

# Significado clínico de la presencia de fibrilación auricular en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Observaciones a largo plazo

CRISTIAN MADOERY, JUAN R. CORTES, ROBERTO J. MADOERY

Servicio de Cardiología, Hospital Privado, Córdoba

Trabajo recibido para su publicación: 8/89. Aceptado: 11/89

Dirección para separatas: Hospital Privado, Córdoba

Se evaluaron los hallazgos clínicos y los exámenes complementarios básicos, incluidos en el ecocardiograma, de 30 pacientes portadores de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO) seguidos por un lapso mínimo de 10 años. En su primera consulta los pacientes tenían una edad promedio de 45 años ( $\bar{X}$  45,75 años; DS 9,56 años). El período de observación osciló entre 10 y 25 años ( $\bar{X}$  14,7 años; DS 5 años). Sobre la base de la aparición de fibrilación auricular (FA), se separaron los pacientes en dos grupos; aquellos sin FA (Grupo A) y los con FA (Grupo B). No hubo diferencias en la duración del seguimiento, presencia de hipertensión arterial (HTA) e historia familiar (HF) entre ambos grupos; la incidencia de arritmias fue también similar pero el B tuvo alta frecuencia de muertes debidas a accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca. Instalada la FA, el soplo sistólico de estos últimos pacientes demostró notorios cambios en sus características; la aurícula izquierda (AI) acusó un aumento significativo de su tamaño y hubo evidencias de empeoramiento de la clase funcional (CF). Se concluye que el desarrollo y persistencia de FA en pacientes con CMHO se asocia con agrandamiento de AI (> 45 mm por ecocardiografía) y con el curso evolutivo, medido por cambios clínicos, deterioro funcional y complicaciones severas, a veces letales.

Desde su reconocimiento por Brock<sup>1</sup> y posterior caracterización por Goodwin<sup>2</sup> y Braunwald,<sup>3</sup> la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO) concitó el interés de numerosos investigadores y dio lugar a una cuantiosa bibliografía.<sup>4, 12</sup>

La evolución no está, sin embargo, todavía bien determinada y quizás ello se deba a múltiples factores, entre otros los seguimientos no suficientemente prolongados, o la inclusión en algunas series tanto de las formas obstructivas como las no obstructivas de la enfermedad. Finalmente, los aspectos clínicos de dicha evolución no se conocen adecuadamente.<sup>13, 15</sup>

La aparición de fibrilación auricular (FA) ha sido considerada por muchos investigadores como una complicación más en el curso clínico de estos pacientes;<sup>16</sup> en cambio otros la señalaron como un fenómeno que marcaba la iniciación de una fase en la historia de la enfermedad.<sup>2, 17</sup>

El objetivo de este trabajo fue: a) tratar de aportar elementos clínico-evolutivos a la caracterización de la CMHO estudiando pacientes portadores en base al establecimiento en los

mismos de FA; b) reconocer posibles elementos predictores de la arritmia y finalmente c) sus consecuencias en un seguimiento prolongado.

## MATERIAL

De un núcleo de 65 pacientes portadores de CMHO se seleccionaron las historias clínicas de los que fueron seguidos con frecuencia regular y constante en un período superior a diez años. Se constituyó así un conjunto de 30 pacientes con las siguientes características:

a) *Edad*: entendiéndose por ésta la del comienzo de las observaciones o primera consulta, fue de 45 años promedio ( $\bar{X}$  = 45,75 años; DS 9,56 años); 10 pacientes estaban entre 30 y 39 años; 9 entre 40 y 49; 9 entre 50 y 59; 2 entre 60 y 70 años.

b) *Sexo*: 12 pacientes (40%) eran de sexo femenino y 18 (60%) de sexo masculino.

c) *Diagnóstico de CMHO*: se realizó por la clínica en todos los casos, basada fundamentalmente en la presencia del soplo característico con respuesta positiva a maniobras o tests provocativos.<sup>18, 20</sup> Todos tuvieron control fonocardiográfico. A 10 pacientes (33,3%)

se les realizaron estudios hemodinámicos y a 27 (90%) ecocardiogramas (eco) modo M durante el período 1977-1982; a partir de entonces fueron estudiados además con técnicas bidimensionales.

d) *Tratamiento*: todos los pacientes estuvieron medicados con bloqueadores beta adrenérgicos o verapamil.

e) *Seguimiento*: fueron seguidos por 14,7 años (DS 5 años). Dieciséis pacientes (más del 50%) fueron observados por lapsos superiores a 15 años, 7 más de 20 años y sólo una observación fue superior a 25 años.

**METODO**

Consistió en el análisis exhaustivo de las historias clínicas y sus estudios complementarios, con énfasis especial en la aparición de FA. La persistencia de esta arritmia permitió la división de los enfermos en dos grupos: A): el que no desarrolló FA, y B): el que la desarrolló.

La significación de las diferencias entre los porcentajes se estimó mediante el test t con transformación arco seno.<sup>49</sup>

**RESULTADOS**

1. *Fibrilación auricular*: se presentó en 13 pacientes (43,4%); sólo en 4 (15%) se instaló entre los 5 y 10 años de haber iniciado las observaciones y en 11 (85%) después de 10 años.

2. *Poblaciones, historia familiar (HF), presencia de hipertensión arterial (HTA)*: el Grupo A estuvo constituido por 17 pacientes, de los cuales 12 eran de sexo masculino y 5 de sexo femenino y constituyó el 57% de los casos. La edad promedio de la primera consulta fue de 42 ± 8 años; el promedio de seguimiento fue de 15 ± 5 años. Hubo 8 pacientes (47%) que presentaron HTA y sólo en 4 (23%) pudo reconocerse HF.

El Grupo B estuvo constituido por 13 pacien-

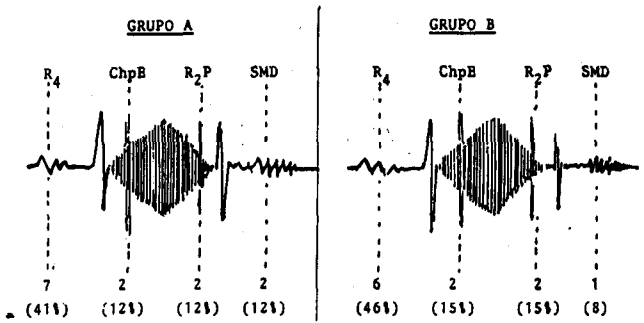


Gráfico 1. CMHO - Auscultación (primera consulta)

tes, de los cuales 6 eran de sexo masculino y 7 de sexo femenino y en su conjunto representaron el 43% de los casos. La edad promedio de los pacientes en la primera consulta fue de 48 ± 14 años. El promedio de seguimiento fue de 14 ± 5 años; 7 (54%) pacientes tenían HTA y en 5 (39%) se reconoció HF.

3. *Clase funcional (CF)\**.

Grupo A: de los 17 pacientes, 11 se encontraban originalmente en CF II y 6 en CF III. De los que estaban en CF II, 9 permanecieron en la misma clase hasta el final de las observaciones y 2 pasaron a CF III. De los 6 pacientes que estaban en CF III, 4 pasaron a CF II; los 2 restantes se mantuvieron en la misma CF (Tabla 1).

\* New York Heart Association.

Tabla 1  
CMHO - Clase funcional

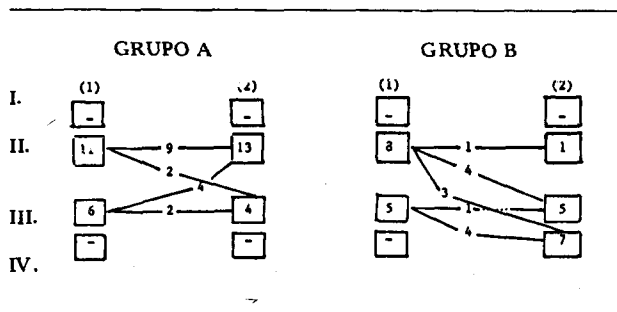


Tabla 2  
CMHO - Soplo (evolución)

|           | Grupo A  | Grupo B  |           |
|-----------|--|--|-----------|
| 3/6       | 2 $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ Igual} \\ 1 \text{ Disminuye} \end{array} \right.$                          | 2 $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ Disminuye} \\ 1 \text{ Desaparece} \end{array} \right.$                               |           |
| 4/6       | 6 $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ Igual} \\ 3 \text{ Disminuyen} \end{array} \right.$                         | 3 $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ Disminuyen} \\ 1 \text{ Desaparece} \end{array} \right.$                              |           |
| 5/6       | 9 $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Igual} \\ 3 \text{ Disminuyen} \\ 1 \text{ Desaparece} \end{array} \right.$ | 8 $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ Disminuyen} \\ 4 \text{ Desaparecen} \\ 2 \text{ Holosistólicos} \end{array} \right.$ |           |
| 9 (52,9%) | Igual  | —  | —         |
| 7 (41,1%) | Disminuyen   | 5 (38,4%)  | NS        |
| 1 (5,8%)  | Desaparecen  | 6 (46,1%)  | p < 0,025 |
| —         | Holosistólico  | 2 (15,3%)  | —         |

Tabla 3

| Observaciones  | Iniciales | Finales                  |
|----------------|-----------|--------------------------|
| <b>Grupo A</b> |           |                          |
| HVI            | 6         | 6                        |
| HVI            | 7         | DCRI: 3                  |
| HAI            |           | Igual: 4                 |
| Normal         | 1         | BCRD: 1                  |
| HBAI           | 1         | HBAI: 1                  |
| Q anormales    | 2         | Igual: 2                 |
| <b>Grupo B</b> |           |                          |
| HVI            | 4         | FA+<br>BCRD: 2<br>HVI: 2 |
| HAI            | 7         | BCRD: 2<br>BAVC: 1       |
| HVI            |           | BCRI: 1<br>HVI: 3        |
| WPW            | 1         | WPW: 1                   |
| BCRD<br>+ HAI  | 1         | BCRD: 1                  |

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. HAI: Hipertrofia auricular izquierda. HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo. BCRD: Bloqueo completo de rama derecha. BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda. BAVC: Bloqueo AV completo. WPW: Wolf-Parkinson-White.

Grupo B: de los 13 pacientes de este grupo, 8 se encontraban en CF II originalmente; sólo uno se mantuvo en la misma clase al finalizar las observaciones, y 7 empeoraron su CF (4 pasaron a CF III y 3 a CF IV). De los 5 pacientes que inicialmente estaban en CF III, sólo uno se mantuvo en esta clase y 4 pasaron a CF IV.

Del análisis comparativo de ambos grupos se desprende que sólo 4 pacientes (23,5%), todos del Grupo A, mejoraron su CF. Se mantuvieron estables 11 pacientes del Grupo A (64,7%) y 2 del Grupo B (15,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). En el Grupo A, 2 pacientes empeoraron su CF (11,7%) y en el Grupo B 11 (84%) ( $p < 0,0001$ ).

4. *Examen físico inicial y su evolución:* Los hallazgos del examen físico inicial se refieren fundamentalmente a los auscultatorios. Fueron similares en ambos grupos y se detallan en la Figura 1. El soplo sistólico eyectivo, meso o mesotelesistólico, ubicado en el cuarto espacio intercostal izquierdo en borde esternal, oscilando entre una intensidad de 3/6 a 5/6 con irradiación a ápex y mesocardio sin irradiación o con escasa a base, fue característico; otros hallazgos auscultatorios fueron: cuarto ruido (R4), chasquido pseudoeyectivo (ChSE), segundo ruido

Tabla 4  
CMHO - Ecocardiografía

|     | Grupo A       | Grupo B      |             |
|-----|---------------|--------------|-------------|
| AI  | 4,2 ± 0,5     | 5,5 ± 0,6    | $p < 0,001$ |
| MAS | 12/14 (85,7%) | 4/13 (30,7%) | $p < 0,005$ |

paradojal (R2P), tercer ruido (R3) y un soplo mesodiastólico.

La observación del soplo en el tiempo demostró que: 1) en el Grupo A, en más del 50% de los pacientes el soplo se mantuvo con similares caracteres, fundamentalmente en cuanto a intensidad, mientras que en el B el soplo al finalizar las observaciones fue siempre diferente al del momento de la detección tanto en intensidad como en duración; 2) tanto en el Grupo A como en el B un porcentaje similar acusó disminución de intensidad del soplo; 3) en el Grupo A, el soplo desapareció en un solo paciente en las observaciones finales, mientras que en el Grupo B 6 pacientes mostraron esto (46,1%) ( $p < 0,025$ ); 4) en 2 pacientes (15,3% del Grupo B el soplo se tornó holosistólico y de localización apical (Tabla 2).

#### 5. Métodos complementarios, evolución

##### 5.a. Electrocardiografía (ECG)

Los hallazgos electrocardiográficos iniciales y

Tabla 5  
CMHO - Complicaciones

|                                | Grupo A | Grupo B   |
|--------------------------------|---------|-----------|
| 1. Arritmias                   | 8 (47%) | 5 (38%)   |
| 2. Endocarditis infecciosa     | 1 (6%)  | 1 (8%)    |
| 3. BAVC                        | —       | 2 (15%)   |
| 4. Episodios sincopales        | 1 (6%)  | 1 (8%)    |
| 5. Embolia cerebral            | —       | 4 (31%)   |
| 6. Insuficiencia cardíaca      | —       | 13 (100%) |
| <b>Mortalidad</b>              |         |           |
| — Muerte súbita                | 1 (6%)  | —         |
| — Accidentes cerebrovasculares | —       | 2 (15%)   |
| — Insuficiencia cardíaca       | —       | 1 (8%)    |
| — No cardíaca                  | —       | 3 (23%)   |
| Totales                        | 1 (6%)  | 6 (46%)   |

finales se detallan en la Tabla 3. Sólo hubo un ECG normal (Grupo A) y los hallazgos más frecuentes en ambos grupos fueron la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o asociada a hipertrofia auricular izquierda (HAI). Los trastornos de conducción intraventricular (bloqueos de rama) fueron más frecuentes al finalizar las observaciones.

#### 5.b. Telerradiografía de tórax

Hubo dos pacientes con siluetas cardíacas normales en el Grupo A y en el B al iniciar las observaciones; el resto tenía un índice cardio-torácico superior a 0,50. Al finalizar las observaciones, todos los pacientes (ambos grupos) tenían siluetas con un índice cardio-torácico (ICT) superior a 0,50.

#### 5.c. Ecocardiografía

En la Tabla 4 se especifican los hallazgos fundamentales de los ecocardiogramas modo M al finalizar las observaciones. El tamaño de la AI fue  $4,1 \pm 0,5$  cm en el Grupo A y  $5,5 \pm 0,6$  cm en el B ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la presencia del movimiento anterior sistólico de la hojuela anterior de la válvula mitral (MAS), de los 17 pacientes del Grupo A sólo se dispuso de 14 ecocardiogramas: 12 tuvieron MAS (85,7%), mientras que en el Grupo B, de los 13 pacientes sólo 4 (30,7%) presentaron MAS al finalizar las observaciones (dato estadísticamente significativo).

#### 6. Complicaciones y mortalidad

No hubo diferencias significativas en lo referente a presencia de arritmias y endocarditis infecciosa. Fue superior en el Grupo B la presencia de bloqueo auriculoventricular, embolia cerebral e insuficiencia cardíaca. Fue también mayor y con significación estadística ( $p < 0,02$ ) la mortalidad en el Grupo B (6% vs 46%) (véase Tabla 5).

#### DISCUSION

El curso clínico o evolutivo de la CMHO ha sido considerado en forma dispar por los investigadores que se ocuparon del tema: algunos lo estimaron como benigno,<sup>27</sup> mientras que otros le atribuyeron la característica de ser una enfermedad con deterioro progresivo.<sup>3, 11, 12</sup> También es motivo de discusión si la enfermedad cursa en etapas<sup>44</sup> o simplemente existen formas clínicas.<sup>20, 28</sup> De una u otra manera, el establecimiento de FA en la CMHO parece señalar una etapa en la fisonomía de la entidad.<sup>2, 3, 13, 15</sup>

La incidencia de FA es diferente en distintas series: baja para algunas,<sup>3, 22, 40</sup> alta para otras.<sup>21</sup> En la serie seleccionada aquí se registró un 43,4%, cifra mayor que en las previamente

consideradas con alta incidencia. Parecería válido plantear el interrogante de si los enfermos o alguno de los enfermos que no han desarrollado FA, lo harán en el transcurso de los años.

Se ha estimado que, para que la AI se fibrile, su tamaño determinado por ecocardiograma debe ser igual o superior a 45 mm;<sup>34</sup> los hallazgos de este estudio son concordantes. Las razones del seguimiento de la AI en la CMHO<sup>34</sup> están referidos a la obstrucción y al monto de hipertrofia ventricular izquierda, a la presencia de insuficiencia mitral (IM) o de HTA y a la disminución de la complacencia ventricular. En cuanto a la magnitud de la obstrucción y a la presencia de IM, no se pudieron obtener datos significativos, porque en esta casuística solo un tercio de los pacientes tuvo hemodinamia. No obstante, hubo tres pacientes que eran hipertensos, tenían IM y el gradiente intraventricular izquierdo era superior a 75 mmHg: los tres desarrollaron FA e insuficiencia cardíaca. Considerando aisladamente la HTA, su incidencia fue semejante en ambos grupos. Muchas veces la FA establecida es precedida por episodios paroxismales que son muy mal tolerados: esto ocurrió en esta serie en cinco pacientes. La instalación en forma permanente, lo que ocurrió tardíamente en nuestras observaciones,<sup>20</sup> coincide con cambios hemodinámicos y clínicos definidos. La CMHO ya con una franca disminución de la distensibilidad ventricular necesita al máximo de la contribución auricular para completar el llenado diastólico; la presencia de FA reduce este último de tal forma que el volumen sistólico ulterior disminuye en un 30%.<sup>28</sup>

La FA en la CMHO produce un deterioro progresivo de la función sistólica:<sup>28, 30</sup> puede presentarse dilatación de las cavidades y a veces coexiste con persistencia de grados variables de hipertrofia, por lo que nunca alcanza el de las formas clásicas de las miocardiopatías dilatadas.<sup>28</sup> De cualquier forma, la presencia de FA en algunas circunstancias de dilatación ventricular es una situación que condiciona hechos que interesa señalar. La reducción de la función contráctil es la causa que de que el gradiente dinámico desaparezca o se atenúe; como consecuencia no se genera el soplo o, lo que es más frecuente, si persiste disminuye de intensidad. Cuando el gradiente desaparece, si la dilatación es importante puede auscultarse un soplo pansistólico de regurgitación mitral probablemente por dilatación del anillo. Si la obstrucción se reduce —y algunas veces, a pesar de la dilatación ventricular el gradiente persiste— se crean si-

tuciones fisiopatológicas y clínicas diferentes. En ocasiones el soplo persiste con intensidad similar al estado previo, o bien se atenúa.<sup>29</sup>

Los pacientes que no se fibrilaron en general no modificaron su soplo o lo atenuaron; en un único caso el soplo disminuyó de intensidad hasta desaparecer. En el ecocardiograma persistía el MAS, considerado como un elemento característico de obstrucción del tracto de salida de VI; en este caso el MAS podría tener una explicación alternativa a la clásica del efecto Venturi: la desaparición del balance de fuerzas que actúan sobre las hojuelas de la válvula mitral en el CMHO.<sup>3</sup>

En nuestra serie es evidente el deterioro que sufrió el estado funcional cardíaco con la instalación de FA, en disidencia con otros autores.<sup>21</sup> Los pacientes que no se fibrilaron tuvieron un curso estable y aun de mejoría, quizá por la terapéutica farmacológica recibida.

Los elementos predictores de FA en la CMHO no están todavía bien determinados, y sólo emerge de este estudio la magnitud aumentada de la AI valorada ecocardiográficamente.

Las complicaciones ominosas, como las embolias periféricas y la insuficiencia cardíaca congestiva, sólo se dieron dentro de esta serie en los pacientes con FA, en coincidencia con hallazgos previos.<sup>29,35</sup> No se evaluó en esta serie el comienzo de la enfermedad ni tampoco el factor historia familiar de muerte súbita. Hemos corroborado la afirmación de otros autores<sup>48</sup> acerca de la aparición de FA como suceso de pronóstico ómimo que produce cambios clínicos definidos en estos pacientes. La muerte ocurrió en pacientes fibrilados o no, aunque fue más frecuente en los primeros.

## SUMMARY

*Clinical and echocardiographic findings were evaluated in 30 patients with HOCM who were followed at this hospital for a minimum of 10 years. They had a mean age of 45 years when first seen and the period of observation ranged from 10 to 25 years (mean 14.7 years). On the basis of the development of atrial fibrillation (AF) we separated the patients in two groups; those without (group A) and those with (group B) AF. There were no differences in the length of the follow-up, incidence of hypertension, and family history of HOCM between the groups. The incidence of arrhythmias other than AF was the same in both group, but group B patients had higher death rate due to cerebrovascular accidents and cardiac failure and all of them showed significant increase in the size of the*

*left atria and evidences of worsening of functional indexes. Group B also show significant changes in the characteristic of the murmur. We conclude that the development and persistence of AF in patient with HOCM is associated with enlargement of the left atria (> 45 mm by eco) and a clinical course characterized by functional deterioration and severe, frequently lethal complications.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Brock R: Functional obstruction of the left ventricle (acquired subvalvular stenosis). *Guy's Hosp Reg* 106: 221, 1957.
2. Goodwin JF, Hollman H, Cleland WP, Teare D: Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 22: 1413, 1960.
3. Braunwald E, Sambonew CT, Rockoff SD, Rosa J, Morrow AG: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 30 (Suppl IV): 3-119, 1964.
4. Epstein SE, Henry WL, Clark CE, Roberts WC, Maron BJ, Ferrans VJ, Redwood DR, Morrow AG: Asymmetric septal hypertrophy. *Ann Inter Med* 81: 650, 1974.
5. Bulkley BH: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis afflicted: Idols of the cave and the marketplace. *Am J Cardiol* 40: 476, 1977.
6. Maron BJ, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: A discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 43: 1242, 1979.
7. Goodwin JF: Hypertrophic cardiomyopathy: A disease in search of its own identity. *Am J Cardiol* 45: 177, 1980.
8. Goodwin JF: The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 48: 1, 1982.
9. Wigle ED: Hypertrophic cardiomyopathy. A 1987 Viewpoint. *Circulation* 75: 311, 1987.
10. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy (First). *M Engl J Med* 316: 779, 1987.
11. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy (Second). *N Engl J Med* 316: 844, 1987.
12. Wigle ED: Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog in Cardiovasc Disease* 28: 1, 1985.
13. Frank S, Braunwald F: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 97: 759, 1968.
14. Shah PM, Adelman ED, Wigle FL et al: The natural (and unnatural) course of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter study. *Circulation* VII-VIII (Suppl IV): 5, 1973.
15. Braunwald E, Lambress CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Amer Heart Monograph* Nr ten XXX (5) (Suppl IV).
16. McKenna W, Deanfield J, Farugi A, Vacle C, Goodwin J: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 47: 532, 1981.
17. Goodwin JF, Roberts NC, Kass Wenger N: Cardiomyopathy. In: Wills HJ: *The heart arteries and veins* (fifth ed). Mc Grow Hill Book Co, New York, 1987.
18. Esper R, Madoery R: Examen físico cardiovascular. *Promedicina*, Buenos Aires, 1988.
19. Moreyra E, Madoery R, Amuchástegui S et al: Estenosis muscular subaórtica. Fenómenos acústicos espontáneos. *Rev Arg Cardiol* 1: 2, 1970.
20. Moreyra E, Madoery R et al: Estenosis muscular subaórtica. II. Fenómenos acústicos inducidos. *Rev Arg Cardiol* 38: 251, 1970.
20. Luke Glouncy D, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE: Atrial fibrillation in patients with HSS. *Br Heart J* 652: 32, 1970.

21. Bearhs MM, Tajik AJ, Seward JB, Gioliani ER, Mc Goon DC: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: then to 21 years follow-up after partial myectomy. *Amer J Cardiol* 51: 1160, 1983.
23. Nissen RG, Tajik AJ, Giolani ER: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: long term medical follow up. *Am J Cardiol* 41: 434, 1978.
24. Lovie EK, Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 8: 57, 1986.
25. Adelman AG, Wigle ED, Ranganathan N et al: The clinical course in muscular subaortic stenosis. *An Int Med* 77: 515, 1972.
26. Marow BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG: Long term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 57: 1205, 1978.
27. Cortés JR, Madoery E, Alday L, Madoery RJ et al: Evolutividad de la cardiomiopatía obstructiva y no obstructiva. Congreso Int 50º Aniversario SAC.
28. Darsee JR, Heymsfield SB, Nutler DO: Hypertrophic cardiomyopathy: and human leukocyte linkage. *Engl New J Med* 300: 877, 1979.
29. Pons Lladó GJ: Enfermedades del miocardio. *In*: Soler I, Bayes de Luna A: *Cardiología*. Doyma, Madrid, 1986.
30. Koga Y, Itaya K, Toshina H: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 108: 351, 1984.
31. Spirito P, Marow BJ, Bonow RO, Epstein SE: Occurrence and significance. *Am J Cardiol* 59: 123, 1987.
32. Ten Cate FS, Roelandt J: Progression to left ventricular dilatation in patients with HOCM. *Am Heart J* 97: 762, 1979.
33. Jiang L, Leonne RA, King ME et al: An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in HCM based on echocardiographic observations. *Am Heart J* 113: 633, 1987.
34. Watson DC, Henry WL, Epstein SE, Morrow AG: Effects of operation on left atrial size and the occurrence of atrial fibrillation in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 55: 178, 1977.
35. Yutani Ch, Imakita M, Ishibashi H et al: Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with HCM. *Am Heart J* 109: 545, 1985.
36. García Pinna JF, Cortés JR, Moreyra E, Armando L, Madoery RJ, Alday L, Amuchástegui L: Evolución de los pacientes con CH. XVIII Congreso de la Cardiología Argentina, Buenos Aires, 1986.
37. García Pinna JF, Cortés JR, Madoery R, Moreyra E, Amuchástegui LM, Armando L, Alday L: Cardiomiopatía hipertrófica: aspectos evolutivos. *Rev Arg Cardiol* 4: 237, 1982.
39. Panza J, Curiel R: Miocardiopatía hipertrófica. *Rev Hosp Ital Bs As* 5: 13, 1985.
40. Lardani H, Villamil RJ, Serraco JA: Hallazgos electrocardiográficos y correlaciones hemodinámicas en 118 pacientes con CMHO comprobados por hemodinamia. *Rev Arg Cardiol* 49: 7, 1981.
41. Alday L, Moreyra E, Amuchástegui L, Madoery RJ: Recognising and treating muscular subaortic stenosis. *Geriatrics* 28: 76, 1973.
42. Domenicucci S, Lazzeroni E, Roelandt et al: Progression of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 53: 405, 1985.
43. Molrow JP, Healey MJR, Mc Kenna WS: Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 58: 615, 1986.
44. Madoery RJ: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Bagó Informa* 32: 5, 1980.
45. Moreyra E, Buteler B, Madoery R, Alday L, Amuchástegui LM: Fentolamina en el diagnóstico de estenosis muscular subaórtica. *Rev Arg Cardiol* 38: 251, 1970.
46. Madoery R, Moreyra E, Busaniche J, Palmero H, Amuchástegui S: Electrocardiograma y vectocardiograma en estenosis muscular subaórtica; correlación hemodinámica. *Rev Arg Cardiol*, 175, 1980.
47. Frank M, Abdulla A, Kaude M et al: Long term medical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 42: 993, 1978.
48. Manan B, Lirson L, Robert W et al: Malignant hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 91: 1, 1978.
49. Snedecor GW, Cochran WG: *Métodos estadísticos*. CESA, México, 1971, p 405.