspects in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2015;68:554-8. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.03.006>
374. Captur G, Lopes LR, Mohun TJ, Patel V, Li C, Bassett P, et al. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:863-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002411>

375. To AC, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1123-37. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.06.022>
376. Camporeale A, Diano A, Tondi L, Pica S, Pasqualin G, Ciabatti M, et al. Cardiac magnetic resonance features of Fabry disease from early diagnosis to prognostic stratification. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:177. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2305177>
377. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1 T2 T2 star and extracellular volume a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
378. Rodrigues JC, Rohan S, Ghosh Dastidar A, Harries I, Lawton CB, Ratcliffe LE, et al. Hypertensive heart disease versus hypertrophic cardiomyopathy multiparametric cardiovascular magnetic resonance discriminators when end diastolic wall thickness 15 mm or greater. *Eur Radiol* 2017;27:1125-35. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4468-2>
379. Czibalmos C, Csecs I, Toth A, Kiss O, Suhai FI, Sydo N, et al. The demanding grey zone sport indices by cardiac magnetic resonance imaging differentiate hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart. *PLoS One* 2019;14:e0211624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211624>
380. Kim D, Collins JD, White JA, Hanneman K, Lee DC, Patel AR, et al. SCMR expert consensus statement for cardiovascular magnetic resonance of patients with a cardiac implantable electronic device. *J Cardiovasc Magn Reson* 2024;26:100995. <https://doi.org/10.1016/j.jocmr.2024.100995>
381. Zhao L, Ma X, Feuchtnner GM, Zhang C, Fan Z. Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2014;83:1778-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.05.035>
382. Lee HJ, Im DJ, Youn JC, Chang S, Suh YJ, Hong YJ, et al. Assessment of myocardial delayed enhancement with cardiac computed tomography in cardiomyopathies a prospective comparison with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:577-84. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-1024-8>
383. Langer C, Lutz M, Eden M, Lüdde M, Hohnhorst M, Gierloff C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:659-67. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0358-8>
384. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD RADS 2.0 2022 coronary artery disease reporting and data system an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography the American College of Cardiology the American College of Radiology and the North America Society of Cardiovascular Imaging. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2022;4:e220183. <https://doi.org/10.1148/ryct.220183>
385. 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;4:62-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2009.10.004>
386. Huang M, Zhang J, Song C, Wang S, Zhou Z, Wang H, et al. SARC gene mutation is associated with myocardial fibrosis measured by histopathology and cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e028293. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028293>
387. Bruce C, Ubhi N, McKeegan P, Sanders K. Systematic review and meta analysis of cardiovascular consequences of myocardial bridging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2023;188:110-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.059>
388. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy executive summary. *Circulation* 2020;142:e533-57. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938>
389. Finocchiaro G, Dhutia H, Gray B, Ensam B, Papatheodorou S, Miles C, et al. Diagnostic yield of hypertrophic cardiomyopathy in first degree relatives of decedents with idiopathic left ventricular hypertrophy. *Europace* 2020;22:632-42. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab012>
390. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471:691-705. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0>
391. Sheppard MN, van der Wal AC, Banner J, d'Amati G, De Gaspari M, De Gouveia R, et al. Genetically determined cardiomyopathies at autopsy the pivotal role of the pathologist in establishing the diagnosis and guiding family screening. *Virchows Arch* 2023;482:653-69. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03523-8>
392. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy JACC state of the art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:390-414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
393. Sawan MA, Prabakaran S, D'Souza M, Behbahani-Nejad O, Gold ME, Williams BR, et al. A systematic review of present and future pharmacologic structural therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2024;47:e24207. <https://doi.org/10.1002/clc.24207>
394. Basso C, Michaud K, d'Amati G, Banner J, Lucena J, Cunningham K, et al. Cardiac hypertrophy at autopsy. *Virchows Arch* 2021;479:79-94. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03038-0>
395. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.008>
396. Abecasis J, Gouveia R, Castro M, Andrade MJ, Ribeiras R, Ramos S, et al. Surgical pathology of subaortic septal myectomy histology skips over clinical diagnosis. *Cardiovasc Pathol* 2018;33:32-8. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.12.002>
397. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart a review. *Cardiovasc Pathol* 2019;39:12-24. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.11.002>
398. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;147:919-23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.020>
399. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020;8:712-24. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007>
400. Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy EXPLORER HCM a randomised double blind placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
401. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:95-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
402. Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten inpatients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction week 128 results from VALOR HCM. *Circulation* 2025;151:1378-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445>
403. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriaes-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390:1849-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401424>



404. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, Merkely B, Nassif ME, Peña-Peña ML, et al. Aficamten or metoprolol monotherapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025;393:949-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504654>
405. Patel N, Shetty NS, Gaonkar M, Shahid A, Divekar GP, Pampana A, et al. Procedural volume and outcomes after septal reduction therapies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e036387. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.036387>
406. Altibi A, Elman M, Volk H, Alqabani M, Butzner M, Song H, Masri A. Cardiovascular hospitalizations burden following septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2025;14:e040655. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040655>
407. Beinfeld M, Wasfy JH, Walton S, Sarker J, Nhan E, Rind DM, et al. Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28:369-75. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.3.369>
408. Decotto S, Spaccavento A, Blanco R, Pérez de Arenaza D, Costabel JP. Rol de los inhibidores de miosina en miocardiopatía hipertrófica: revisión de la evidencia y aplicación clínica. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:384-92. <https://doi.org/10.7775/rac.v93i5>
409. Barriaes-Villa R, Escobar-López L, Vilanova Larena D, Salazar-Mendiguchía J, Echeto A, Hernández I, et al. Clinical management and healthcare resource utilization among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Spain a real world study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2025;78:1041-53. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2025.04.004>
410. U.S. Food and Drug Administration FDA. Camzyos mavacamten capsules – Prescribing Information. Silver Spring MD: FDA; 2024. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2023/214998Orig1s004ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2023/214998Orig1s004ltr.pdf)
411. European Medicines Agency EMA. Camzyos: EPAR – Product information. Amsterdam: EMA; 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>
412. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Disposición ANMAT N° 5505/2024. Buenos Aires: ANMAT; 2024. [https://boletin.anmat.gob.ar/mayo\\_2024/Dispo\\_4111-24.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/mayo_2024/Dispo_4111-24.pdf)
413. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:234-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.079>
414. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:684-8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.006>
415. Alashi A, Smedira NG, Hodges K, Popovic ZB, Thamilarasan M, Wierup P, et al. Outcomes in guideline-based class I indication versus earlier referral for surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e016210. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016210>
416. Mitra A, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Kalra A, Lavie CJ. Significance of pulmonary hypertension in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2020;45:100398. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.10.002>
417. Ong KC, Geske JB, Hebl VB, Nishimura RA, Schaff HV, Ackerman MJ, et al. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:604-10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew024>
418. Geske JB, Konecny T, Ommen SR, Nishimura RA, Sorajja P, Schaff HV, et al. Surgical myectomy improves pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2032-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf537>
419. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, et al. Determinants of reverse remodeling of the left atrium after transaortic myectomy. *Ann Thorac Surg* 2018;106:447-53. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.039>
420. Finocchiaro G, Haddad F, Kobayashi Y, Lee D, Pavlovic A, Schnittger I, et al. Impact of septal reduction on left atrial size and diastole in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2016;33:686-94. <https://doi.org/10.1111/echo.13158>
421. Seia I, Gorina M, Burgos L, Diez M, Kuschnir P, Espinoza J, et al. Impacto de la miectomía septal ampliada sobre los cambios ecocardiográficos en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:35-41. <https://doi.org/10.7775/rac.v92i1.303>
422. Rowin EJ, Cooper C, Carrick RT, Tsoi M, Maron BJ, Maron MS. Ventricular septal myectomy decreases long-term risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2022;179:70-3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.05.032>
423. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, Masri A, Wazni O, Kanj M, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:750-9.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.150>
424. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2007;28:2583-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm117>
425. Costabel JP, Seia I, Conde D, Gorina M, Vrancic M. How are the predictors of sudden death modified after septal myectomy surgery? *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102559. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102559>
426. Holst KA, Schaff HV, Smedira NG, Habermann EB, Day CN, Badhwar V, et al. Impact of hospital volume on outcomes of septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2022;114:2131-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.062>
427. 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;1:324-32. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
428. Cavigli L, Fumagalli C, Maurizi N, Rossi A, Arretini A, Targetti M, et al. Timing of invasive septal reduction therapies and outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;273:155-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.004>
429. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.1.88>
430. Messmer BJ. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1994;58:575-7. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)92268-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)92268-3)
431. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:2289-99. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148>
432. Nguyen A, Schaff HV. Surgical myectomy: subaortic, midventricular, and apical. *Cardiol Clin* 2019;37:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.08.006>
433. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, Dolan N, Carroll C, Udelson JE, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:353-63. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.07.07>
434. Cho YH, Quintana E, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Abel MD, et al. Residual and recurrent gradients after septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms of obstruction and outcomes of reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:909-15. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.028>
435. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;128:209-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849>
436. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069>
437. 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. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.061>
438. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.040>
439. Wang H, Zhu Y, Quintana E, Ibáñez C, Deng Y, Wei X, et al. Systolic anterior motion-mediated mitral regurgitation and surgical management in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024;66:ezae376. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae376>
440. Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, Sherrid MV. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1984-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.090>
441. Lentz Carvalho J, Schaff HV, Nishimura RA, Ommen SR, Geske JB, Lahr BD, et al. Is anterior mitral valve leaflet length important in outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;165:79-87.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.12.143>
442. Henein M, Arvidsson S, Pilebro B, Backman C, Möner S, Lindqvist P. Long mitral valve leaflets determine left ventricular outflow tract obstruction during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;212:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.041>
443. Balaram SK, Ross RE, Sherrid MV, Schwartz GS, Hillel Z, Winson G, et al. Role of mitral valve plication in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1990-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.06.008>
444. Swistel DG, DeRose JJ, Sherrid MV. Management of patients with complex hypertrophic cardiomyopathy: resection plication release. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2004;9:261-7. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.06.03>
445. Song HK, Turner J, Macfie R, Kumar S, Mannello MJ, Smith D, et al. Routine papillary muscle realignment and septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2018;106:670-5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.026>
446. Lentz Carvalho J, Schaff HV, Morris CS, Nishimura RA, Ommen SR, Maleszewski JJ, et al. Anomalous papillary muscles: implications in the surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:83-89.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.007>
447. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:582-9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx398>
448. Shingu Y, Sugiki H, Ooka T, Kato H, Wakasa S, Tachibana T, et al. Surgery for left ventricular outflow tract obstruction with a relatively thin interventricular septum. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:307-12. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570748>
449. Lapenna E, Nisi T, Carino D, Bargagna M, Ruggeri S, Zancanaro E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with moderate septal thickness and mitral regurgitation: long-term surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:244-51. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab097>
450. 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. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(89\)90277-4](https://doi.org/10.1016/0003-4975(89)90277-4)
451. Holst KA, Hanson KT, Ommen SR, Nishimura RA, Habermann EB, Schaff HV. Septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy: national outcomes of concomitant mitral surgery. *Mayo Clin Proc* 2019;94:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.07.022>
452. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:127-33. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.063>
453. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1307-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1333>
454. Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, Agrawal S, Agarwal M, Nazir T, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev* 2019;24:189-97. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9752-6>
455. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267>
456. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:120-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.029>
457. Bakir NH, MacGregor RM, Khiabani AJ, Musharbash FN, Schill MR, Sinn LA, et al. Concomitant Cox-Maze IV and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2022;113:109-17. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.12.090>
458. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.025>
459. Fang J, Liu Y, Zhu Y, Li R, Wang R, Wang DW, et al. First-in-human transapical beating-heart septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:575-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.052>
460. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>
461. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366-74. <https://doi.org/10.1253/circj.12-1561>
462. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;27:443-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x>
463. 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. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.073>
464. Maigrot JA, Weiss AJ, Steely AM, Firth A, Moros D, Blackstone EH, et al. Efficacy and safety of a transaortic approach to midventricular and apical septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;168:1666-74.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.04.016>
465. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Ten Berg JM. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of endorsement. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:481-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.080>
466. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.073>
467. Mateo JJS, Gimeno JR. Alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;2018:30. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.30>
468. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:306-15.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.062>
469. Asil S, Aytemir K. Conduction disturbances and arrhythmia risk after septal reduction therapy with alternative agents: a pilot study with EVOH-DMSO and systematic review. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2023;51:40-49. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.69570>

470. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, Wells S, Udelson JE, Wessler BS, et al. Guideline-based referral for septal reduction therapy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with excellent clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007673. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007673>
471. Elesber A, Nishimura RA, Rihal CS, Ommen SR, Schaff HV, Holmes DR Jr. Utility of isoproterenol to provoke outflow tract gradients in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:516-20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.111>
472. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2006.00153.x>
473. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3087-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064>
474. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts J, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>
475. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257>
476. Pelliccia F, Niccoli G, Gragnano F, Limongelli G, Moscarella E, Andò G, et al. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a contemporary reappraisal. *EuroIntervention* 2019;15:411-7. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00959>
477. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, Dearani JA, Burkhart HM, Park SJ, et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1055-63.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.06.046>
478. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Coroescu M, Filip S, et al. Microcoil embolization for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *EuroIntervention* 2005;1:93-7
479. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pillière R, Dubourg O, Trinquart L, et al. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008;29:348-55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm632>
480. Guerrero I, Dhoble A, Fasulo M, Denktas AE, Sami S, Choi S, et al. Safety and efficacy of coil embolization of the septal perforator for septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:971-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.26668>
481. Fifer MA, Yoerger DM, Picard MH, Vlahakes GJ, Palacios IF. Images in cardiovascular medicine. Covered stent septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial success but ultimate failure resulting from collateral formation. *Circulation* 2003;107:3248-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068035.52761.71>
482. Garza L, Saucedo JF, Aude YW, Shirwany A, Guerra ER. Echocardiographic follow-up of a pilot study of PTFE-covered stent-induced septal artery ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: septal thickness reduction persistent at 3 months. *Am J Cardiol* 2003;92:162L. Abstract presentado en TCT 2003
483. Burri H, Sigwart U. Technology insight: transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:101-7. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0095>
484. Alyaydin E, Jánosi RA, Luedike P, Rassaf T, Papathanasiou M. Septal microsphere embolization in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2023;201:116-22. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.06.006>
485. Alizade E, Gündüz S, Güner A, Isgandarov K, Pala S. Is subcutaneous fat tissue embolization effective and safe as a septal reduction technique in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:296-300. <https://doi.org/10.5543/tkd.2018.49383>
486. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:572-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055>
487. Kong L, Zhao Y, Pan H, Ma J, Qian J, Ge J. A modified endocardial radiofrequency ablation approach for hypertrophic obstructive cardiomyopathy guided by transthoracic echocardiography: a case series. *Ann Transl Med* 2021;9:1006. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2783>
488. Poon SS, Cooper RM, Gupta D. Endocardial radiofrequency septal ablation – a new option for non-surgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy?: a systematic review of clinical studies. *Int J Cardiol* 2016;222:772-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.123>
489. Cooper RM, Stables RH. Non-surgical septal reduction therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2018;104:73-83. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309952>
490. Zhou M, Ta S, Hahn RT, Hsi DH, Leon MB, Hu R, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation in patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;7:529-38. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0259>
491. Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg* 1961;154:181-9. <https://doi.org/10.1097/0000658-196108000-00003>
492. Khan JM, Bruce CG, Greenbaum AB, Babaliaros VC, Jaimes AE, Schenke WH, et al. Transcatheter myotomy to relieve left ventricular outflow tract obstruction: the septal scoring along the midline endocardium procedure in animals. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e011686. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011686>
493. Greenbaum AB, Khan JM, Bruce CG, et al. Transcatheter myotomy to treat hypertrophic cardiomyopathy and enable transcatheter mitral valve replacement: first-in-human report of septal scoring along the midline endocardium. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e012106. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012106>
494. Ismail MF, Obeidat O, Abughazaleh S, Daise MA, Alqudah Q, Tarawneh M, et al. Temporal trends, prevalence, predictors, and outcomes of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the United States: insights from the national inpatient sample. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102665. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102665>
495. Ikeda Y, Yamamoto T, Torigoe M, Casaes Teixeira B, Laurent T. Prevalence, patient characteristics, and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide payer database study. *Cardiol Ther* 2025;14:71-86. <https://doi.org/10.1007/s40119-024-00396-z>
496. Chen QF, Hu J, Hu J, Nijjar PS, Xu J, Shi S, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy and heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2024;113:761-9. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02371-5>
497. Uşaj M, Moretto L, Månsson A. Critical evaluation of current hypotheses for the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 2022;23:2195. <https://doi.org/10.3390/ijms23042195>
498. Hiruma T, Inoue S, Dai Z, Nomura S, Kubo T, Sugiura K, et al. Association of multiple nonhypertrophic cardiomyopathy-related genetic variants and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2024;12:2041-52. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.08.005>
499. Mori H, Xu D, Shimoda Y, Yuan Z, Murakata Y, Xi B, et al. Metabolic remodeling and calcium handling abnormality in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy with MYBPC3 frameshift mutation. *Sci Rep*



2024;14:15422. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62530-0>

500. Zhang S, Li T, Sun S, Jiang Y, Sun Y, Meng Y. The key role and mechanism of oxidative stress in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic exploration based on multi-omics analysis and experimental validation. *Antioxidants Basel* 2025;14:557. <https://doi.org/10.3390/antiox14050557>
501. Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, De Bortoli M. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a perspective from fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2023;24:14845. <https://doi.org/10.3390/ijms241914845>
502. Fernández A, Vigliano CA, Casabé JH, Diez M, Favaloro LE, Guevara E, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.083>
503. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H, Maron BJ. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;120:2256-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.048>
504. Fernández A, Quiroga A. Heart transplantation in familial hypertrophic/restrictive cardiomyopathy – Chapter 18. En: Giordanino EF, editor. *Heart transplantation: indications, postoperative management and long-term outcomes*. Nueva York: Nova Science Publishers; 2022. p. 123-35. <https://doi.org/10.52305/KNCI5528>
505. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500>
506. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO 3rd, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-40. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)91136-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91136-6)
507. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.09.085>
508. Fernández A, Giordanino E. Manejo de la disfunción sistólica en pacientes con miocardiopatía hipertrófica: desafíos y perspectivas. *Rev Med Clin Condes* 2025;36:406-12. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.10.002>
509. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025050>
510. Olivetto 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;106:261-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.020>
511. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq136>
512. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001843>
513. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02158-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02158-0)
514. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC, et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2315-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.088>
515. García-Giustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the myosin heavy chain. *Heart* 2015;101:1047-53. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307205>
516. Lopes LR, García-Hernández S, Lorenzini M, Futema M, Chumakova O, Zateyshchikov D, et al. Alpha-protein kinase 3 ALPK3 truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021;42:3063-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab424>
517. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:123-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90998-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90998-2)
518. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00492-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00492-1)
519. Kitamura M, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Funjio N, et al. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clin Cardiol* 2001;24:325-9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240413>
520. Thaman R, Gimeno JR, Reith S, Esteban MT, Limongelli G, Murphy RT, et al. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:398-405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.01.054>
521. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
522. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1444-88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.024>
523. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussault JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;109:1311-6. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90357-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90357-6)
524. Wilmschurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;56:544-53. <https://doi.org/10.1136/hrt.56.6.544>
525. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:1052-60. <https://doi.org/10.1161/01.cir.79.5.1052>
526. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701-15. <https://doi.org/10.1536/ihj.27.701>
527. Sugihara H, Taniguchi Y, Ito K, Terada K, Matsumoto K, Kinoshita N, et al. Effects of diltiazem on myocardial perfusion abnormalities during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 1998;12:349-54. <https://doi.org/10.1007/BF03164924>
528. Axelsson A, Iversen K, Vejlsstrup 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;3:123-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70241-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70241-4)
529. Ho CY, Day SM, Axelsson A, Russell MW, Zahka K, Lever HM, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2021;27:1818-24. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01505-4>
530. Velicki L, Popovic D, Okwose NC, Preveden A, Tesic M, Tafelmeier M, et al. Sacubitril/valsartan for the treatment of non-obstructive hy-

- peritrophic cardiomyopathy: An open label randomized controlled trial SILICOFCM. *Eur J Heart Fail* 2024;26:1361-8. <https://doi.org/10.1002/ehf.3291>
531. Aglan A, Fath AR, Eldaly AS, Anderson AS, Phillips JS, Maron BJ, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Mortality in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Adv* 2024;3:100843. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100843>
532. Subramanian M, Sravani V, Krishna S, Sunehra C, Yalagudri S, et al. Efficacy of SGLT2 Inhibitors in Patients With Diabetes and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2023;188:80-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.054>
533. Ehsan P, Aburumman RN, Muthanna SI, Menon SR, Vithani V, Sutariya B, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors/Gliflozins: A New Miracle Therapy for Heart Failure Patients Irrespective of Diabetes Status? *Cureus* 2022;14:e31777. <https://doi.org/10.7759/cureus.31777>
534. Ho C, Masri A, Olivetto I, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sotagliflozin in Patients with Symptomatic Obstructive and Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SONATA-HCM). *J Card Fail* 2024;30:S13. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.08.026>
535. Forteza A, de Villareal JE, Martín CE, Mingo S, García-Suárez J, García-Pavía P. Apical myectomy in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2021;74:554-5. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.021>
536. Desai MY, Owens AT, Abraham T, Olivetto I, Garcia-Pavia P, Lopes RD, et al. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025;393:961-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505927>
537. Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, Choudhury L, Garcia-Pavia P, Kramer CM, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail* 2024;30:1434-48. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.02.020>
538. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic nHCM (ACACIA-HCM). Trial ID NCT06081894; 2023. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06081894>
539. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, et al. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004124. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124>
540. Maron MS, Mahmod M, Abd Samat AH, Choudhury L, Massera D, Phelan DMJ, et al. Safety and Efficacy of Metabolic Modulation With Nineraxstat in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2037-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.387>
541. Peled Y, Ducharme A, Kittleson M, Bansal N, Stehlik J, Amdani S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates. *J Heart Lung Transplant* 2024;43:1529-628.e54. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.010>
542. Liang LW, Lumish HS, Sewanan LR, Shimada YJ, Maurer MS, Weiner SD, et al. Advanced Heart Failure Therapies for Hypertrophic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review and an Updated Analysis From UNOS. *JACC Heart Fail* 2023;11:1473-80. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.07.004>
543. Giordanino E, ed. Heart Transplantation: Indications, Postoperative Management and Long-Term Outcomes. Nova Science Publishers; 2022. <https://doi.org/10.52305/KNCI5528>
544. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6:353-63. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.011>
545. Masri A, Pierson LM, Smedira NG, Agarwal S, Lytle BW, Naji P, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. *Am Heart J* 2015;169:684-92.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.02.006>
546. Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1374-86. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.016>
547. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435>
548. Singh TP, Almond CS, Piercey G, Gauvreau K. Current outcomes in US children with cardiomyopathy listed for heart transplantation. *Circ Heart Fail* 2012;5:594-601. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969980>
549. Griffin M, Odanovic N, McNamara R, Altin SE, Balan S, Thompson J, et al. Intra-Aortic Balloon Pump Exacerbates Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in a Patient With Takotsubo and Hypertrophic Cardiomyopathy. *CASE Phila* 2023;7:502-7. <https://doi.org/10.1016/j.case.2023.07.003>
550. Patel SR, Saeed O, Naftel D, Myers S, Kirklin J, Jorde UP, et al. Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Card Fail* 2017;23:859-67. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.011>
551. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004378. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004378>
552. Weissler-Snir A, Saberi S, Wong TC, Pantazis A, Owens A, Leunig A, et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Adv* 2024;3:101210. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101210>
553. Dicorato MM, Basile P, Naccarati ML, Carella MC, Dentamaro I, Falagario A, et al. Predicting New-Onset Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *J Clin Med* 2025;14:2018. <https://doi.org/10.3390/jcm14062018>
554. Bhattacharya M, Lu DY, Ventoulis I, Greenland GV, Yalcin H, Guan Y, et al. Machine Learning Methods for Identifying Atrial Fibrillation Cases and Their Predictors in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: The HCM-AF-Risk Model. *CJC Open* 2021;3:801-13. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.01.016>
555. Rowin EJ, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Evolving Contemporary Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2023;148:1797-811. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065037>
556. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready 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. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406>
557. Stabile F, Jaramillo S, Hakkeem B, Arrighini GS, Cangemi S, Di Lisi D, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiol* 2025;254:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.06.026>
558. Gribissa S, Kueffer T, Knecht S, Waintraub X, Badenco N, Charron P, et al. Pulsed-Field vs Thermal Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2025;11:1205-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2025.01.009>
559. Urbani A, Schaack D, Bordignon S, Tohoku S, Kheir J, Garattini D, et al. Pulsed-field ablation for atrial fibrillation treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and outcomes. *Europace* 2025;27:eua085.446. <https://doi.org/10.1093/europace/eauf085.446>
560. Guttman 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.



<https://doi.org/10.1002/ejhf.316>

**561.** Rajan D, Zörner CR, Hansen ML, Tfelt-Hansen J. Arrhythmias and Sudden Death: What is New in Hypertrophic Cardiomyopathy? *Card Fail Rev* 2025;11:e08. <https://doi.org/10.15420/cfr.2024.38>

**562.** Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, et al. Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:715-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.051>

**563.** Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with  $\beta$ -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694-702. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>

**564.** Seo K, Yamamoto Y, Kirillova A, Kawana M, Yadav S, Huang Y, et al. Improved Cardiac Performance and Decreased Arrhythmia in Hypertrophic Cardiomyopathy With Non-Blocking R-Enantiomer Carvedilol. *Circulation* 2023;148:1691-704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065017>

**565.** McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.412>

**566.** 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;93:708-10. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.099416>

**567.** Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Squallatini 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.79.4.331>

**568.** Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polo ski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335-42. <https://doi.org/10.1159/000175883>

**569.** Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165-71. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.165>

**570.** Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016;13:1552-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.004>

**571.** 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90302-1)

**572.** 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00056-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00056-X)

**573.** Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:655-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1710575>

**574.** 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420601>

**575.** Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:552-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969626>

**576.** Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-12. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>

**577.** Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterli ski M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:883-9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01716.x>

**578.** O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase 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;99:534-41. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303271>

**579.** 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1)

**580.** 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00266-2)

**581.** Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:829-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002553>

**582.** 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;118:121-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.021>

**583.** O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttmann OP, Vriesendorp PA, Michels M, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:623-31. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313700>

**584.** O'Mahony C, Jichi F, Monserrat L, Ortiz-Genga M, Anastakis 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:e003818. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003818>

**585.** Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;4:918-27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861>

**586.** Norrish G, Topriceanu C, Qu C, Field E, Walsh H, Ziolkowska L, et al. The role of the electrocardiographic phenotype in risk stratification for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:645-53. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab046>

**587.** Elliott PM, Lorenzini M. Understanding the Prognostic Significance of Left Ventricular Apical Aneurysms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1712-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.05.022>

**588.** Lorenzini M, Elliott PM. Do apical aneurysms predict sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2023;44:1519-

21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad122>
589. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.01.005>
590. Achenbach S, Fuchs F, Goncalves A, Kaiser-Albers C, Ali ZA, Bengel FM, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:465-75. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab287>
591. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.730>
592. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen SS, Pehrson S, Ricci R, Schalij MJ. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace* 2010;12:1673-90. <https://doi.org/10.1093/europace/euq316>
593. 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;22:41-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01875.x>
594. 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;20:445-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01366.x>
595. O'Mahony C, Lambiase 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217182>
596. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150656>
597. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1527-35. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.037>
598. Bettin M, Larbig R, Rath B, Fischer A, Frommeyer G, Reinke F, et al. Long-Term Experience With the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Teenagers and Young Adults. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1499-506. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.08.017>
599. Silvetti MS, Pazzano V, Verticelli L, Battipaglia I, Saputo FA, Albanese S, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: is it ready for use in children and young adults? A single-centre study. *Europace* 2018;20:1966-73. <https://doi.org/10.1093/europace/euy139>
600. Rella V, Maurizi N, Bernardini A, Brasca FM, Salerno S, Meda M, et al. Candidacy and long-term outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in current practice in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2024;409:132202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132202>
601. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.003454>
602. 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;31:243-59. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp473>
603. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the Seattle criteria. *Br J Sports Med* 2013;47:122-4. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-092067>
604. Niederseer D, van der Stouwe JG, Caselli S. New data to differentiate physiological vs pathological left ventricular dilatation in athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:730-2. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead050>
605. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N, et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J* 2011;32:2304-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr140>
606. Rawlins J, Carre F, Kervio G, Papadakis M, Chandra N, Edwards C, et al. Ethnic differences in physiological cardiac adaptation to intense physical exercise in highly trained female athletes. *Circulation* 2010;121:1078-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.917211>
607. Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, Malhotra A, Steriotis A, Millar L, Prakash K, Narain R, Papadakis M, Sharma R, Sharma S. Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:965-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.08.011>
608. Sheikh N, Papadakis M, Panoulas VF, Prakash K, Millar L, Adami P, et al. Comparison of hypertrophic cardiomyopathy in Afro-Caribbean versus white patients in the UK. *Heart* 2016;102:1797-804. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309843>
609. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:353. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu323>
610. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Broadbent DA, Dobson LE, Garg P, et al. Assessing Myocardial Extracellular Volume by T1 Mapping to Distinguish Hypertrophic Cardiomyopathy From Athlete's Heart. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2189-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.054>
611. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129:1170-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.031>
612. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports 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;26:1422-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
613. Maron BJ, Udelsom 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:e273-80. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000239>
614. of inactivity and perceived barriers. *Open Heart* 2016;3:e000484. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000484>
615. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, et al. Association of Obesity With Adverse Long-term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2020;5:65-72. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4268>
616. Cavigli L, Ragazzoni GL, Vannuccini F, Targetti M, Mandoli GE, Senesi G, et al. Cardiopulmonary Fitness and Personalized Exercise

- Prescription in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e036593. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.036593>
617. Kwon S, Lee HJ, Han KD, Kim DH, Lee SP, Hwang IC, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med* 2021;55:1034-40. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-101987>
618. Basu J, Nikolettou D, Miles C, MacLachlan H, Parry-Williams G, Tilby-Jones F, et al. High intensity exercise programme in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized trial. *Eur Heart J* 2025;46:1803-15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae919>
619. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2023;8:595-605. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1042>
620. MacNamara JP, Dias KA, Hearon CM Jr, Ivey E, Delgado VA, Saland S, et al. Randomized Controlled Trial of Moderate- and High-Intensity Exercise Training in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Effects on Fitness and Cardiovascular Response to Exercise. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e031399. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031399>
621. Basu J, Finocchiaro G, Jayakumar S, Schönfeld J, MacLachlan H, Miles C, et al. Impact of Exercise on Outcomes and Phenotypic Expression in Athletes With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1498-1500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.715>
622. Pelliccia A, Caselli S, Pelliccia M, Musumeci MB, Lemme E, Di Paolo FM, et al. Clinical outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7-year follow-up study. *Br J Sports Med* 2020;54:1008-12. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100890>
623. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur Heart J* 2019;40:19-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730>
624. Kim JH, Baggish AL, Levine BD, Ackerman MJ, Day SM, Dineen EH, et al. Clinical Considerations for Competitive Sports Participation for Athletes With Cardiovascular Abnormalities: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1059-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.12.025>
625. Ciampi Q, Olivetto I, Peteiro J, D'Alfonso MG, Mori F, Tasseti L, et al. The Stress Echo Study Group on Behalf of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging Siecvi. Prognostic Value of Reduced Heart Rate Reserve during Exercise in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021;10:1347. <https://doi.org/10.3390/jcm10071347>
626. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:2312. <https://doi.org/10.3390/jcm10112312>
627. Puwanant S, Trongtorsak A, Wanlapakorn C, Songsirisuk N, Ariyachaipanich A, Boonyaratavej S. Acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:556. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02373-z>
628. Ariss RW, Khan Minhas AM, Nazir S, Patel MM, Nesheiwat Z, Mhanna M, et al. Outcomes and Revascularization Strategies of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:101102. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101102>
629. Liu YC, Tsai WC, Huang SC, Chao MF, Chiu SN, Wu YH, et al. Sudden Cardiac Arrest With Acute Myocardial Infarction Due to Myocardial Bridging and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2025;18:e016993. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.016993>
630. Rajtar-Salwa R, Petkow-Dimitrow P, Misalski-Jamka T. Role of cardiac magnetic resonance in differentiating between acute coronary syndrome and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2016;12:380-2. <https://doi.org/10.5114/aic.2016.63642>
631. Yang YQ, Pei YH, Situ QS, Du XZ, Chen XH, He AX. ECG criteria to distinguish hypertrophic cardiomyopathy featured with "Pseudo-STEMI" from acute ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2023;77:10-6. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.11.009>
632. Yang YJ, Fan CM, Yuan JQ, Zhang HB, Duan FJ, Wang ZM, et al. Long-term survival after acute myocardial infarction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2017;40:26-31. <https://doi.org/10.1002/clc.22601>
633. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.055>
634. Gupta T, Harikrishnan P, Kolte D, Khara S, Aronow WS, Mujib M, et al. Outcomes of acute myocardial infarction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2015;128:879-887.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.025>
635. Fava AM, Ochoa JP, Fernández A, Salmo F, Vaisbuj F, Casabé JH, et al. Rol del ECO estrés en el pronóstico de la miocardiopatía hipertrofica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:529-35. <https://doi.org/10.7775/rac.v83.i6.6102>
636. 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. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-50>
637. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.079392>
638. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
639. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076-126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
640. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:2451-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
641. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.536>
642. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.096>
643. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.9.856>
644. 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. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.052>
645. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8. <https://doi.org/10.1161/>



CIRCULATIONAHA.114.009029

646. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
647. Aquieri A, Crosa V, Patiño I, Losada B, Vázquez Blanco M, Páez O, y cols. Consenso de enfermedad cardiovascular y embarazo. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Supl 8):1-172. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.s8>
648. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014;22:217-22. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000010>
649. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, Elkayam U, Shotan A, Merz WM, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2017;38:2683-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx189>
650. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02495-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02495-6)
651. Satti DI, Choi E, Patel HP, Faisaluddin M, Mehta A, Patel B, et al. Cardiomyopathies in pregnancy: trends and clinical outcomes in delivery hospitalizations in the United States. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102855. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102855>
652. Wallet T, Legrand L, Isnard R, Gandjbakhch E, Pousset F, Proukhnitzky J, et al. Pregnancy and cardiac maternal outcomes in women with inherited cardiomyopathy: interest of the CARPREG II risk score. *ESC Heart Fail* 2024;11:1506-14. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14694>
653. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart* 2019;105:1543-51. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313476>
654. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009;32:E60-2. <https://doi.org/10.1002/clc.20391>
655. Lev-Sagie A, Bar-Oz B, Salpeter L, Hochner-Celnikier D, Arad I, Nir A. Plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pregnant women near labor and during early puerperium. *Clin Chem* 2005;51:1909-10. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.054023>
656. Lau ES, Aggarwal NR, Briller JE, Crousillat DR, Economy KE, Harrington CM, et al. ACC Cardiovascular Disease in Women Committee. Recommendations for the management of high-risk cardiac delivery. *JACC Adv* 2024;3:100901. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100901>
657. Meng ML, Arendt KW, Banayan JM, Bradley EA, Vaught AJ, Hameed AB, et al. Anesthetic care of the pregnant patient with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e657-73. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001121>
658. Barssoum K, Abumowad A, Chowdhury M, Agrawal A, AbdelMassih R, Renjithlal S, et al. Perioperative outcomes of hypertrophic cardiomyopathy: an insight from the National Readmission Database. *Int J Cardiol* 2024;398:131601. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131601>
659. Naseerullah FS, Wickramasinghe SR. Unusual case of post-operative suicide left ventricle in a patient with dynamic LVOT obstruction. *J Cardiol Cases* 2022;26:236-8. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2022.05.006>
660. Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, de Las Fuentes L, Mukherjee D, Aggarwal NR, et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM guideline for perioperative cardiovascular management for noncardiac surgery. *Circulation* 2024;150:e351-e442. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001285>
661. Addis DR, Townsley MM. Perioperative implications of the 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2024;38:2510-2. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.07.039>
662. Omae T, Candiotti AK, Koh K, Kumemura M, Sakuraba S, Iwatsubo C, et al. Perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy for patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation Control* 2021;42:17-29. <https://doi.org/10.11312/ccm.42.17>
663. Norrish G, Jager J, Field E, Quinn E, Fell H, Lord E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation* 2019;140:184-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038846>
664. Sandmann C, Klaassen S, Kaski JP, Norrish G; International Paediatric Hypertrophic Cardiomyopathy Consortium investigators. Contemporary practice and resource availability for genetic testing in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 2025;62:528-30. <https://doi.org/10.1136/jmg-2025-110696>
665. Norrish G, Hall K, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, et al. Sex differences in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Adv* 2025;4:101907. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101907>
666. Rehder C, Bean LJH, Bick D, Chao E, Chung W, Das S, O'Daniel J, Rehm H, Shashi V, Vincent LM; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2021;23:1399-415. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01139-4>
667. Dean PN, Brothers JA, Burns K, Edelson JB, Etheridge S, Phelan DM, et al. The cardiovascular care of the pediatric athlete. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1434-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.010>
668. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilin M, Stuart G, Bhole V, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;40:986-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798>
669. Rossano J, Canter C, Wolf C, Favatella N, Lockman J, Puli S, et al. Mavacamten in symptomatic adolescent patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: design of the phase 3 SCOUT-HCM trial. *Am Heart J* 2025;292:107283. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2025.107283>
670. Cytokinetics, Inc. A study to evaluate the effect of aficamten in pediatric patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov identifier: NCT06412666. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06412666>
671. Xia K, Sun D, Wang R, Zhang Y. Factors associated with the risk of cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2022;52:26-36. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.11.006>
672. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;382:1889-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61685-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2)
673. von Alvensleben JC, Dechert B, Bradley DJ, Fish FA, Moore JP, Pilcher TA, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in pediatric and congenital heart disease: a Pediatric and Congenital Electrophysiology Society multicenter review. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1752-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.07.010>
674. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:678-86. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
675. Kaski JP, Kammeraad JAE, Blom NA, Happonen JM, Janousek J, Klaassen S, et al. Indications and management of implantable cardioverter-defibrillator therapy in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2023;33:681-98. <https://doi.org/10.1017/S1047951123000872>
676. Cianci V, Forzese E, Sapienza D, Cardia L, Cianci A, Germanà A, et al. Morphological and genetic aspects for post-mortem diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2024;25:1275. <https://doi.org/10.3390/ijms25021275>
677. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, Namdar M, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-96. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>
678. 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. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2011\\_118](https://doi.org/10.1007/8904_2011_118)

**679.** Burch M, Mann JM, Sharland M, Shinebourne EA, Patton MA, McKenna WJ. Myocardial disarray in Noonan syndrome. *Br Heart J* 1992;68:586-8. <https://doi.org/10.1136/hrt.68.12.586>

**680.** Kawano H, Kawamura K, Ishijima M, Hayashi T, Abe K, Kawai K, et al. Myocardial fragmentation associated with disruption of the Z-band in hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:329-32. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.05.001>

**681.** Reynolds G, Gazzin A, Carli D, Massuras S, Cardaropoli S, Luca M, et al. Update on the clinical and molecular characterization of Noonan syndrome and other RASopathies: a retrospective study and systematic review. *Int J Mol Sci* 2025;26:3515. <https://doi.org/10.3390/ijms26083515>

**682.** Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schänzer A, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A* 2015;167A:744-51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36982>

**683.** Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:486-507. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33857>

**684.** Koeppen AH, Rafique RF, Mazurkiewicz JE, Pelech S, Sutter C, Lin Q, et al. Friedreich cardiomyopathy is a desminopathy. *Free Neuro-pathol* 2021;2:34. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2021-3679>

**685.** 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000245>

**686.** 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421104>

**687.** Di Toro A, Urtis M, Giuliani L, Pellegrini C, Smirnova A, Galato R, et al. Oxalic cardiomyopathy: could it influence treatment plans in patients with primary hyperoxaluria type 1? *J Am Coll Cardiol* 2021;78:998-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.039>



