

De Teare a nuestros días: una odisea de cincuenta años en la miocardiopatía hipertrófica, un paradigma en la lógica del proceso de descubrimiento

William J. McKenna^a y Srijita Sen-Chowdhry^{a,b}

^aInherited Cardiovascular Disease Group. The Heart Hospital. University College London. Londres. Reino Unido.

^bImperial College. Londres. Reino Unido.

Este año llegamos al quincuagésimo aniversario de la primera descripción contemporánea de la miocardiopatía hipertrófica por el Dr. Robert Donald Teare, un anatomopatólogo del hospital St. George de Londres. En una serie de casos que ahora consideramos clave, publicada en *British Heart Journal*, Teare describió una hipertrofia asimétrica del tabique interventricular en 8 pacientes de entre 14 y 44 años de edad¹. Aunque se la reconoce ampliamente como una cita clásica, las observaciones de Teare no fueron la primera descripción histórica de la miocardiopatía hipertrófica. La evolución de la perspectiva actual sobre la enfermedad puede seguirse desde la Antigüedad y a través de la historia. Filósofos e historiadores de la ciencia opinan que los descubrimientos en sí son fortuitos con frecuencia; la lógica interviene a la hora de demostrar que lo observado es realmente un descubrimiento o desarrollar un nuevo paradigma a partir del descubrimiento. En su disertación de 1977 sobre la naturaleza de los descubrimientos científicos, Howard y Allan Adelman plantearon la premisa de que la lógica es algo inherente al propio proceso del descubrimiento, utilizando como ejemplo principal el estudio de un caso de miocardiopatía hipertrófica².

Las referencias a la muerte súbita cardiaca se encuentran ya en los *Aforismos* de Hipócrates, de 2.400 años de antigüedad³. En los siglos XVII y XVIII, Theophile Bonet, John Baptiste Morgagni, William Harvey y Giovanni Maria Lancisi presentaron diversas descripciones de corazones dilatados, con aumento de la masa muscular, obstrucción del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo hacia la aorta, hipertrofia, alteraciones degenerativas y fibrosis⁴. Se propusieron posibles co-

nexiones entre las observaciones anatómicas, la muerte súbita y los antecedentes clínicos, como dolor torácico, palpitaciones y «desvanecimientos» (síncopes). Dos anatomopatólogos franceses, Hallopeau y Liouville, describieron el aspecto clásico de la hipertrofia asimétrica del tabique interventricular en 1869^{5,6}. La identificación de que este fenómeno correspondía a un trastorno miocárdico primario la llevó a cabo Krehl⁷ en 1891.

El año anterior a la publicación del trabajo de Teare, el Dr. Paul Wood del National Heart Hospital describió en una carta un trastorno que denominó estenosis aórtica subvalvular muscular y que se debía a una hipertrofia manifiesta del infundíbulo de salida ventricular. Paul Wood no contaba con la ayuda de las técnicas no invasivas de diagnóstico por imagen y la visión del corazón in vivo de un cirujano, ni tenía siquiera acceso a la anatomía patológica. Dedujo la naturaleza del trastorno basándose únicamente en observaciones realizadas mediante la exploración clínica: pulso celer, doble latido de la punta cardiaca y soplo de eyección sistólico. En sus propias palabras: «por razones todavía difíciles de determinar, no sabemos de qué manera el músculo llega a engrosarse tanto que tiende a producir una obstrucción y causar un soplo del infundíbulo de salida y un frémito... Para dilucidar la naturaleza de esta obstrucción, yo dudaría en utilizar agentes simpaticométricos; es muy posible que sean peligrosos aunque cualquier maniobra que modifique la poscarga o la precarga pueda ser instructiva». Su capacidad de inferir la fisiología subyacente a partir de los signos físicos que identificaba fue considerada prodigiosa en ese momento; en la época actual de declive de la pericia en la exploración, roza el milagro⁸⁻¹⁰.

En la misma época, Sir Russell Brock, cirujano del Guy's Hospital, describió a 3 pacientes con obstrucción infundibular subaórtica en el contexto de una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, inoperables antes de que se introdujera el *bypass* cardiopulmonar^{11,12}. Las observaciones de Brock respaldaron el concepto de que la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo podía aparecer como consecuencia de una hipertrofia ventricular, y subrayaron la

Correspondencia: William J. McKenna, MD.

The Heart Hospital.

16-18 Westmoreland Street. London W1G 8PH. Reino Unido.

Correo electrónico: william.mckenna@uclh.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

importancia de diferenciar entre estenosis aórtica y obstrucción subvalvular.

Los Adelman propusieron cuatro estadios a través de los que se conciben y desarrollan los descubrimientos médicos². En el estadio I, se reconoce una nueva anomalía anatómica y se relaciona con unas características fisiológicas específicas. Luego debe demostrarse que las observaciones clínicas, anatomopatológicas y fisiopatológicas, así como una causa ostensible, coexisten en la misma entidad. En su reconstrucción razonada del descubrimiento de la miocardiopatía hipertrófica, los Adelman propusieron que la presentación de Brock era la culminación de esta fase preliminar. El segundo estadio de los Adelman se caracteriza por la obtención de una evidencia que entra en conflicto con las interpretaciones del descubridor inicial, sin socavar la validez del descubrimiento, y por la incapacidad de los nuevos conceptos de la enfermedad para asumir toda la evidencia empírica, aun cuando cada uno de ellos corresponda a un elemento clave del rompecabezas final². Aunque los Adelman consideraron que la descripción de Teare era el anuncio de la segunda fase del proceso de descubrimiento, también sirvió de puente entre los dos capítulos de la historia de la enfermedad.

El logro de Donald Teare se diferenció de los de sus predecesores y contemporáneos y tuvo unas características únicas por lo que representó de avance de nuestra comprensión de la miocardiopatía hipertrófica. En una sola comunicación, presentó la mayoría de las características clave de la enfermedad. Los síntomas ante mortem en los casos descritos consistían en dolor torácico, palpitations, síncope y disnea de esfuerzo. Se documentaron los signos electrocardiográficos de inversión de la onda T y aparición de ondas Q patológicas. Siete de los 8 pacientes de la serie fallecieron de forma súbita. Aunque por su propia naturaleza un estudio anatomopatológico no puede aportar una apreciación representativa de la incidencia de complicaciones mortales, el trabajo llamó la atención respecto a lo que continúa siendo la evolución más devastadora de la enfermedad: la muerte súbita prematura. En cohortes pertenecientes a la comunidad y sin sesgo de remisión a centros de asistencia terciaria, la incidencia anual de muerte súbita por miocardiopatía hipertrófica es de un 0,7-1%^{13,14}, pero gran parte de la asistencia clínica en la miocardiopatía hipertrófica continúa centrándose en la identificación de la minoría de pacientes en riesgo. Tres de los pacientes presentaban fibrilación auricular, y actualmente se sabe que afecta al menos a un 20-25% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y que comporta un riesgo significativo de tromboembolismo¹⁵. Uno de los pacientes de la serie de Teare sufrió una embolia cerebral a la edad de 19 años, seguida de la aparición de una fibrilación auricular¹. Así pues, en una serie de 8 casos, Teare pudo poner de relieve la mayor parte de las complicaciones clínicas principales

de la enfermedad. Sin embargo, tal vez la contribución más importante a la posteridad fuera la descripción unificada del perfil anatomopatológico de la miocardiopatía hipertrófica: hipertrofia inexplicada del ventrículo izquierdo, con afección ventricular derecha en 2 de los casos, y haces musculares en orientaciones diferentes, separados por tejido conjuntivo en el examen histológico¹. La desorganización miocitaria continúa siendo la característica con mayor valor patognomónico de la miocardiopatía hipertrófica. Con una perspectiva verdaderamente notable, Teare comentó que «la fibrosis evidente en determinados casos es de tipo isquémico»¹. Actualmente se reconoce que la isquemia desempeña un papel central en la patogenia de la miocardiopatía hipertrófica, es una causa clave del dolor torácico característico y un probable desencadenante de la arritmia, en especial cuando se superpone a sustituto de desorganización miocitaria y fibrosis.

En un anexo a su artículo, Donald Teare describía la muerte súbita del hermano de 16 años de uno de los casos de la serie. En el examen post mortem, el corazón de este paciente tenía un aspecto casi idéntico al de su hermana, y ello estableció la base genética de la enfermedad¹. La familia fue descrita de manera detallada en un artículo posterior, que contó como coautores con Arthur Hollman, John Goodwin y James Renwick, y en el que se designó la entidad como miocardiopatía obstructiva¹⁶. Ese mismo año, un segundo artículo del mismo grupo de autores describió el perfil clínico de la miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo y lo completó con los resultados obtenidos con el cateterismo cardíaco¹⁷, técnica que en ese momento estaba empezando a introducirse. El coinvestigador y cirujano cardiotorácico William Cleland describió también el alivio satisfactorio de la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo en el cateterismo cardíaco mediante la miectomía del tabique con *bypass* cardiopulmonar. El paciente, de 42 años, tenía unos antecedentes de 4 años de dolor torácico de esfuerzo y síncope; tras la intervención se mantuvo asintomático durante varios años^{4,17}.

En un ejemplo clásico del fenómeno de descubrimientos simultáneos, denominados «múltiplos» por los historiadores de la ciencia, diversos grupos de todo el mundo empezaron a identificar y notificar la forma obstructiva de la miocardiopatía hipertrófica. Es de destacar la aportación de Bernard Bercu y sus colaboradores de Missouri, que invalidaron el principio tradicional de que la hipertrofia ventricular era siempre una respuesta a un aumento de la poscarga, por estenosis aórtica o hipertensión sistémica^{4,18}. Como en la descripción inicial de Brock, los casos identificados por Bercu et al se caracterizaban por un patrón concéntrico de la hipertrofia^{18,19}. Bercu también llamó la atención respecto al predominio familiar del trastorno¹⁸, aspecto que fue desarrollado luego por

Lawrence Brent y sus colaboradores de Pittsburgh, en su descripción de una familia con estenosis subaórtica muscular²⁰. El grupo de Pittsburgh examinó el árbol genealógico y puso de relieve una manifiesta transmisión hereditaria mendeliana autosómica dominante²⁰. Tal vez el más amplio estudio de una familia fuera el de J.A.P. Paré y sus colaboradores de Montreal, que examinaron a 77 miembros pertenecientes a cuatro generaciones de una familia francocanadiense²¹. La terminología adoptada fue la de displasia cardiovascular hereditaria; los individuos afectados mostraban unas manifestaciones características de la miocardiopatía hipertrófica; se apreciaba también una elevada incidencia de muerte súbita y de episodios vasculares cerebrales²¹. En Toronto, Douglas Wigle et al¹⁹ subrayaron la aparición de una obstrucción del infundíbulo de salida ventricular tanto derecho como izquierdo en una serie de 10 casos. Un aspecto crucial fue que, basándose en los datos hemodinámicos, determinaron que el aumento de la masa muscular se asociaba a un deterioro del llenado diastólico secundario a una disminución de la distensibilidad ventricular. Actualmente se reconoce que la disfunción diastólica es una de las principales consecuencias funcionales de la miocardiopatía hipertrófica. Coincidiendo con Brent, Wigle et al se mostraron favorables a la denominación de estenosis subaórtica muscular¹⁹.

Mientras tanto, en los National Institutes of Health (NIH) de Bethesda, Eugene Braunwald y Glenn Morrow acuñaron el término estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, que ganó también una amplia aceptación²². Morrow, estimulado su interés tras una visita a William Cleland y Hugh Bentall en Londres, fue pionero en la introducción de la ventriculomiotomía subaórtica, combinada con una resección limitada de la masa muscular hipertrofiada, para aliviar la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. La experiencia de los NIH con esta técnica en 25 pacientes se presentó en 1968²³. Se observó la presencia frecuente de insuficiencia mitral en la cineangiografía preoperatoria, así como la competencia de la válvula mitral a la palpación al concluir la operación. En 4 de los 5 pacientes con esta alteración en los que se repitió un cateterismo tras la operación, se produjo resolución de la insuficiencia mitral. De los 23 pacientes supervivientes, que fueron objeto de un seguimiento de 1-8 años después de la operación, 15 se mantuvieron asintomáticos y en otros 6 había tan sólo una leve limitación residual del esfuerzo²³.

La existencia de una variedad de nombres para la enfermedad, cada uno reflejo de la perspectiva de cada investigador, se considera característica del segundo estadio del proceso de descubrimiento². Los Adelman resaltan también que cada perspectiva contiene un concepto fundamental que será corroborado y asimilado en el cuadro final de la enfermedad. La identificación de la disfunción diastólica, la transmisión mende-

liana autosómica dominante y los diferentes patrones de hipertrofia atestiguan este despliegue gradual del cuadro clínico^{19,20}. El estadio III del proceso de descubrimiento de los Adelman se define por un consenso general sobre las características clave de la enfermedad, pero que adolece de una falta de identificación de su etiología². Centrándose en la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo, los Adelman señalan la multitud de teorías sobre el mecanismo subyacente que había en los años sesenta. La resolución (fase IV) llegó en 1966, cuando Fix et al en Estocolmo y Dinsmore et al en Boston identificaron en la angiografía el movimiento de la valva anterior de la válvula mitral hacia el tabique durante la sístole²⁴⁻²⁶. Dos años más tarde, Pravin Shah y sus colaboradores confirmaron el movimiento anterior sistólico (SAM) de la valva mitral como causa de la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo, utilizando registros simultáneos de ECG, fonocardiograma, pulso arterial carotídeo y ultrasonidos cardiacos reflejados, técnica que entonces empezaba a introducirse²⁷.

Según los Adelman, la cuarta fase del proceso de descubrimiento comporta la asimilación de las características clínicas, anatomopatológicas y fisiológicas en una única teoría coherente de la enfermedad. Sin embargo, los Adelman presentaron su estudio del caso de la miocardiopatía hipertrófica² en 1977, cuando el rompecabezas sólo estaba semicompleto, a pesar de la aparición de una explicación satisfactoria de la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo. Los datos actuales indican que tan sólo un 25% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica presentan una obstrucción significativa del infundíbulo de salida ventricular izquierdo estando en reposo²⁸, aunque persista la percepción de que la obstrucción es la característica definitoria de la enfermedad, lo cual subraya las repercusiones profundas y duraderas que han tenido los estudios de finales de los años cincuenta y sesenta del siglo pasado.

En las décadas siguientes, los conceptos de la miocardiopatía hipertrófica continuaron evolucionando en línea con el desarrollo de nuevas tecnologías. El predominio del cateterismo cardiaco como instrumento diagnóstico había centrado la atención en las consecuencias hemodinámicas de la forma obstructiva de la miocardiopatía hipertrófica. La introducción de la ecocardiografía en modo M permitió realizar determinaciones in vivo del grosor de la pared ventricular izquierda y aportó una nueva luz sobre el mecanismo de la obstrucción, al demostrar el movimiento sistólico en dirección anterior de la valva de la válvula mitral y el cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica. Cuando se sustituyó el modo M por la ecocardiografía bidimensional, se identificaron de manera creciente diferentes formas de hipertrofia ventricular izquierda, como la concéntrica, la septal asimétrica, la distal/apical, la mesoventricular y las formas laterales aisladas²⁹⁻³¹.

Las técnicas Doppler permitieron realizar una determinación no invasiva de los gradientes de presión, la insuficiencia mitral y la función diastólica.

En 1995, Robert Levine, Arthur Weyman y sus colaboradores describieron que la miocardiopatía hipertrófica obstructiva se asociaba a anomalías estructurales primarias del aparato valvular mitral, la más importante de las cuales era el desplazamiento anterior de los músculos papilares. Esto predispone al SAM de la valva anterior de la válvula mitral de tres maneras: *a)* mediante la reducción de la tensión posterior que producen los músculos papilares en la válvula mitral; *b)* mediante un aumento de la proximidad de las valvas al chorro en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y *c)* mediante la tracción hacia arriba de la valva posterior, de manera que contacte con la valva anterior cerca de su parte media, dejando una porción larga de la valva distal sin limitación y vulnerable a las fuerzas que van en sentido anterior. La coaptación de las valvas da lugar también a una regurgitación mitral de dirección posterior³². La naturaleza de la fuerza hemodinámica también ha sido objeto de debate; se han propuesto dos posibles mecanismos contrapuestos, la «tracción» por efecto Venturi frente al «empuje» por un efecto de arrastre del flujo. Con el empleo de la ecocardiografía Doppler, Mark Sherrid et al³³ demostraron que el SAM empieza en una fase muy temprana de la sístole, cuando la velocidad en el infundíbulo de salida es normal. Es improbable que una velocidad relativamente baja genere fuerzas de Venturi significativas; en cambio, sí habrá un aumento del contacto del flujo de sangre con la válvula, que potenciará el efecto de arrastre³³.

Paradójicamente, los especialistas en enfermedades cardiovasculares hereditarias parecen haber completado ahora el círculo en sus opiniones sobre la importancia de la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo en la miocardiopatía hipertrófica. Aunque en la mayoría de los pacientes pueda no haber un gradiente en reposo significativo, cerca de dos tercios de los individuos con miocardiopatía hipertrófica sintomática presentan una obstrucción latente del infundíbulo de salida ventricular izquierdo, cuya presencia puede revelarse mediante la ecocardiografía de estrés de esfuerzo³⁴. El tratamiento farmacológico efectivo basado en la evidencia se inició con el empleo de propranolol³⁵; hoy en día, los bloqueadores beta continúan siendo la piedra angular del tratamiento farmacológico de la obstrucción infundibular de esfuerzo, mientras que un estudio de colaboración multicéntrico ha demostrado la eficacia y la seguridad de la dispiramida en pacientes con gradientes significativos en reposo³⁶. La ablación percutánea del tabique interventricular con alcohol se aplica de manera creciente, pero la intervención de miectomía septal continúa siendo el patrón para el control de los síntomas resistentes a la medicación³⁷.

Sin embargo, la presentación inicial de Teare fue más allá de la hipertrofia del tabique al establecer también que la miocardiopatía hipertrófica es una causa de muerte súbita en personas jóvenes¹. A comienzos de los años ochenta, en Estados Unidos, Barry Maron et al³⁸ pusieron de relieve que la miocardiopatía hipertrófica era la etiología más frecuente de la muerte súbita inesperada en deportistas de competición. Al mismo tiempo, en Reino Unido, los estudios retrospectivos llevados a cabo por John Goodwin, Celia Oakley, William McKenna y sus colaboradores observaron una tasa de mortalidad anual del 2-6% en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica no tratados, en un centro terciario de referencia³⁹. Los antecedentes familiares de muerte súbita y la presencia de una taquicardia ventricular no sostenida en el registro continuo de ECG ambulatorio fueron algunos de los primeros factores de riesgo identificados^{39,40}, y continúan siendo relevantes en la actualidad⁴¹. Durante este periodo, el cardioversor-desfibrilador implantable era todavía un dispositivo experimental que se colocaba en el abdomen, requería una toracotomía para la implantación del parche epicárdico y se utilizaba únicamente en pacientes que habían sobrevivido a paradas cardíacas previas, generalmente múltiples⁴². Ante la falta del lujo que representa una solución definitiva para la prevención primaria de estos episodios, se utilizaba el tratamiento con amiodarona; este fármaco parecía tener cierta eficacia para inhibir las arritmias ventriculares y aportar un posible efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia en la miocardiopatía hipertrófica^{43,44}. Posteriormente, la amplia disponibilidad del cardioversor-desfibrilador implantable moderno ha proporcionado a los clínicos un modo muy eficaz, aunque algo rudimentario, de prevenir la muerte súbita. Los trabajos iniciales sobre la identificación de indicadores pronósticos se han ampliado en 20 años y han culminado en un algoritmo de predicción del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica con métodos no invasivos y un valor predictivo negativo superior al 95%⁴¹, que fue objeto de revisión por Maron y McKenna en la declaración de consenso de 2003 sobre la enfermedad⁴⁵.

En la conclusión de su tratado sobre la miocardiopatía hipertrófica, los Adelman reconocían que seguía siendo necesario continuar la investigación a un nivel diferente. Con una notable visión de futuro, en 1977 señalaron que el siguiente avance clave se produciría en el campo de la genética². Trece años más tarde, y 32 años después de la descripción de la enfermedad por Donald Teare, la miocardiopatía hipertrófica pasó a ser el primer trastorno cardiovascular hereditario en el que se ha determinado el genotipo. En el laboratorio de Seidmans en Boston, se identificó una mutación causante de la enfermedad en el gen que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardíaca (*MYH7*), precisamente en la misma familia francocanadiense que Paré et al^{21,46} habían descrito ya en 1961. Poste-

riormente se aisló una mutación de sentido erróneo diferente en el *MYH7* en la familia descrita inicialmente por Hollman, Goodwin y Teare^{47,48}. En la década siguiente se involucró a otras proteínas sarcoméricas en la miocardiopatía hipertrófica, entre ellas la tropomiosina alfa, la troponina T cardíaca, la troponina I, la proteína C transportadora de miosina, la cadena ligera de miosina reguladora, la cadena ligera de miosina esencial, la actina cardíaca, la titina, la cadena pesada de miosina cardíaca alfa y la troponina C⁴⁹. Esto llevó al concepto de la miocardiopatía hipertrófica como una enfermedad del sarcómero, el aparato contráctil de la célula. El análisis de las correlaciones entre genotipo y fenotipo demostró también que la hipertrofia miocárdica no es esencial para el diagnóstico; determinadas mutaciones de la troponina T, por ejemplo, pueden asociarse a una hipertrofia sutil o inexistente, pero con una elevada incidencia de muerte súbita^{50,51}. Surgió así la perspectiva dominante de la miocardiopatía hipertrófica como trastorno hereditario del músculo cardíaco causado por mutaciones de las proteínas sarcoméricas, que dan lugar a una desorganización miocitaria con o sin fibrosis, hipertrofia miocárdica y enfermedad de los pequeños vasos (estenosis de arterias coronarias intramurales como consecuencia de un engrosamiento de la media). Se ha resaltado también la importancia de reconocer las variantes no sarcoméricas, denominadas fenocopias, sobre todo porque puede haber tratamientos lógicos para ellas, como la reposición enzimática en la enfermedad de Fabry.

De todos modos, cabe argumentar que nuestro conocimiento de la miocardiopatía hipertrófica no ha llegado todavía al cuarto estadio del proceso de descubrimiento de una enfermedad propuesto por los Adelman². A pesar de la perspectiva que ha proporcionado el análisis de genética molecular, continuamos sin poder determinar un mecanismo unificado y coherente que explique la patogenia de la miocardiopatía hipertrófica. Tal como es característico que ocurra en el conocimiento del estadio III, abundan las teorías, que van desde la hipótesis de déficit contráctil de Marian hasta la propuesta más reciente de una merma de energía de Ashrafian y Watkins^{2,52,53}. Gran parte del incentivo para estos esfuerzos deriva del intento de identificar nuevos objetivos terapéuticos, que lleven finalmente al Santo Grial de la curación de la miocardiopatía hipertrófica. En el siglo XXI, al tiempo que conmemoramos como iconos los logros de Donald Teare y otros, nos corresponde no sólo reconocer lo mucho que hemos avanzado, sino también prever el largo camino que tenemos todavía por delante.

AGRADECIMIENTOS

Srijita Sen-Chowdhry contó con el apoyo de una Walport Clinical Lectureship. Los autores desean agradecer a Shaughan Dickie su ayuda en la investigación para este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-8.
2. Adelman H, Adelman A. The logic of discovery: a case study of hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Biotheoretica*. 1977;26:39-58.
3. Mirchandani S, Phoon CK. Sudden cardiac death: a 2400-year-old diagnosis? *Int J Cardiol*. 2003;90:41-8.
4. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. *Heart*. 2008;94:1258-63.
5. Hallopeau H. Retrecissement ventriculo-aortique. *Gazette de Medicine (Paris)*. 1869;24:683.
6. Liouville I. Retrecissement cardiaque sous-aortique. *Gazette de Medicine (Paris)*. 1869;24:161.
7. Krehl L. Beitrag zur Kenntniss der idiopathischen Hertzmuskelkrankungen. (Dtsch.) *Arch Klin Med*. 1891;48:414-31.
8. Wood P. Diseases of the heart and circulation. London: Eyre & Spottiswood; 1956. p. 937-47.
9. Somerville J. Paul Wood Lecture. The master's legacy: the first Paul Wood Lecture. *Heart*. 1998;80:612-8.
10. DeMaria AN. Wither the cardiac physical examination? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2156-7.
11. Brock R, Fleming PR. Aortic subvalvar stenosis; a report of 5 cases diagnosed during life. *Guys Hosp Rep*. 1956;105:391-408.
12. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep*. 1957;106:221-38.
13. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281:650-5.
14. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785-91.
15. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-24.
16. Hollman A, Goodwin JF, Teare D, Renwick JW. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br Heart J*. 1960;22:449-56.
17. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J*. 1960;22:403-14.
18. Bercu BA, Diettert GA, Danforth WH, Pund EE, Ahlvin RC, Belliveau RR. Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1958;25:814-8.
19. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation*. 1962;26:325-40.
20. Brent LB, Aburano A, Fisher DL, Moran TJ, Myers JD, Taylor WJ. Familial muscular subaortic stenosis: an unrecognized form of "idiopathic heart diseases", with clinical and autopsy observations. *Circulation*. 1960;21:167-80.
21. Pare JA, Fraser RG, Pirozynski WJ, Shanks JA, Stubington D. Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy. *Am J Med*. 1961;31:37-62.
22. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, 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.
23. Morrow AG, Fogarty TJ, Hannah H, Braunwald E. Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments. *Circulation*. 1968;37:589-96.
24. Fix P, Moberg A, Soederberg H, Karnell J. Muscular subvalvular aortic stenosis; abnormal anterior mitral leaflet possibly the primary factor. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1964;2:177-93.

25. Shah PM, Gramiak R, Adelman AG, Wigle ED. Role of echocardiography in diagnostic and hemodynamic assessment of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1971;44:891-8.
26. Dinsmore RE, Sanders CA, Harthorne JW. Mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Engl J Med*. 1966;275:1225-8.
27. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1969;40:3-1.
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, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;48:418-28.
30. 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.
31. 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.
32. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation*. 1995;91:1189-95.
33. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1344-54.
34. 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.
35. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804-11.
36. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251-8.
37. Brown ML, Schaff HV. Surgical management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the gold standard. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:715-22.
38. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation*. 1980;62:218-29.
39. McKenna W, Deanfield J, Faruqi 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.
40. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J*. 1981;46:168-72.
41. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Non-invasive risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: don't throw out the baby with the bathwater. *Eur Heart J*. 2008;29:1600-2.
42. Gold MR. The implantable cardioverter defibrillator. En: Ellenbogen KA, Wood MA, editores. *Cardiac pacing and ICDs*. 4.ª ed. Oxford: Blackwell; 2005. p. 8-380.
43. McKenna WJ, Harris L, Perez G, Krikler DM, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. II: Comparison of amiodarone and verapamil in treatment. *Br Heart J*. 1981;46:173-8.
44. 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.
45. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713.
46. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
47. Watkins H, Seidman CE, MacRae C, Seidman JG, McKenna W. Progress in familial hypertrophic cardiomyopathy: molecular genetic analyses in the original family studied by Teare. *Br Heart J*. 1992;67:34-8.
48. 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.
49. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:158-68.
50. 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.
51. Varnava A, Baboonian C, Davison F, De Cruz L, Elliott PM, Davies MJ, et al. A new mutation of the cardiac troponin T gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Heart*. 1999;82:621-4.
52. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000;355:58-60.
53. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19:263-8.