

Conceptos actuales en miocardiopatía hipertrófica *Cambia, todo cambia. . .*

GABRIELA M. HECHT¹, BARRY J. MARON²

RESUMEN

En los últimos años ha ido creciendo nuestra comprensión de la miocardiopatía hipertrófica (MH), lo cual se ha reflejado en cambios en su nomenclatura, diagnóstico y tratamiento.

Algunos aspectos en que se ha modificado nuestro paradigma de esta enfermedad son los siguientes: la MH es menos rara y su pronóstico en poblaciones no seleccionadas es más benigno de lo que creíamos, las manifestaciones clínicas y morfológicas son sumamente heterogéneas, la hipertrofia ventricular puede ocasionalmente progresar aun en la edad adulta y un pequeño número de pacientes ha demostrado tener la anormalidad genética pero sin hipertrofia en el ecocardiograma. Dado que hasta el presente se han encontrado mutaciones en más de 10 genes que codifican las proteínas del sarcómero, el diagnóstico de certeza por análisis genético es complejo y todavía se halla restringido a centros especializados.

La muerte súbita continúa siendo la complicación más temida y ocurre fundamentalmente en pacientes jóvenes, frecuentemente asintomáticos, por lo cual enfatizamos la importancia de la estratificación de riesgo en todos los pacientes con MH. En pacientes con riesgo elevado de muerte súbita, la opción más efectiva es actualmente el cardiodesfibrilador implantable. Finalmente, el reciente advenimiento de nuevas modalidades terapéuticas para los pacientes severamente sintomáticos y refractarios al tratamiento médico, que no son buenos candidatos a la cirugía de miectomía septal, agrega opciones para este pequeño subgrupo de pacientes con MH. REV ARGENT CARDIOL 2003;71: 446-452.

Dirección para separatas:

Dra. Gabriela M. Hecht - Jefa,
Sección Ecocardiografía de
Stress. Instituto Médico de Alta
Complejidad - Moreno 2950,
Buenos Aires, Argentina

Palabras clave

>Miocardiopatía hipertrófica - Actualización - Muerte súbita - Estratificación de riesgo

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MH) ha suscitado el interés de los cardiólogos desde hace más de 40 años (1-7) y demuestra cómo la comprensión de una patología se modifica a medida que avanza la tecnología y disponemos de nuevos medios para su evaluación. A las primeras descripciones anatomopatológicas siguieron las hemodinámicas, que se concentraron fundamentalmente en los casos con obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo (VI). Con la ecocardiografía en modo M se hizo hincapié en la asimetría de la hipertrofia, dado que los cortes a nivel del VI mostraban el septum anterior y la pared posterior únicamente. Recién con el advenimiento de la ecocardiografía bidimensional y el Doppler comenzamos a comprender, por un lado, la naturaleza variable de la morfología y distribución de la hipertrofia ventricular y, por otro, el hecho de que muchos casos carecían de gradiente al tracto de salida del VI. Recientemente, la genética molecular nos ha aportado información fundamental con respecto a las mutaciones que constituyen el sustrato de esta patología.

Como consecuencia de lo antedicho, también han sido múltiples los cambios en la nomenclatura. (8) Sin embargo, actualmente existe acuerdo en utilizar el

nombre de MH, dado que éste no asocia indefectiblemente la enfermedad con la presencia de obstrucción al tracto de salida VI ni con el tipo o distribución de la hipertrofia.

Si bien la MH afecta a pacientes de todas las edades, su manifestación más notoria es la ocurrencia de muerte súbita en personas jóvenes, a menudo asintomáticas o levemente sintomáticas. Esto enfrenta al cardiólogo clínico con decisiones difíciles, tanto en el aspecto diagnóstico como terapéutico. Con respecto a la frecuencia de la MH en la población, esta percepción también ha ido cambiando con el tiempo. Si bien es una enfermedad poco habitual en la práctica cardiológica diaria, es sin embargo más frecuente de lo que creíamos, con una prevalencia estimada de 1:500. (9)

Finalmente, también se ha modificado nuestro punto de vista sobre el pronóstico de la MH, en vista de los estudios más recientes realizados en poblaciones no seleccionadas. El nuevo consenso desarrollado conjuntamente por el ACC y la Sociedad Europea de Cardiología aporta una actualización extensa y detallada sobre el tema. (10) Asimismo, los autores han publicado recientemente una revisión sobre la información basada en la evidencia existente en MH. (11)

¹ Directora del Consejo de Ecocardiografía y Doppler de la Sociedad Argentina de Cardiología

² Director, Centro de Miocardiopatía Hipertrófica, Minneapolis Heart Institute Foundation, Minneapolis, Minnesota, USA

DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MORFOLÓGICAS

El criterio clásico para el diagnóstico de la MH constituye el hallazgo por ecocardiografía de un VI hipertrófico, no dilatado, en ausencia de otras patologías capaces de causar un grado tal de hipertrofia. (8) Sin embargo, ahora sabemos, a la luz de los nuevos hallazgos genéticos, que existen algunos pacientes portadores del gen anormal, que sin embargo carecen de la manifestación fenotípica, es decir de la hipertrofia en el ecocardiograma. (12) No obstante, la gran mayoría de los pacientes con MH aún pueden diagnosticarse con los criterios habituales conocidos.

El ECG es anormal en la mayoría de los pacientes con MH (75%-95%) y presenta signos de HVI u otros patrones ECG anormales. (7)

Los pacientes pueden consultar por diversos motivos: síntomas (como disnea, dolor precordial o síncope), la detección de un soplo o ECG anormal, el hallazgo de HVI en un eco realizado por otros motivos o durante un *screening* familiar o incluso por haber presentado muerte súbita resucitada.

Tanto las manifestaciones clínicas de la enfermedad como su evolución son sumamente heterogéneas, como se explica más adelante (véase historia natural y estratificación de riesgo).

La expresión fenotípica de la MH también es sumamente variable, con espesores parietales que pueden variar desde la hipertrofia leve (13-15 mm) hasta masiva (≥ 30 mm) (normal ≤ 12 mm), y con la presencia (25% de casos) o ausencia de obstrucción dinámica al tracto de salida VI en reposo. La distribución de la hipertrofia también es característicamente asimétrica y heterogénea, como lo evidenciaron Klues y colaboradores en más de 600 pacientes estudiados (13). El segmento afectado con más frecuencia (96% de los pacientes) fue el septum interventricular anterior y los patrones de hipertrofia menos frecuentes fueron el apical (confinado en la porción más apical del VI) y el tipo concéntrico o simétrico (1% cada uno). Si bien la presencia de obstrucción al tracto de salida VI constituía un aspecto fundamental en las descripciones iniciales de esta patología, actualmente sabemos que la MH es esencialmente una enfermedad no obstructiva, dado que el 75% de los pacientes no presentan gradiente en condiciones basales (3, 5) Cuando la obstrucción existe, es típicamente dinámica y el gradiente puede variar espontáneamente o con distintas intervenciones, como la maniobra de Valsalva, la inhalación de nitrito de amilo o la posición de pie. De acuerdo con la presencia o ausencia de gradiente, la MH suele dividirse en tres categorías: a) obstructiva: gradiente ≥ 30 mm Hg en condiciones basales, b) obstrucción latente: gradiente ≥ 30 mm Hg con maniobras de provocación, c) no obstructiva: gradiente < 30 mm Hg tanto en condiciones basales como con maniobras de provocación. Actualmente, los gradientes instantáneos pico se evalúan en forma no invasiva con

Doppler continuo y estos pacientes sólo son sometidos a estudio hemodinámico cuando se sospecha la coexistencia de otra enfermedad (como coronariopatía o patología valvular).

SUSTRATO GENÉTICO

La MH es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, causada por mutaciones en alguno de los 10 genes descubiertos hasta ahora, que codifican proteínas del sarcómero. (14-17) Los 3 genes principales, alterados en la mayoría de los casos de MH, son el de la cadena pesada de la β -miosina, de la troponina T cardíaca y el de la proteína C ligada a miosina.

Los otros genes involucrados, menos comunes, son: troponina I cardíaca, titina, α -tropomiosina, cadenas livianas de la miosina, reguladora y esencial, α -actina y cadena pesada de la α -miosina.

Si bien la tipificación genética permite el diagnóstico definitivo de MH, estas técnicas por el momento están restringidas a los centros especializados de investigación, para la evaluación de algunas familias, dado que son complejas y de alto costo. Por lo tanto, sólo parece justificado realizarlas en pacientes altamente seleccionados. (7)

HISTORIA NATURAL Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Tal vez el aspecto que más ha cambiado en los últimos años es la percepción sobre la evolución natural de la enfermedad. Años atrás, la MH se consideraba una patología de pronóstico sombrío y mortalidad elevada, en vista de las publicaciones que citaban cifras de mortalidad de hasta el 6% anual en niños y el 4% en adultos. (18)

No obstante, ahora sabemos que estas cifras no son representativas de la población global afectada de MH, ya que casi todos los estudios publicados eran retrospectivos y realizados en centros terciarios de derivación, que recibían a los pacientes más graves. Los estudios más recientes realizados en poblaciones no seleccionadas muestran que en realidad la mortalidad de la población general con MH se asemeja bastante a la de la población general sin MH, con cifras de alrededor del 1% anual, es decir que se trata de una enfermedad más benigna de lo que suponíamos. (19-23) Para el cardiólogo clínico, esto implica que se puede tranquilizar a la mayoría de los pacientes con MH sin factores de alto riesgo con respecto a su pronóstico y se les puede permitir llevar un estilo de vida normal, salvo la recomendación de no participar en deportes competitivos.

La historia natural de la MH es tan variable como la morfología. En tanto que algunos pacientes permanecen asintomáticos o levemente sintomáticos durante sus vidas, otros presentan síntomas incapacitantes, como disnea, síncope o dolor precordial. Asimismo, un pequeño número de pacientes (estimado en el 5%) evo-

luciona hacia la fase final de la enfermedad, caracterizada por adelgazamiento parietal, disfunción sistólica y dilatación de la cavidad VI. (7, 24) Cabe destacar que ni la ausencia de síntomas, ni la presencia de hipertrofia leve en un paciente determinado implican que se halle protegido de la muerte súbita, ya que ésta puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad. (7)

En cuanto a la estratificación de riesgo, todos los pacientes con MH deberán evaluarse con una cuidadosa historia clínica, examen físico, eco-Doppler, un monitoreo Holter de 24 o 48 horas y una prueba de esfuerzo (de ser posible con consumo de oxígeno). A continuación se enumeran los factores de riesgo para muerte súbita en la MH:

a) *Historia familiar de MS prematura*: comprende los pacientes que tienen uno o más familiares de primer grado que hayan muerto en forma súbita antes de los 40 años.

b) *Antecedentes de paro cardíaco o de taquicardia ventricular sostenida espontánea*. (25)

c) *Hipertrofia VI masiva*: se define en general como un espesor parietal máximo ≥ 30 mm. (26, 27)

d) *Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)*: la TVNS se encuentra en el 20% de la población adulta con MH durante el monitoreo Holter; sin embargo, cuando la TVNS está ausente, resulta un dato útil por su elevado valor predictivo negativo. (12)

e) *Síncope de causa no aclarada* (7)

f) *Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio*: se define como la incapacidad de aumentar o sostener una PA sistólica > 25 mm Hg por encima de la basal durante el ejercicio, especialmente en pacientes jóvenes (< 50 años). (13)

Otros factores de riesgo controversiales

Obstrucción al tracto de salida VI: un estudio importante con más de 1.000 pacientes ha demostrado recientemente que la presencia de obstrucción al tracto de salida (definida como gradiente instantáneo pico ≥ 30 mm Hg en condiciones basales) se asocia en forma independiente con un aumento de la tasa de mortalidad y progresión a síntomas severos. (28) Sin embargo, como el valor predictivo positivo de la obstrucción al tracto de salida para la muerte súbita fue de sólo el 7%, el gradiente se considera un factor de riesgo menor y debe contemplarse como un parámetro adicional sólo cuando existen otros factores de riesgo.

Mutaciones genéticas desfavorables: se ha propuesto que ciertas mutaciones genéticas también podrían ser determinantes de alto riesgo de MS. Sin embargo, como los estudios genéticos se basan en un número relativamente pequeño de familias estudiadas, y dada la heterogeneidad genética de la MH (200 mutaciones descritas en 10 genes), la hipótesis del gen bueno/gen malo aún no puede trasladarse claramente a la práctica clínica. (29)

Estudio electrofisiológico: el papel de las arritmias ventriculares provocadas durante el estudio electrofisiológico es incierto, dado que dependen de la agresividad del protocolo empleado. La opinión actual es que ese estudio no debe indicarse de rutina ni su resultado debe justificar una intervención en pacientes con MH.

Otros índices no invasivos, como el ECG de señal promediada y la dispersión del QT no han demostrado utilidad para la estratificación de riesgo en la MH. (29)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EL CORAZÓN DE ATLETA

Dado que los atletas pueden presentar hipertrofia fisiológica leve, es importante distinguir esta hipertrofia de la causada por la MH. El límite superior del espesor parietal normal en atletas encontrado por Pelliccia y colaboradores en 947 atletas de elite (3) fue de 16 mm. Por lo tanto, los atletas que presentan un espesor parietal VI > 16 mm y una cavidad VI no dilatada probablemente tienen MH. Aun en deportistas altamente entrenados, en disciplinas distintas del remo, el espesor parietal máximo muy rara vez supera los 13 mm. En los casos descritos como pertenecientes a la "zona gris", o sea espesores parietales de 13-15 mm, se recomienda un período de desentrenamiento de 3-6 meses para distinguir entre hipertrofia fisiológica y patológica, dado que el primer tipo presenta regresión luego del desacondicionamiento deportivo. (31) Además, los parámetros diastólicos del Doppler siempre son normales en atletas; por lo tanto, cuando son anormales sugieren la presencia de MH. Cuando a un atleta se le diagnostica MH, debe abandonar la práctica de deportes competitivos, por el riesgo mayor de muerte súbita durante o luego del ejercicio vigoroso. (32)

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento se indica en pacientes sintomáticos, ya que no existe evidencia de que el tratamiento profiláctico prevenga la MS o la progresión de la enfermedad en pacientes asintomáticos. (3, 6) Es habitual comenzar con β -bloqueantes, como el propranolol u otros agentes selectivos como atenolol, nadolol o metoprolol. El beneficio que otorgan estas drogas se debe a sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. (33) Si bien los betabloqueantes suelen ser la primera opción de tratamiento, algunos pacientes pueden no responder a ellos y sin embargo mejorar con otras drogas, como verapamilo o disopiramida. (34-37)

El verapamilo debe utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción severa al tracto de salida VI. (38) También se ha utilizado la amiodarona, particularmente en pacientes con fibrilación auricular recurrente. (7, 39) Con respecto a la asociación medicamentosa, no hay evidencias de que sea mejor que la administración de un agente único.

TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON MH OBSTRUCTIVA, REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO MÉDICO (Figura 1)

A. Cirugía (miectomía septal)

La cirugía se halla reservada para pacientes que continúan sintomáticos (clase funcional III-IV) a pesar del tratamiento médico adecuado y que tienen obstrucción significativa al tracto de salida VI (gradiente ≥ 50 mm Hg) en reposo o con ejercicio. (40) La operación, que se considera el “patrón oro” como tratamiento de los pacientes refractarios, consiste en la resección de una pequeña cantidad de músculo del septum interventricular basal para eliminar la obstrucción al tracto de salida VI. Otras opciones quirúrgicas son el reemplazo valvular mitral con una prótesis de bajo perfil en pacientes con insuficiencia mitral severa secundaria al compromiso estructural de la válvula mitral, o la plicatura de la válvula mitral asociada con la miectomía septal. (41) La técnica se ha ido perfeccionando a lo largo de los años y la mortalidad actual ha disminuido a $\leq 1-2\%$ en centros altamente especializados, cuando no existen otras enfermedades asociadas. Además, los resultados de largo plazo son muy buenos tanto con respecto a los síntomas como a la reducción del gradiente VI y a la mejoría objetiva en la capacidad de ejercicio. (42-46)

B. Nuevos tratamientos

Marcapaseo bicameral: el método consiste en la inserción de un marcapasos bicameral con un intervalo AV óptimo para asegurar la captura ventricular completa. Entre los mecanismos invocados se hallan una activación tardía y contracción paradójica del septum interventricular, que llevan a un aumento en el tamaño del tracto de salida del VI, con la consiguiente disminución de la obstrucción a éste. El marcapaseo DDD es el único tratamiento de la MH que se ha evaluado

en estudios aleatorizados y controlados (47-50) (Tabla 1). En ellos se demostró que los efectos del marcapaseo eran menos favorables que en los estudios observacionales previos, (51) ya que los síntomas y el gradiente mejoraban, pero no en todos los pacientes, y frecuentemente sin evidencia objetiva, lo cual sugiere que, al menos en parte, la mejoría podría deberse a un efecto placebo. (52) Otros datos de interés son que la estimulación aguda con marcapaseo no es capaz de predecir los resultados de largo plazo y que las comunicaciones iniciales que referían disminución de la hipertrofia con el marcapaseo no se pudieron confirmar en otros estudios. Finalmente, tampoco tenemos evidencia de que el marcapaseo elimine o disminuya el riesgo de muerte súbita o modifique en modo alguno la historia natural de la enfermedad.

Ablación septal percutánea con alcohol: es una intervención percutánea, que consiste en la inyección de 3-5 cm³ de alcohol absoluto dentro de una rama perforante septal de la arteria descendente anterior, para causar un infarto de miocardio “controlado” del septum proximal. (53-54) Esto da por resultado una disminución del espesor septal y del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, con el consiguiente aumento de tamaño del tracto de salida VI y la disminución del gradiente. Si bien las indicaciones para la ablación septal debieran ser las mismas que para la cirugía de MS, en los últimos años, el entusiasmo generado por este método ha llevado a una aplicación menos estricta de esas indicaciones. Los resultados comunicados son similares a los de la cirugía, pero debemos recordar que en la ablación el seguimiento es de sólo 6 años y que no contamos con estudios controlados y aleatorizados. (55-58) Las complicaciones incluyen la necesidad de marcapaseo definitivo debido a bloqueo A-V de alto grado, la disección coronaria y la posibilidad de provocar un infarto importante, de pared anterior o de ventrículo derecho. (56, 58)

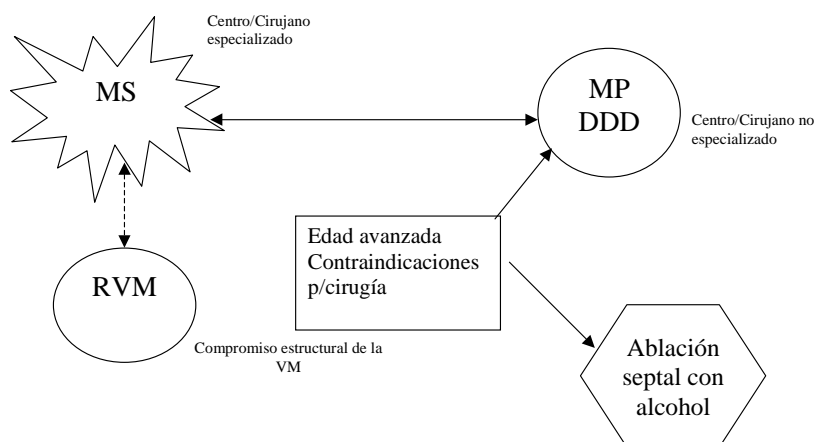


Fig. 1. Decisiones terapéuticas en pacientes con MH obstructiva, sintomáticos a pesar del tratamiento médico. MS: Miectomía septal; MH: Miocardiopatía hipertrofica; MP DDD: Marcapaseo DDD; RVM: Reemplazo valvular mitral; VM: Válvula mitral.

Tabla 1
Estudios seleccionados de marcapaseo en pacientes con MH obstructiva, sintomáticos a pesar del tratamiento médico

Estudio/ Institución	Tipo de estudio	Año	Autor	N° Pacientes	Gradiente Pre-MP (mm Hg)	Gradiente Post-MP (mm Hg)	CF (pre-MP)	CF (con MP)	Duración del ejercicio pre-MP (min)	Duración del ejercicio con MP (min)	Segui- miento (meses)	N° Eventos adversos
M-Pathy	Prospectivo MC; aleatorizado doble ciego y cruzado	1999	Maron	48	82 ± 33	48 ± 32	75% pacientes CF III-IV	30% pacientes CF III-IV	9,2 min.	10,8	12	22
PIC	Aleatorizado MC doble ciego y cruzado	1997	Kappenberger	83	59 ± 36	30 ± 25	2,4	1,4	12,4*	13*	3	30
Clínica Mayo	MP versus MS - UC no aleatorizado	1999	Ommen	39 (19:MP; 20: MS)	77 ± 61	55 ± 39	2,9 ± 0,4	2,4 ± 0,8	6,4 ± 2,1	7,0 ± 2	2-3	NR
Clínica Mayo	Doble ciego, aleatorizado cruzado	1997	Nishimura	19	76 ± 61	55 ± 38	2,9 ± 0,4	2,4 ± 0,7	5,7 ± 2,7	6,9 ± 2,2	3	NR

CF: Clase funcional (NYHA); M-Pathy: Estudio multicéntrico de marcapaseo bicameral en MH obstructiva; MC: Multicéntrico; MP: Marcapaseo; MS: Miectomía septal; NR: No reportado; PIC: Marcapaseo en miocardiopatía; UC: Único centro

* Cifras obtenidas del gráfico (no mencionadas en el texto)

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA

Actualmente, el cardiodesfibrilador implantable (CDI) es la estrategia de tratamiento más efectiva para pacientes de alto riesgo con MH. (59) La indicación de colocación puede ser primaria (basada en la presencia de factores de riesgo) o secundaria (luego de un paro cardíaco resucitado). La discusión actual se centra en si debe aceptarse un factor de riesgo para prevención primaria o si deben requerirse dos o más. (26, 27) Estas opiniones varían entre los distintos investigadores y también de acuerdo con los distintos sistemas de salud y características culturales de cada país, así como del acceso a los dispositivos. (29) Así, otras estrategias, como la amiodarona, podrían considerarse una alternativa válida cuando no es posible el acceso al desfibrilador, si bien las evidencias sobre su eficacia no son contundentes. (60, 61)

CONCLUSIONES

En la MH son muchos los conceptos que han ido cambiando a lo largo de los últimos años y, por lo tanto, también ha ido cambiando nuestra comprensión de la enfermedad. Actualmente sabemos que puede manifestarse en pacientes de todas las edades, que es más frecuente de lo que creíamos y también que los pacientes sin factores de riesgo de muerte súbita pueden tener un pronóstico similar a la población general. Podemos evitar el cateterismo en la mayoría de los pacientes, ya que el eco-Doppler nos permite un seguimiento no invasivo del paciente y sus familiares directos. Además de la gran reducción de la mortalidad quirúrgica en centros especializados, también contamos con nuevos tratamientos no quirúrgicos para los pacientes con MH obstructiva, refractarios al tratamiento médico. Finalmente, a medida que los métodos de diagnóstico genético se simplifiquen y se vuelvan más accesibles, podremos mejorar la estratifica-

ción de riesgo y las medidas de prevención y tratamiento de los pacientes afectados.

SUMMARY

Current concepts in hypertrophic cardiomyopathy (Nothing stays the same...)

In recent years, our understanding of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) has grown, and the nomenclature, diagnosis and treatment of the disease have changed accordingly. Examples of the changes occurred in the paradigm of this disorder are the following: HCM is not as infrequent and its prognosis in non-selected populations is less severe than we formerly believed, clinical and morphological manifestations are markedly heterogeneous, ventricular hypertrophy may progress even in adults, and a small number of patients have shown to have the abnormal gene in spite of absent hypertrophy by echocardiography. Up to date, mutations have been found in more than 10 genes that code proteins of the sarcomere; hence the diagnosis by genetic analysis is complex and still confined to highly specialized centers.

Sudden death remains the most dreaded complication, and occurs mainly in young people who are often asymptomatic; therefore we highlight the importance of risk stratification in all patients with HCM. In patients at high risk for sudden death, the most effective option is currently the implantable cardioverter-defibrillator.

Finally, the recent advent of new therapeutic modalities for patients who are severely symptomatic and refractory to medical treatment, but not amenable to septal myectomy, opens new perspectives for this small subgroup of patients with HCM.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy - Current concepts - Sudden death - Risk stratification

BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-18.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
3. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management

- of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
4. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
 5. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:844-52.
 6. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.
 7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
 8. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979;43:1242-4.
 9. 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.
 10. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol. In press.*
 11. Hecht G, Maron B. Miocardiopatía Hipertrófica. En: Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología III. Ediciones GEDIC; 2003. p. 389-405.
 12. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002;87:169-76.
 13. Klues HG, Schiffrers 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.
 14. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.
 15. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-57.
 16. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
 17. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280-5.
 18. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-8.
 19. Cecchi F, Olivetto I, Monteregegi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529-36.
 20. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989;320:749-55.
 21. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ 3rd, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92:2488-95.
 22. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.
 23. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
 24. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Elliott PM, Gimeno B, Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420-4.
 28. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
 29. Maron BJ. Contemporary considerations for risk stratification, sudden death and prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:977-8.
 30. 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.
 31. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596-601.
 32. Klues HG, Leuner C, Kuhn H. Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:527-33.
 33. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:41-7.
 34. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208-13.
 35. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-53.
 36. Matsubara H, Nakatani S, Nagata S, Ishikura F, Katagiri Y, Ohe T, et al. Salutary effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:768-75.
 37. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:1085-8.
 38. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437-41.
 39. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinebenne A, Krikler DM, Oakley CM, et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:802-10.
 40. 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.
 41. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO, III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86:II60-7.

42. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Experience over 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:666-74.
43. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207-14.
44. Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J, Borer JS, Morganroth J, Morrow AG, et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:215-20.
45. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
46. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467-71.
47. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435-41.
48. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249-56.
49. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927-33.
50. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191-6.
51. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-42.
52. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol* 1999;83:903-7.
53. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D, et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-81.
54. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326-31.
55. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH 3rd. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:852-5.
56. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1701-6.
57. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Kapadia SR, Sitges M, Rubin DN, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1994-2000.
58. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Heggemann J, Strunk-Mueller C, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
59. 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.
60. 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.
61. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.