

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiolog.org

Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica



Grupo de Trabajo de la ESC para el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Perry M. Elliott (Coordinador) (Reino Unido)*, Aris Anastasakis (Grecia), Michael A. Borger (Alemania), Martin Borggrefe (Alemania), Franco Cecchi (Italia), Philippe Charron (Francia), Albert Alain Hagege (Francia), Antoine Lafont (Francia), Giuseppe Limongelli (Italia), Heiko Mahrholdt (Alemania), William J. McKenna (Reino Unido), Jens Mogensen (Dinamarca), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Stefano Nistri (Italia), Petronella G. Pieper (Países Bajos), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Italia), Frans H. Rutten (Países Bajos), Christoph Tillmanns (Alemania) y Hugh Watkins (Reino Unido)

Contribuyente adicional: Constantinos O'Mahony (Reino Unido)

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC): Jose Luis Zamorano (presidente) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Çetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Bélgica) y Stephan Windecker (Suiza).

Revisores del documento: David Hasdai (Israel) (coordinador de revisión), Piotr Ponikowski (Polonia) (coordinador de revisión), Stephan Achenbach (Alemania), Fernando Alfonso (España), Cristina Basso (Italia), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Juan Ramón Gimeno (España), Stephane Heymans (Países Bajos), Per Johan Holm (Suecia), Andre Keren (Israel), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Philippe Kolh (Bélgica), Christos Lionis (Grecia), Claudio Muneretto (Italia), Silvia Priori (Italia), María Jesús Salvador (España), Christian Wolpert (Alemania) y José Luis Zamorano (España)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.005>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:4-9.

*Autor para correspondencia: Cardiology Department, The Heart Hospital, 16-18 Westmoreland Street, Londres W1G 8PH, Reino Unido.

Correo electrónico: perry.elliott@ucl.ac.uk (P.M. Elliott).

Otras entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*.

Grupos de Trabajo: *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy*, *Cardiovascular Surgery*, *Developmental Anatomy and Pathology*, *Grown-up Congenital Heart Disease*, *Myocardial and Pericardial Diseases*.

Consejos: *Cardiology Practice*, *Cardiovascular Primary Care*.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica solo para uso exclusivamente personal y educativo. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las GPC de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a *Oxford University Press*, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Descargo de responsabilidad: Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias médicas y científicas disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contraindicación, discrepancia o ambigüedad entre las guías de práctica clínica (GPC) de la ESC y cualquier otra recomendación o guía oficial expedida por otras autoridades públicas sanitarias relevantes, especialmente en lo relativo al uso adecuado de estrategias terapéuticas o de cuidado de la salud. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico, así como en la determinación de implantar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, las guías no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con la persona encargada de su cuidado. Las GPC de la ESC no deben eximir a los profesionales de tomar en plena consideración las recomendaciones o guías oficiales actualizadas que sean relevantes y que hayan sido elaboradas por las autoridades sanitarias públicas competentes para manejar a cada paciente individual de acuerdo con los datos científicamente aceptados, de conformidad con sus obligaciones éticas y profesionales respectivas. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

La lista de los revisores de las sociedades nacionales de la ESC aparece en el anexo 1.

Los formularios de conflictos de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

© The European Society of Cardiology 2014. Reservados todos los derechos. Para la obtención de permisos, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Palabras clave:

Guías • Diagnóstico • Imagen cardíaca • Síntomas • Genética • Insuficiencia cardíaca • Arritmia • Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo • Muerte súbita cardíaca • Desfibrilador automático implantable • Gestación/embarazo • Atletas • Hipertensión • Valvulopatía

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	3
1. Preámbulo	3
2. Introducción.....	4
2.1. Definición	4
2.2. Ámbito de la guía.....	4
3. Epidemiología.....	5
4. Etiología.....	5
4.1. Mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas	5
4.2. Trastornos metabólicos	5
4.3. Miocardiopatías mitocondriales.....	5
4.4. Enfermedad neuromuscular	5
4.5. Síndromes de malformación.....	5
4.6. Enfermedad infiltrativa/inflamación.....	5
4.7. Trastornos endocrinos.....	5
4.8. Fármacos	6
5. Diagnóstico.....	6
5.1. Criterios diagnósticos	6
5.1.1. Adultos	6
5.1.2. Niños	6
5.1.3. Familiares.....	6
5.2. Historia y exploración física.....	7
5.3. Electrocardiografía en reposo y ambulatoria	7
5.4. Ecocardiografía.....	8
5.4.1. Evaluación del grosor de la pared ventricular izquierda	9
5.4.2. Anomalías asociadas a la válvula mitral y al tracto de salida del ventrículo izquierdo	9
5.4.3. Evaluación de obstrucción latente.....	9
5.4.4. Dilatación ventricular izquierda.....	9
5.4.5. Evaluación de la función diastólica.....	9
5.4.6. Función sistólica	10
5.4.7. Valor de la ecocardiografía en el diagnóstico diferencial.....	10
5.4.8. Ecocardiografía de contraste.....	11
5.4.9. Ecocardiografía transesofágica.....	11
5.5. Imagen cardiovascular por resonancia magnética	11
5.5.1. Evaluación de la morfología y la función ventriculares..	11
5.5.2. Fibrosis miocárdica	12
5.5.3. Realce tardío del gadolinio y pronóstico	12
5.5.4. Diagnóstico diferencial	12
5.6. Imagen nuclear y tomografía computarizada	13
5.7. Biopsia endomiocárdica	13
5.8. Pruebas de laboratorio	13
6. Pruebas genéticas y cribado familiar.....	13
6.1. Asesoramiento a los casos índices.....	13
6.2. Métodos de cribado genético molecular de los casos índice	14
6.3. Indicaciones para las pruebas genéticas de los casos índice	14
6.4. Cribado genético y clínico de los familiares.....	14
6.4.1. Familias con mutaciones genéticas definidas.....	15
6.4.2. Familias sin mutaciones genéticas definidas.....	15
6.5. Cribado genético y clínico de los niños	16
6.6. Seguimiento de los portadores de una mutación sin fenotipo.....	16
6.7. Pruebas genéticas preimplantacionales y prenatales	17
7. Prestación de cuidados.....	17
7.1. Educación y orientación	17
8. Valoración de los síntomas.....	17
8.1. Dolor torácico.....	17
8.2. Insuficiencia cardíaca.....	18
8.2.1. Estudios de presión invasivos.....	18
8.2.2. Pruebas de estrés cardiopulmonares	18
8.3. Síncope.....	19
8.4. Palpitaciones	19
8.5. Papel de la evaluación electrofisiológica	19
9. Manejo de los síntomas y complicaciones	19
9.1. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	20
9.1.1. Medidas generales.....	20
9.1.2. Tratamiento farmacológico.....	20
9.1.3. Tratamiento invasivo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	21
9.1.3.1. Cirugía	21
9.1.3.2. Ablación septal con alcohol	21
9.1.3.3. Cirugía frente a ablación septal con alcohol....	22
9.1.3.4. Requerimientos mínimos de actividad	22
9.1.3.5. Estimulación bicameral	22
9.2. Obstrucción medioventricular izquierda y aneurismas apicales	23
9.3. Manejo de los síntomas de pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	23
9.3.1. Insuficiencia cardíaca.....	23
9.3.1.1. Tratamiento farmacológico	23
9.3.1.2. Tratamiento de resincronización cardíaca	24
9.3.1.3. Trasplante cardíaco	24
9.3.1.4. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda	25
9.3.2. Angina	25
9.4. Taquiarritmia auricular.....	26
9.4.1. Tratamiento agudo	26
9.4.2. Profilaxis de la tromboembolia	26
9.4.3. Control de la frecuencia cardíaca	26
9.4.4. Control del ritmo	26
9.5. Muerte súbita cardíaca	27
9.5.1. Evaluación del riesgo clínico	27
9.5.2. Modelos para calcular el riesgo de muerte súbita cardíaca.....	27
9.5.3. Prevención de la muerte súbita cardíaca	29
9.5.3.1. Restricción del ejercicio.....	29
9.5.3.2. Fármacos antiarrítmicos	29
9.5.3.3. Desfibriladores automáticos implantables	29
9.5.3.3.1. Profilaxis secundaria.....	29
9.5.3.3.2. Profilaxis primaria	29
9.5.3.3.3. Aspectos prácticos del tratamiento con DAVI.....	30
9.5.4. Riesgo de muerte súbita cardíaca en niños.....	31
9.6. Bradicardia sintomática y bloqueo auriculoventricular.....	31
9.7. Taquicardia ventricular	32
10. Recomendaciones para el seguimiento de rutina.....	32
11. Reproducción y anticoncepción.....	32
11.1. Introducción.....	32
11.2. Anticoncepción e interrupción del embarazo	32
11.3. Tratamiento de la infertilidad.....	33
11.4. Asesoramiento durante la preconcepción	33
11.5. Manejo de la gestación y el parto	33
12. Aspectos especiales	34
12.1. Diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica en atletas... 34	
12.2. Hipertensión	34
12.2.1. Imagen.....	34
12.2.2. Electrocardiograma	34
12.3. Hipertrofia septal basal aislada (septo sigmoideo) en ancianos.....	35
12.4. Diagnóstico y manejo de la valvulopatía en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.....	35
12.4.1. Valvulopatía aórtica	35
12.4.2. Valvulopatía mitral.....	35
12.4.3. Profilaxis de la endocarditis.....	35
13. Vivir con una miocardiopatía: asesorar a los pacientes.....	36
14. Anexo 1	36
Anexo 2 (tablas web)	37
Bibliografía	43

Abreviaturas y acrónimos

2D: bidimensional
^{99m}Tc-DPD: tecnecio-99m-3,3-ácido difosfónico-1,2-propanodicarboxílico
 ACO: anticoagulantes orales
 ADN: ácido desoxirribonucleico
 AI: aurícula izquierda
 AL: amiloidosis de cadenas ligeras
 ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides
 ASA: ablación septal con alcohol
 ATTR: amiloidosis de tipo transtirretina
 AV: auriculoventricular
 AVK: antagonista de la vitamina K
 BiVAD: dispositivo de asistencia biventricular
 BNP: péptido natriurético de tipo B
 BRI: bloqueo de rama izquierda
 CCS: *Canadian Cardiovascular Society*
 CD: corriente directa
 CFC: cardiofacialcutáneo
 CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 [doble puntuación], diabetes, accidente cerebrovascular [doble puntuación] – enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo [mujer]
 DAI: desfibrilador automático implantable
 DAVI: dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo
 DIU: dispositivo intrauterino
 E/A: cociente entre la velocidad máxima de flujo mitral durante el llenado inicial (E) y la velocidad de llenado final (A).
 E/e': cociente entre la velocidad de flujo mitral durante el llenado inicial (E) y la velocidad inicial del anillo mitral (e').
 EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina
 ECG: electrocardiograma
 EEF: estudio electrofisiológico
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 ETE: ecocardiografía transesofágica
 ETT: ecocardiografía transtorácica
 FA: fibrilación auricular
 FDA: *Food and Drug Administration* de Estados Unidos
 FE: fracción de eyección
 FHL1: Dominio 1 de LIM cuatro y medio.
 FV: fibrilación ventricular
 HAS-BLED: hipertensión, disfunción renal/hepática, accidente cerebrovascular, historia de o predisposición a sangrado, INR lábil, ancianidad (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol
 hs-cTnT: troponina T cardiaca de alta sensibilidad
 HTS: secuenciación de alto rendimiento
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda
 INR: razón internacional normalizada
 LAMP-2: proteína de membrana 2 asociada a lisosomas
 LEOPARD: lentigos, anomalías ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial
 MAPK: proteincinasa activada por mitógeno
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos cerebrovasculares
 MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
 MSA: movimiento sistólico anterior
 MSC: muerte súbita cardiaca
 MYBPC3: forma cardiaca de proteína C que se une a la miosina
 MYH7: miosina-7 (cadena pesada de la betamiosina)

MYL3: cadena ligera 3 de la miosina
 NACO: nuevos anticoagulantes orales
 NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
 PDE5: fosfodiesterasa 5
 PET: tomografía por emisión de positrones
 PLE: precesión libre en equilibrio
 PRKAG2: subunidad gamma-2 de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato
 RA: regurgitación aórtica
 RMC: resonancia magnética cardiaca
 RMC-CF: resonancia magnética cardiaca de contraste de fases
 RTG: realce tardío de gadolinio
 S-ICDTM: desfibrilador implantable con cable subcutáneo.
 SPECT: tomografía por emisión monofotónica
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TC: tomografía computarizada
 TNNI3: troponina I del músculo cardiaco
 TNNT2: troponina T del músculo cardiaco
 TPM1: cadena alfa-1 de la tropomiosina
 TRC: tratamiento de resincronización cardiaca
 TRC-D: tratamiento de resincronización cardiaca con desfibrilador
 TRC-M: tratamiento de resincronización cardiaca con marcapasos
 TSV: taquicardia supraventricular
 TTR: transtirretina
 TV: taquicardia ventricular
 TVNS: taquicardia ventricular no sostenida
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) resumen y evalúan toda la evidencia disponible en el momento de redactarlas sobre un tema particular con el objeto de ayudar a los profesionales de la salud a escoger la mejor estrategia de manejo para el tratamiento de un paciente individual con una afección dada, teniendo en cuenta el impacto que va a tener en el resultado clínico y también la relación riesgo-beneficio de un diagnóstico o procedimiento terapéutico en particular. Las GPC y las recomendaciones deberían ayudar al clínico a tomar decisiones en su práctica diaria. No obstante, las decisiones finales sobre un paciente individual deben tomarlas los médicos responsables, consultándolo con el paciente y el cuidador cuando proceda.

En los últimos años diferentes organizaciones han elaborado un gran número de GPC, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades y organizaciones. Debido al impacto que tienen en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de las guías que permitan tomar las decisiones de forma transparente para el usuario. Las recomendaciones para la elaboración de las GPC de la ESC pueden consultarse en la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Las GPC de la ESC representan la posición oficial de la ESC sobre un tema determinado y se actualizan regularmente.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC para representar a los profesionales implicados en el cuidado médico de los pacientes con esta enfermedad. Una serie de expertos en el tema realizaron una revisión global de las evidencias publicadas

sobre el diagnóstico, manejo y prevención de una enfermedad determinada de acuerdo con la normativa del Comité de la ESC para la Práctica de las Guías (CPG). Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo la evaluación de la relación riesgo-beneficio. Cuando hubo datos disponibles, se incluyeron también estimaciones de los resultados esperados sobre la salud para poblaciones más grandes. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular se sopesaron y clasificaron de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos de los paneles de redacción y revisión han declarado por escrito en formularios de conflictos de intereses cualquier relación que se pueda considerar fuente de conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se han agrupado en un único documento y están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Cualquier modificación en las declaraciones de conflictos de intereses que surjan durante el periodo de redacción tiene que ser notificada a la ESC y actualizada. El Grupo de Trabajo ha sido financiado en su totalidad por la ESC sin ninguna participación de la industria.

El objetivo de la elaboración de las GPC de la ESC no se limita a la integración de la investigación más reciente, sino también a la creación de instrumentos educativos y programas de implementación para las recomendaciones. Para ayudar a la difusión de las GPC, se producen versiones reducidas de bolsillo, diapositivas con resúmenes, folletos con los principales mensajes y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (smartphones, etc.). Se trata de versiones abreviadas y, por lo tanto, cuando sea necesario, hay que acudir al texto íntegro original, que se encuentra disponible de forma gratuita en la página web de la ESC. Se anima a las Sociedades Nacionales de la ESC a promocionar, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos de los pacientes pueden verse influidos favorablemente por la plena aplicación de las recomendaciones clínicas.

Los sondeos y registros son necesarios para verificar que la práctica clínica en la vida real se ajusta a lo recomendado por las guías, con lo que se completa el círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su disseminación e implementación en la práctica clínica.

Se anima a los profesionales de la salud a tomar en plena consideración las recomendaciones de las GPC de la ESC cuando ejerzan su juicio clínico así como en la determinación e implementación de estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. Sin embargo, las GPC no pueden anular la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar las decisiones más adecuadas en las circunstancias de cada paciente individual, después de consultarlo con el propio paciente y, cuando sea adecuado o necesario, con la persona que está al cargo del paciente. También es responsabilidad del profesional sanitario comprobar las normas y regulaciones aplicables a los fármacos y dispositivos en el momento de prescribirlos.

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición

Las miocardiopatías se definen por la existencia de anomalías estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo (VI) que no se pueden explicar por enfermedad coronaria con limitación de flujo o por condiciones de carga anómalas¹. Históricamente, este grupo de trastornos se ha subdividido en enfermedad primaria, en la que el corazón es el único órgano implicado, y formas secundarias, en las que la miocardiopatía es una manifestación de un trastorno sistémico. Esta guía adopta un sistema de clasificación propuesto en una declaración de opinión reciente de la ESC en el que las miocardiopatías se definen por criterios morfológicos y funcionales específicos y posteriormente se agrupan en subtipos familiares/genéticos y no familiares/no genéticos, independientemente de la presencia de enfermedad extracardiaca¹.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por la presencia de aumento del grosor de la pared del VI que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anómalas.

Esta definición se aplica a niños y adultos y no hace presunciones sobre la etiología y la afección miocárdica. Aunque este enfoque amplía el ámbito de la guía y hace que las recomendaciones sean más complejas, se encuentra más en la línea de la práctica clínica diaria y tiene más posibilidades de mejorar la precisión diagnóstica y el tratamiento.

2.2. Ámbito de la guía

Existen muy pocos estudios clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con MCH, algo excepcional por ser una enfermedad cardiovascular común². Por esta razón, la mayoría de las recomendaciones de este documento se basan en estudios observacionales de cohortes y opiniones de consenso de expertos. El objetivo es proporcionar a los profesionales de la salud un marco diagnóstico y terapéutico práctico para los pacientes de cualquier edad y, dado que la mayoría de los pacientes tiene una enfermedad de causa genética, la guía también considera las implicaciones del diagnóstico de sus familias y proporciona orientación específica sobre reproducción y anticoncepción.

La adopción de una definición de la enfermedad puramente morfológica significa que el número de etiologías posibles es significativo, especialmente en niños pequeños. Como no es práctico presentar un compendio exhaustivo de todas las posibles causas de

MCH, la guía se centra en los subtipos genéticos y no genéticos más comunes, aunque se proporcionan referencias adicionales para otros trastornos menos frecuentes. De manera parecida, las recomendaciones del tratamiento se centran principalmente en aspectos genéticos del manejo, pero se hace referencia a enfermedades raras cuando corresponde.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Un número importante de estudios metodológicamente diversos de Norteamérica, Europa, Asia y África indican un incremento inexplicado en la prevalencia del aumento del grosor del VI del orden de un 0,02-0,23% de los adultos (tabla web 1)³⁻¹². Muchos estudios indican una prevalencia que se relaciona con la edad, con tasas notablemente menores en pacientes diagnosticados antes de los 25 años⁹. En los registros pediátricos, la prevalencia de MCH en niños es desconocida, pero los estudios poblacionales^{13,14} indican una incidencia anual de 0,3-0,5/100.000 (tabla web 1). Mientras que la MCH se transmite fundamentalmente como un rasgo autosómico dominante (véase «Pruebas genéticas y cribado familiar»), la mayoría de los estudios indican una ligera preponderancia masculina. Este hallazgo sigue sin explicación, pero puede reflejar un sesgo en las estrategias de cribado y la existencia de factores genéticos y hormonales moduladores. Las prevalencias de MCH por diferentes grupos étnicos son similares³⁻¹².

4. ETIOLOGÍA

*En hasta un 60% de los adolescentes y adultos con MCH, la enfermedad es un rasgo autosómico dominante causado por mutaciones en genes de proteínas sarcoméricas cardíacas*¹⁵⁻¹⁹.

Entre el 5 y el 10% de los casos de los adultos tienen su causa en otras anomalías genéticas, incluidas enfermedades metabólicas y neuromusculares hereditarias, anomalías cromosómicas y síndromes genéticos (figura 1; tablas web 2 y 3)^{20,21}. Algunos pacientes tienen trastornos no genéticos que semejan formas genéticas de la enfermedad, como la amiloidosis senil de tipo transtirretina (ATTR) y la amiloidosis de cadenas ligeras (AL)^{22,23}.

4.1. Mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas

Las mutaciones en los genes que codifican la cadena pesada de la miosina beta (MYH7) y la forma cardíaca de proteína C que se une a la miosina (MYBPC3) causan la mayoría de los casos; otros genes que se encuentran afectados menos frecuentemente son la troponina cardíaca I y T (TNNT1, TNNT2), la cadena de la tropomiosina alfa-1 (TPM1) y la cadena ligera 3 de la miosina (MYL3). En general, los pacientes con una mutación de una proteína sarcomérica se presentan más precozmente y tienen más prevalencia de historia familiar de MCH y muerte súbita cardíaca (MSC) que los que no tienen mutación^{19,24}. También suelen tener tendencia a una hipertrofia más grave, disfunción microvascular y fibrosis miocárdica²⁵. Diversos estudios han señalado que ciertas mutaciones de proteínas sarcoméricas se asocian a peor pronóstico que otras, pero estas observaciones se basan en un número pequeño de sujetos afectados, algunas veces hay inconsistencias entre los estudios y están limitadas por la rareza de cada mutación²⁶⁻³². Esta situación debería mejorar a medida que se recojan más datos sobre mutaciones individuales en bases de datos internacionales como la ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Las mutaciones múltiples de proteínas sarcoméricas están presentes en hasta un 5% de los sujetos y tienden a manifestarse antes y con un fenotipo más grave³³⁻³⁵.

4.2. Trastornos metabólicos

Muchas enfermedades metabólicas hereditarias están asociadas a hipertrofia del VI. La mayoría de ellas se hereda como rasgo autosó-

mico recesivo, pero unas pocas están ligadas al cromosoma X (figura 1; tabla web 3)²¹. Los trastornos metabólicos más comunes en los adultos con MCH son la enfermedad de Anderson-Fabry, con una prevalencia en torno a un 0,5-1% de los pacientes mayores de 35-40 años³⁶, y la enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad γ_2 de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato (PRKAG2), con una prevalencia del 1% aproximadamente³⁷. La prevalencia descrita para las mutaciones de la proteína de membrana 2 asociada a lisosomas (LAMP-2) que causa la enfermedad de Danon varía entre el 0,7 y el 2,7%³⁸. Aunque siguen siendo raros, los trastornos metabólicos originan una mayor proporción de MCH entre niños y adolescentes.

4.3. Miocardiopatías mitocondriales

Los trastornos mitocondriales primarios están causados por mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial que se transmiten como rasgos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados al cromosoma X o heredados por vía materna³⁹. Los más frecuentes son los causados por mutaciones en genes que codifican complejos proteicos de la cadena respiratoria (tabla web 3)²¹. La presentación clínica de una enfermedad mitocondrial varía típicamente en la edad de inicio y el alcance y la gravedad de la afección orgánica.

4.4. Enfermedad neuromuscular

A excepción de la ataxia de Friedreich^{40,41}, la MCH es una manifestación rara de una enfermedad neuromuscular (figura 1; tabla web 3)²¹. Se ha descrito en algunas distrofias musculares y miopatías esqueléticas congénitas (p. ej., la miopatía nemalínica)⁴² (tabla web 3)²¹ y en asociación con debilidad muscular y contracturas causadas por mutaciones en el gen del dominio 1 de LIM cuatro y medio (*FHL-1*)⁴³. Las mutaciones del gen de la desmina suelen causar miocardiopatías dilatadas y restrictivas, pero pueden presentarse como MCH y bloqueo auriculoventricular (BAV)⁴⁴.

4.5. Síndromes de malformación

Varios síndromes de malformación están asociados a MCH (tabla web 3). Los más frecuentes son los causados por mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de la proteincinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK), incluidos los síndromes de Noonan⁴⁵, LEOPARD (lentigos, anomalías ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial)^{46,47} y Costello⁴⁸. La mayoría de ellos se diagnostican en la infancia, pero algunas formas más leves (especialmente el síndrome de Noonan) se escapan de la detección precoz y se identifican más tardíamente.

4.6. Enfermedad infiltrativa/inflamación

La amiloidosis cardíaca produce un aumento progresivo del grosor del miocardio del ventrículo derecho (VD) y el VI, el septo interauricular y las válvulas auriculoventriculares (AV)⁴⁹. La AL y la ATTR pueden afectar solo al corazón o ser una afección multiorgánica, mientras que la ATTR en su forma silvestre (senil) afecta predominantemente al corazón y el ligamento del túnel carpiano. El edema miocárdico y la infiltración celular de la miocarditis aguda pueden parecerse a una MCH, pero normalmente se trata de un fenómeno transitorio, acompañado por otros signos clínicos y de laboratorio que orientan el diagnóstico^{50,51}.

4.7. Trastornos endocrinos

La hipertrofia ventricular transitoria se puede dar en recién nacidos de madres con diabetes mellitus, incluso después de un buen control diabético durante la gestación⁵². En los adultos, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se ha descrito en asociación con feocro-

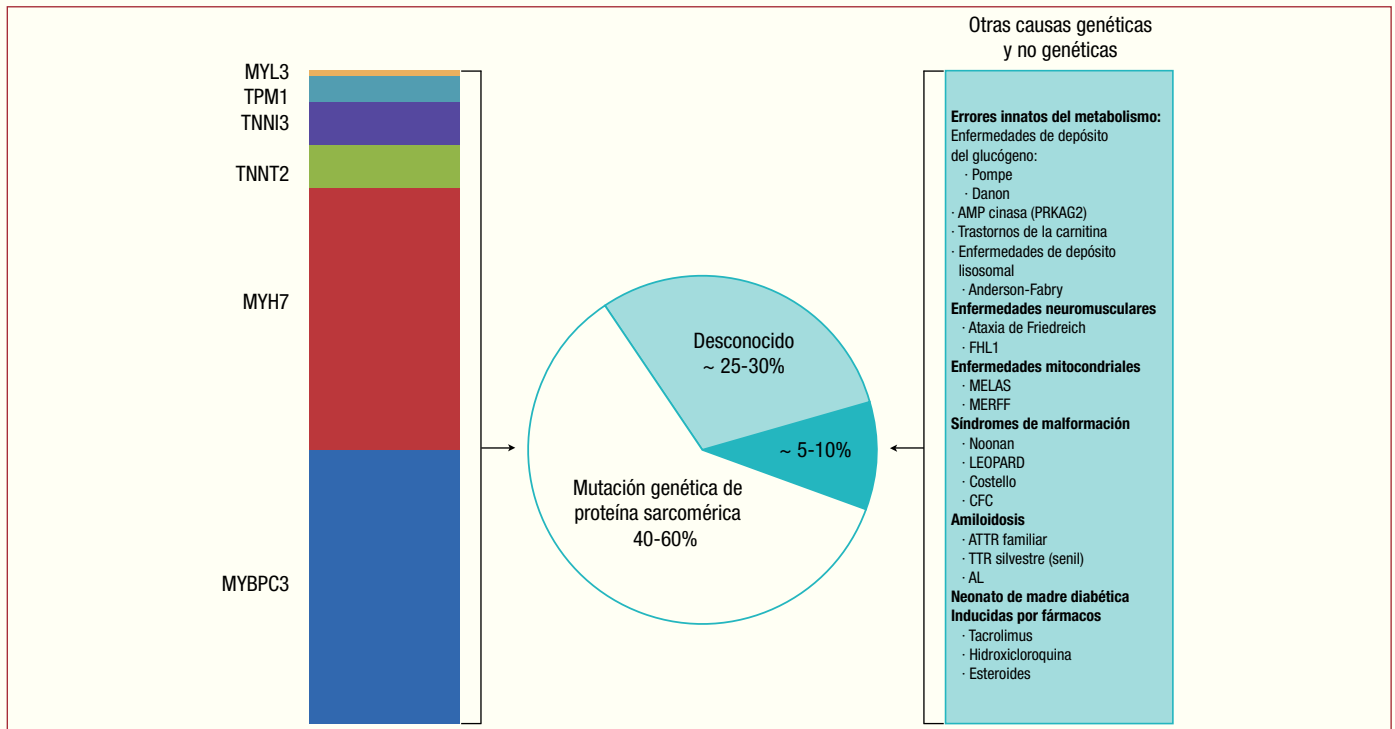


Figura 1. Diversidad etiológica de la miocardiopatía hipertrofica. La mayoría de los casos en adolescentes y adultos los causan mutaciones en genes de proteínas sarcoméricas. AL: amiloidosis de cadenas ligeras; ATTR: amiloidosis de tipo transtirretina; CFC: cardiofaciocutáneo; FHL-1: proteína del dominio 1 de LIM cuatro y medio; LEOPARD: lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial; MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos cerebrovasculares; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MYBPC3: proteína C cardiaca unida a miosina 7 (cadena pesada de la betamiosina); MYL3: cadena ligera 3 de la miosina; TNNI3: troponina I del músculo cardiaco; TNNT2: troponina T del músculo cardiaco; TPM1: cadena alfa-1 de la tropomiosina; TTR: transtirretina.

mocitoma⁵³ y acromegalia⁵⁴, pero el tratamiento del trastorno endocrino subyacente a menudo produce la resolución de la hipertrofia.

4.8. Fármacos

El uso crónico de ciertos fármacos, incluidos los esteroides anabolizantes, tacrolimus e hidroxicloroquina, puede causar HVI aunque raramente producen un grosor de la pared del VI $\geq 1,5$ cm⁵⁵⁻⁵⁷.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MCH se basa en la detección de un aumento del grosor de la pared del VI mediante cualquier modalidad de imagen, aunque el fenotipo de la enfermedad también incluye la presencia de fibrosis miocárdica, anomalías morfológicas del aparato de la válvula mitral, función anómala de la microcirculación coronaria y anomalías electrocardiográficas. Debido a la etiología diversa de la enfermedad, la detección del aumento del grosor de la pared del VI que no puede explicarse por condiciones de carga debería dar lugar sistemáticamente a la búsqueda de la causa subyacente. En muchos pacientes, esta búsqueda tiene que incluir pruebas especializadas de laboratorio y, en algunas circunstancias, análisis genéticos (figura 2).

5.1. Criterios diagnósticos

5.1.1. Adultos

En un adulto, la MCH se define por un grosor de la pared ≥ 15 mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI —determinado por cualquier técnica de imagen: ecocardiografía, imagen por resonancia magnética cardiaca (RMC) o tomografía computarizada (CT)— que no puede explicarse únicamente por condiciones de carga.

Los trastornos genéticos y no genéticos pueden presentarse con menor engrosamiento de la pared (13-14 mm); en estos casos, el diagnóstico de MCH requiere la evaluación de otros aspectos como historia familiar, presencia de signos y síntomas no cardiacos, anomalías en el electrocardiograma (ECG), pruebas de laboratorio y sistemas multimodales de imagen cardiaca.

Entre las dificultades diagnósticas habituales están:

- Presentación en la fase avanzada de la enfermedad con un VI dilatado o hipocinético y adelgazamiento de la pared del VI (véase sección 8.2).
- Hipertrofia fisiológica causada por un entrenamiento atlético intenso (véase sección 12.1).
- Pacientes con comorbilidades (véase sección 12.2 sobre hipertensión y sección 12.4 sobre diagnóstico y manejo de la valvulopatía).
- Hipertrofia septal basal aislada en ancianos (véase sección 12.3).

5.1.2. Niños

Igual que en los adultos, el diagnóstico de MCH requiere un engrosamiento de la pared del VI que sea mayor que 2 desviaciones estándar que la media esperable (z -score > 2 , siendo el z -score el número de desviaciones estándar a partir de la media poblacional)⁵⁸.

5.1.3. Familiares

El diagnóstico clínico de MCH en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inequívoca (HVI ≥ 15 mm) se basa en la presencia inexplicable de un aumento del grosor del VI ≥ 13 mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI, medido por cualquier técnica de imagen (ecocardiografía, RMC o TC).

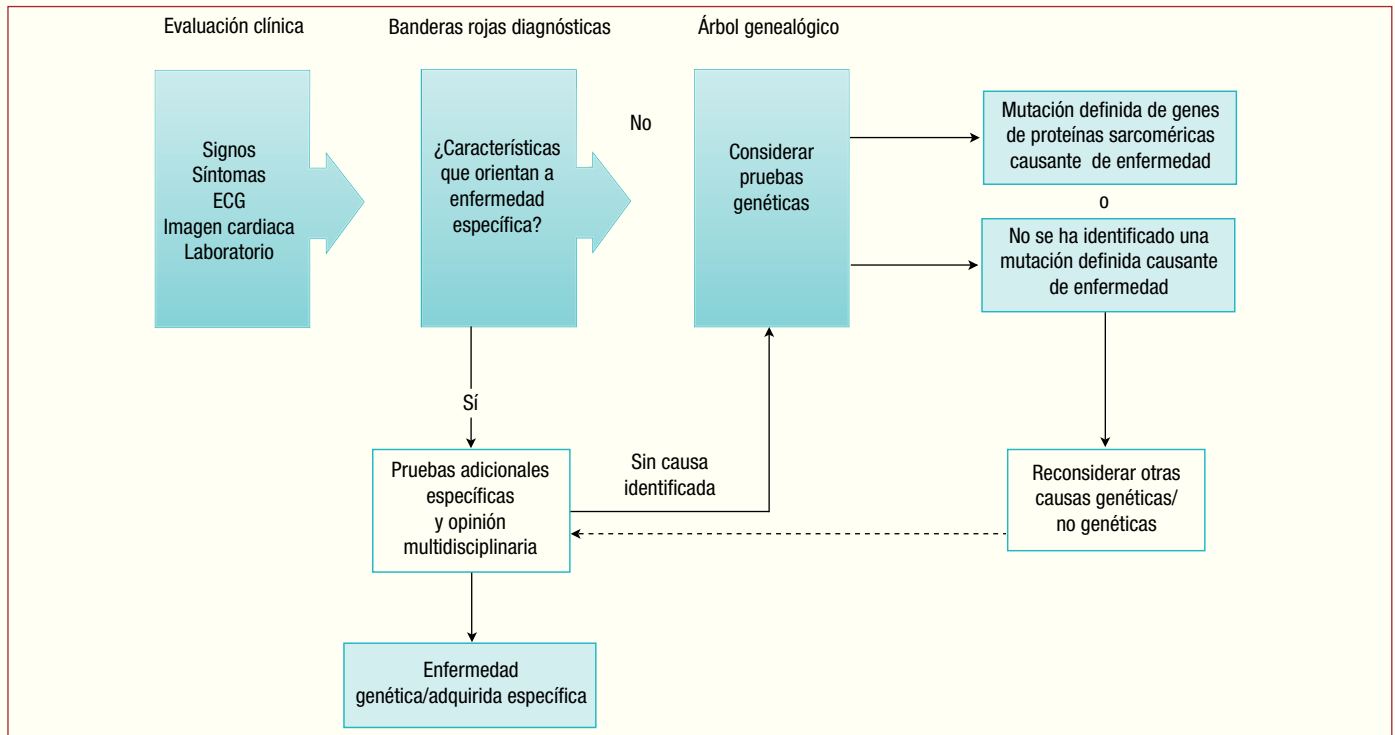


Figura 2. Resumen esquemático del enfoque general para el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. Notas: 1. Es esencial asesorar antes y después de las pruebas de enfermedad genética. 2. Las pruebas genéticas están recomendadas para pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de MCH para permitir el cribado genético de sus familiares en cascada. 3. Para las recomendaciones sobre investigaciones individuales, véanse las secciones correspondientes.

En familias con formas genéticas de MCH, los portadores de una mutación pueden tener anomalías morfológicas no diagnósticas que algunas veces están asociadas con hallazgos de ECG anómalos. Aunque la especificidad de este tipo de anomalías es baja, en el contexto de una enfermedad familiar pueden representar una expresión temprana o leve de la enfermedad, y la presencia de múltiples características aumenta la precisión en la predicción de la enfermedad en poblaciones genotipificadas⁵⁹⁻⁶¹. En general, la presencia de cualquier anomalía (p. ej., imagen miocárdica Doppler y *strain* anormales⁶²⁻⁶⁴, movimiento sistólico anterior incompleto o elongación de las valvas mitrales y músculos papilares anormales), especialmente en presencia de anomalías de ECG, aumenta la probabilidad de enfermedad en los familiares^{59,65,66}.

5.2. Historia y exploración física

La edad es uno de los más importantes factores que tener en cuenta cuando se consideran las causas posibles de MCH. Por ejemplo, los trastornos metabólicos hereditarios y los síndromes dismórficos congénitos son mucho más frecuentes en neonatos que en niños mayores o adultos, mientras que la ATTR de tipo silvestre es una enfermedad que se da fundamentalmente en varones de más de 65 años.

La construcción de un árbol genealógico de tres a cuatro generaciones ayuda a confirmar el origen genético de la enfermedad e identifica a otros miembros de la familia que están en riesgo. Algunos rasgos específicos que hay que constatar en la historia familiar son MSC, insuficiencia cardíaca de causa desconocida, trasplante cardíaco, implante de marcapasos y desfibriladores y evidencia de enfermedad sistémica (accidente cerebrovascular a edad temprana, debilidad muscular esquelética, disfunción renal, diabetes mellitus, sordera, etc.). El análisis del árbol genealógico también puede determinar la probabilidad de herencia. La mayor parte de las presentaciones de MCH son autosómicas dominantes (tabla web 2) y, por lo tanto, se caracterizan por haber individuos afectados en cada generación, con una transmisión parental no ligada al sexo (incluida la transmisión de

varón a varón) y un 50% de riesgo de transmisión a la descendencia. La herencia ligada al cromosoma X debe sospecharse cuando los varones sean los únicos sujetos afectados o los que presentan la forma más extrema de la enfermedad y no haya transmisión de varón a varón. La herencia autosómica recesiva, el patrón menos frecuente, es probable cuando los dos progenitores de los casos índice no están afectados y son consanguíneos. Cuando las mujeres —pero no los varones— transmiten la enfermedad a los niños de cualquier sexo, se debe considerar la posibilidad de mutaciones de ADN mitocondrial.

Muchos individuos con MCH aquejan pocos o ningún síntoma. En estos casos, el diagnóstico puede ser oportunista o el resultado de un cribado. Algunos pacientes sufren angina, disnea, palpitaciones y síncope (véase «Valoración de los síntomas»). Cierta número de síntomas no cardíacos actúan como indicadores de diagnósticos específicos (tabla 3)⁶⁷. De manera parecida, la exploración física general puede aportar claves diagnósticas en pacientes con causas sindrómicas o metabólicas de MCH. Paradójicamente, la exploración cardiovascular suele ser normal, aunque en pacientes con obstrucción del tracto de salida del VI (OTSVI) existen varios rasgos típicos que se puede identificar, como ascenso y descenso rápidos del pulso carotídeo y soplo sistólico de eyección en el área esternal izquierda, que irradia hacia el eje esternal superior derecho y el ápex. La intensidad del soplo aumenta con maniobras que reducen la precarga o la poscarga ventricular, como estar agachado y ponerse de pie y la exhalación forzada a través de una vía aérea cerrada (maniobra de Valsalva). La mayoría de pacientes con OTSVI tiene también signos de insuficiencia mitral.

5.3. Electrocardiografía en reposo y ambulatoria

El ECG estándar de 12 derivaciones puede ser normal en la presentación (el 6% de los pacientes en estudios de cohorte de referencia), pero generalmente muestra una combinación variable de HVI, anomalías de las ondas T y ST y ondas Q patológicas⁶⁸. Cuando se interpreta junto con los hallazgos ecocardiográficos y las imágenes por RMC, los rasgos que normalmente indicarían otras condiciones, como la isque-

Tabla 3

Ejemplos de signos y síntomas que orientan a diagnósticos específicos (modificado de Rapezzi et al⁶⁷)

Síntoma/signo	Diagnóstico
Dificultades en el aprendizaje, retraso mental	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades mitocondriales • Síndrome de Noonan/LEOPARD/Costello • Enfermedad de Danon
Sordera neurosensorial	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades mitocondriales (sobre todo con diabetes mellitus) • Enfermedad de Anderson-Fabry • Síndrome LEOPARD
Defectos de visión	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades mitocondriales (enfermedad de la retina, atrofia del nervio óptico) • ATTR (opacidades vítreas como bolas de algodón) • Enfermedad de Danon (retinitis pigmentosa) • Enfermedad de Anderson-Fabry (cataratas, opacidades corneales)
Trastorno de la marcha	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxia de Friedreich
Parestesia/alteraciones sensoriales/dolor neuropático	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis • Enfermedad de Anderson-Fabry
Síndrome del túnel carpiano	<ul style="list-style-type: none"> • ATTR (sobre todo si es bilateral y en varones)
Debilidad muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades mitocondriales • Enfermedades de depósito del glucógeno • Mutaciones FHL1 • Ataxia de Friedreich
Ptosis palpebral	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades mitocondriales • Síndrome de Noonan/LEOPARD • Distrofia miotónica
Lentigos/manchas café con leche	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de LEOPARD/Noonan
Angioqueratoma, hipohidrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Anderson-Fabry

ATTR: amiloidosis tipo transtirretina; FHL1: dominio 1 de LIM cuatro y medio; LEOPARD: lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial.

mia miocárdica o el infarto, pueden (junto con la edad en el momento del diagnóstico, el patrón de herencia y las características clínicas asociadas) señalar un diagnóstico subyacente o aportar claves a la distribución de la hipertrofia y la cicatriz miocárdicas (tabla 4). Por este motivo, el ECG está recomendado en la primera visita clínica de todos los individuos con sospecha de MCH o MCH conocida y debe repetirse siempre que haya un cambio en los síntomas de los pacientes con diagnóstico establecido. El ECG también es un marcador precoz sensible, aunque no específico, de enfermedad en los familiares⁶¹.

Recomendaciones sobre electrocardiografía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Está recomendado un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones para pacientes con sospecha de miocardiopatía hipertrófica, para facilitar el diagnóstico y proporcionar claves sobre la etiología subyacente	I	B	61,67,68
Se recomienda monitorización ambulatoria con ECG de 48 h durante la evaluación clínica inicial, para detectar arritmia ventricular y auricular	I	B	69-73

ECG: electrocardiograma

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Tabla 4

Anomalías electrocardiográficas que orientan a diagnósticos específicos o variantes morfológicas⁶⁷

Hallazgo	Comentario
Intervalo PR corto/preexcitación	La preexcitación es una característica frecuente de las enfermedades de depósito (Pompe, PRKAG2 y Danon) y mitocondriales (MELAS, MERFF). Se observa un intervalo PR corto sin preexcitación en la enfermedad de Anderson-Fabry
BAV	El retraso progresivo en la conducción AV es frecuente en las enfermedades mitocondriales, algunas enfermedades de depósito (incluida la de Anderson-Fabry), amiloidosis y desminopatías y en pacientes con mutaciones PRKAG2
HVI extrema (score de Sokolow ≥ 50)	El voltaje QRS extremadamente elevado es típico de las enfermedades de depósito, como las de Pompe y Danon, aunque puede causarlo la sola preexcitación
Voltaje QRS bajo (o voltajes normales a pesar de aumento del grosor de la pared del VI)	El voltaje QRS bajo en ausencia de efusión pericárdica, obesidad y enfermedad pulmonar es raro en la MCH (limitado a casos con evolución terminal), pero se encuentra en hasta un 50% de los pacientes con AL y el 20% de los pacientes con ATTR. El diagnóstico diferencial entre MCH y amiloidosis cardíaca se facilita con la determinación del cociente voltaje QRS/grosor de la pared del VI
Desviación máxima del eje QRS extrema («noroeste»)	Observada en pacientes con síndrome de Noonan que tienen hipertrofia basal grave que se extiende hacia el tracto de salida del VD
Inversión de la onda T negativa gigante (> 10 mm)	La inversión de la onda T negativa gigante en las derivaciones precordial y/o inferolateral indica afección del ápex del VI
Ondas Q anómalas ≥ 40 ms y/o $\geq 25\%$ de la profundidad de la onda R y/o ≥ 3 mm de profundidad en al menos dos derivaciones contiguas, excepto aVR	Las ondas Q anormalmente profundas en las derivaciones inferolaterales, normalmente con una onda T positiva, se asocian a una distribución asimétrica de la HVI. Las ondas Q de duración anómala (≥ 40 ms) se asocian a áreas de fibrosis de sustitución
Elevación segmento ST tipo <i>coved</i> en derivaciones torácicas laterales	En algunos pacientes con hipertrofia distal o apical, se desarrollan pequeños aneurismas apicales, a veces asociados a cicatriz miocárdica. Solo son detectables por RMC, ventriculografía o eco de contraste, y ocasionalmente se asocian a elevación del segmento ST en las derivaciones torácicas laterales

AL: amiloidosis de cadenas ligeras; ATTR: amiloidosis tipo transtirretina; AV: auriculoventricular; BAV: bloqueo auriculoventricular; HVI: hipertrofia del VI; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos cerebrovasculares; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; PRKAG2: subunidad gamma-2 de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato; RMC: resonancia magnética cardíaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

La frecuencia de arritmias detectada en la monitorización electrocardiográfica ambulatoria está relacionada con la edad. La taquicardia ventricular (TV) no sostenida (TVNS) asintomática, a una frecuencia entre 120 y 200 lpm, tiene lugar en un 25% de los adultos con MCH^{69,70}. Las arritmias supraventriculares paroxísticas ocurren en la monitorización electrocardiográfica ambulatoria en hasta un 38% de los pacientes⁷⁰. La monitorización con ECG ambulatoria está recomendada en la valoración clínica inicial para evaluar el riesgo de MSC (véase «Muerte súbita cardíaca») y accidente cerebrovascular (véase «Taquiarritmia auricular»).

5.4. Ecocardiografía

La ecocardiografía es central en el diagnóstico y la monitorización de la MCH. En la mayoría de los pacientes, la hipertrofia afecta preferentemente al septo interventricular en los segmentos basales del VI, pero a menudo se extiende hacia la pared lateral, el septo posterior y

el ápex del VI⁷⁴. Como el aumento del grosor de la pared ventricular se puede encontrar en cualquier localización (incluido el VD), se debe documentar la presencia, la distribución y la gravedad de la hipertrofia usando un protocolo estándar para imágenes de secciones transversales a partir de diversas proyecciones. La orientación correcta y la alineación del haz a lo largo de los planos ortogonales son esenciales para evitar las secciones oblicuas y no sobrestimar el grosor de la pared. Las medidas del grosor de la pared del VI deben realizarse en telediástole, preferiblemente en perspectivas del eje corto. Si es posible, se debe evitar las mediciones en modo M en la proyección del eje largo paraesternal, para no sobrestimar el grosor septal en cortes oblicuos. Se debe seguir un enfoque estandarizado de segmentación miocárdica y nomenclatura para todas las modalidades de imagen⁷⁵.

5.4.1. Evaluación del grosor de la pared ventricular izquierda

Existen diversos índices ecocardiográficos que proporcionan un índice semicuantitativo de la HVI, pero para propósitos diagnósticos el parámetro único más relevante es el grosor máximo de la pared del VI a cualquier nivel.

En pacientes con MCH conocida o sospecha de MCH, es esencial que se examinen todos los segmentos del VI desde la base al ápex, asegurándose de que el grosor de la pared se registre en los niveles mitral, medioventricular y apical.

La valoración precisa del grosor de la pared del VI puede ser un reto cuando la hipertrofia se encuentra confinada a uno o dos segmentos, especialmente en la pared anterolateral o en el ápex del VI^{74,76-80}. En estos casos, se precisa un cuidado especial durante la adquisición de las imágenes (p. ej., angulación del transductor para evitar problemas relacionados con la resolución lateral y el escorzo). De forma parecida, se precisa una imagen meticulosa del ápex mediante perspectivas paraesternales y apicales múltiples para detectar MCH apical. Si un segmento no se visualiza adecuadamente, se debe considerar la opacificación del VI utilizando agentes de contraste de ultrasonidos o RMC⁸¹.

5.4.2. Anomalías asociadas a la válvula mitral y al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen en reposo movimiento sistólico anterior de las valvas de la válvula mitral que produce OTSVI, mientras que otro tercio tiene obstrucción latente solo durante las maniobras que cambian las condiciones de carga y la contractilidad del VI (véase «Evaluación de obstrucción latente»)⁸²⁻⁸⁵. Otras características morfológicas que contribuyen a la OTSVI son las anomalías del músculo papilar (hipertrofia, desplazamiento anterior e interno, inserción directa en la valva anterior de la válvula mitral) y las anomalías de las valvas mitrales como la elongación o tejido accesorio^{78,86-90}. Aunque la OTSVI dinámica es frecuente en pacientes con MCH, también ocurre en otras circunstancias, como calcificación del anillo mitral posterior, hipertensión, hipovolemia y estados hipercontractiles.

Por convención, la OTSVI se define como un pico instantáneo del gradiente Doppler de presión del tracto de salida del VI ≥ 30 mmHg en reposo o durante la provocación fisiológica como en la maniobra de Valsalva, al ponerse de pie y en ejercicio. Un gradiente ≥ 50 mmHg se suele considerar como el valor umbral en que la OTSVI se convierte en hemodinámicamente importante. Este concepto procede de estudios que demuestran una impedancia progresiva al flujo por encima de este valor⁷⁸.

Cuando un gradiente se detecta en la cavidad del VI, es importante excluir sistemáticamente la presencia de obstrucción no relacionada con movimiento sistólico anterior, incluyendo las membranas subaórticas, las anomalías de las valvas de la válvula mitral (valva mitral) y la obstrucción medioventricular, especialmente cuando se prevén intervenciones para aliviar la obstrucción del flujo del VI.

La ecocardiografía sistemática bidimensional (2D) y Doppler suele ser suficiente para determinar el mecanismo y la gravedad de la OTSVI, pero cuando las imágenes no invasivas sean malas, se puede considerar la ecocardiografía transesofágica (ETE) o las medidas invasivas de presión combinadas con RMC para pacientes seleccionados.

El movimiento sistólico anterior de la válvula mitral casi siempre produce un fallo de la coaptación normal de las valvas e insuficiencia mitral, que es típicamente de mesosistólico a telesistólico y orientado inferolateralmente; determinar la velocidad y el tiempo del chorro mitral ayudan a diferenciarlo de la turbulencia del tracto de salida del VI. La insuficiencia mitral relacionada con el movimiento sistólico anterior es de naturaleza inherentemente dinámica y su intensidad varía con el grado de OTSVI^{78,91,92}.

Ante un chorro de insuficiencia mitral central o de orientación anterior se debe sospechar una anomalía intrínseca de la válvula mitral y reevaluarlo con ETE cuando sea necesario.

5.4.3. Evaluación de obstrucción latente

La identificación de la OTSVI es importante en el manejo de los síntomas y la evaluación del riesgo de MSC (véase «Muerte súbita cardíaca»). La ecocardiografía Doppler y 2D durante una maniobra de Valsalva en sedestación y semisupinación, y luego en posición erecta si no se provoca gradiente, se recomienda para todos los pacientes (figura 3)^{78,93}. La ecocardiografía de esfuerzo está recomendada para pacientes sintomáticos si las maniobras a la cabecera de la cama no son capaces de inducir una OTSVI ≥ 50 mmHg. No se recomienda la provocación farmacológica con dobutamina, ya que no es fisiológica y puede ser mal tolerada. De manera similar, los nitratos no reproducen los gradientes inducidos por ejercicio y deben reservarse para pacientes que no pueden realizar procedimientos fisiológicamente estresantes⁹⁴. Hay alguna evidencia de que los gradientes posprandiales son mayores que en ayunas y que el pretratamiento con bloqueadores beta a menudo reduce la incidencia y la intensidad de los gradientes del tracto de salida del VI inducidos por ejercicio⁹⁵. Debido a que hay pocos datos de comparación entre protocolos ecocardiográficos de estrés^{93,95-98}, los laboratorios deben desarrollar y validar sus propios protocolos y asegurarse de que el personal está adecuadamente entrenado en el procedimiento.

En pacientes asintomáticos, las maniobras de provocación a la cabecera de la cama son útiles para la estratificación del riesgo (véase «Muerte súbita cardíaca»), pero la ecocardiografía de esfuerzo sistemáticamente en esta situación no se ha evaluado prospectivamente y solo debe considerarse para pacientes seleccionados cuando el gradiente de la OTSVI sea relevante para la orientación sobre el estilo de vida y las decisiones sobre el tratamiento médico.

5.4.4. Dilatación ventricular izquierda

La aurícula izquierda (AI) a menudo está dilatada y su tamaño aporta importante información pronóstica^{72,73,99}. Aunque la mayoría de los estudios publicados usan el diámetro anteroposterior de la AI¹⁰⁰, se han descrito resultados comparables usando el volumen de la AI indexado por el área de superficie corporal^{101,102}. La causa de la dilatación de la AI es multifactorial, pero los mecanismos más frecuentes son la insuficiencia mitral relacionada con movimiento sistólico anterior y las presiones de llenado del VI altas.

5.4.5. Evaluación de la función diastólica

Los pacientes con MCH suelen tener disfunción diastólica, y la evaluación de las presiones de llenado del VI puede ser útil para valorar los síntomas y el estado de la enfermedad. Los parámetros de ecocardiografía Doppler son determinaciones sensibles de la función diastólica, pero están influidos por las condiciones de carga, la frecuencia cardíaca y la edad, y no hay un único parámetro ecocardiográfico que

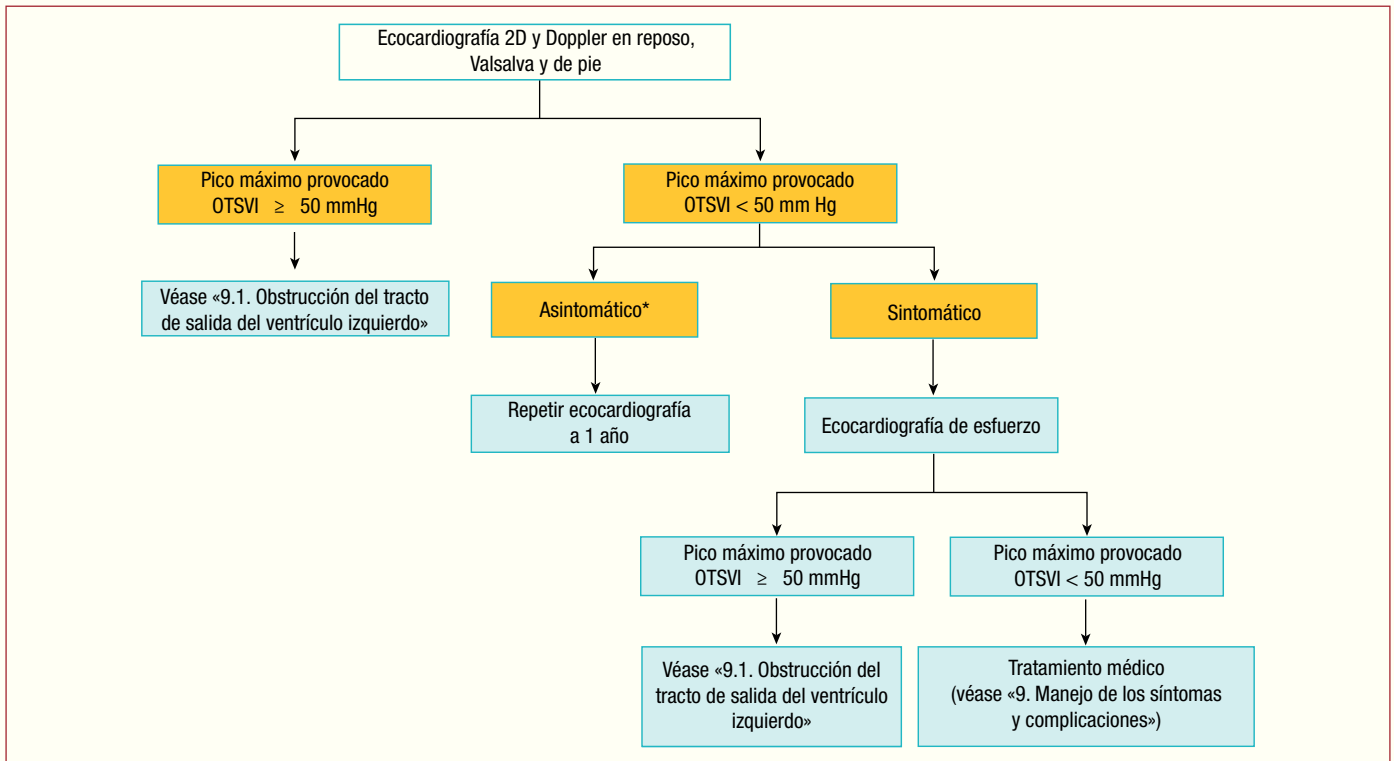


Figura 3. Protocolo para evaluación y tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI). *Se puede considerar ecocardiografía de esfuerzo para pacientes individuales cuando el gradiente del tracto de salida del VI sea relevante para el asesoramiento sobre el estilo de vida y el tratamiento médico.

pueda usarse como marcador específico diagnóstico de disfunción diastólica del VI¹⁰³. Por lo tanto, se recomienda una evaluación global de la función diastólica, que incluya imagen miocárdica Doppler, velocidades de flujo de la vena pulmonar, presión sistólica de la arteria pulmonar y tamaño de la AI, como parte de la evaluación habitual de la MCH¹⁰³. Los pacientes con un patrón de llenado del VI restrictivo —cociente entre la velocidad máxima de flujo mitral durante el llenado inicial (E) y la velocidad de llenado final (A) ≥ 2; tiempo de deceleración de la onda E ≤ 150 ms— pueden tener mayor riesgo de resultados adversos, incluso cuando la fracción de eyección (FE) se encuentre conservada^{104,105}. Los datos sobre la estimación de la presión de llenado del VI según imagen miocárdica Doppler no invasiva y los estudios invasivos de presión son contradictorios¹⁰⁶, pero algunos estudios muestran correlación entre alto cociente velocidad de flujo mitral durante el llenado inicial (E)/velocidad inicial del anillo mitral (e') > 12-15 y elevación de la presión telediastólica del VI, capacidad de esfuerzo y pronóstico^{107,108}.

5.4.6. Función sistólica

La función contráctil radial (FE o acortamiento fraccional) es típicamente normal o aumentada en pacientes con MCH. Sin embargo, la FE es mal marcador del rendimiento sistólico del VI cuando hay hipertrofia¹⁰⁹. Las velocidades longitudinales miocárdicas y los parámetros de deformación o *strain* (deformación y velocidad de deformación), derivados de la imagen miocárdica Doppler o técnicas de rastreo de textura (*speckle tracking*), suelen estar reducidos a pesar de una FE normal y pueden ser anormales antes del engrosamiento de la pared en familiares genéticamente afectados. La deformación longitudinal miocárdica está típicamente reducida en el lugar de la hipertrofia¹¹⁰.

5.4.7. Valor de la ecocardiografía en el diagnóstico diferencial

Existen diversos parámetros ecocardiográficos que pueden apuntar a un diagnóstico específico (tabla 5)⁶⁷. La hipertrofia concéntrica es

más común en los trastornos metabólicos e infiltrativos, mientras que la hipertrofia biventricular y la obstrucción del flujo de salida de ambos ventrículos es frecuente en el síndrome de Noonan y los tras-

Tabla 5 Características ecocardiográficas que orientan a etiologías específicas (modificado de Rapezzi et al⁶⁷)

Hallazgo	Enfermedades específicas que considerar
Aumento del grosor del septo interauricular	Amiloidosis
Aumento del grosor de la válvula AV	Amiloidosis; enfermedad de Anderson-Fabry
Aumento del grosor de la pared libre del VD	Amiloidosis, miocarditis, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de Noonan y enfermedades relacionadas
Efusión pericárdica de leve a moderada	Amiloidosis, miocarditis
Miocardio ventricular con aspecto de vidrio esmerilado en la ecocardiografía 2D	Amiloidosis
HVI concéntrica	Enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Anderson-Fabry, mutaciones PRKAG2
HVI concéntrica extrema (grosor de la pared ≥ 30 mm)	Enfermedad de Danon, enfermedad de Pompe
Hipocinesia general del VI (con o sin dilatación del VI)	Enfermedad mitocondrial, ATTR, mutaciones PRKAG2, enfermedad de Danon, miocarditis, MCH sarcomérica avanzada, enfermedad de Anderson-Fabry
OTSVD	Síndrome de Noonan y enfermedades asociadas

2D: bidimensional; AV: auriculoventricular; HVI: hipertrofia del VI; MCH: miocardiopatía hipertrofica; OTSVD: obstrucción del tracto de salida del VD; PRKAG2: subunidad gamma-2 de la proteínasa activada por adenosina monofosfato; TTR: transtirretina; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

tornos asociados. Las claves que indican la existencia de enfermedad miocárdica de depósito o infiltración son textura miocárdica granular o centelleante, ligera efusión pericárdica, engrosamiento del septo interauricular, engrosamiento nodular de la válvula aórtica y FE levemente reducida con fisiología restrictiva.

5.4.8. Ecocardiografía de contraste

La hipertrofia apical se puede pasar por alto debido a artefactos de campo próximo. Una mala visualización de la pared lateral del VI también puede dificultar la identificación de hipertrofia localizada. En caso de duda, se puede usar agentes intravenosos de contraste para delinear el endocardio con ultrasonidos⁸¹.

Para todos los pacientes que vayan a someterse a ablación septal con alcohol (ASA), está recomendada la ecocardiografía de contraste intracoronario para asegurar la localización correcta del alcohol (véase «Ablación septal con alcohol»)¹¹¹⁻¹¹³.

5.4.9. Ecocardiografía transefágica

Se debe considerar la ETE para pacientes con ventanas transtorácicas pobres como alternativa o como estudio complementario a la RMC. Es especialmente útil en pacientes con OTSVI cuando el mecanismo no esté claro, se deba evaluar el aparato de la válvula mitral antes de un procedimiento de reducción septal o haya sospecha de insuficiencia mitral grave causada por anomalías intrínsecas de las valvas¹¹⁴⁻¹¹⁷. Se debe realizar ETE perioperatoria a pacientes que se sometan a miectomía septal con el fin de guiar la estrategia quirúrgica y detectar complicaciones quirúrgicas (defectos septales ventriculares y regurgitación aórtica [RA]) y OTSVI residual¹¹⁶⁻¹¹⁸. Raramente se necesita ETE con inyección intracoronaria de contraste en las arterias perforantes septales candidatas para guiar la ASA cuando las ventanas transtorácicas sean insuficientes para visualizar el contraste dentro del miocardio.

5.5. Imagen cardiovascular por resonancia magnética

La imagen cardiovascular por resonancia magnética abarca varias modalidades que proporcionan información detallada sobre la morfo-

Recomendaciones sobre ecocardiografía transefágica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda ETE perioperatoria para pacientes que se sometan a miectomía septal, para confirmar el mecanismo de OTSVI, guiar la estrategia quirúrgica, evaluar las complicaciones posquirúrgicas y detectar una OTSVI residual	I	C	114-118
Se debe considerar una ETE para pacientes con OTSVI si el mecanismo no está claro, se evalúa el aparato mitral antes de un procedimiento de reducción septal o se sospecha insuficiencia mitral grave causada por anomalías valvulares intrínsecas	IIa	C	114-117
Se debe considerar una ETE con inyección intracoronaria de contraste en la arteria perforante septal candidata para guiar la ablación septal con alcohol cuando las ventanas transtorácicas sean insuficientes para la visualización adecuada del ecocontraste dentro del miocardio	IIa	C	122

ETE: ecocardiografía transefágica; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

logía cardíaca, la función ventricular y las características del tejido miocárdico¹²³. La evaluación por resonancia magnética cardiovascular de los pacientes con MCH conocida o sospechada debe ajustarse a las recomendaciones vigentes de la ESC (<http://www.escardio.org/communities/EACVI>) y deben realizarla e interpretarla equipos con experiencia en imagen cardíaca y evaluación de enfermedades del músculo cardíaco.

5.5.1. Evaluación de la morfología y la función ventriculares

Se debe considerar la RMC en la evaluación basal de pacientes con MCH si los recursos locales y la experiencia del equipo lo permiten.

Recomendaciones sobre evaluación por ecocardiografía transtorácica de la miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda ETT Doppler y 2D en la evaluación inicial de todos los pacientes con MCH, en reposo y con maniobra de Valsalva en sentación y semisupinación, y luego de pie si no se provoca gradiente	I	B	72-74,76, 78,82,83, 99,119-121
Se recomienda determinar el grosor telediastólico máximo de la pared usando perspectivas 2D de eje corto en todos los segmentos del VI desde la base al ápex	I	C	74-80
Se recomienda evaluación general de la función diastólica del VI, incluido Doppler pulsado o flujo de entrada de la válvula mitral, velocidades de Doppler tisular en el anillo mitral, velocidades de flujo en vena pulmonar, presión arterial sistólica pulmonar y cuantificación de tamaño y volumen de la AI	I	C	103-105
En pacientes sintomáticos con pico instantáneo de gradiente del tracto de salida del VI en reposo o provocado ^d < 50 mmHg, se recomienda ecocardiografía Doppler o 2D en ejercicio en pie, sedestación o semisupinación, para detectar OTSVI de provocación e insuficiencia mitral inducida por ejercicio	I	B	84,85,93,94
Para pacientes sintomáticos con pico instantáneo de gradiente del tracto de salida del VI en reposo o provocado ^d < 50 mmHg, se puede considerar ecocardiografía Doppler o 2D en ejercicio —en pie, sedestación o semisupinación— cuando la presencia de un gradiente del TSVI sea relevante para orientar sobre estilo de vida y las decisiones sobre el tratamiento médico	IIb	C	84,85,93,94
Para pacientes con imágenes subóptimas o sospecha de hipertrofia apical del VI o aneurisma, se puede considerar la ETT con opacificación de la cavidad del VI con agentes de contraste ecocardiográficos intravenosos, como alternativa a la imagen por RMC	IIa	C	81
Se recomienda ecocardiografía para todos los pacientes que se sometan a ASA, para asegurar la correcta localización del alcohol	I	B	111-113

2D: bidimensional; AI: aurícula izquierda; ASA: ablación septal con alcohol; ETT: ecocardiografía transtorácica; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del VI; RMC: resonancia magnética cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dProvocación mediante Valsalva, ponerse en pie o nitratos orales.

En pacientes con buenas imágenes ecocardiográficas, la RMC proporciona información similar sobre la función y la morfología ventriculares^{124,125}, pero puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico de MCH en pacientes con ventanas acústicas pobres o cuando algunas regiones del VI, como las de la pared anterolateral, el ápex del VI y el VD no se visualizan bien^{126,127}. Al igual que ocurre con la ecocardiografía 2D, la sobrestimación del grosor de la pared puede deberse a secciones oblicuas (especialmente en el ápex del VI) o la inclusión de estructuras paraseptales como la banda moderadora o tendones falsos. También se puede sobrestimar el grosor de la pared en imágenes de gradiente ecocardiográfico de mala calidad, por lo cual es preferible realizar secuencias de cine de precesión libre en equilibrio (PLE). La imagen por RMC es superior a la ecocardiografía transtorácica para la cuantificación de la masa del VI, aunque esta tiene una correlación baja con el grosor máximo de pared y puede ser normal en pacientes con MCH asimétrica, sobre todo cuando están involucrados menos de dos segmentos del VI^{124,128}. La imagen por RMC es superior a la ecocardiografía estándar 2D para la detección de HVI apical y anterolateral, aneurismas¹²⁹ y trombos¹³⁰, y es más sensible para la detección de marcadores sutiles de enfermedad, como las criptas miocárdicas y las anomalías del músculo papilar en pacientes con mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas¹³¹⁻¹³³.

Las secuencias de mapeo de velocidad del flujo pueden usarse para determinar el pico de flujo sanguíneo a partir del tracto de salida del VI en pacientes con OTSVI, pero se necesita mucho tiempo para conseguir una alineación correcta del plano de la imagen que permita obtener las máximas velocidades de flujo, y el proceso no está exento de error. El desfase en el vóxel y la pérdida de señal por errores de desplazamiento de fase también dificultan la cuantificación precisa del flujo turbulento, y solo en reposo se puede cuantificar los gradientes de salida del VI. Por todas estas razones, la ecocardiografía Doppler es la modalidad de elección para la cuantificación de la OTSVI. Del mismo modo, mientras que las velocidades mitrales de entrada y el flujo de las venas pulmonares obtenidas por RMC de contraste de fase (RMC-CF) proporcionan datos precisos y muy reproducibles en manos expertas, la ecocardiografía es el método preferido para la evaluación de la función diastólica en la práctica habitual¹⁰³.

Para casos seleccionados cuyas imágenes ecocardiográficas sean subóptimas, la RMC puede ser de ayuda en la planificación preoperatoria de la miectomía quirúrgica, especialmente para pacientes con obstrucción del VI en múltiples niveles (tracto de salida y medioventricular) y pacientes con anomalías en el tracto de salida del VD. La RMC también puede cuantificar la cantidad de necrosis tisular inducida por la ASA, así como la localización de la cicatriz y la regresión de la masa del VI después del procedimiento^{134,135}.

5.5.2. Fibrosis miocárdica

Utilizando las propiedades magnéticas intrínsecas de los diferentes tejidos y la distribución de los agentes de contraste basados en gadolinio, la RMC puede usarse para detectar la expansión del intersticio miocárdico causada por la fibrosis. El realce tardío de gadolinio (RTG) está presente en un 65% de los pacientes (oscila entre el 33 y el 84%), típicamente en forma de patrones irregulares de la pared media en áreas de hipertrofia y en los puntos de inserción anterior y posterior del VD¹³⁶. El RTG es raro en los segmentos no hipertroficados, excepto en estadios avanzados de la enfermedad, cuando es frecuente que el RTG de grosor completo vaya asociado a adelgazamiento de la pared¹³⁶. El RTG puede ir asociado a un aumento de la rigidez miocárdica y remodelado adverso del VI, y el grado de RTG se asocia a mayor incidencia de anomalías regionales del movimiento de la pared. El RTG varía significativamente según el método de cuantificación utilizado, y la técnica de 2 desviaciones estándar es la única validada frente a la necropsia¹³⁷. La evaluación del RTG antes del tratamiento invasivo de la OTSVI puede ser útil para la selección del tratamiento más adecuado al evaluar el grado de fibrosis septal (véase sección 9.1).

5.5.3. Realce tardío del gadolinio y pronóstico

La asociación entre RTG y resultados a largo plazo se ha examinado en seis estudios¹³⁸⁻¹⁴³, cuatro de los cuales están incluidos en un meta-análisis (tabla web 4)¹⁴⁴. Todos los estudios publicados se encuentran limitados por sesgos de selección y referencia, evaluación incompleta del riesgo y diferencias en los protocolos de escaneo y de cuantificación del RTG. Los datos agrupados apuntan a una relación entre RTG y mortalidad cardiovascular, muerte por insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa, pero solo muestran tendencia a aumento del riesgo de MSC¹⁴⁴. El RTG está asociado a TVNS en la monitorización Holter^{140,142}.

En resumen, el grado de RTG en la RMC tiene alguna utilidad para la predicción de la mortalidad cardiovascular, pero los datos disponibles hasta la fecha no apoyan el uso de RTG para la predicción de riesgo de MSC.

5.5.4. Diagnóstico diferencial

La imagen por RMC raramente distingue las causas de MCH mediante sus propiedades magnéticas únicamente, pero la distribución y la gravedad de la expansión intersticial, puesta en su contexto, puede orientar a un diagnóstico específico. La enfermedad de Anderson-Fabry se caracteriza por una reducción de la señal T1 sin contraste y por la presencia de RTG posterolateral^{145,146}. En la amiloidosis cardíaca, suele haber un RTG global subendocárdico o segmentario y un patrón muy específico de cinética miocárdica y sanguínea del gadolinio causado por unas señales T1 miocárdicas y sanguíneas similares^{22,147}. La ausencia de fibrosis puede ser de ayuda para diferenciar la MCH de la adaptación fisiológica de los deportistas, pero el RTG puede estar ausente en sujetos con MCH, sobre todo jóvenes o con enfermedad leve.

Recomendaciones para evaluación por resonancia magnética cardiovascular en miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda que los estudios de RMC sean realizados e interpretados por equipos expertos en imagen cardíaca y evaluación de miocardiopatías	I	C	148,149
En ausencia de contraindicaciones, se recomienda RMC con RTG para pacientes con sospecha de MCH que tengan ventanas ecocardiográficas inadecuadas, para confirmar el diagnóstico	I	B	126,127
En ausencia de contraindicaciones, se debe considerar RMC con RTG para pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de MCH, para evaluar anatomía cardíaca, función ventricular y presencia y extensión de fibrosis miocárdica	IIa	B	124,126, 127,130, 136, 138-143
Se debe considerar RMC con imagen de RTG para pacientes con sospecha de hipertrofia apical o aneurisma	IIa	C	127,129
Se debe considerar RMC con imagen de RTG para pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca	IIa	C	22,147
Se puede considerar la RMC con RTG antes de la ablación septal con alcohol o miectomía para evaluar extensión y distribución de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica	IIb	C	150,151

MCH: miocardiopatía hipertrófica; RMC: resonancia magnética cardíaca; RTG: realce tardío de gadolinio.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.6. Imagen nuclear y tomografía computarizada

La imagen nuclear, como la tomografía por emisión de positrones (PET), se ha usado para cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico y para detectar defectos en la perfusión miocárdica de pacientes con MCH, pero su valor en el diagnóstico de la MCH es escaso¹⁵²⁻¹⁵⁵. La principal contribución clínica de la imagen nuclear es la detección de ATTR. La transtirretina es una proteína transportadora plasmática tetramérica que se sintetiza en el hígado; es, además, la proteína precursora en la amiloidosis sistémica senil y la ATTR familiar^{156,157}. Varios estudios señalan que las fibrillas derivadas de TTR muestran avidez por los trazadores óseos, en especial por el ^{99m}Tc-3,3-ácido difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD), mientras que no se produce captación del trazador en corazones de pacientes con MCH causada por mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas. Por este motivo, se debe considerar la gammagrafía ósea (idealmente con ^{99m}Tc-DPD) para pacientes con posible ATTR (edad > 65 años, historia de síndrome de túnel carpiano bilateral, ausencia de historia familiar de MCH y características de ECG e imagen cardíaca compatibles con amiloidosis cardíaca)¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

La alta resolución de contraste de la TC proporciona una delimitación clara del miocardio y una medida precisa del grosor de la pared, los volúmenes ventriculares, la FE y la masa del VI que se correlacionan bien con las medidas obtenidas por RMC, ecocardiografía y tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) sincronizada¹⁵⁹. La TC cardiovascular permite simultáneamente imágenes de las arterias coronarias y las válvulas y puede usarse para guiar la ablación por catéter de la arritmia supraventricular¹⁵⁹. Los datos sobre cateterización de tejido miocárdico en cohortes pequeñas indican que la TC de contraste puede ser útil para la detección de fibrosis miocárdica de sustitución, aunque se requieren estudios adicionales para confirmarlo^{160,161}. La TC cardíaca debe considerarse para pacientes con imagen ecocardiográfica inadecuada y contraindicaciones para RMC¹⁵⁹.

Recomendaciones para gammagrafía nuclear

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar gammagrafía ósea (especialmente con ^{99m} Tc-DPD) para pacientes con síntomas, signos y pruebas invasivas compatibles con ATTR	Ila	B	156-158
Se debe considerar TC cardíaca para pacientes con imagen ecocardiográfica inadecuada y contraindicaciones para RMC	Ila	C	159

^{99m}Tc-DPD: Tecnecio-99m-3,3-ácido difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ATTR: amiloidosis tipo transtirretina; RMC: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.7. Biopsia endomiocárdica

Muchas MCH de causas genéticas y no genéticas tienen una apariencia histológica característica, pero el diagnóstico de MCH es clínico y se basa, en primera instancia, en pruebas no invasivas. Como la etiología subyacente puede determinarse habitualmente mediante valoración clínica, análisis del árbol genealógico, imagen no invasiva, pruebas de laboratorio y análisis genéticos moleculares, la biopsia endomiocárdica no es parte del proceso diagnóstico habitual, aunque se puede considerar en escenarios clínicos en que se sospeche de depósito o infiltración miocárdica después de realizar pruebas especializadas (como biopsiar otros tejidos más accesibles)^{162,163}.

5.8. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio habituales ayudan a detectar condiciones extracardiacas que causan o exacerban la disfunción ventricular (p. ej., enfermedad tiroidea, disfunción renal y diabetes mellitus) y disfunción orgánica secundaria en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Cifras elevadas de péptido natriurético tipo B (BNP)¹⁶⁴, prohormona N-terminal del BNP (NT-proBNP)¹⁶⁵ y troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) se asocian a episodios cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y muerte. A pesar de unos valores comparables en el grosor de la pared ventricular, los valores plasmáticos de BNP son de 3 a 5 veces más altos en pacientes con amiloidosis cardíaca que en aquellos con MCH de otras causas. En la tabla 6 se muestra una lista de las pruebas de laboratorio recomendadas.

Las pruebas de laboratorio de primera línea en niños son similares a las de los adultos y deben incluir hematología, glucosa, enzimas cardíacas (creatininasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa), pruebas de función renal y hepática, pH, electrolitos y ácido úrico. Después de la evaluación por parte del especialista, a menudo se precisan pruebas adicionales, como la determinación de lactato, piruvato, amoníaco, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, perfil de carnitina, ácidos orgánicos urinarios y aminoácidos.

Recomendaciones para la biopsia endomiocárdica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se puede considerar biopsia endomiocárdica cuando los resultados de otras evaluaciones clínicas apunten a infiltración miocárdica, inflamación o enfermedad de depósito que no pueda confirmarse por otros medios	IIB	C	162,163

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

6. PRUEBAS GENÉTICAS Y CRIBADO FAMILIAR

En la mayoría de los casos, la MCH se hereda como un rasgo genético autosómico dominante con un 50% de riesgo de transmisión a la descendencia³⁴. Algunos casos se explican por mutaciones *de novo*, aunque parecen dar lugar a casos esporádicos debido a una penetrancia incompleta en el progenitor y, con menos frecuencia, en otras ocasiones se produce una herencia autosómica recesiva. En los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de MCH, la secuenciación de los genes de las proteínas sarcoméricas identifica una mutación causante de enfermedad en hasta un 60% de los casos^{34,167}. La probabilidad de encontrar una mutación causal es más alta en pacientes con enfermedad familiar y más baja en pacientes mayores y en sujetos con características no clásicas.

6.1. Asesoramiento a los casos índices

*El asesoramiento genético está recomendado para todos los pacientes cuya MCH no pueda explicarse únicamente por causas no genéticas*¹⁶⁸.

El asesoramiento debe realizarlo personal entrenado que trabaje en equipos multidisciplinarios para ayudar a los pacientes a entender y manejar las implicaciones psicológicas, sociales, profesionales, éticas y legales de una enfermedad genética¹⁶⁹⁻¹⁷³. El asesoramiento genético también facilita la recopilación de información de otros miembros de la familia, como la presencia de síntomas cardíacos y no cardíacos y los informes autopsicos, que pueden usarse para construir un árbol genealógico familiar detallado. El análisis del árbol genealógico ayuda a determinar la probabilidad de enfermedad familiar y la

Tabla 6

Pruebas de laboratorio recomendadas para pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica

Prueba	Comentario
Hemoglobina	La anemia exacerba el dolor torácico y la disnea, y se debe excluirla siempre que se produzca un cambio en los síntomas
Función renal	La función renal puede estar alterada en pacientes con disfunción grave del VI Puede haber TFG alterada y proteinuria en la amiloidosis, enfermedad de Anderson-Fabry y enfermedades del ADN mitocondrial
Transaminasas hepáticas	Las pruebas hepáticas pueden estar alteradas en las enfermedades mitocondriales, enfermedad de Danon y defectos de la oxidación beta
Creatinincinasa	La creatinincinasa sérica está aumentada en las enfermedades metabólicas tipo Danon y enfermedades mitocondriales
Alfa galactosidasa A en plasma/leucocitos (varones mayores de 30 años)	En varones con enfermedad de Anderson-Fabry, la alfa galactosidasa A en plasma y leucocitos es escasa (< 10% del valor normal) o indetectable* La concentración enzimática en plasma y leucocitos suele estar dentro del intervalo normal en mujeres afectadas, por lo que se puede considerar pruebas genéticas si hay sospecha clínica
Análisis de la cadena ligera libre de inmunoglobulina sérica, inmunofijación urinaria y sérica y electroforesis urinaria	Se debe considerar si hay sospecha de amiloidosis a partir de la historia y pruebas no invasivas. La confirmación del diagnóstico suele requerir análisis histológico
Glucosa en ayunas	Puede estar elevada en algunas enfermedades del ADN mitocondrial. Puede estar baja en enfermedades de los ácidos grasos y de la carnitina
Péptido natriurético de tipo B y troponina T	Concentraciones plasmáticas de BNP, NT-proBNP y troponina T elevadas se asocia, a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y muerte
Pruebas de función tiroidea	Hay que realizarlas durante el diagnóstico y controlar cada 6 meses a los pacientes tratados con amiodarona
Ácido láctico en plasma	Elevado en algunos pacientes con enfermedades mitocondriales

ADN: ácido desoxirribonucleico; BNP: péptido natriurético de tipo B; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B; TFG: tasa de filtrado glomerular.

*Se puede observar una pseudodeficiencia en algunas variantes genéticas como D313Y¹⁶⁶.

forma más probable de herencia y proporciona claves para entender la etiología⁶⁷. Se debe explicar las consecuencias de una prueba positiva para el paciente y los familiares y hay que proporcionar información a los pacientes sobre los grupos de soporte y otras fuentes de información, incluidas las páginas web aprobadas.

6.2. Métodos de cribado genético molecular de los casos índice

La práctica genética convencional utiliza los análisis del árbol genealógico y la evaluación clínica para orientar las pruebas moleculares hacia el diagnóstico más probable. Las nuevas tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, capaces de analizar exomas enteros con un coste y una precisión similares a los de los métodos de secuenciación convencionales, ofrecen una alternativa en la que no se hacen presunciones sobre la causa de la enfermedad^{174,175}. No obstante, el cribado de grandes cantidades de genes da lugar a la identificación de muchas variantes genéticas raras que no son sinónimas y

Recomendaciones sobre asesoramiento genético

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
El asesoramiento genético está recomendado en todos los pacientes con MCH cuando su enfermedad no pueda explicarse únicamente por causas no genéticas, independientemente de si las pruebas genéticas o clínicas vayan a usarse para el cribado de los miembros de la familia.	I	B	169-173
El asesoramiento genético debe realizarse por profesionales entrenados específicamente para esta tarea que trabajen dentro de un equipo especializado multidisciplinar.	Ila	C	168-173

MCH: miocardiopatía hipertrófica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan las recomendaciones

cuyo significado es desconocido¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Un enfoque intermedio es el análisis de un panel predefinido de genes relacionados con la MCH usando secuenciación de alto rendimiento, pero todavía no se ha determinado el beneficio de esta estrategia respecto a otras¹⁹.

Independientemente de la metodología de secuenciación empleada, el análisis genético debe incluir los genes de las proteínas sarcoméricas implicados más frecuentemente (figura 1; tabla web 2). En pacientes con características que señalen a una enfermedad genética rara específica (véase sección 5), se debe realizar una búsqueda racional de mutaciones patógenas en otros genes. Todos los análisis de las mutaciones deben cumplir los principios generales de las pruebas genéticas, y deben realizar las pruebas diagnósticas laboratorios certificados que usen métodos validados de análisis e informes genéticos¹⁶⁹⁻¹⁷³.

6.3. Indicaciones para las pruebas genéticas de los casos índice

El grupo de trabajo reconoce que los recursos limitados pueden hacer que la implementación de las pruebas genéticas sea un reto en algunos sistemas de salud. Sin embargo, la identificación de mutaciones causales facilita el diagnóstico presintomático de los miembros de una familia, la vigilancia clínica y el asesoramiento reproductivo.

Por esta razón, las pruebas genéticas están recomendadas para pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de MCH para permitir el cribado genético de sus familiares en cascada^{24,175,178-180}.

La falta de datos robustos sobre las asociaciones genotipo-fenotipo específicas significa que el impacto de las pruebas genéticas en el manejo clínico esté limitado fundamentalmente a algunas de las causas genéticas de MCH raras. Las pruebas genéticas pueden tener poco valor cuando los familiares de primer grado no estén disponibles o no deseen realizar un cribado de la enfermedad.

Las pruebas genéticas de sujetos con diagnóstico clínico inequívoco (p. ej., atletas e hipertensos) solo deben realizarse después de una evaluación clínica y familiar detallada por equipos expertos en el diagnóstico y el manejo de miocardiopatías, ya que la ausencia de mutación sarcomérica no excluye la existencia de una MCH familiar y las variantes de significado incierto son difíciles de interpretar¹⁶⁸.

Los análisis genéticos de tejido *post mórtem* o muestras de ADN pueden ser valiosos para la evaluación de familiares supervivientes, pero se debe interpretarlos a la luz de un examen *post mórtem* detallado del corazón y de acuerdo con las normas convencionales sobre la asignación de patogenicidad a variantes genéticas^{181,182}.

6.4. Cribado genético y clínico de los familiares

El marco legal para informar a los familiares sobre la presencia de una enfermedad potencialmente heredable en su familia varía consi-

Recomendaciones sobre pruebas genéticas de los casos índice

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomiendan pruebas genéticas para pacientes que cumplan criterios diagnósticos de MCH si ello permite el cribado genético de sus familiares en cascada	I	B	24,175, 178-180
Se recomienda que las pruebas genéticas se realicen en laboratorios diagnósticos certificados con experiencia en la interpretación de las mutaciones relacionadas con las miocardiopatías	I	C	168,172, 183
En presencia de síntomas y signos de enfermedad que indiquen causas específicas de MCH, se recomiendan pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico	I	B	36-40, 43-46,67
Las pruebas genéticas de pacientes con diagnóstico de MCH en el límite ^d solo deben realizarse después de una evaluación detallada por un equipo especializado	Ila	C	168
Se debe considerar el análisis genético <i>post mortem</i> de tejido almacenado o ADN de pacientes fallecidos con MCH confirmada patológicamente, para permitir el cribado genético de sus familiares en cascada	Ila	C	181,182

ADN: ácido desorribonucleico; MCH: miocardiopatía hipertrófica.
^aClase de recomendación.
^bNivel de evidencia.
^cReferencias que respaldan las recomendaciones.
^dGrosor de la pared ventricular izquierda de 12-13 mm en adultos; hipertrofia ventricular izquierda en presencia de hipertensión, entrenamiento deportivo, valvulopatía.

derablemente entre los distintos países del mundo. En la mayoría de los países es el caso índice (normalmente la primera persona de la familia en ser diagnosticada), y no el clínico, quien debe informar a los familiares e invitarlos a someterse a un cribado genético en nombre del sistema de salud¹⁸⁴. A veces el paciente recibe una carta informativa para ayudarlo en este proceso¹⁸⁴. Debido a que la mayoría de los familiares no presentan síntomas en el cribado clínico inicial, es

importante que reciban información sobre las consecuencias de un diagnóstico para seguro de vida, pensión, trabajo, actividades deportivas y la decisión de tener descendencia propia o en adopción antes de someterse al análisis genético.

6.4.1. Familias con mutaciones genéticas definidas

Cuando se identifica una mutación genética causal definida en un paciente, sus familiares deben pasar primero por pruebas genéticas y después por la evaluación clínica si se encuentra que son portadores de la misma mutación (figura 4).

Los modelos económicos de decisión han comparado el coste-efectividad del cribado molecular con el cribado únicamente clínico, y han mostrado que la combinación de las pruebas genéticas y el cribado clínico identifica a más sujetos en riesgo de sufrir la enfermedad y permite conseguir mayor número de altas de seguimiento^{185,186}. Por este motivo, se puede ofrecer pruebas genéticas en cascada a todos los familiares cuando se identifique una mutación definida en el caso índice. Cuando la mutación está ausente, debe darse el alta clínica a los familiares, pero se les debe recomendar una reevaluación si aparecen síntomas o hay datos nuevos clínicamente relevantes en la familia. Se puede considerar un enfoque distinto en los niños, teniendo en cuenta aspectos del consentimiento y de las implicaciones a largo plazo de una prueba genética positiva. Cuando lo soliciten los padres o el representante legal, la evaluación clínica puede preceder o ser sustituida por la evaluación genética, siempre que haya acuerdo sobre la mejor opción para los intereses del niño.

6.4.2. Familias sin mutaciones genéticas definidas

A los familiares adultos de primer grado se les debe ofrecer el cribado clínico con ECG y ecocardiograma cuando no se realice una prueba genética al caso índice o el análisis genético no sea capaz de identificar una mutación definida o identifique una o más variantes genéticas de significado desconocido (figura 4)^{168,185,187,188}.

Es importante tener presente que el fenómeno de penetrancia debida a la edad significa que una evaluación clínica normal no excluye la posibilidad de que la enfermedad ocurra en el futuro; por lo tanto, a los familiares de primer grado se les debe ofrecer una reevaluación¹⁶⁸.

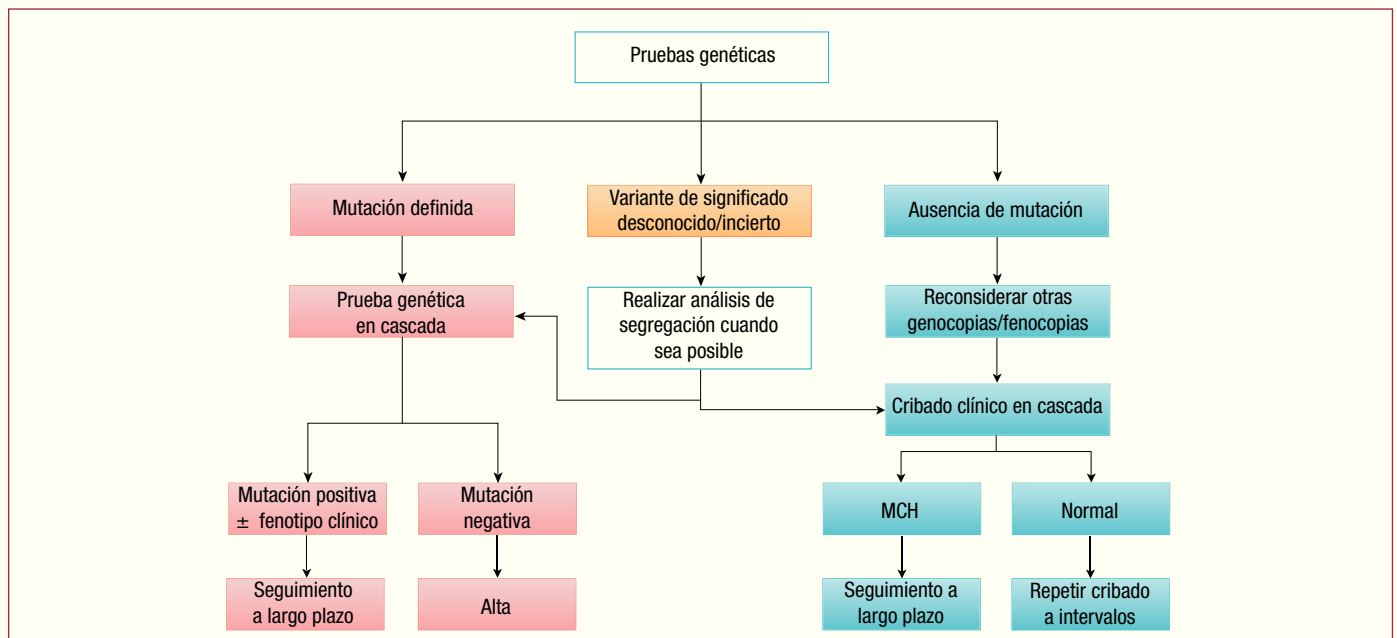


Figura 4. Diagrama de flujo para el cribado genético y clínico de los casos índice y sus familiares. Prueba genética en cascada: cribado de los familiares de primer grado de pacientes ya diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica (MCH).

La frecuencia del cribado clínico en ausencia de un diagnóstico genético debe guiarse por la edad de inicio y la gravedad de la miocardiopatía dentro de la familia (p. ej., la ocurrencia de muertes súbitas múltiples y precoces) y por la participación activa en deportes competitivos. Los sujetos que tienen características clínicas no diagnósticas compatibles con enfermedad precoz deben visitarse inicialmente a intervalos de 6-12 meses y después con menos frecuencia si no hay progresión. Se debe reevaluar inmediatamente a todos los familiares que tengan síntomas cardiovasculares nuevos.

Recomendaciones para pruebas genéticas y clínicas de familiares adultos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda el cribado genético en cascada, previo asesoramiento, de los familiares adultos de primer grado de pacientes con una mutación definida causante de enfermedad	I	B	24,175, 178-180
Se recomienda evaluación clínica, usando ECG y ecocardiografía y seguimiento a largo plazo, de los familiares de primer grado que tengan la misma mutación causante de enfermedad que el caso índice ^d	I	C	168
Se debe liberar de ulterior seguimiento a los familiares de primer grado que no tengan la misma mutación causante de enfermedad que el caso índice ^d , pero se les debe aconsejar reevaluación si sufren síntomas o en la familia aparecen nuevos datos clínicos relevantes	IIa	B	34,185, 186,189
Cuando no se pueda identificar una mutación genética definida en el caso índice ^d o no se realicen pruebas genéticas, se debe considerar la evaluación clínica con ECG y ecocardiografía de los familiares adultos de primer grado y repetir cada 2-5 años (o cada 6-12 meses si hay anomalías no diagnósticas)	IIa	C	168,185, 187,188

ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dNormalmente el primer miembro de la familia al que se diagnostica la enfermedad.

6.5. Cribado genético y clínico de los niños

Las pruebas clínicas y genéticas de los niños deben ser guiadas por el criterio de mejor interés para cada niño según los estándares internacionales de la buena práctica¹⁹⁰⁻¹⁹². Los beneficios potenciales del cribado en la infancia incluyen la reducción de la incertidumbre y la ansiedad, el ajuste psicológico, la oportunidad para realizar planes vitales realistas y la vigilancia clínica específica. El perjuicio potencial incluye una ambigüedad mayor en caso de que un fenotipo específico no pueda predecirse, alteraciones de la propia imagen, distorsión de la percepción del niño por los padres y otros adultos responsables, como los maestros, aumento de la ansiedad y la culpa y perspectivas comprometidas en los seguros de vida.

El principio que debe guiar la decisión es que una prueba genética o clínica de un niño debe tener impacto en el manejo, los hábitos de vida y el cribado clínico posteriores.

Los datos clínicos prospectivos de niños con enfermedad causada por mutaciones de genes de proteínas sarcoméricas son escasos, pero la mejor evidencia disponible indica que los episodios clínicamente importantes en niños asintomáticos son raros antes de la pubertad¹⁸⁹. La opinión de consenso del Comité que ha preparado esta guía es que el cribado, clínico y genético, se debe considerar a partir de los 10 años de edad. Las pruebas clínicas o genéticas a edades más tempranas pueden ser adecuadas en familias con enfermedades de inicio precoz

(p. ej., anomalías de la vía de MAPK, errores hereditarios del metabolismo o mutaciones sarcoméricas múltiples), cuando exista una historia familiar maligna en la infancia o los niños tengan síntomas cardíacos o estén implicados en actividades físicas especialmente exigentes.

Recomendaciones sobre cribado genético y clínico en niños

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Los hijos de pacientes con una mutación definida causante de enfermedad deben considerarse para pruebas genéticas predictoras —previo asesoramiento familiar— a la edad de 10 años o posteriormente, realizadas de acuerdo con las guías internacionales para pruebas genéticas en niños	IIa	C	168,190, 192
Para niños familiares de primer grado de 10 o más años cuyo perfil genético sea desconocido, se puede considerar la evaluación clínica con ECG y ecocardiografía cada 1-2 años entre los 10 y 20 años de edad, y cada 2-5 años después	IIa	C	168
Cuando lo soliciten los padres o representantes legales, la evaluación clínica con ECG y ecocardiografía puede preceder o ser sustituida por una evaluación genética después del asesoramiento por médicos con experiencia y cuando haya acuerdo sobre su conveniencia para los intereses del niño	IIb	C	
Cuando haya historia familiar de malignidad en la infancia o enfermedad de comienzo precoz, o cuando los niños tengan síntomas cardíacos o participen en actividades físicas muy exigentes, se puede considerar pruebas clínicas o genéticas a niños familiares de primer grado antes de los 10 años de edad	IIb	C	168

ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

6.6. Seguimiento de los portadores de una mutación sin fenotipo

Los estudios preliminares indican que no hay consecuencias adversas psicológicas mayores asociadas con el cribado clínico y genético a largo plazo en niños y adultos en riesgo de enfermedad cuando se los maneja en centros con experiencia¹⁸⁹. Hay muy pocos datos sobre las historias naturales de sujetos portadores de mutación causante de enfermedad y que no presentan fenotipo, pero estudios recientes describen un curso clínico benigno en la mayoría de los portadores de mutaciones sin afección clínica^{189,193}. El significado clínico de las anomalías morfológicas y funcionales leves es desconocido, pero probablemente menor en la mayoría de los casos¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. La MSC es rara en ausencia de hipertrofia cardíaca y está confinada fundamentalmente a casos aislados de pacientes con mutaciones del gen de la troponina T^{27,28,197,198}. Los estudios transversales indican un aumento de la penetrancia relacionado con la edad^{30,189,199-201}, lo que implica que una proporción de los portadores de la mutación sin afección clínica van a sufrir una miocardiopatía manifiesta más tardíamente. Por lo tanto, se recomienda la evaluación preventiva a largo plazo para los portadores de la mutación sanos. Los portadores de la mutación sin manifestación de la enfermedad por ECG o ecocardiográfica que deseen participar en deportes competitivos deben ser informados de forma individualizada, teniendo en cuenta el marco legal local, la mutación subyacente y el tipo de actividad deportiva²⁰².

Recomendaciones para el seguimiento de los portadores de mutaciones sin fenotipo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
A los portadores de mutaciones definidas sin evidencias de manifestación de la enfermedad, se les puede permitir la actividad deportiva después de tener en cuenta la mutación subyacente, el tipo de actividad deportiva y los resultados de evaluaciones clínicas repetidas regularmente	IIb	C	202

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

6.7 Pruebas genéticas preimplantacionales y prenatales

(Véase también la sección 11.4).

El diagnóstico genético prenatal puede realizarse al inicio de la gestación usando muestras de las vellosidades coriónicas o amniocentesis, pero el procedimiento no es legal en algunos países europeos y está restringido a enfermedades graves e intratables en otros países. Dada la considerable variabilidad en la expresión fenotípica de la MCH y su frecuente historia natural benigna, rara vez es adecuado realizar un diagnóstico genético prenatal de la MCH^{168,203}. Se puede discutir las opciones alternativas al diagnóstico prenatal, tales como la adopción, la inseminación artificial usando gametos de donantes y el diagnóstico genético preimplantacional¹⁶⁸. No está recomendado el uso de ecocardiografía fetal para la detección precoz de la enfermedad, ya que la probabilidad de expresión cardiaca en el feto es extremadamente baja, a excepción de algunos trastornos sindrómicos y metabólicos.

7. PRESTACIÓN DE CUIDADOS

La miocardiopatía hipertrófica es un término «paraguas» que abarca un espectro diverso y complejo de enfermedades genéticas y adquiridas. Como consecuencia, el diagnóstico y manejo de los pacientes con MCH precisa una amplia gama de habilidades y competencias. En algunos sistemas de salud, el modelo «eje y radios» —en el cual los servicios especializados se encuentran concentrados en un número reducido de instalaciones centralizadas y los aspectos de atención de los servicios de cardiología de zona tienen un papel más

Recomendaciones sobre prestación de cuidados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda derivar a equipos especializados a los sujetos con diagnóstico incierto, síntomas graves o riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con la enfermedad, para estudio y manejo	I	C	148,149
Independientemente del estado sintomático, se recomienda la vigilancia clínica regular de los pacientes y, cuando sea adecuado, los familiares de primer grado	I	C	168
En todos los casos de MCH los clínicos deben considerar la evaluación de los pacientes en centros que cuenten con equipos multidisciplinarios con experiencia en diagnóstico, genética, estratificación del riesgo y manejo de la enfermedad cardiaca	IIa	C	148,149

MCH: miocardiopatía hipertrófica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

secundario— puede ser la forma más eficaz de aportar el grado necesario de conocimiento y experiencia^{148,204}. En otros sistemas, puede ser más práctico un enfoque menos centralizado. Cualquiera que sea el modelo utilizado, se debe manejar a todos los pacientes y sus familias de acuerdo con los mismos estándares internacionales previamente acordados.

Aunque describir en detalle los sistemas de atención de los pacientes con MCH no es el cometido de este Grupo de Trabajo, la adherencia a unos estándares de atención es esencial para la implementación efectiva de las recomendaciones de esta guía.

7.1. Educación y orientación

Con el aumento del conocimiento y el desarrollo de una mayor conciencia pública de las enfermedades cardiacas hereditarias, va a crecer la demanda de servicios especializados en miocardiopatías. Las sociedades nacionales y las autoridades sanitarias deben asegurar que haya personal con la experiencia necesaria para satisfacer esta demanda, y deben proporcionar los recursos educativos necesarios para mantener y mejorar las competencias de los grupos profesionales involucrados en la atención de los pacientes con MCH. Las sociedades nacionales e internacionales también deben desarrollar registros y sistemas de atención en red para los pacientes con miocardiopatías.

8. VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

La mayoría de las personas con MCH están asintomáticas y tienen una esperanza de vida normal, pero algunas sufren síntomas, a menudo muchos años después de la evidencia de HVI por ECG o ecocardiografía. En niños, los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca incluyen taquipnea, mala alimentación, sudoración excesiva y retraso en el desarrollo. Los niños mayores, adolescentes y adultos se quejan de fatiga y disnea, así como de dolor torácico, palpitaciones y síncope. La ecocardiografía Doppler y 2D sistemática y la monitorización por ECG ambulatoria suelen ser suficientes para determinar la causa más probable de los síntomas. La valoración de OTSVI, tal como se subraya en la sección 5.4, debe ser parte de la rutina de evaluación de todos los pacientes sintomáticos.

8.1. Dolor torácico

Muchos pacientes se quejan de dolor torácico en reposo o durante el ejercicio. El dolor también puede precipitarse después de una comida copiosa o con el consumo de alcohol²⁰⁵⁻²⁰⁷. Las causas de dolor torácico incluyen la isquemia miocárdica debida a disfunción microvascular, el aumento del estrés de la pared del VI y la OTSVI. Las anomalías congénitas de las arterias coronarias, como la arteria descendente anterior izquierda tunelizada o la enfermedad coronaria aterosclerótica, también pueden ser causa²⁰⁸. La compresión sistólica de los vasos epicárdicos e intramurales es muy común, pero no suele tener importancia clínica²⁰⁹⁻²¹¹.

Las anomalías del ECG en reposo y la alta prevalencia de anomalías de la perfusión en la imagen nuclear y la RMC indican que estas técnicas tienen poca utilidad para diferenciar la enfermedad coronaria obstructiva de otras causas de dolor torácico y para determinar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria en pacientes con MCH²¹²⁻²¹⁷. Para los pacientes con angina típica de esfuerzo se debe considerar angiografía coronaria invasiva o TC según sus síntomas, edad, sexo y factores de riesgo aterosclerótico, tal como se subrayaba en las guías previas^{159,218}. La angiografía coronaria está recomendada para supervivientes de parada cardiaca adultos, pacientes con arritmia ventricular sostenida y pacientes sintomáticos ya sometidos a procedimientos de revascularización coronaria²¹⁹. Se debe considerar angiografía coronaria invasiva o por TC antes del tratamiento de reducción septal en todos los pacientes de 40 o más años, independientemente de la presencia de angina típica.

Recomendaciones sobre angiografía coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La angiografía coronaria invasiva está recomendada para adultos supervivientes a parada cardíaca, pacientes con taquiarritmia ventricular sostenida y pacientes con angina estable grave (clase CCS 3)	I	C	219
La angio-TC o coronariografía invasiva debe considerarse para pacientes con dolor torácico de esfuerzo típico (clase CCS < 3) que tengan una probabilidad pretest intermedia de enfermedad coronaria aterosclerótica basada en edad, sexo y factores de riesgo de aterosclerosis o antecedente de revascularización coronaria	Ila	C	159,218
Para todos los pacientes de 40 o más años, se debe considerar la angio-TC o coronariografía invasiva antes del tratamiento de reducción septal, independientemente de la presencia de dolor torácico de esfuerzo típico	Ila	C	220,221

CSS: Canadian Cardiovascular Society; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

8.2. Insuficiencia cardíaca

Los síntomas de insuficiencia cardíaca crónica son frecuentes, pero el perfil clínico de la insuficiencia cardíaca avanzada varía de un paciente a otro. En algunos, la insuficiencia cardíaca se asocia a disfunción diastólica con FE conservada y tamaño del VI pequeño; en otros, los síntomas están causados por disfunción ventricular izquierda sistólica u OTSVI (con o sin insuficiencia mitral)²²². La fibrilación auricular puede complicar cualquiera de estos escenarios y exacerbar los síntomas²²³. El reconocimiento de la fisiopatología heterogénea de la insuficiencia cardíaca en la MCH es importante porque influye en su manejo.

En la mayoría de los pacientes, el proceso de remodelado cardíaco adverso y progresivo, caracterizado por fibrosis miocárdica y adelgazamiento de la pared, es de toda la vida^{222,224,225}. En las fases iniciales de este proceso, los pacientes suelen estar asintomáticos, y los índices no invasivos convencionales de rendimiento cardíaco se encuentran dentro de lo normal. A medida que la enfermedad progresa, se produce bien sea una disminución de la función sistólica y diastólica del VI, asociada a una dilatación del VI de leve a moderada, disminución del grosor de la pared del VI y caída de la FEVI (algunas veces denominada fase «pasada» o fase hipocinética dilatada) o una disfunción diastólica del VI grave, acompañada por dilatación auricular importante con poca o ninguna dilatación del VI (fenotipo «restrictivo»)²²². La insuficiencia mitral y tricuspídea y la hipertensión pulmonar de moderada a grave suelen estar presentes en estos estadios avanzados de la enfermedad²²⁶.

La presentación en forma de insuficiencia cardíaca aguda es infrecuente, pero puede precipitarse por arritmias (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular [TSV] o TV sostenida), insuficiencia mitral aguda (p. ej., rotura cordal o endocarditis infecciosa), isquemia miocárdica e infarto y comorbilidades (p. ej., anemia o hipertirodismo).

8.2.1. Estudios de presión invasivos

La imagen cardíaca no invasiva ha reemplazado significativamente a la cateterización cardíaca en la rutina de evaluación de la función cardíaca. La determinación invasiva de las presiones intracardíacas puede ser adecuada cuando la imagen cardíaca no invasiva sea insufi-

Recomendaciones sobre estudios hemodinámicos invasivos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Para evaluar la función cardíaca derecha e izquierda y la resistencia pulmonar de pacientes para los que se está considerando trasplante cardíaco o soporte circulatorio mecánico, se recomienda cateterización cardíaca	I	B	227-229
Para pacientes sintomáticos con imagen cardíaca no invasiva no concluyente, se puede considerar la cateterización cardíaca derecha e izquierda para evaluar la gravedad de la OTSVI y medir las presiones de llenado del VI	Ila	C	230

VI: ventrículo izquierdo; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del VI.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

ciente para evaluar la gravedad de la OTSVI y al planificar el tratamiento invasivo (p. ej., el tratamiento de una valvulopatía) y el trasplante cardíaco²²⁷.

8.2.2. Pruebas de estrés cardiopulmonares

Cuando se realizan en laboratorios con experiencia, las pruebas de estrés cardiopulmonares con determinación simultánea de los gases respiratorios proporcionan información objetiva de la gravedad de la limitación funcional y sus mecanismos. Puede ser de ayuda para diferenciar la MCH de la hipertrofia ventricular fisiológica observada en deportistas y puede aportar claves diagnósticas, como la reducción desproporcionada del consumo máximo de oxígeno y el bajo umbral anaeróbico en pacientes con trastornos metabólicos^{231,232}. Si se dispone de las instalaciones, la prueba de estrés cardiopulmonar con determinación simultánea de los gases respiratorios se debe considerar en la evaluación clínica inicial, cuando los pacientes informan sobre un cambio en los síntomas y cuando se considera una reducción invasiva del tracto de salida del VI²³³⁻²³⁵. Las pruebas de estrés cardio-

Recomendaciones sobre pruebas cardiopulmonares en ejercicio

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda prueba cardiopulmonar en ejercicio con determinación simultánea de gases respiratorios para pacientes muy sintomáticos con disfunción del VI sistólica y/o diastólica evaluados para trasplante cardíaco o soporte mecánico	I	B	233,238
Independientemente de los síntomas, se debe considerar la prueba cardiopulmonar en ejercicio con determinación simultánea de gases respiratorios (o cinta continua estándar o bicicleta ergométrica cuando no esté disponible) para evaluar la gravedad y el mecanismo de la intolerancia al esfuerzo y el cambio en la presión arterial sistólica	Ila	B	233, 235-237
Se debe considerar la prueba cardiopulmonar en ejercicio con determinación simultánea de gases respiratorios (o cinta continua estándar o bicicleta ergométrica cuando no esté disponible) para pacientes sintomáticos que se va a someter a ablación septal con alcohol y miectomía septal para determinar la gravedad de la limitación al ejercicio	Ila	C	233-235

VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

pulmonares están recomendadas para todos los pacientes considerados para trasplante cardiaco²²⁷.

Cuando no se pueda realizar una prueba de estrés cardiopulmonar, se puede utilizar como alternativa una cinta de correr convencional o prueba de esfuerzo con bicicleta ergométrica y electrocardiografía simultánea. Independientemente del método utilizado para la prueba de esfuerzo, se recomienda medir la presión arterial durante la prueba utilizando un esfigmomanómetro convencional, con el fin de determinar el cambio en la presión arterial sistólica que pueda aportar información pronóstica (véase «Muerte súbita cardiaca»)^{236,237}.

8.3. Síncope

Las causas de síncope en la MCH incluyen hipovolemia, bloqueo cardiaco completo²³⁹, disfunción del nódulo sinusal²³⁹, TV sostenida, OTSVI²⁴⁰ y reflejos vasculares anómalos^{237,241,242}. Ocasionalmente, las arritmias auriculares con respuesta ventricular rápida pueden precipitar el síncope, sobre todo en sujetos con función auricular conservada y presiones de llenado elevadas²²³. Puede haber más de una causa por la que los pacientes con MCH pierdan el conocimiento, entre ellas comorbilidades como epilepsia y diabetes mellitus²⁴³.

El síncope que se produce al estar de pie durante mucho tiempo en un ambiente caluroso o durante la fase de absorción posprandial indica síncope neuromediado (reflejo), especialmente cuando se asocia a náusea y vómitos. El síncope durante el esfuerzo, o inmediatamente después de palpitations o dolor torácico, apunta a un mecanismo cardiaco²⁴³. Se debe excluir una obstrucción provocable⁸⁵ cuando los pacientes sufran síncope de esfuerzo recurrentes en circunstancias similares (p. ej., al subir corriendo las escaleras o al hacer un esfuerzo). Las arritmias ventriculares son una causa infrecuente de síncope, pero se debe sospecharlas después de un episodio sin pródromos, especialmente si ocurre en reposo o después de un esfuerzo mínimo.

Debido a que el síncope no vasovagal de causa desconocida es un factor de riesgo de MSC^{99,244-248}, sobre todo si ocurre a pacientes jóvenes en estrecha proximidad temporal a su primera exploración⁹⁹, puede ser adecuado el tratamiento con un desfibrilador automático implantable (DAI) para sujetos con otras características que indiquen alto riesgo de muerte súbita, incluso cuando el mecanismo del síncope sea desconocido tras un proceso diagnóstico completo. Que el síncope pueda estar causado por mecanismos distintos de las arritmias ventriculares significa que los pacientes pueden permanecer en riesgo de síncope recurrente después del implante de DAI.

Los pacientes con síncope deben someterse a un ECG de 12 derivaciones, prueba de esfuerzo estándar en posición erguida y monitorización ECG ambulatoria de 48 horas y, en caso de identificarse la presencia de bradiarritmia, se los debe tratar de acuerdo con las vigentes GPC de la ESC sobre marcapasos²⁴⁹. Se puede considerar una

Recomendaciones sobre investigación de síncope

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda ECG de 12 derivaciones, prueba de esfuerzo en posición erguida, ecocardiografía Doppler y 2D en reposo y en esfuerzo y monitorización ambulatoria con ECG de 48 h para pacientes con síncope de causa desconocida para identificar la causa de sus síntomas	I	C	243
Se debe considerar ILR para pacientes con episodios recurrentes de síncope de causa desconocida y bajo riesgo de MSC	Ila	C	243,250

2D: bidimensional; ECG: electrocardiograma; ILR: grabadora de bucle implantable; MSC: muerte súbita cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

ecocardiografía de esfuerzo, especialmente para pacientes con síncope postural o de esfuerzo, para detectar OTSVI provocable⁸⁵. Para pacientes con episodios recurrentes de síncope de causa desconocida y bajo riesgo de MSC, se debe considerar la utilización de una grabadora en bucle implantable^{249,250}. Existen pocos datos sobre la prueba de mesa basculante en pacientes con MCH, pero la existencia de una tasa elevada de pruebas positivas en pacientes sin historia de síncope parece indicar que no es útil para la evaluación habitual, a menos que estén presentes otras características que indiquen un mecanismo autonómico^{243,251,252}.

8.4. Palpitaciones

Muchos pacientes se quejan de palpitations^{165,246} causadas por contracciones cardiacas sintomáticas y ectopia ventricular. Un episodio de palpitations sostenido que dure más de unos pocos minutos suele estar causado por arritmia supraventricular. En pacientes con palpitations frecuentes, debe realizarse un ECG ambulatorio de 48 h^{250,253}. Si no se puede identificar una causa, se debe considerar el uso de grabadora de bucle implantable²⁵⁰.

Recomendaciones sobre palpitations

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Para pacientes con palpitations frecuentes o sostenidas, se recomienda monitorización ambulatoria de 48 h para identificar la causa probable	I	C	250,253
Se puede considerar una ILR para pacientes con palpitations frecuentes, en los que no se identifique ninguna causa después de monitorización con ECG prolongada	Ila	C	250

ECG: electrocardiograma; ILR: grabadora en bucle implantable.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

8.5. Papel de la evaluación electrofisiológica

No está recomendado el uso sistemático de estudios electrofisiológicos en pacientes con síncope o síntomas de arritmia. La evaluación electrofisiológica está indicada para pacientes con taquicardia supra-ventricular persistente o recurrente (*flutter* auricular, taquicardia auricular, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia mediada por vía AV accesoria) y pacientes con evidencias obtenidas a partir de otras pruebas no invasivas que indiquen enfermedad sinoauricular o BAV^{249,254}. Los estudios electrofisiológicos también están indicados cuando los pacientes presentan preexcitación ventricular, con el fin de identificar y tratar un sustrato susceptible de ablación²⁵⁵. La evaluación electrofisiológica invasiva puede considerarse para pacientes seleccionados que tengan TV sostenida (> 30 s), monomórfica, sintomática y documentada, para identificar y tratar el sustrato de la arritmia susceptible de ablación^{256,257}.

9. MANEJO DE LOS SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES

En ausencia de grandes estudios clínicos aleatorizados², el tratamiento farmacológico se administra sobre una base empírica para mejorar la capacidad funcional, reducir los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad. En pacientes sintomáticos con OTSVI, el objetivo es mejorar los síntomas mediante fármacos, cirugía, ablación con alcohol o marcapasos. El tratamiento de los pacientes sintomáticos sin OTSVI se centra en el manejo de la arritmia, reducción de las presiones de llenado del VI y tratamiento de la angina. Los pacientes con disfunción sistólica o diastólica progresiva del VI refractaria al tratamiento médico pueden ser candidatos para trasplante cardiaco.

Recomendaciones sobre las pruebas electrofisiológicas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda estudio electrofisiológico invasivo para pacientes con taquicardia supraventricular recurrente o persistente documentada (<i>flutter</i> auricular, taquicardia auricular, taquicardia del nódulo auriculoventricular por reentrada, taquicardia mediada por vía auriculoventricular accesoria) y pacientes con preexcitación ventricular e identificar y tratar sustratos susceptibles de ablación	I	C	249,254, 255
Se puede considerar estudio electrofisiológico invasivo para pacientes seleccionados con taquicardia ventricular monomórfica sostenida (> 30 s) y sintomática documentada, para identificar y tratar sustratos arritmogénicos susceptibles de ablación	IIb	C	256,257
No se recomienda estudio electrofisiológico invasivo con estimulación ventricular programada para la estratificación del riesgo de muerte súbita cardiaca	III	C	

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.1. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Por convención, la OTSVI se define como un gradiente Doppler instantáneo máximo del tracto de salida del VI ≥ 30 mmHg, pero el umbral que se suele considerar para tratamiento invasivo es ≥ 50 mmHg.

A la mayoría de los pacientes con un gradiente máximo del tracto de salida en reposo o provocado < 50 mmHg se los debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de MCH no obstructiva, pero en un número muy reducido de casos seleccionados con gradientes del tracto de salida del VI entre 30 y 50 mmHg y en ausencia de otras causas obvias que causen síntomas, se puede considerar la reducción de gradiente invasiva, teniendo en cuenta la ausencia de datos sobre este grupo.

9.1.1. Medidas generales

Todos los pacientes con OTSVI deben evitar la deshidratación y el consumo excesivo de alcohol, y se les debe animar a la reducción de peso. Los dilatadores arteriales y venosos, como los nitratos y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), pueden exacerbar la OTSVI y deben evitarse siempre que sea posible (véase también el manejo de la hipertensión, sección 12.2)²⁵⁸. La FA de nueva aparición o mal controlada puede exacerbar los síntomas causados por la OTSVI y tiene que manejarse mediante restauración rápida del ritmo sinusal o control de la frecuencia ventricular²²³. Se debe evitar la administración de digoxina en pacientes con OTSVI debido a sus efectos inotrópicos positivos²⁵⁹.

9.1.2. Tratamiento farmacológico

Por consenso, a los pacientes con OTSVI sintomática se los trata inicialmente con bloqueadores beta no vasodilatadores a la dosis máxima tolerada, pero existen muy pocos estudios que comparen los bloqueadores beta de forma individual. Estudios pequeños y mayoritariamente retrospectivos indican que el propanolol oral puede abolir o reducir la OTSVI en reposo y provocada y proporcionar beneficio sintomático²⁶³⁻²⁶⁵. Un estudio ha demostrado una mejoría en la tole-

Recomendaciones sobre el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo: medidas generales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Los dilatadores arteriales y venosos, incluidos nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa, deben evitarse siempre que sea posible en pacientes con OTSVI en reposo o provocada	IIa	C	258,260
Se debe considerar la restauración del ritmo sinusal o el control adecuado de la frecuencia antes de considerar el tratamiento invasivo de pacientes con fibrilación auricular de nueva aparición o mal controlada	IIa	C	261,262
La digoxina no está recomendada para pacientes con OTSVI en reposo o provocada	III	C	259

OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

rancia al ejercicio y supresión de arritmias supraventriculares y ventriculares en pacientes tratados con sotalol²⁶⁶.

Cuando los bloqueadores beta solos no sean eficaces, se puede añadir disopiramida (si está disponible), titulada a la máxima dosis tolerada (normalmente 400-600 mg/día)^{267,268}. Este fármaco antiarrítmico de clase IA puede eliminar los gradientes basales de presión de salida del VI y mejorar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional sin efectos proarrítmicos ni aumento del riesgo de MSC^{267,268}. Los efectos indeseables anticolinérgicos que limitan la dosis incluyen sequedad de ojos y boca, micción discontinua o retención urinaria y estreñimiento^{267,268}. Se debe monitorizar el intervalo QTc durante la titulación al alza y reducir la dosis si excede los 480 ms. Se debe evitar la disopiramida en pacientes con glaucoma, varones con prostatismo y pacientes que tomen otros fármacos que alarguen el intervalo QT, como la amiodarona y el sotalol. La disopiramida puede usarse en combinación con verapamilo²⁶⁸. La disopiramida debe usarse con precaución en pacientes con FA o propensos a ella, en los que el aumento de la conducción AV inducido por el fármaco puede incrementar la frecuencia ventricular.

El verapamilo, a una dosis inicial de 40 mg tres veces al día hasta un máximo de 480 mg diarios, puede usarse cuando los bloqueadores beta estén contraindicados o sean ineficaces, pero es necesaria la monitorización estrecha de los pacientes con obstrucción extrema (≥ 100 mmHg) o presiones sistólicas pulmonares elevadas, ya que puede causar edema pulmonar²⁶⁹. La administración oral a corto plazo puede aumentar la capacidad de esfuerzo, mejorar los síntomas y normalizar o mejorar el llenado diastólico del VI sin alterar la función sistólica²⁷⁰⁻²⁷³. Unos hallazgos similares se han demostrado en el caso del diltiazem (dosis de inicio de 60 mg tres veces al día hasta un máximo de 360 mg diarios)²⁷⁴, que debe considerarse para pacientes intolerantes o con contraindicaciones para bloqueadores beta y verapamilo. El nifedipino y otros antagonistas dihidropiridínicos del calcio no están recomendados para el tratamiento de la OTSVI^{275,276}.

Pueden usarse con precaución dosis bajas de tiacidas o diuréticos de asa para mejorar la disnea asociada a la OTSVI, pero es importante evitar la hipovolemia.

Los bloqueadores beta pueden considerarse para el tratamiento de neonatos y niños con OTSVI y los pocos datos disponibles sobre el verapamilo indican que también se puede usar de forma segura en niños²⁷². No se dispone de datos para hacer recomendaciones específicas sobre el tratamiento con disopiramida en niños. El tratamiento médico puede considerarse en adolescentes y adultos asintomáticos o con síntomas leves que tengan OTSVI en reposo o provocada y dilatación auricular izquierda.

Recomendaciones sobre el tratamiento médico de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomiendan los bloqueadores beta no vasodilatadores, titulados a la máxima dosis tolerada, como tratamiento de primera línea para mejorar los síntomas de pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^d	I	B	263,265, 267,268
Se recomienda el verapamilo, titulado a la máxima dosis tolerada, para mejorar los síntomas de pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^d que no toleren los bloqueadores beta o los tengan contraindicados	I	B	268, 270-274
Se recomienda la disopiramida, titulada a la máxima dosis tolerada ^e , además de un bloqueador beta (o, si no es posible, verapamilo), para mejorar los síntomas de pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^d	I	B	267,268
La disopiramida en monoterapia, titulada a la máxima dosis tolerada ^e , se puede considerar para mejorar los síntomas de pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^d (ejercicio o maniobra de Valsalva), utilizada con precaución en pacientes con FA o propensión a ella, pues puede aumentar la respuesta de frecuencia ventricular	IIb	C	267
Los bloqueadores beta o el verapamilo pueden considerarse para niños y adultos asintomáticos con OTSVI en reposo o provocada ^d para reducir las presiones del VI	IIb	C	272
Para la OTSVI sintomática, se puede usar con precaución dosis bajas de diuréticos de asa o tiazidas para mejorar la disnea de esfuerzo	IIb	C	
Se debe considerar el diltiazem, titulado a la máxima dosis tolerada, para mejorar los síntomas de pacientes sintomáticos con OTSVI en reposo o provocada ^d que no toleren bloqueadores beta y verapamilo o los tengan contraindicados	IIa	C	274
Se debe considerar los bloqueadores beta orales o intravenosos y los vasoconstrictores para pacientes con OTSVI provocada grave que se presentan con hipotensión y edema pulmonar	IIa	C	260

OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan las recomendaciones.

^dManiobra de Valsalva, ejercicio de pie o nitratos orales cuando no se pueda realizar ejercicio.

^eDurante la titulación de disopiramida al alza se debe monitorizar el intervalo QTc y reducir la dosis si excede los 480 ms.

Excepcionalmente, los pacientes con OTSVI provocada grave pueden presentarse con un cuadro de hipotensión y edema pulmonar parecido a la isquemia miocárdica aguda. Es importante reconocer este escenario, ya que el uso de vasodilatadores y fármacos inotrópicos positivos en este contexto puede poner en riesgo la vida. En su lugar, el tratamiento debe consistir en bloqueadores beta y vasoconstrictores orales o intravenosos (p. ej., fenilefrina, metaraminol y norepinefrina).

9.1.3. Tratamiento invasivo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

No hay datos que respalden el uso de procedimientos invasivos para reducir la OTSVI en pacientes asintomáticos, independientemente de su gravedad.

El tratamiento invasivo para reducir la OTSVI se debe considerar para pacientes con un gradiente de OTSVI ≥ 50 mmHg, síntomas de moderados a graves (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] III-IV) o síncope de esfuerzo recurrente a pesar de recibir tratamiento farmacológico a las dosis máximas toleradas. En algunos centros también se considera el tratamiento invasivo de pacientes con síntomas leves (NYHA II) y gradiente en reposo o provocado máximo ≥ 50 mmHg (en ejercicio o Valsalva) y una insuficiencia mitral relacionada con el movimiento sistólico anterior de moderada a grave, FA o dilatación auricular izquierda de moderada a grave, aunque hay pocos datos que respalden en esta práctica²⁷⁷.

9.1.3.1. Cirugía

El procedimiento quirúrgico más habitual para tratar la OTSVI es la miectomía septal ventricular (procedimiento de Morrow), en el que se crea en el septo basal por debajo de la válvula aórtica un valle rectangular que se extiende distalmente más allá del punto de contacto entre valva mitral y septo²⁷⁸. Esta intervención elimina o reduce significativamente el gradiente de salida del VI en más del 90% de los casos, reduce la insuficiencia mitral relacionada con el movimiento sistólico anterior y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. En el 70-80% de los pacientes se obtiene un beneficio sintomático a largo plazo, con unas tasas de supervivencia a largo plazo comparables a las de la población general²⁷⁹⁻²⁸⁷. Los determinantes preoperatorios de un resultado bueno a largo plazo son edad < 50 años, tamaño auricular izquierdo < 46 mm, ausencia de fibrilación auricular y sexo masculino²⁸⁷.

Las principales complicaciones quirúrgicas son el bloqueo del nódulo AV, el defecto septal ventricular y la regurgitación aórtica (RA), aunque son infrecuentes en centros con experiencia que se guíen mediante ETE intraoperatoria^{286,288,289}. Cuando haya obstrucciones medioventriculares coexistentes, la miectomía estándar puede extenderse distalmente hacia el ventrículo medio alrededor de la base de los músculos papilares, aunque los datos sobre la eficacia y resultados a largo plazo de este enfoque son limitados²⁹⁰.

Un 11-20% de los pacientes que se someten a miectomía requieren cirugía mitral concomitante¹⁴. En pacientes con una elongación pronunciada de la valva o insuficiencia mitral de moderada a grave, la miectomía septal se puede combinar con alguno de los diversos procedimientos coadyuvantes, incluida la sustitución de la válvula mitral, realineación posterior-superior de los músculos papilares, escisión parcial y movilización de los músculos papilares, plicatura de la valva anterior mitral y extensión de la valva anterior mitral mediante parche pericárdico tratado con glutaraldehído para endurecer la porción media de la valva²⁹¹⁻²⁹⁴. Una valva mitral anterior elongada favorece la reparación mitral en lugar de su sustitución²⁹⁵. La mortalidad quirúrgica de la miectomía con intervención mitral se encuentra en torno al 3-4%^{294,296,297}.

9.1.3.2. Ablación septal con alcohol

En centros con experiencia, la inyección selectiva de alcohol en una arteria perforante septal (o, en algunos casos, otras ramas de la arteria coronaria descendente anterior izquierda) para crear una cicatriz septal localizada produce un resultado similar a la cirugía en términos de reducción de gradiente, mejoría sintomática y capacidad de ejercicio²⁹⁸⁻³⁰². La principal complicación no fatal es el BAV en un 7-20% de los pacientes; la mortalidad debida al procedimiento es similar a la de la miectomía sola²⁹⁹⁻³⁰³.

Debido a la variabilidad del riego sanguíneo septal, es esencial realizar una ecocardiografía miocárdica de contraste antes de la inyección de alcohol. Si el agente de contraste no se puede localizar exclusivamente en el septo basal y adyacente al punto de contacto septomitral, se debe abandonar el procedimiento¹¹¹⁻¹¹³.

No está recomendada la inyección de grandes volúmenes de alcohol en ramas septales múltiples —con el objeto de reducir el gradiente

en el laboratorio de hemodinámica—, ya que se asocia a un alto riesgo de complicaciones y episodios arrítmicos³⁰⁴.

Se han descrito métodos alternativos en series pequeñas de pacientes, como las técnicas no alcohólicas de embolización septal (espirales^{305,306}, partículas espumosas de alcohol polivinílico³⁰⁷, cianoacrilato³⁰⁸) y la ablación endocavitaria directa (radiofrecuencia, crioterapia)^{309,310}. Estos métodos alternativos no se han comparado directamente con otros tratamientos de reducción septal y no hay datos disponibles sobre sus resultados ni su seguridad a largo plazo.

9.1.3.3. Cirugía frente a ablación septal con alcohol

Los equipos multidisciplinares con experiencia deben evaluar a todos los pacientes antes de la intervención.

La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación sistemática de la válvula mitral y la anatomía septal que incluya la exclusión deliberada de otras anomalías del tracto de salida del VI y de la válvula mitral que requieran tratamiento quirúrgico. En la figura 5 se muestra un resumen de los aspectos esenciales de la evaluación preoperatoria. La ablación septal puede ser menos eficaz en pacientes con cicatrices septales extensas en la RMC y en pacientes con hipertrofia muy extrema (≥ 30 mm), pero no hay datos sistemáticos sobre esto. En general, el riesgo de defecto ventriculoseptal después de una ASA y miectomía septal es más alto en pacientes con hipertrofia leve (≤ 16 mm) en el punto de contacto de la valva mitral y el septo. En estos casos, se puede considerar otras alternativas como la estimulación bicameral (véase «Estimulación bicameral») o la sustitución/reparación mitral.

No hay estudios clínicos aleatorizados que comparen la cirugía con la ASA, pero varios metanálisis han demostrado que ambos procedimientos mejoran el estado funcional con una mortalidad debida al procedimiento similar³¹¹⁻³¹⁴. La ASA se asocia a mayor riesgo de BAV que requiere implante de marcapasos permanente y a gradientes residuales del tracto de salida del VI más elevados³¹¹⁻³¹⁴. A diferencia de la miectomía, la mayoría de los pacientes sufre bloqueo de rama derecha (más que de izquierda) después de la ASA. El riesgo de BAV después de la cirugía y la ablación con alcohol es mayor en pacientes con enfermedad preexistente y se ha aconsejado el uso de estimulación permanente profiláctica antes de la intervención³¹⁵.

La mortalidad quirúrgica de la miectomía septal en niños es $< 2\%$ en los centros con experiencia²⁸⁸. La recurrencia de OTSVI que precisa reintervención es raro, excepto en neonatos y niños pequeños, debido a las limitaciones técnicas de la resección y la progresión de la hipertrofia miocárdica. La ablación septal con alcohol es controvertida en niños, adolescentes y adultos jóvenes porque no hay datos sobre resultados a largo plazo de los efectos tardíos de una cicatriz miocárdica en estos grupos, y porque las dificultades técnicas y los riesgos potenciales del procedimiento son mayores en niños pequeños y neonatos.

9.1.3.4. Requerimientos mínimos de actividad

Tal como ocurre con otros procedimientos invasivos, la probabilidad de obtener buenos resultados con la cirugía y la ablación con alcohol es mayor en los centros que realizan un gran número de procedimientos. En ausencia de datos específicos, las recomendaciones sobre el número de intervenciones por centro y operador se extrapolan a partir de otros escenarios. Se considera razonable un número mínimo de 10 ablaciones septales con alcohol y 10 miectomías septales por operador y año. Debe haber más de un operador capacitado para cada uno de los dos procedimientos, con el fin de asegurar la seguridad y sostenibilidad de los programas intervencionistas. Se aconseja hacer una recopilación de datos nacionales y registros prospectivos para monitorizar la seguridad y los resultados clínicos.

Los cirujanos y los cardiólogos que realizan tratamientos invasivos de reducción de gradiente deben formarse en centros con experiencia y ser parte de un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de la MCH.

Recomendaciones sobre tratamiento de reducción septal

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda que los tratamientos de reducción septal sean realizados por operadores con experiencia, que trabajen en equipos multidisciplinares expertos en el manejo de la MCH	I	C	148,149
Está recomendado el tratamiento de reducción septal para la mejoría de los síntomas de pacientes con gradiente máximo del tracto de salida del VI provocado o en reposo de 50 mmHg que estén en NYHA III-IV pese a tratamiento médico a las dosis máximas toleradas	I	B	311-314
Se debe considerar el tratamiento de reducción septal para pacientes con síncope de esfuerzo recurrente causado por un gradiente máximo del tracto salida del VI provocado o en reposo de 50 mmHg pese a tratamiento médico a las dosis máximas toleradas	IIa	C	240,316
Está recomendada la miectomía septal, más que la ASA, para pacientes con una indicación de tratamiento de reducción septal y otras lesiones que requieran intervención quirúrgica (p. ej., reparación/sustitución de la válvula mitral, intervención del músculo papilar)	I	C	295
La reparación o sustitución de la válvula mitral debe considerarse en pacientes sintomáticos con un gradiente del tracto de salida del VI máximo provocado o de reposo de 50 mm Hg e insuficiencia mitral de moderada a severa no causada por SAM de la válvula mitral sola.	IIa	C	291-294
La reparación o sustitución de la válvula mitral puede considerarse para pacientes con un gradiente máximo del tracto de salida del VI provocado o en reposo de 50 mmHg y un grosor septal máximo de 16 mm en el punto de contacto valva mitral-septo, o cuando haya insuficiencia mitral de moderada a grave después de la miectomía aislada	IIb	C	296,317

ASA: ablación septal con alcohol; FA: fibrilación auricular; MCH: miocardiopatía hipertrofica; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; SAM: movimiento sistólico anterior; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.1.3.5. Estimulación bicameral

En tres pequeños estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre estimulación bicameral y varios estudios observacionales a largo plazo, se han descrito reducciones en los gradientes del tracto de salida del VI y mejorías variables de los síntomas y la calidad de vida³¹⁸⁻³²². En un estudio clínico, un análisis retrospectivo de subgrupos ha señalado que los pacientes mayores (> 65 años) tienen más probabilidades de obtener beneficio³²¹. Un estudio ha comparado directamente la ASA ablación septal con alcohol con la estimulación y ha demostrado una reducción de gradiente superior con la ablación³²³. Una revisión Cochrane reciente ha concluido que los resultados sobre el beneficio de la estimulación se basan en determinaciones fisiológicas y no aportan información sobre variables clínicas relevantes³²⁴.

La estimulación secuencial AV permanente con intervalo AV corto se puede considerar en el caso de pacientes adultos sintomáticos no aptos o que no deseen considerar- otros tratamientos invasivos de reducción septal, y en pacientes que tienen otras indicaciones para estimulación. Los parámetros de estimulación deben optimizarse para alcanzar una preexcitación máxima del ápex del ventrículo derecho con un compromiso mínimo del llenado del VI (esto se alcanza

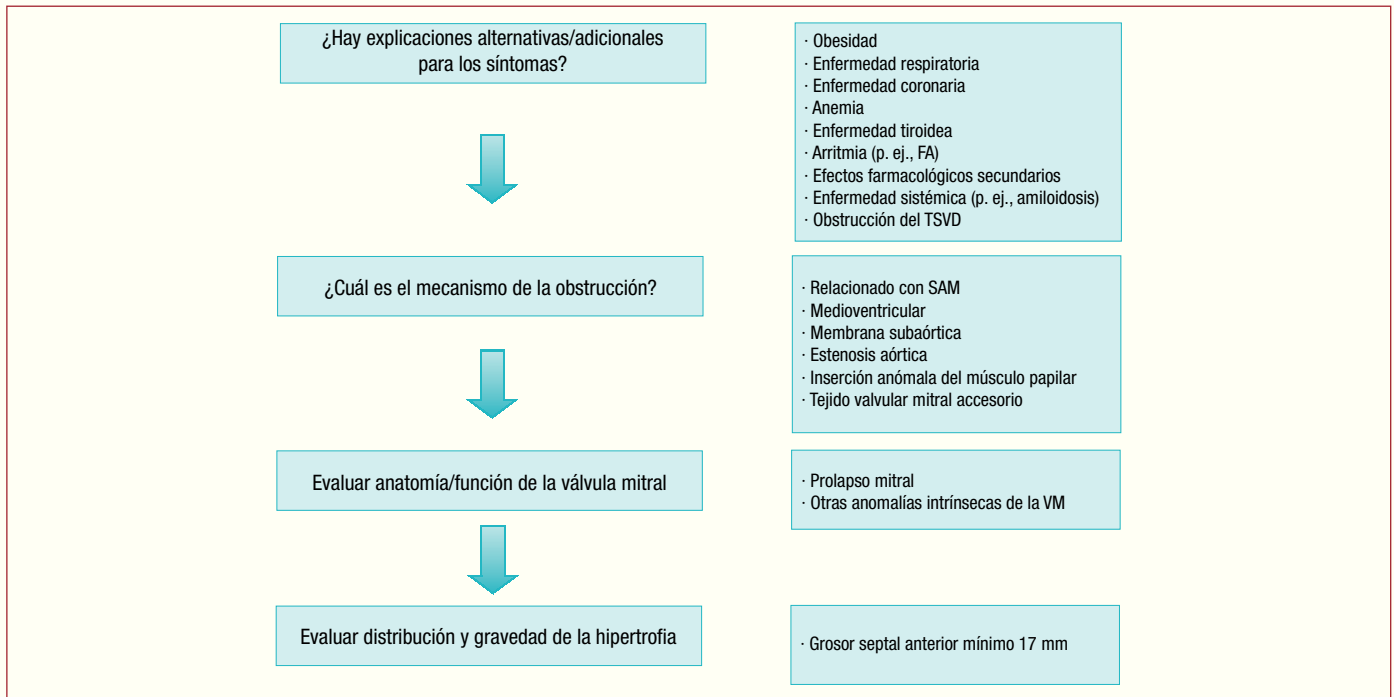


Figura 5. Lista de verificación previa a la evaluación de pacientes cuyo tratamiento de reducción septal invasiva se está considerando. FA: fibrilación auricular; SAM: movimiento sistólico anterior; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VM: válvula mitral.

típicamente con un intervalo AV en reposo de 100 ± 30 ms)³²⁵. Para asegurar la captura ventricular completa durante el ejercicio se debe habilitar una estimulación dinámica del intervalo AV, con un límite programado de frecuencia superior más alto que la frecuencia sinusal más rápida alcanzada durante el ejercicio²⁴⁹. La ablación o modificación del nódulo AV se ha aconsejado como método para alcanzar una programación AV óptima en algunos pacientes con un intervalo P-R muy corto, pero no está recomendada³²⁶.

Recomendaciones sobre las indicaciones de estimulación cardiaca para pacientes con obstrucción

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se puede considerar la estimulación secuencial AV, con un intervalo AV óptimo para reducir el gradiente del tracto de salida del VI o para facilitar el tratamiento médico con bloqueadores beta y/o verapamilo de pacientes seleccionados con OTSVI provocada o en reposo ≥ 50 mmHg, ritmo sinusal y síntomas refractarios al tratamiento farmacológico, que tengan contraindicaciones para la ablación septal con alcohol o la miectomía septal o riesgo elevado de bloqueo cardiaco después de la ablación septal con alcohol o la miectomía septal	IIb	C	268, 318-322
Para pacientes con OTSVI provocada o en reposo ≥ 50 mmHg, ritmo sinusal y síntomas refractarios al tratamiento farmacológico que tengan alguna indicación para DAI, se puede considerar un DAI bicameral (en lugar de un dispositivo unicameral) para reducir el gradiente del tracto de salida del VI o facilitar el tratamiento médico con bloqueadores beta o verapamilo	IIb	C	268, 318-322, 327

AV: auriculoventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.2. Obstrucción medioventricular izquierda y aneurismas apicales

La obstrucción medioventricular izquierda ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes con MCH^{328,329}. Los pacientes con obstrucción medioventricular tienden a ser muy sintomáticos y han demostrado en varios estudios tener un riesgo aumentado de insuficiencia cardiaca progresiva y MSC³²⁸⁻³³⁰. Aproximadamente el 25% de los pacientes también tienen un aneurisma apical del VI que, en algunas series, se asocia a mayor mortalidad cardiovascular^{129,328,329,331}. Los pacientes con obstrucción medioventricular del VI deben tratarse con dosis elevadas de bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem, aunque la respuesta suele ser subóptima. Hay alguna experiencia, normalmente obtenida en centros individuales, que indica que la obstrucción medioventricular puede aliviarse mediante miectomía transaórtica, un enfoque transapical o incisiones transaórticas y transapicales combinadas, con buenos resultados clínicos a corto plazo^{332,333}.

Los aneurismas apicales del VI por sí solos raramente necesitan tratamiento. Muy pocos pacientes sufren TV monomórfica relacionada con la cicatriz apical adyacente, que es susceptible de mapeo y ablación^{331,334}. Raramente hay trombos sin aneurisma, y se debe tratar estos casos con anticoagulación oral a largo plazo^{335,336}. La evidencia que conecta la presencia de aneurismas con riesgo aumentado de muerte súbita está confinada a series pequeñas de pacientes seleccionados¹²⁹. El implante profiláctico de un dispositivo de asistencia del VI (DAVI) no está recomendada en ausencia de otras características clínicas que impliquen riesgo aumentado de MSC (véase sección 9.5).

9.3. Manejo de los síntomas de pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

9.3.1. Insuficiencia cardiaca

9.3.1.1. Tratamiento farmacológico

En la figura 6 se muestra un enfoque general para el manejo de los síntomas de insuficiencia cardiaca. En pacientes disneicos con FE nor-

mal y sin evidencias de OTSVI en reposo o provocada, el objetivo del tratamiento farmacológico es reducir las presiones diastólicas del VI y mejorar el llenado del VI mediante disminución de la frecuencia cardíaca con bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem (idealmente monitorizándola con registro de ECG ambulatorio) y con un uso prudente de diuréticos de asa. La restauración del ritmo sinusal o el control de la frecuencia ventricular es esencial en pacientes que tienen FA permanente o FA paroxística frecuente (véase «Taquiarritmia auricular»), pero la digoxina no está recomendada para pacientes con FE conservada, por los potenciales efectos adversos de la estimulación inotrópica positiva²⁵⁹.

Muy pocos estudios han examinado el efecto de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en pacientes con MCH². En ausencia de estudios clínicos aleatorizados, se asume un beneficio asociado a la inhibición del SRAA en hospitalizaciones, síntomas y mortalidad, y se recomienda tratar a los pacientes con FE reducida y síntomas de insuficiencia cardíaca con diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) de acuerdo con la GPC de la ESC sobre el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica³³⁷. Se recomienda el umbral de FE < 50% para considerar el tratamiento con inhibidores del SRAA, debido a la preservación del tamaño cavital en pacientes con MCH e insuficiencia sistólica avanzada³³⁷. Los volúmenes del VI relativamente pequeños también indican que algunos pacientes pueden ser incapaces de tolerar dosis altas de vasodilatadores y diuréticos. En ausencia de una OTSVI significativa, se puede usar digoxina sola (0,125-0,5 mg una vez al día) o en combinación con un bloqueador beta para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA y FE < 50%.

Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (≥ 50%)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Para pacientes en NYHA II-IV y FEVI ≥ 50% sin evidencia de OTSVI en reposo o provocada, se debe considerar los bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem para mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca	Ila	C	274,338
Se debe considerar dosis bajas de diuréticos de asa y tiazidas para pacientes en NYHA II-IV con FEVI ≥ 50% sin evidencia de OTSVI en reposo o provocada para mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca	Ila	C	

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.3.1.2. Tratamiento de resincronización cardíaca

La heterogeneidad regional de la contracción y relajación del VI es frecuente en pacientes con MCH, y la disincronía del VI puede ser un marcador de peor pronóstico. Algunos estudios de casos y un estudio de cohorte han demostrado que el tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) puede mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI) (> 120 ms) y asociarse a reversión del remodelado de la aurícula izquierda y del VI en pacientes con función sistólica del VI alterada³³⁹. En ausencia de estudios clínicos aleatorizados, el TRC puede considerarse para pacientes individuales con síntomas refractarios, FEVI < 50% y BRI (QRS > 120 ms). Para los pacientes que hayan progresado hacia disfunción del VI grave (FE ≤ 35%), el TRC debe ajustarse a las recomendaciones vigentes de las GPC de la ESC²⁴⁹.

Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (< 50%)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar IECA (o ARA-II si no se toleran bien los IECA), además de un bloqueador beta, para pacientes sin OTSVI que tengan FEVI < 50% para reducir los riesgos de hospitalización por IC y muerte prematura ^d	Ila	C	337
Se debe considerar un bloqueador beta además de un IECA (o ARA-II si no se toleran bien los IECA) para pacientes sin OTSVI que tengan FEVI < 50% para mejorar los síntomas y reducir los riesgos de hospitalización por IC y muerte prematura ^d	Ila	C	337
Se debe considerar los diuréticos de asa a dosis bajas para pacientes sintomáticos en NYHA II-IV con FEVI < 50% para mejorar los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización por IC ^d	Ila	C	337
Para todos los pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI < 50% pese a tratamiento con IECA (o ARA-II si no se toleran bien los IECA) y un bloqueador beta, se debe considerar el tratamiento con un ARM, para reducir los riesgos de hospitalización por IC y muerte prematura ^d	Ila	C	337
Se puede considerar la digoxina a dosis bajas para pacientes sin OTSVI que estén en NYHA II-IV con FEVI < 50% y fibrilación auricular permanente para controlar la respuesta de frecuencia cardíaca	Iib	C	337

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección del VI; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dEn ausencia de estudios aleatorizados sobre MCH, el beneficio en hospitalizaciones, síntomas y mortalidad se presume, pero no está probado.

Recomendaciones sobre el tratamiento de resincronización cardíaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
El tratamiento de resincronización cardíaca para la mejoría de los síntomas puede considerarse para pacientes con MCH, GTSVI máximo < 30 mmHg, síntomas refractarios al tratamiento farmacológico, NYHA II-IV, FEVI < 50% y BRI con QRS > 120 ms	Iib	C	339

BRI: bloqueo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GTSVI: gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.3.1.3. Trasplante cardíaco

Se debe considerar el trasplante cardíaco ortotópico para pacientes con síntomas moderados-graves y refractarios al tratamiento (NYHA III-IV) y sin OTSVI, que cumplan los criterios de elegibilidad estándar (véase GPC de la ESC sobre insuficiencia cardíaca aguda y crónica)³³⁷. La MCH motiva el 1-5% de todos los trasplantes cardíacos realizados en Estados Unidos y hasta un 7% de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco de los centros europeos³⁴⁰. En adolescentes y adultos, la MCH en fase terminal con dilatación del VI y disfunción sistólica constituye el perfil clínico más común, con

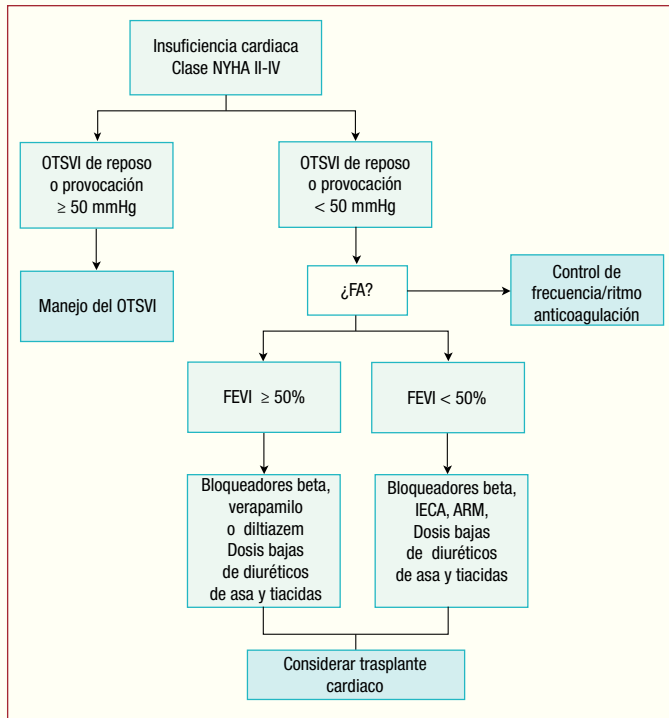


Figura 6. Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la miocardiopatía hipertrófica. ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Recomendaciones sobre trasplante cardiaco

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar el trasplante cardiaco ortostático para pacientes seleccionados con FEVI < 50% y síntomas de NYHA III-IV pese a recibir tratamiento médico óptimo o con arritmia ventricular intratable	Ila	B	340,341, 343,344
Se puede considerar el trasplante cardiaco ortostático para pacientes seleccionados con FEVI normal (≥ 50%) y síntomas graves refractarios al tratamiento farmacológico (NYHA III-IV) causados por disfunción diastólica	Iib	B	340,341, 343,344

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

progresión hacia insuficiencia cardiaca no tratable, que es más rápida en pacientes jóvenes³⁴¹. En neonatos, la hipertrofia cardiaca masiva con pequeñas cavidades ventriculares e insuficiencia cardiaca diastólica refractaria es más típica³⁴². Alrededor del 5% de los pacientes derivados a trasplante cardiaco tienen arritmia ventricular refractaria, con o sin síntomas de insuficiencia cardiaca³⁴⁰. La supervivencia post-trasplante es similar a la de otras indicaciones no relacionadas con MCH y superior a la de los pacientes con cardiopatía isquémica, con una tasa de rechazo agudo menor^{340,341,343,344}.

9.3.1.4. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda

Debido al aumento de pacientes con insuficiencia cardiaca terminal y a que el número de donantes de órganos sigue siendo limitado, el uso de soporte circulatorio mecánico con un DAVI o un dispositivo

de asistencia bicameral (BiVAD) está aumentando como tratamiento puente a corto plazo hasta el trasplante o como tratamiento definitivo para pacientes no aptos para trasplante. Raramente se usan DAVI como tratamiento puente al trasplante cardiaco ortostático en pacientes con MCH, debido a que el pequeño tamaño de las cavidades del VI y la fisiología restrictiva de este pueden impedir la colocación del dispositivo³⁴⁵. Sin embargo, datos preliminares demuestran que los pacientes con MCH e insuficiencia cardiaca terminal pueden beneficiarse del flujo axial continuo del tratamiento con DAVI. En un estudio, la insuficiencia cardiaca derecha, el apoyo inotrópico prolongado y las infecciones del catéter de venas centrales fueron más comunes en pacientes con MCH tratados con DAVI, aunque la mortalidad por el procedimiento fue comparable a la de los pacientes con miocardiopatía dilatada y cardiopatía isquémica³⁴⁶. Aunque es necesario realizar más investigaciones en esta área, el flujo axial continuo del tratamiento con DAVI puede ser una opción terapéutica puente para pacientes seleccionados candidatos a trasplante. No hay datos sobre el tratamiento puente y recuperación o tratamiento definitivo de pacientes con MCH.

Recomendaciones sobre los dispositivos de asistencia del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se puede considerar el tratamiento con DAVI de flujo axial continuo para pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca terminal pese a recibir tratamiento médico óptimo y tratamiento con dispositivo que sean aptos para trasplante cardiaco, a fin de mejorar los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y muerte prematura a la espera de trasplante	Iib	C	346

DAVI: dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.3.2. Angina

Se debe considerar el tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio para pacientes con episodios de dolor anginoso prolongados o de esfuerzo en ausencia de OTSVI en reposo o provocada o enfermedad arterial coronaria obstructiva. Ambas clases de fármacos mejoran la función diastólica y reducen la demanda miocárdica de oxígeno y, en el caso del verapamilo, puede mejorar los defectos de perfusión subendocárdica inducidos por estrés³⁴⁷⁻³⁵¹. En ausencia de OTSVI, se puede considerar un uso prudente de nitratos orales.

Recomendaciones para el dolor torácico de esfuerzo en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar el tratamiento con bloqueadores beta y antagonistas del calcio para mejorar los síntomas de pacientes con dolor torácico anginoso sin evidencia de OTSVI o enfermedad coronaria obstructiva	Ila	C	347-351
Se puede considerar el tratamiento con nitratos orales para mejorar los síntomas de pacientes con dolor torácico anginoso sin evidencia de OTSVI o enfermedad coronaria obstructiva	Iib	C	

OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.4. Taquiarritmia auricular

La FA es la arritmia más común en pacientes con MCH. Los factores predisponentes son el aumento del tamaño y de la presión de la AI, causado por disfunción diastólica, OTSVI e insuficiencia mitral. En una revisión sistemática reciente, la prevalencia y la incidencia anuales de FA fueron del 22,5 y el 3,1%, respectivamente; la prevalencia y la incidencia anuales de tromboembolia (accidente cerebrovascular y embolia periférica) en pacientes con FA fueron del 27,1 y el 3,8%⁷². Las características clínicas más estrechamente asociadas a la FA paroxística o permanente son la edad y la dilatación de la AI⁷². Otros predictores posibles incluyen la OTSVI, una duración de la onda P > 140 ms en la señal de ECG promediada, la taquicardia supraventricular paroxística, los cambios ST-T en el ECG basal, las contracciones ventriculares prematuras, el RTG en la RMC y las anomalías en la reserva de flujo coronaria⁷². Los predictores descritos de episodios tromboembólicos son la FA paroxística o crónica, síntomas graves (NYHA III-IV), edad avanzada, aumento del volumen de la AI indexado, sexo masculino e historia de ingresos por insuficiencia cardíaca⁷².

Como el tamaño de la AI es un predictor consistente de FA y accidentes cerebrovasculares en pacientes con MCH, los pacientes en ritmo sinusal con un diámetro de la AI ≥ 45 mm deben someterse a monitorización ECG ambulatoria de 48 h cada 6-12 meses para detectar FA.

Hay pocos datos disponibles sobre la prevalencia y las características del flutter auricular y otras arritmias auriculares pero, en general, este se debe manejar de manera convencional y su riesgo de tromboembolia debe considerarse el mismo que para FA.

9.4.1. Tratamiento agudo

La FA de nueva aparición se asocia frecuentemente a síntomas de insuficiencia cardíaca y, por lo tanto, debe tratarse rápidamente de acuerdo con las GPC de la ESC^{261,262}. La cardioversión inmediata de corriente directa está recomendada para pacientes hemodinámicamente inestables^{261,262}. Cuando los pacientes tengan síntomas intensos de angina o insuficiencia cardíaca, se recomienda la administración intravenosa de bloqueadores beta o amiodarona.

Para los pacientes hemodinámicamente estables, se recomiendan los bloqueadores beta orales o los antagonistas no dihidropiridínicos de los canales de calcio para enlentecer la respuesta ventricular a la FA^{261,262}. Si hay preexcitación, los antagonistas no dihidropiridínicos de los canales de calcio y la adenosina están contraindicados^{261,262}. Se debe evitar la digoxina en pacientes con OTSVI y FE normal. De forma parecida, se debe evitar los antiarrítmicos de clase IC, como la flecaínida y la propafenona, ya que pueden prolongar la duración del QRS y el intervalo QT y aumentar la frecuencia ventricular debido a la conversión a flutter auricular y conducción ventricular^{261,262}.

Cuando se consiga controlar la frecuencia, se debe considerar la cardioversión de corriente directa electiva después de un mínimo de 3 semanas de anticoagulación efectiva —razón internacional normalizada (INR) 2,0-3,0— con un antagonista de la vitamina K (AVK). Si se considera una cardioversión de corriente directa más precoz, se debe seguir una estrategia basada en ETE de acuerdo con las GPC de la ESC^{261,262}.

9.4.2. Profilaxis de la tromboembolia

Las GPC de la ESC sobre profilaxis de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA recomiendan un enfoque basado en los factores de riesgo, en el cual el riesgo de los pacientes con FA no valvular se calcula a partir de un sistema de puntuación conocido como CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino^{261,262}.

Como los pacientes con MCH tienden a ser más jóvenes que otros grupos de alto riesgo y no han sido incluidos en los estudios clínicos de tromboprofilaxis, no se recomienda el uso del score CHA₂DS₂-VASc para calcular el riesgo de accidente cerebrovascular.

Dada la elevada incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes con MCH y FA paroxística, persistente o permanente, se recomienda que todos los pacientes con FA reciban tratamiento con AVK. En general, se recomienda un tratamiento de por vida con anticoagulantes orales, incluso cuando se haya reinstaurado el ritmo sinusal. Dos estudios observacionales han demostrado unas tasas menores de accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con warfarina que en los que recibieron tratamiento antiplaquetario o ningún tratamiento^{223,352}. Por lo tanto, el tratamiento con una combinación de ácido acetilsalicílico 75-100 mg y clopidogrel 75 mg diarios se debe considerar únicamente para pacientes no aptos para anticoagulación oral o que no la deseen. La evaluación del riesgo de sangrado está recomendada cuando se prescriba el tratamiento antitrombótico (ya sea AVK o ácido acetilsalicílico en combinación con clopidogrel). Incluso cuando el score HAS-BLED —hipertensión, función renal/hepática alterada, accidente cerebrovascular, historia o predisposición hemorrágica, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol— no se haya evaluado en pacientes con MCH, parece ser una herramienta razonable para la evaluación del riesgo hemorrágico³⁵³. Un score HAS-BLED ≥ 3 indica alto riesgo de sangrado, de modo que requiere un manejo prudente, con revisiones clínicas regulares^{261,262}.

No hay datos sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en pacientes con MCH, pero están recomendados cuando la dosis ajustada de AVK (INR 2,0-3,0) no pueda usarse debido a imposibilidad de mantener anticoagulación terapéutica o cuando los pacientes sufran efectos secundarios de los AVK o sean incapaces de someterse a monitorización de la INR. En estos casos se recomienda un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o un inhibidor oral del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán). Las recomendaciones de anticoagulación antes y después de la cardioversión son las mismas que en las GPC de la ESC actuales^{261,262}.

9.4.3. Control de la frecuencia cardíaca

El control de la frecuencia ventricular con bloqueadores beta y antagonistas no dihidropiridínicos de los canales de calcio, solos o en combinación, está recomendado para pacientes con FA paroxística, persistente o permanente^{261,262}. La elección de la medicación debe determinarse de manera individualizada según edad, hábitos de vida y síntomas de insuficiencia cardíaca, y se debe modular la dosis para evitar bradicardia pero alcanzando una frecuencia cardíaca en reposo < 100 lpm. La adecuación del control de la frecuencia debe evaluarse durante el ejercicio. Cuando no se pueda conseguir un control adecuado de la frecuencia, se puede considerar la ablación del nódulo AV y la estimulación permanente. En ausencia de datos sobre los efectos a largo plazo de la estimulación del VD en la función del VI en la MCH, la elección de estimulación después de la ablación del nódulo AV en pacientes con FA persistente o permanente debe hacerse de acuerdo con las guías de la ESC, con la excepción de que se puede considerar TRC con marcapasos (TRC-M) para pacientes con función del VI alterada (FE < 50%)^{261,262}. En ausencia de OTSVI significativa, se puede usar digoxina (0,125-0,5 mg una vez al día), sola o en combinación con bloqueadores beta, para controlar la respuesta de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA y FE < 50%, aunque no se dispone de datos sobre su eficacia en este contexto.

9.4.4. Control del ritmo

No hay estudios aleatorizados y controlados que examinen el efecto de los fármacos antiarrítmicos o la ablación con radiofrecuen-

cia en la prevención a largo plazo de la FA en pacientes con MCH. Un estudio observacional ha demostrado que el tratamiento con amiodarona se asociaba al mantenimiento del ritmo sinusal y menores alteraciones en el tratamiento farmacológico, episodios embólicos e intentos de cardioversión con corriente directa³⁵⁴. Otros estudios han demostrado que, en pacientes tratados de forma variable con amiodarona, bloqueadores beta o antagonistas de los canales de calcio^{223,355}, no había diferencias significativas en la duración del ritmo sinusal y la supervivencia después del primer episodio de FA. Un estudio transversal a doble ciego a corto plazo (n = 30) ha demostrado la supresión de la arritmia supraventricular con sotalol²⁶⁶. La disopiramida se usa para tratar la OTSVI²⁶⁷, pero se desconoce su efecto en la supresión de FA en la MCH. También hay datos no sistemáticos sobre el uso de dronedarona en pacientes con MCH, pero a la vista de los estudios recientes que muestran un aumento de los episodios cardiovasculares como muerte de causa cardiovascular, su uso no está recomendado en la MCH^{261,356}.

Existen pocos datos sobre la ablación de la FA con catéter en pacientes con MCH³⁵⁷⁻³⁶¹, pero se debe considerarla para pacientes que no tengan dilatación extrema de la AI y presenten síntomas refractarios al tratamiento farmacológico o que no sean aptos para tomar fármacos antiarrítmicos³⁵⁷. El mantenimiento a medio plazo del ritmo sinusal se alcanza en hasta un 67% de los pacientes³⁵⁷⁻³⁶¹; el fracaso de la supresión de la FA está asociado al tamaño de la AI y la edad avanzada^{357,358}.

Recomendaciones sobre fibrilación auricular/flutter auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Salvo contraindicación, se recomienda anticoagulación oral con AVK (INR objetivo, 2,0-3,0) para pacientes que sufren FA paroxística, permanente o persistente, para prevenir tromboembolias	I	B	223,352
El tratamiento antitrombótico está recomendado para pacientes tanto con flutter auricular como con FA	I	C	261,262
Al prescribir tratamiento antitrombótico (ya sea con AVK o antiplaquetarios), se debe considerar la evaluación del riesgo hemorrágico con la puntuación HAS-BLED	IIa	B	353
Se debe considerar la restauración de ritmo sinusal con CD o cardioversión farmacológica con amiodarona intravenosa para pacientes que se presentan con FA de novo	IIa	C	261,262
Se debe considerar la amiodarona para conseguir el control del ritmo y mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión con CD	IIa	B	354
Los bloqueadores beta, verapamilo y diltiazem están recomendados para controlar la frecuencia ventricular de pacientes con FA persistente o permanente	I	C	261,262
Se debe considerar la ablación de la FA con catéter para pacientes sin dilatación auricular izquierda importante que tengan síntomas refractarios o no puedan tomar fármacos antiarrítmicos	IIa	B	357-361
Se puede considerar la ablación del nódulo AV para controlar la frecuencia cardiaca cuando la frecuencia ventricular no se pueda controlar farmacológicamente o no se pueda prevenir la FA con tratamiento antiarrítmico o esté asociada a efectos secundarios intolerables	IIb	C	261,262
Después de la ablación del nódulo AV de pacientes con FEVI ≥ 50%, se recomienda implantar marcapasos bicameral (DDD) con cambio de modo de estimulación en pacientes con FA paroxística y marcapasos de una sola cámara (VVIR) en aquellos con FA permanente o persistente	I	C	261,262
Para pacientes con cualquier tipo de FA y FEVI < 50%, se puede considerar implante de marcapasos de TRC tras la ablación del nódulo AV	IIb	C	261,262
Se debe considerar la monitorización ambulatoria con ECG de 48 h cada 6-12 meses para detectar FA en pacientes que estén en ritmo sinusal y tengan un diámetro de la AI ≥ 45 mm	IIa	C	72
Se puede considerar los procedimientos de ablación durante la miectomía septal para pacientes con MCH y FA sintomática	IIb	C	262
Se debe considerar el tratamiento antiplaquetario con AAS 75-100 mg más clopidogrel 75 mg diarios (cuando haya bajo riesgo de sangrado) si los pacientes rechazan el tratamiento con ACO	IIa	B	363
Cuando no se pueda usar un AVK con la dosis ajustada (INR 2-3) en un paciente con FA (debido a imposibilidad de mantener una anticoagulación terapéutica, efectos secundarios o incapacidad para monitorizar el INR), se recomienda un inhibidor directo de la trombina (dabigatán) o un inhibidor oral del factor Xa (rivaroxabán, apixabán)	I	B	364,365
Excepto cuando haya una causa reversible de FA, se recomienda ACO con un AVK de por vida (INR 2,0-3,0), aunque se restaure el ritmo sinusal	I	C	261,262

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AI: aurícula izquierda; AV: auriculoventricular; AVK: antagonista de la vitamina K; CD: corriente directa; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, disfunción renal/hepática, accidente cerebrovascular, historia de o predisposición a sangrado, INR lábil, anciano (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol; INR: razón internacional normalizada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.5. Muerte súbita cardiaca

La mayoría de las series contemporáneas de pacientes adultos con MCH describen una incidencia anual de muerte cardiovascular de un 1-2%, con la MSC, la insuficiencia cardiaca y la tromboembolia como las principales causas de muerte³⁶⁶. El episodio arrítmico fatal más habitualmente registrado es la fibrilación ventricular (FV) espontánea, pero también se describen asistolia, BAV y actividad eléctrica sin pulso^{239,367-371}.

9.5.1. Evaluación del riesgo clínico

El cálculo del riesgo de MSC es una parte integral del manejo clínico. Numerosas evidencias indican que la evaluación del riesgo en adolescentes y adultos debe comprender la historia familiar y clínica, un ECG ambulatorio de 48 h, una ETE (o RMC en caso de ventanas ecocardiográficas pobres) y una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas. En la tabla 7 se muestran las características clínicas que se asocian a un aumento del riesgo de MSC y que se han usado en GPC previas para calcular el riesgo.

9.5.2. Modelos para calcular el riesgo de muerte súbita cardiaca

Los estudios clínicos sobre otras enfermedades cardiovasculares han demostrado que el implante de un DAVI para profilaxis primaria

Tabla 7

Principales características clínicas asociadas a aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca en adultos

Factor de riesgo	Comentario
Edad	El efecto de la edad en la MSC se ha examinado en muchos estudios ^{73,82,99,208,244,372-374} , y dos han mostrado asociación significativa, con un aumento del riesgo de MSC en los pacientes más jóvenes ^{73,99} Algunos factores de riesgo parecen ser más importantes en los pacientes más jóvenes, especialmente la TVNS ⁶⁹ , la HVI grave ³⁷⁵ y el síncope de causa desconocida ⁹⁹
TVNS	Se produce TVNS (definida como ≥ 3 latidos ventriculares consecutivos a ≥ 120 lpm que duran < 30 s) en un 20-30% de los pacientes en monitorización con ECG ambulatoria y es un predictor independiente de MSC ^{69,73,83,246,248,374} No hay evidencia de que la frecuencia, la duración o el ritmo de la TVNS influya en el riesgo de MSC ^{69,376}
Grosor máximo de la pared del VI	La gravedad y el grado de la HVI medida por ETT se asocian a riesgo de MSC ^{69,120,121,373} Varios estudios han demostrado mayor riesgo de MSC en pacientes con grosor máximo de la pared ≥ 30 mm, pero hay pocos datos de pacientes con hipertrofia extrema (≥ 35 mm) ^{69,73,120,247,248,373,377,378}
Historia familiar de MSC de personas jóvenes	Aunque las definiciones varían ^{73,120,372,377} , una historia de MSC se suele considerar clínicamente significativa cuando uno o más familiares de primer grado han muerto súbitamente antes de los 40 años con o sin diagnóstico de MCH, o cuando la MSC ha ocurrido a un familiar de primer grado con diagnóstico de MCH establecido
Síncope	El síncope es común en pacientes con MCH, pero supone un reto clínico, ya que tiene múltiples causas ³⁷⁹ El síncope no neurocardiogénico inexplicable aun después de estudios se asocia a riesgo aumentado de MSC ^{73,83,99,244,246-248} Los episodios que ocurren en los 6 meses tras la evaluación pueden ser mejores predictores de MSC ⁹⁹
Diámetro de la AI	Dos estudios han indicado asociación positiva entre tamaño de la AI y MSC ^{73,99} . No hay datos sobre la asociación entre MSC y área y volumen de la AI. La cuantificación del tamaño de la AI también es importante para evaluar el riesgo de FA (véase sección 9.4).
OTSVI	Diversos estudios han demostrado asociación significativa entre OTSVI y MSC ^{73,82,83,246,372,380} . Sigue habiendo muchas preguntas sin respuesta, como la importancia pronóstica de la OTSVI provocada y el impacto del tratamiento (médico o invasivo) en la MSC
Respuesta de la presión arterial al ejercicio	Aproximadamente un tercio de los pacientes adultos con MCH tienen una respuesta alterada de la presión arterial sistólica al ejercicio, caracterizada por hipotensión progresiva o imposibilidad para aumentar la presión sistólica por una caída inadecuada de la resistencia vascular sistémica y una baja reserva de gasto cardiaco ^{241,381} Se han propuesto varias definiciones de respuesta anómala de la presión arterial en pacientes con MCH ^{69,83,246,377} ; para esta guía se ha definido la respuesta anómala de la presión arterial como imposibilidad de aumentar la presión sistólica al menos 20 mmHg desde el reposo al ejercicio máximo o una caída > 20 mmHg desde el pico de presión ²³⁷ La respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio se asocia a mayor riesgo de MSC en pacientes de edad ≤ 40 años ²³⁷ , pero se desconoce su significado pronóstico en pacientes mayores de 40 años

AI: aurícula izquierda; ETT: ecocardiografía transtorácica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardiaca; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

y secundaria puede reducir la mortalidad^{382,383}; no obstante, el umbral de riesgo que justifica el implante de un dispositivo se suele definir por las características clínicas de la población incluida en estos estudios, más que por una definición *a priori* del riesgo aceptable. Esto da lugar a un gran número de inconsistencias a medida que varían las características de la población incluida en los estudios clínicos. También es probable que los factores sociales, económicos y culturales influyan en las recomendaciones hechas por los comités de las GPC.

No hay estudios clínicos aleatorizados o modelos de predicción prospectiva estadísticamente validados que puedan usarse para guiar el implante de DAVI en pacientes con MCH. En su lugar, las recomendaciones se basan en estudios de cohorte retrospectivos observacionales que han determinado la relación entre las características clínicas y el pronóstico.

En la versión previa de esta GPC³⁸⁴ y en una GPC más reciente del American College of Cardiology Foundation/American Heart Association³⁸⁵, se usó un pequeño número de características clínicas (TVNS, grosor máximo de la pared del VI ≥ 30 mm, historia familiar de MSC, síncope de causa desconocida y respuesta de presión arterial al ejercicio alterada) para calcular el riesgo y guiar el tratamiento con DAVI. Este enfoque tiene bastantes limitaciones: en particular, calcula el riesgo relativo y no el absoluto; no tiene en cuenta el diferente efecto de los factores de riesgo individuales³⁸⁶ y algunos factores de riesgo, como el grosor de la pared del VI, son tratados como variables binarias cuando se asocian a un riesgo en aumento continuo¹²¹. En consecuencia, los algoritmos de riesgo actuales discriminan poco entre pacientes de alto y bajo riesgo³⁸⁶.

Otras características clínicas, como la fibrosis miocárdica (determinada por el aumento de contraste en la RMC), los aneurismas apicales del VI y la herencia de múltiples mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas, se han propuesto como árbitros para guiar el

tratamiento con DAVI de pacientes con riesgo intermedio, pero hay pocos datos que apoyen este enfoque^{33,129,144}.

Recientemente, un estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo y multicéntrico de 3.675 pacientes, el HCM Risk-SCD⁷³, ha desarrollado y validado un nuevo modelo de predicción de riesgo de MSC. El HCM Risk-SCD usa variables predictoras que se han asociado a un aumento del riesgo de muerte súbita en al menos un análisis multivariable publicado⁷³ (tabla web 5). Esto excluye la respuesta alterada de la presión arterial como marcador de riesgo. El modelo proporciona cálculos individualizados del riesgo a 5 años y, en una comparación frente a un modelo que usa cuatro factores de riesgo principales, el rendimiento del modelo de predicción mejoró significativamente (índice C 0,54-0,7) y se comparó favorablemente con otros algoritmos de predicción similares, como el CHA₂DS₂-VASc⁷³.

La fórmula del HCM Risk-SCD es la siguiente:

$$\text{Probabilidad}_{\text{MSC a 5 años}} = 1 - 0,998^{\text{índice pronóstico}}$$

donde índice pronóstico = $[0,15939858 \times \text{grosor máximo de pared (mm)}] - [0,00294271 \times \text{grosor máximo de pared}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{diámetro de AI (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo de flujo (reposo/Valsalva) del tracto de salida del VI (mmHg)}] + [0,4583082 \times \text{historia familiar de MSC}] + [0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope de causa desconocida}] - [0,01799934 \times \text{edad en el momento de la evaluación clínica (años)}]$.

Nota: En el HCM Risk-SCD había una relación no lineal entre el riesgo de MSC y el grosor máximo de la pared del VI⁷³. Esto se explica en el modelo de predicción de riesgo por la inclusión de un término cuadrático para el grosor máximo de la pared del VI.

9.5.3. Prevención de la muerte súbita cardiaca

9.5.3.1. Restricción del ejercicio

Aunque las arritmias ventriculares sostenidas e inducidas por ejercicio documentadas son raras²⁴⁶ (y la mayoría de los tratamientos con DAVI para las arritmias ventriculares ocurren en ausencia de taquicardia o ejercicio físico^{387,388}), a los pacientes con MCH se les debe desaconsejar la participación en deportes competitivos y la realización de actividad física intensa, especialmente cuando tengan factores de riesgo para MSC u OTSVI.

9.5.3.2. Fármacos antiarrítmicos

No hay datos controlados y aleatorizados que respalden el uso de fármacos antiarrítmicos para la prevención de la MSC en la MCH. La amiodarona se ha asociado a menor incidencia de MSC en un estudio observacional de pequeño tamaño con pacientes con TVSN monitorizados por Holter, y en otros estudios ha aumentado el umbral para FV, pero los datos observacionales indican que la amiodarona suele fracasar en la prevención de MSC^{389,390}. La disopiramide no parece tener un impacto significativo en el riesgo de MSC²⁶⁷.

9.5.3.3. Desfibriladores automáticos implantables

9.5.3.3.1. Profilaxis secundaria

Los pacientes con MCH que sobreviven a FV o TV sostenida se encuentran en una situación de muy alto riesgo de volver a tener arritmias cardíacas letales y deben recibir un DAVI^{327,367,391-393}. En la práctica clínica, esta población es muy pequeña y el tratamiento con DAVI raramente supone un dilema clínico³²⁷. Existen pocos datos sobre las arritmias ventriculares inducidas por ejercicio, pero los resultados de un estudio indican que están asociadas a un riesgo elevado de MSC²⁴⁶.

9.5.3.3.2. Profilaxis primaria

La identificación de los sujetos sin historia de FV que tengan un riesgo alto de MSC sigue siendo un reto y solamente un pequeño subgrupo de pacientes tratados actualmente con DAVI recibe descargas que podrían salvarles la vida³⁹⁴. Al mismo tiempo, un gran número de portadores de DAVI sufren descargas inadecuadas y complicaciones derivadas del implante del dispositivo³²⁷.

En esta GPC, se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación clínica estandarizada (véase tabla web 5 y figura 7) que recoja un conjunto predefinido de variables pronósticas, que posteriormente se usen para calcular el riesgo de MSC a 5 años usando el modelo de HCM Risk-SCD (se proporciona una calculadora en la web de esta GPC: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx). El conjunto de datos HCM Risk-SCD publicado se ha usado para construir tres categorías de riesgo (alto, intermedio y bajo) determinadas por consenso (figura 7). Las recomendaciones para el tratamiento con DAVI en cada categoría de riesgo tienen en cuenta no solo el riesgo estadístico absoluto, sino también la edad y la salud general del paciente, factores socioeconómicos y el impacto psicológico del tratamiento. Las recomendaciones intentan ser lo suficientemente flexibles para tener en cuenta escenarios que no están incluidos en el modelo HCM Risk-SCD.

El modelo HCM Risk-SCD no debe usarse en pacientes menores de 16 años, deportistas de élite o sujetos con enfermedades metabólicas/infiltrativas (p. ej., enfermedad de Anderson-Fabry) y síndromes (p. ej., síndrome de Noonan). El modelo no usa gradientes de flujo del tracto de salida del VI inducidos por ejercicio y no se ha validado antes y después de la miectomía o la ASA.

Como la relación entre el grosor máximo de pared del VI y el riesgo no es lineal, el riesgo calculado de MSC cae en pacientes con HVI grave (≥ 35 mm). Esto puede reflejar la existencia de números bajos de

Recomendaciones sobre prevención de muerte súbita cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda a los pacientes con MCH evitar los deportes competitivos ^d	I	C	395
Se recomienda implantación de DCI a pacientes que han sobrevivido a parada cardiaca debido a TV o FV o que tengan TV sostenida espontánea causante de síncope o deterioro hemodinámico y una esperanza de vida > 1 año	I	B	327,367, 391-393
Se recomienda el HCM Risk-SCD como método de cálculo de riesgo de muerte súbita a 5 años para pacientes de 16 o más años sin historia de TV/FV resucitada o TV sostenida espontánea causante de síncope o deterioro hemodinámico	I	B	73
Se recomienda valorar el riesgo de MSC a 5 años en la primera evaluación y reevaluarlo a intervalos de 1-2 años o cada vez que se produzca un cambio en el estado clínico	I	B	73
Se debe considerar implantar DCI a pacientes con un riesgo estimado de muerte súbita a 5 años $\geq 6\%$ y una esperanza de vida > 1 año tras una evaluación clínica detallada que tenga en cuenta el riesgo vitalicio de complicaciones y el impacto de un DCI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y la salud psicológica	IIa	B	73,327, 393,396
Se puede considerar el implante de DCI en pacientes individuales con un riesgo estimado de MSC a 5 años $\geq 4\%$ y < 6% y una esperanza de vida > 1 año tras una evaluación clínica detallada que tenga en cuenta el riesgo vitalicio de complicaciones y el impacto de un DCI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y la salud psicológica	IIb	B	73,327, 393,396
Se puede considerar el implante de un DCI en pacientes individuales con un riesgo estimado de MSC a 5 años < 4% solo si las características clínicas tienen importancia pronóstica probada y cuando la evaluación del riesgo vitalicio de complicaciones y el impacto del DCI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y salud psicológica indiquen un beneficio neto derivado del tratamiento con DCI	IIb	B	73,327, 393,396
No se recomienda el implante de un DCI en pacientes con un riesgo estimado de MSC a 5 años < 4% que no tengan otras características clínicas de probado valor pronóstico	III	B	73,327, 393,396

DCI: desfibrilador cardioversor implantable; FV: fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dLas guías de la ESC definen los deportes competitivos como el compromiso profesional o amateur en el entrenamiento físico regular y con participación en competiciones oficiales (para más detalles, véase las guías de la ESC correspondientes)³⁹⁵.

pacientes en esta categoría pero, como muestra el artículo original, la tasa de muertes súbitas fue muy baja en este grupo. Este fenómeno se ha observado en al menos un estudio previo⁹⁹.

En espera de nuevos estudios, el modelo HCM-RISK debe utilizarse con precaución en pacientes con un grosor máximo de la pared del VI ≥ 35 mm.

El tratamiento con DAVI no se recomienda cuando el riesgo calculado de MSC a 5 años sea < 4% y no existan otras características clínicas con importancia pronóstica potencial (p. ej., múltiples muertes súbitas de personas jóvenes dentro de la familia o una respuesta alte-

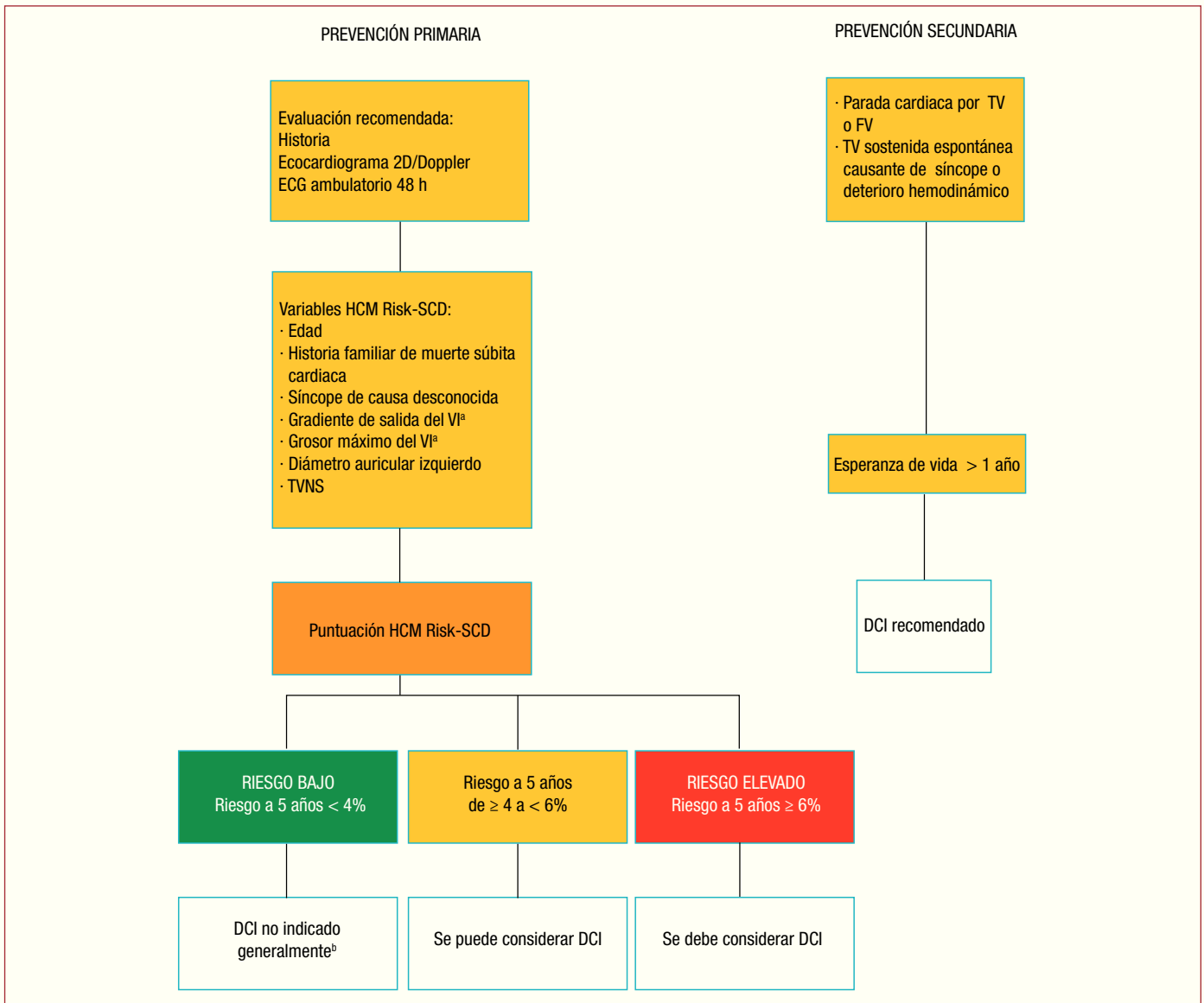


Figura 7. Diagrama de flujo para implante de DCI. 2D: bidimensional; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; FV: fibrilación ventricular; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida en monitorización con ECG ambulatorio de 24-48 h.

^aUse valores absolutos para el gradiente TSVI, grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo y dimensiones de la aurícula izquierda.

^bNo se recomienda DCI a menos que haya otras características clínicas que tengan potencial importancia pronóstica y cuando el beneficio esperable sea mayor que el riesgo potencial de complicaciones a lo largo de la vida y el impacto del DCI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y la salud psicológica.

rada de la presión arterial en el ejercicio). Cuando estas características están presentes, la decisión de utilizar un DAVI debe hacerse de forma individualizada y se debe sopesar los beneficios probables frente al riesgo de complicaciones a lo largo de la vida y el impacto del DAVI en los hábitos de vida, el nivel socioeconómico y la salud psicológica.

9.5.3.3.3. Aspectos prácticos del tratamiento con DAVI

Antes de implantar un DAVI, los pacientes deben estar informados sobre el riesgo de descargas inadecuadas, las complicaciones del implante y las implicaciones sociales y ocupacionales (como las restricciones para la conducción de vehículos) derivadas de un DAVI. Se siguen haciendo estudios para examinar el papel de las pruebas de desfibrilación en el momento de la implantación, aunque se describen umbrales altos de desfibrilación en pacientes con HVI grave y en los que reciben tratamiento con amiodarona³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Hasta que se disponga de datos específicos sobre MCH, se deben considerar las pruebas de desfibrilación a criterio del médico. En el caso de pacientes que tengan un umbral de desfibrilación elevado o con fracaso en la cardio-

versión durante las pruebas de desfibrilación, las opciones incluyen el implante subpectoral y las maniobras estándar como la inversión de la polaridad del vector de la descarga, inclinación del vector de la descarga, incluir/excluir una espiral en la vena cava superior seguido por una recomprobación y, cuando sea necesario, implantar un *array* subcutáneo.

La zona de FV del dispositivo debe programarse a > 220 /min para minimizar las descargas de la FA de conducción rápida. También se puede considerar una zona de TV sostenida, adaptada a las características individuales del paciente. Los datos observacionales indican que la estimulación antitaquicárdica es eficaz para terminar las arritmias ventriculares en la MCH, pero no reduce la incidencia de descargas adecuadas^{387,401}. Como las derivaciones auriculares no reducen la incidencia de descargas inadecuadas^{327,393,396}, la mayoría de los pacientes solo requieren una única derivación ventricular. Las excepciones incluyen a los pacientes con OTSVI, en los que la derivación auricular proporciona la opción de una estimulación con retraso AV corto, y pacientes en ritmo sinusal con función sistólica del VI alterada, en los

que el TRC puede ser preferible (véase sección 9.3.1.2). A la vista de los resultados del estudio MADIT-RIT⁴⁰², se puede considerar la programación solo de descarga en la prevención primaria, aunque este estudio se ha realizado en pacientes con FE baja.

Los bloqueadores beta y la amiodarona están recomendados para pacientes con un DAVI que continúan teniendo arritmias ventriculares sintomáticas o descargas recurrentes a pesar de tratamiento óptimo y reprogramación del dispositivo²¹⁹. Se recomienda un estudio electrofisiológico para pacientes con DAVI y descargas inadecuadas debido a taquicardias supraventriculares regulares, con el fin de identificar y tratar cualquier sustrato arritmico susceptible de ablación⁴⁰³.

La FDA ha aprobado el sistema DAVI de cable subcutáneo (S-ICDTM, recientemente desarrollado por Boston Scientific) y puede considerarse para pacientes con MCH que no tengan indicación de estimulación⁴⁰⁴. Se debe prestar especial atención a asegurar la detección óptima de la onda R en reposo y ejercicio, para evitar descargas inadecuadas debidas a la sobredetección de la onda T. Cada paciente debe tener más de un vector ECG que pase el cribado para evitar la programación alternativa si ocurre una sobredetección^{405,406}. Los resultados procedentes de un registro multicéntrico que incluyó a 58 pacientes con MCH ha proporcionado datos preliminares de eficacia y seguridad⁴⁰⁷.

Recomendaciones sobre aspectos prácticos del tratamiento con desfibrilador automático implantable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Antes de implantar un DAI, los pacientes deben recibir información sobre el riesgo de descargas inadecuadas, complicaciones del implante e implicaciones sociales, ocupacionales y sobre la conducción de vehículos relacionadas con el dispositivo	I	C	219,327
Los bloqueadores beta y la amiodarona están recomendados para pacientes con DAI que tengan arritmias ventriculares sintomáticas o descargas recurrentes pese a tratamiento óptimo y reprogramación del dispositivo	I	C	219,403
Se recomienda estudio electrofisiológico para pacientes con DAI y descargas inadecuadas debidas a taquicardias supraventriculares regulares, para identificar y tratar cualquier sustrato arritmogénico susceptible de ablación	I	C	403
Se puede considerar un DAI con sistema de cable subcutáneo (S-ICD [®]) para pacientes con MCH que no tengan indicación para estimulación	IIb	C	407

DAI: desfibrilador automático implantable; MCH: miocardiopatía hipertrófica; S-ICDTM: DCI con sistema de cable subcutáneo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan las recomendaciones.

9.5.4. Riesgo de muerte súbita cardíaca en niños

Está indicado implantar DAVI (epicárdico si es necesario) en niños después de una arritmia ventricular que ponga en peligro la vida. En niños pequeños (menores de 8 años), la estratificación clínica del riesgo para determinar la necesidad de profilaxis primaria con un DAVI se encuentra dificultada por la falta de datos. Los recién nacidos y los pacientes con trastornos metabólicos hereditarios y síndromes de malformación son los que están en mayor riesgo de muerte o trasplante cardíaco⁴⁰⁸. Hay un acuerdo general en que, al igual que en los adultos, la HVI grave, el síncope de causa desconocida, la TVNS y una historia familiar de muerte súbita son los principales factores de

riesgo de MSC⁴⁰⁹. La definición de hipertrofia grave en neonatos, niños y preadolescentes se ha evaluado utilizando distintos enfoques y determinaciones^{410,411}. Según la opinión de consenso de esta GPC, un grosor máximo de la pared ventricular izquierda ≥ 30 mm o z-score ≥ 6 se considera un importante factor de riesgo en niños⁴¹⁰.

Se debe considerar implantar DAVI en los niños que tengan dos o más factores de riesgo mayores. Los desfibriladores unicamerales son suficientes en la mayoría de los casos y reducen la probabilidad de complicaciones⁴¹². En pacientes individuales con un único factor de riesgo, el implante de DAVI se puede considerar tras una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios para el niño y la familia.

Recomendaciones sobre implante de desfibrilador automático implantable en niños

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda implante de DAI en niños que han sobrevivido a parada cardíaca o han sufrido taquicardia ventricular sostenida documentada	I	B	409,413, 414
Se debe considerar implante de DAI en niños con dos o más factores de riesgo pediátricos mayores ^d después de un asesoramiento adecuado y cuando la evaluación del riesgo vitalicio de complicaciones y del impacto del DAI en el estilo de vida y la salud psicológica indiquen beneficio neto del tratamiento con DAI	IIa	C	377,409, 414
Se puede considerar el implante de DAI en niños con un único factor de riesgo pediátrico mayor ^d después de un asesoramiento adecuado y cuando la evaluación del riesgo vitalicio de complicaciones y del impacto del DAI en el estilo de vida y la salud psicológica indiquen beneficio neto del tratamiento con DAI	IIb	C	409

DAI: desfibrilador automático implantable; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dFactores de riesgo pediátricos mayores: grosor máximo de la pared ventricular izquierda ≥ 30 mm o un z-score ≥ 6 , síncope de causa desconocida, taquicardia ventricular no sostenida al menos 3 latidos ventriculares consecutivos a 120 lpm que duran menos de 30 s), historia familiar de MSC (uno o más familiares de primer grado con MSC a edad < 40 años con o sin diagnóstico de MCH, o MSC en un familiar de primer grado a cualquier edad con un diagnóstico establecido de MCH).

9.6. Bradicardia sintomática y bloqueo auriculoventricular

La bradicardia sintomática causada por la disfunción del nódulo sinusal y BAV es relativamente infrecuente en la MCH y debe tratarse de acuerdo con la vigente GPC de la ESC²⁴⁹. La presencia de BAV debe despertar la sospecha de un subtipo genético particular (desmina, FHL1, PRKAG2) en pacientes más jóvenes o de amiloidosis y enfermedad de Anderson-Fabry en los pacientes mayores (véase sección 5 sobre diagnóstico). Por el contrario, la incompetencia cronotrópica es bastante frecuente (sobre todo en la enfermedad de Anderson-Fabry) y es una causa importante de limitación al ejercicio⁴¹⁵. Si el BAV está causado por fármacos bloqueadores del nódulo AV, se debe ajustar su dosis y reconsiderar la necesidad de estimulación.

El beneficio de la estimulación dependiente de la frecuencia para el tratamiento de la intolerancia al ejercicio es incierto. Los riesgos de la estimulación crónica del VD en la MCH para la función sistólica del VI no se conocen, pero la estimulación ventricular debe minimizarse siempre que sea posible, a menos que se esté tratando una OTSVI. La TRC-M se debe considerar para pacientes con función sistólica disminuida (FE < 50%)^{339,416}.

9.7. Taquicardia ventricular

La TVNS (definida como tres o más extrasístoles ventriculares a una frecuencia ≥ 120 lpm que dura menos de 30 s) es un hallazgo frecuente en la monitorización ambulatoria por ECG^{69,70,417,418}. Su prevalencia aumenta con la edad y se correlaciona con el grosor de la pared del VI y la presencia de RTG en la RMC^{69,140}. La TVNS es un factor de riesgo de MSC, pero normalmente no requiere tratamiento antiarrítmico. Su ocurrencia durante o inmediatamente después del ejercicio es muy rara, aunque puede estar asociada a un riesgo elevado de MSC²⁴⁶.

La TV monomórfica sostenida documentada (≥ 30 s) es poco común, pero puede ser más frecuente en pacientes con aneurismas apicales del VI^{256,419}. La exclusión de enfermedad arterial coronaria se debe considerar en el caso de pacientes con episodios prolongados o sintomáticos y factores de riesgo de aterosclerosis coronaria. No hay evidencias que demuestren que la TV sostenida hemodinámicamente bien tolerada conlleve un pronóstico peor que la TVNS, pero se debe considerarla factor de riesgo de MSC. Se debe considerar para los pacientes con TV mal tolerada el tratamiento con DAVI y bloqueadores beta o amiodarona para suprimir episodios futuros. Para los pacientes con evidencia de origen focal, se puede considerar un estudio electrofisiológico y ablación⁴²⁰⁻⁴²².

10. RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DE RUTINA

En general, los pacientes con MCH requieren un seguimiento de por vida para detectar cambios en los síntomas, en el riesgo de episodios adversos, OTSVI, cambios en la función del VI y el ritmo cardiaco.

Hay muy pocos datos longitudinales sobre las tasas de cambio en los síntomas o función cardiaca, pero los estudios transversales indican que la prevalencia de disfunción sistólica del VI y arritmia auricular aumenta con la edad^{222,224,225,423}. La frecuencia de la monitorización está determinada por la gravedad de la enfermedad, la edad y los síntomas. Se debe realizar un examen clínico, incluido un ECG de 12 derivaciones y una ETE, cada 1-2 años, o antes en el caso de que los pacientes aquejen nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca. La electrocardiografía ambulatoria está recomendada cada año (o cada 6 meses cuando haya dilatación auricular izquierda ≥ 45 mm) para detectar arritmia ventricular y auricular asintomática, y está indicada siempre que el paciente sufra síncope o palpitaciones.

Cuando esté disponible, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede proporcionar una evidencia objetiva del empeoramiento de la enfermedad, aunque solo debe realizarse cada 2-3 años, excepto si hay cambios en los síntomas. Hay pocos datos sobre los cambios en la fibrosis miocárdica en la RMC durante el seguimiento, pero debe considerarse una evaluación por RMC, cuando sea posible, cada 5 años o cada 2-3 años para pacientes con enfermedad progresiva⁴²⁴.

Se debe realizar una evaluación completa, con ECG, ETE y monitorización ECG ambulatoria entre el primer y tercer mes después de un tratamiento invasivo de reducción septal y a los 6-12 meses de seguimiento.

11. REPRODUCCIÓN Y ANTICONCEPCIÓN

11.1. Introducción

La gestación está asociada a muchos cambios fisiológicos, como un aumento del 40-50% del volumen plasmático y el trabajo cardiaco, reducción de la resistencia vascular sistémica y un estado de hipercoagulabilidad. Mientras que la mayoría de las mujeres con MCH tienen embarazos no complicados, estos cambios fisiológicos se asocian a un aumento del riesgo para la madre y el feto, ya que la carga de volumen puede ser mal tolerada en el contexto de una OTSVI y disfunción diastólica. Es importante el asesoramiento correcto y oportuno de todas las mujeres con MCH sobre la anticoncepción, los riesgos asociados a la gestación y el riesgo de transmisión de la enfermedad al feto^{427,428}.

Recomendaciones sobre el seguimiento sistemático

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda evaluación clínica que incluya ECG de 12 derivaciones y ETT cada 12-24 meses para pacientes clínicamente estables	I	C	68,72,74, 84,85
Se recomienda evaluación clínica que incluya ECG de 12 derivaciones y ETT siempre que se produzca un cambio en los síntomas	I	C	68,72,74, 84,85
Se recomienda ECG ambulatorio de 48 h cada 12-24 meses para pacientes clínicamente estables, cada 6-12 meses para pacientes en ritmo sinusal con aurícula izquierda ≥ 45 mm y siempre que los pacientes se quejen de palpitaciones nuevas	I	C	69-73
Se puede considerar RMC cada 5 años para pacientes clínicamente estables o cada 2-3 años para pacientes con enfermedad progresiva	IIb	C	424
Se debe considerar una prueba de esfuerzo limitada por la aparición de síntomas cada 2-3 años para pacientes clínicamente estables o cada año para pacientes con síntomas progresivos	IIa	C	425
Se puede considerar una prueba cardiopulmonar en ejercicio (cuando esté disponible) cada 2-3 años para pacientes clínicamente estables o cada año para pacientes con síntomas progresivos	IIb	C	233,426

ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; RMC: resonancia magnética cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

tuno de todas las mujeres con MCH sobre la anticoncepción, los riesgos asociados a la gestación y el riesgo de transmisión de la enfermedad al feto^{427,428}.

11.2. Anticoncepción e interrupción del embarazo

Cuando una joven con MCH alcanza la edad fértil, debe recibir consejo sobre el uso de métodos anticonceptivos seguros y eficaces, ya que la gestación no planificada conlleva un aumento del riesgo⁴²⁷. Los métodos de barrera (preservativo, diafragma, anillo vaginal) son seguros, pero no tan eficaces como los anticonceptivos orales, incluso cuando se combinan con espermicidas (tasa de fallos a 1 año del 15-30%). Los anticonceptivos orales a dosis bajas con 20 o 30 μ g de etinilestradiol son eficaces (aunque no tanto en adolescentes) y pueden usarlos de manera segura la mayoría de las mujeres con MCH, excepto aquellas con riesgo tromboembólico aumentado (p. ej., mujeres con insuficiencia cardiaca o FA), a menos que estén utilizando un tratamiento adecuado de anticoagulación oral. Los anticonceptivos orales se desaconsejan a mujeres fumadoras o mayores de 35 años o que tengan historia de tromboembolia venosa. La anticoncepción de urgencia es segura para mujeres con MCH^{427,429}. Los anticonceptivos progestérgicos son una alternativa segura, pero la eficacia de la píldora de progesterona sola (desogestrel) depende del cumplimiento (toma diaria con variación < 12 h). Se puede usar otros anticonceptivos de progesterona sola, como las inyecciones cada 3 meses con acetato de medroxiprogesterona o los implantes dérmicos de progesterona, pero deben usarse con precaución en mujeres con insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica debido al riesgo de retención de fluidos. El dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel es una alternativa segura y eficaz. Los métodos que se basan en progesterona sola no siempre se toleran debido a las pérdidas de san-

gre irregulares. Se puede usar un DIU de cobre, pero es menos eficaz y se asocia a aumento del sangrado menstrual. No es necesaria la profilaxis antibiótica en el momento de inserción del DIU, pero pueden ocurrir reacciones vasovagales durante su implantación y, en mujeres con OTSVI grave, debe implantarse después de consulta cardiológica y en medio hospitalario.

La esterilización se puede conseguir con seguridad mediante ligadura de trompas, aunque se debe tener en cuenta los riesgos de la anestesia y el aumento de volumen abdominal. La esterilización histeroscópica con un dispositivo Essure® (Bayer) es una alternativa, aunque también puede asociarse a reacciones vasovagales^{427,429}.

La interrupción del embarazo debe realizarse en un hospital después de consultarlo con un cardiólogo. La dilatación y evacuación suelen ser seguras; como las prostaglandinas E1 o E2 pueden reducir la resistencia vascular sistémica y aumentar la frecuencia cardiaca, está indicada la monitorización hemodinámica. La prostaglandina F aumenta la presión arterial pulmonar y debe evitarse⁴²⁷.

11.3. Tratamiento de la infertilidad

La fertilización *in vitro* puede asociarse a retención de fluidos y tromboembolia arterial y venosa. Probablemente sea un método seguro para pacientes con MCH de bajo riesgo, pero debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca o FA y mujeres con hipertrofia grave y patrón de llenado del VI restrictivo⁴²⁷. Cuando el diagnóstico genético preimplantacional sea un problema (véase sección 6), debe tenerse en cuenta el riesgo de la fertilización *in vitro*.

11.4. Asesoramiento durante la preconcepción

La mayoría de las mujeres con MCH toleran bien la gestación. En algunos casos el VI pequeño hipertrofiado puede ajustarse al aumento fisiológico de volumen sanguíneo sin que se produzca un aumento indebido de las presiones de llenado. Los pocos casos descritos de muerte materna han sido principalmente de mujeres de las que ya se sabía que tenían un riesgo muy elevado⁴³⁰⁻⁴³². El deterioro durante la gestación ocurre sobre todo a mujeres que ya son sintomáticas antes del embarazo^{431,433,434}. La prevalencia de insuficiencia cardiaca durante la gestación varía entre estudios, pero es más probable en mujeres que tenían una función del VI alterada antes del embarazo^{431-433,435}. Los gradientes del tracto de salida del VI tienden a aumentar ligeramente durante la gestación, y se ha descrito que la presencia de gradientes elevados del tracto de salida del VI pregestacionales se asocia a mayores complicaciones gestacionales^{430-432,434,436}. Las mujeres con arritmias antes de la gestación tienen más probabilidad de sufrir recurrencias durante su curso^{430,436}, aunque no parece que la gestación *per se* aumente significativamente el riesgo de arritmia^{430,432,433,436}.

Idealmente, la evaluación del riesgo debe realizarse antes de la concepción, usando la clasificación modificada de la Organización

Mundial de la Salud (OMS)⁴²⁷. La mayoría de las pacientes con MCH están en las clases de la OMS II o III (tabla 8)⁴²⁷. La justificación para desaconsejar el embarazo (OMS IV) está presente en una minoría de mujeres con disfunción del VI significativa u OTSVI sintomática grave. El embarazo sería posible después de aliviar la OTSVI.

Se debe realizar una ecocardiografía para evaluar función ventricular, insuficiencia mitral y OTSVI. La prueba de esfuerzo (preferiblemente antes de la gestación o, en mujeres embarazadas asintomáticas, hasta un 80% de la frecuencia cardiaca máxima predicha) es una herramienta importante para evaluar la capacidad funcional, la respuesta a la frecuencia cardiaca y las arritmias^{427,437}. Se debe organizar un plan sobre la medicación y el seguimiento durante el embarazo y discutirlo con la paciente y su pareja antes de la concepción⁴²⁷. Se recomienda asesoramiento genético para todas las mujeres con MCH (véase sección 6).

11.5. Manejo de la gestación y el parto

Se debe evaluar cada trimestre a las mujeres en clase OMS II. Las mujeres en clase OMS III deben someterse a un seguimiento mensual o bimensual por un equipo multidisciplinario en centros especializados⁴²⁷. La atención debe centrarse en el estado sintomático, obstrucción del flujo de salida del VI, arritmias y función ventricular. Se debe realizar una ecocardiografía cada trimestre o cuando aparezcan síntomas nuevos.

En la tabla web 6 se resumen las recomendaciones sobre el uso de fármacos durante la gestación y la lactancia⁴²⁷. Cuando se prescriba medicación, se debe considerar los posibles efectos perjudiciales para el feto. Sin embargo, tanto el médico como la paciente deben tener en cuenta que si la madre interrumpe la medicación, puede poner en serio riesgo su salud y, por lo tanto, también la del feto (p. ej., en el caso del tratamiento de arritmias ventriculares importantes o del tratamiento anticoagulante en la FA). En última instancia, deben prevalecer los intereses de la madre.

El tratamiento con bloqueadores beta se debe continuar si ya se seguía antes del embarazo (aunque se recomienda una reevaluación de la necesidad de usarlos), ya que los efectos secundarios, como retraso en el crecimiento, bradicardia neonatal o hipoglucemia, no suelen ser serios y pueden manejarse fácilmente. Los bloqueadores beta deben iniciarse cuando aparezcan síntomas nuevos^{427,434}. El metoprolol es el más ampliamente utilizado; el atenolol no se recomienda debido a que se ha asociado a mayor retraso del crecimiento. Siempre que se prescriba un tratamiento con bloqueadores beta, se recomienda monitorizar el crecimiento fetal y el estado del neonato.

El verapamilo y el diltiazem están clasificados como fármacos de clase C por la FDA, lo que significa que sus beneficios potenciales justifican su uso por mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

La disopiramida solo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos, ya que puede causar contracciones uterinas⁴³⁸.

Tabla 8

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del riesgo cardiovascular materno modificada: principios y aplicación

Clase de riesgo	Riesgo en el embarazo	Aplicación a MCH
I	No se detecta riesgo aumentado de muerte materna y el riesgo de morbilidad es leve o nulo	—
II	Pequeño aumento del riesgo de muerte materna o aumento moderado de la morbilidad	La mayoría de las mujeres con MCH, OTSVI de leve a moderada, asintomáticas con o sin medicación, arritmia bien controlada, función sistólica del VI normal o disfunción leve del VI
III	Riesgo significativamente aumentado de muerte materna o morbilidad grave	OTSVI grave, síntomas o arritmias a pesar de medicación óptima, disfunción sistólica del VI moderada
IV	Riesgo extremadamente elevado de muerte materna o morbilidad grave; gestación contraindicada	Disfunción sistólica del VI grave, OTSVI sintomática grave

MCH: miocardiopatía hipertrófica; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

La amiodarona solo debe usarse cuando sea absolutamente imprescindible, debido al riesgo de toxicidad tiroidea del feto, retraso del crecimiento y efectos neurológicos adversos^{427,439,440}.

La FA mal tolerada puede cardiovertirse de manera segura durante la gestación. Debido a que se han descrito unos pocos casos de sufrimiento fetal inmediatamente después de la cardioversión eléctrica, este procedimiento debe llevarse a cabo cuando se disponga de equipamiento para monitorización cardiaca y cesárea de urgencia⁴⁴¹. En los casos de FA paroxística o persistente, está recomendada la anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular y monitorización del antifactor-Xa (concentración máxima de anti-Xa, 0,8-1,2 U/ml 4-6 h después de la administración de la dosis) en el primer trimestre y a partir de la semana 36 en adelante, o con AVK en el segundo trimestre⁴²⁷. No se aconsejan los NACO (dabigatrán, rivaroxabán), debido a la toxicidad probada en animales y la falta de datos en humanos. Siempre que esté indicado, se debe implantar marcapasos o DAVI durante la gestación, preferiblemente con guía ecocardiográfica.

Se debe realizar una planificación del parto por un equipo multidisciplinario al final del segundo trimestre. Se suele preferir el parto vaginal planificado, aunque las mujeres asintomáticas con enfermedad leve pueden seguir a parto espontáneo. La cesárea se realiza fundamentalmente por indicación obstétrica, pero debe considerarse para pacientes con OTSVI grave, trabajo de parto pretérmino durante tratamiento de anticoagulación oral o insuficiencia cardiaca grave. Las anestésicas epidural y espinal son beneficiosas para la reducción del dolor y el estrés, aunque hay que aplicarlas con precaución para evitar vasodilatación e hipotensión, sobre todo en los casos de OTSVI grave. Debe evitarse la anestesia espinal en una sola dosis^{427,442}. Se debe considerar la monitorización de la frecuencia y el ritmo cardiacos durante

el parto de pacientes con riesgo elevado de arritmias⁴³⁴. La oxitocina solo debe administrarse como infusión lenta para evitar la hipotensión y la taquicardia. Debido al riesgo aumentado de edema pulmonar secundario al cambio del volumen de fluidos que tiene lugar después del parto, se debe continuar la observación clínica durante 24-48 h⁴²⁷. No es necesario desactivar el DAVI durante el parto vaginal.

12. ASPECTOS ESPECIALES

12.1. Diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica en atletas

La adaptación fisiológica al entrenamiento físico regular e intenso se asocia a manifestaciones electrocardiográficas que reflejan un aumento del tono vagal, del tamaño de las cámaras cardiacas y del grosor de la pared y la masa del VI⁴⁴³. La capacidad para diferenciar de manera fiable la MCH de esta respuesta fisiológica asociada al entrenamiento es importante, ya que el diagnóstico incorrecto tiene implicaciones de largo alcance para los atletas y sus familias, así como para las organizaciones deportivas y la sociedad en general. Se han descrito varias características clínicas que diferencian la hipertrofia fisiológica de la patológica^{444,445}, pero pueden surgir dudas en sujetos con HVI leve o en el límite de la normalidad⁴⁴⁶. En ausencia de una variable que sirva de referencia, el diagnóstico de MCH en un deportista requiere la integración de diversos parámetros de sensibilidad y especificidad variables. En la tabla web 7 se resumen las características que ayudan a discriminar entre MCH e HVI fisiológica secundaria al entrenamiento y que están más contrastadas por los datos publicados^{59,445-460}.

12.2. Hipertensión

En la práctica clínica, puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre enfermedad cardiaca hipertensiva por una parte y MCH asociada a hipertensión sistémica por otra. La regresión de la HVI con tratamiento antihipertensivo va en contra del diagnóstico de MCH, pero lo contrario no es necesariamente cierto⁴⁶¹⁻⁴⁶⁶. En la tabla 9 se resumen las características clínicas que orientan al diagnóstico de MCH en pacientes con hipertensión.

12.2.1. Imagen

Se halla aumento de la masa del VI determinado por ecocardiografía en más del 30% de los pacientes hipertensos⁴⁶⁷. El grado de hipertrofia está influido por la raza, factores neurohumorales y variantes genéticas⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. En general, el grosor máximo de la pared del VI es mayor en pacientes con MCH inequívoca, aunque hay un solapamiento entre las dos condiciones⁴⁷¹⁻⁴⁷³. La mayoría de los pacientes con HVI hipertensiva tienen un grosor máximo del septo interventricular < 15 mm⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷, pero en pacientes de raza negra (especialmente en presencia de enfermedad renal crónica) no es raro que esté en 15-20 mm⁴⁷⁸. Se ha descrito RTG en el miocardio medio y el epicardio tanto en la hipertensión como en la MCH¹³⁶, pero en esta tiende a estar localizado en el segmento de mayor grosor de la pared y en los puntos de inserción del VD¹³⁶. De forma parecida, cuando se observan anomalías diastólicas y dilatación auricular izquierda en la MCH e hipertensión, la disfunción diastólica grave es más típica de la MCH. La imagen miocárdica Doppler y la imagen de deformación pueden ayudar a diferenciar las dos entidades^{479,480}. Se puede observar OTSVI en reposo o inducida por ejercicio en la hipertensión y no constituye un criterio diagnóstico^{481,482}.

12.2.2. Electrocardiograma

En el ECG de 12 derivaciones, la HVI por criterios de voltaje se observa en un 10-20% de los pacientes hipertensos con HVI, pero no

Recomendaciones sobre cuestiones reproductivas para mujeres con miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La evaluación del riesgo pregestacional y el asesoramiento están indicados para todas las mujeres	I	C	427,428
El asesoramiento sobre anticoncepción segura y eficaz está indicado para todas las mujeres en edad fértil	I	C	427,429
Se recomienda asesorar antes de la concepción a todos los varones y mujeres sobre el riesgo de transmisión de enfermedades	I	C	427
Las mujeres que los usaban antes de la gestación deben seguir con bloqueadores beta (preferiblemente metoprolol)	Ila	C	427,434
Las mujeres que sufran síntomas durante la gestación deben iniciar tratamiento con bloqueadores beta (preferiblemente metoprolol)	I	C	427,434
Siempre que se prescriban bloqueadores beta, se recomienda monitorización del crecimiento fetal y el estado del neonato	I	C	427,434
El parto vaginal programado (inducido) está recomendado como primera opción para la mayoría de las pacientes	I	C	427
En la fibrilación auricular, se recomienda anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K, dependiendo de la etapa del embarazo ^d	I	C	427
Se debe considerar la cardioversión en la fibrilación auricular persistente	Ila	C	441

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan las recomendaciones.

^dVéase los detalles en el texto.

Tabla 9

Características clínicas que ayudan al diagnóstico diferencial entre cardiopatía hipertensiva y miocardiopatía hipertrófica

<i>Características clínicas que favorecen la hipertensión</i>
ECG de 12 derivaciones normal o aumento aislado de voltaje sin alteraciones en la repolarización
Regresión de la HVI después de 6-12 meses de control estricto de la presión arterial sistólica (< 130 mmHg) ⁴⁶⁶
<i>Características clínicas que favorecen la miocardiopatía hipertrófica</i>
Historia familiar de MCH
Hipertrofia ventricular derecha
Realce tardío de gadolinio en los puntos de inserción del VD o localizado en segmentos de máximo grosor del VI en la RMC
Grosor máximo de la pared del VI \geq 15 mm (caucásicos) o \geq 20 mm (negros)
Disfunción diastólica grave
Anomalías importantes en la repolarización, trastornos de conducción u ondas Q en el ECG de 12 derivaciones

ECG: electrocardiograma; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MCH: miocardiopatía hipertrófica; RMC: resonancia magnética cardiaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

es frecuente observar anomalías de la repolarización importantes, anomalías de la conducción y ondas Q, al menos en el caso de los caucásicos^{68,467,483,484}. La FA es frecuente en ambas condiciones y afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes. Se han descrito complejos ventriculares prematuros y TVNS en hasta un 30% de los pacientes con hipertensión complicada por HVI⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷.

12.3. Hipertrofia septal basal aislada (septo sigmoideo) en ancianos

Algunos ancianos presentan una hipertrofia septal basal leve (a veces conocida como septo interventricular sigmoideo o abombamiento septal) asociada a un aumento de la angulación entre la aorta y la cavidad del VI. En muchos de estos casos, hay antecedentes de hipertensión y algunos presentan calcificación del anillo mitral. Los pocos datos disponibles indican que los sujetos con este patrón de remodelado ventricular tienen menor probabilidad de enfermedad familiar o mutación genética de una proteína sarcomérica cardiaca⁴⁸⁸. *Es importante tener en cuenta que, debido a la presencia de OTSVI provocabla, algunos pacientes con hipertrofia septal sufren síntomas durante el ejercicio y deben ser evaluados mediante provocación fisiológica y ecocardiografía de estrés de la misma forma que los pacientes con MCH inequívoca*^{489,490}. Aconsejar el cribado familiar en este grupo es complicado, pero se debe orientar por las implicaciones para los miembros de la familia y la presencia de síntomas sospechosos en los familiares.

12.4. Diagnóstico y manejo de la valvulopatía en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

12.4.1. Valvulopatía aórtica

En ausencia de historia familiar de MCH o historia conocida de MCH antes del desarrollo de una valvulopatía aórtica significativa, puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre la estenosis valvular aórtica con HVI grave y la MCH asociada a valvulopatía aórtica degenerativa, sobre todo en ancianos hipertensos. En general, el patrón y la intensidad del remodelado del VI en la estenosis aórtica se correlaciona poco con la gravedad del estrechamiento valvular. Un 20-30% de los casos presentan un patrón de engrosamiento de pared asimétrico, aunque la hipertrofia suele ser relativamente leve (grosor de la pared \leq 15 mm)^{491,492}. Se ha descrito un grosor de la pared del VI \geq 15 mm en cohortes pequeñas de ancianos hipertensos examinados por RMC⁴⁵⁰. Se ha descrito la presencia de movimiento sistólico anterior y OTSVI dinámica en pacientes con estenosis aórtica, lo que complica la cuantificación precisa del gradiente valvular. El tratamiento de la estenosis aórtica debe hacerse de acuerdo con la GPC de la ESC vigente⁴⁹³. Para los pacientes con estenosis aórtica cuya obstrucción dinámica no se

ha demostrado preoperatoriamente, la miectomía septal es controvertida y no está recomendada como práctica sistemática⁴⁹⁴.

Hasta un tercio de los pacientes con MCH tienen regurgitación aórtica leve, probablemente causada por obstrucción subaórtica y flujos de alta velocidad en el tracto de salida del VI^{495,496}. La regurgitación aórtica de moderada a intensa es mucho menos frecuente y suele estar causada por una enfermedad primaria de las valvas de la válvula aórtica o la raíz aórtica o por endocarditis infecciosa⁴⁹⁷; cuando se halla en un paciente con OTSVI, se debe excluir un mecanismo de obstrucción no relacionado con el movimiento sistólico anterior, como la presencia de una membrana subaórtica. La regurgitación aórtica también puede ocurrir después de una miectomía septal, especialmente en niños y adultos jóvenes^{498,499}. La intensidad de la regurgitación aórtica debe evaluarse de acuerdo con la GPC de la ESC mediante evaluación de la anatomía de la válvula, el tamaño de la raíz aórtica y la aorta ascendente, y otros parámetros cuantitativos, semicuantitativos y cualitativos⁵⁰⁰. El tamaño de la cavidad del VI es un marcador poco fiable de la gravedad de la regurgitación aórtica en la MCH.

12.4.2. Valvulopatía mitral

Las anomalías de la válvula mitral secundarias a OTSVI se discuten en la sección 9.1.3. En presencia de OTSVI, la evaluación de las anomalías intrínsecas de la válvula mitral es difícil, ya que la OTSVI causa insuficiencia mitral por sí sola. El enfoque integrador habitual para la evaluación de la insuficiencia mitral como recomienda la GPC sobre manejo de las valvulopatías⁴⁹³ tiene algunas limitaciones en la MCH debido a que la cavidad VI suele ser pequeña, incluso en presencia de insuficiencia mitral grave, y los parámetros convencionales Doppler semicuantitativos y cuantitativos no están validados en pacientes con OTSVI. En general, las determinaciones cualitativas de la anatomía valvular —onda continua y Doppler color, combinados con tamaño de la aurícula izquierda y cálculo de la presión arterial pulmonar— son más útiles. En casos seleccionados, la ETE puede ser de ayuda para definir el mecanismo y la gravedad de la insuficiencia mitral.

12.4.3. Profilaxis de la endocarditis

La endocarditis infecciosa en la MCH está confinada a pacientes con obstrucción al flujo de salida del VI, sobre todo cuando hay dilatación auricular izquierda⁵⁰¹. En un estudio de cohorte de gran tamaño, la incidencia de endocarditis en pacientes con OTSVI fue de 3,8/1.000 personas-año y la probabilidad de endocarditis, del 4,3% a los 10 años de seguimiento⁵⁰¹. Las lesiones endocárdicas ocurren especialmente sobre la valva anterior mitral engrosada o la superficie adyacente del septo ventricular proximal^{497,502}. Tal como se hace con los pacientes con valvulopatía, se debe aconsejar una buena higiene bucal, pero no se recomienda la profilaxis antibiótica sistemática para

Tabla 10
Consideraciones generales sobre el estilo de vida para pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Tema	Guías generales
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con MCH deben evitar los deportes competitivos, pero deben mantener hábitos de vida saludable • Las recomendaciones sobre las actividades de ocio se deben ajustar a los síntomas y el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad, como la muerte súbita cardíaca
Dieta, alcohol y peso	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe animar a los pacientes a mantener un índice de masa corporal saludable • Las comidas copiosas pueden precipitar el dolor torácico, sobre todo en pacientes con OTSVI. Puede ser útil realizar comidas pequeñas y más frecuentes • Evitar la deshidratación y el exceso de alcohol, sobre todo los pacientes con OTSVI • Un efecto indeseado frecuente de verapamil/disopiramide es el estreñimiento, que debe manejarse con dieta y si es necesario laxantes
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> • No hay datos que demuestren interacción entre el tabaco y la MCH, pero se debe informar a los pacientes sobre los riesgos para la salud asociados con el tabaco y, cuando esté disponible, proporcionar información para dejar de fumar
Actividad sexual	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deben tener la oportunidad de hablar de sus preocupaciones sobre la actividad sexual. Es frecuente que se produzca ansiedad y depresión después de un diagnóstico, y algunos pacientes pueden sentir culpa o miedo sobre su diagnóstico genético y el riesgo de transmisión a la descendencia • Los pacientes deben ser asesorados sobre los efectos potenciales de su medicación en el rendimiento sexual • En general, los pacientes deben evitar los inhibidores de la PDE5, sobre todo si tienen OTSVI
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deben recibir información sobre su medicación, incluidos los efectos secundarios potenciales y las interacciones con otras medicaciones, prescritas y de venta libre, y otros tratamientos complementarios • Siempre que sea posible, se debe evitar los vasodilatadores periféricos, sobre todo para pacientes con OTSVI
Vacunación	<ul style="list-style-type: none"> • En ausencia de contraindicaciones, los pacientes sintomáticos deben ser aconsejados para vacunarse anualmente contra la gripe
Conducción	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los pacientes pueden obtener un permiso de conducir ordinario y pueden conducir, a menos que sufran síntomas inhabilitantes o de distracción • La recomendación sobre licencias para conducir vehículos de transporte pesado o de pasajeros debe ajustarse a la legislación local • Para otros consejos sobre conducción con DCI, véase la guía EHRA 504 y las normas locales
Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de las personas con MCH pueden seguir con su trabajo habitual. Se debe discutir con los especialistas adecuados las implicaciones de los trabajos manuales pesados que impliquen una actividad extenuante • En algunas profesiones, como pilotos de aviación, militares o servicios de urgencias, existen guías estrictas sobre su aptitud • Las implicaciones sociales y económicas de un diagnóstico de MCH deben incluirse en el asesoramiento que reciben los familiares antes de la evaluación clínica y genética
Vacaciones y seguros de viaje	<ul style="list-style-type: none"> • Para la mayoría de los pacientes asintomáticos o con síntomas leves volar es seguro. Para más información, consulte el texto «Fly for passengers with cardiovascular disease»⁵⁰⁵ • Las compañías de seguros pueden encarecer el seguro de viaje. En algunos países, las organizaciones de apoyo a los pacientes pueden ofrecer asesoramiento para la obtención de un seguro razonable
Seguro de vida	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico de MCH dificulta la obtención de seguros de vida o hipotecas. En el momento del diagnóstico se debe informar a los pacientes sobre las normas que se aplican en cada país
Gestación y nacimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Véase «Reproducción y anticoncepción» (sección 11)
Educación/escolarización	<ul style="list-style-type: none"> • Los maestros y otros educadores deben recibir asesoramiento e información escrita sobre el cuidado de niños con MCH • En ausencia de síntomas y factores de riesgo, se debe permitir que los niños realicen una actividad física aeróbica de grado bajo a moderado, de acuerdo con las indicaciones de su cardiólogo • Conviene proveer a las necesidades de los niños con dificultades de aprendizaje y otras necesidades especiales

DCI: desfibrilador cardioversor implantable; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; MCH: miocardiopatía hipertrófica; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; PDE5: fosfodiesterasa 5.

pacientes con gradientes de flujo del tracto de salida del VI⁵⁰³. La profilaxis antibiótica se debe considerar ante procedimientos de alto riesgo en pacientes con válvulas protésicas o material protésico usado para la reparación valvular, endocarditis previa o cardiopatía congénita, de acuerdo con la GPC sobre manejo de las valvulopatías^{493,503}.

13. VIVIR CON UNA MIOCARDIOPATÍA: ASESORAR A LOS PACIENTES

La mayoría de las personas con MCH llevan una vida normal y productiva, pero un pequeño número sufre síntomas significativos y tiene riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad. Independientemente de la gravedad de su enfermedad, es importante que las personas afectadas reciban apoyo y asesoramiento preciso de los

médicos de familia y otros profesionales de la salud, y animarlas a entender y manejar la enfermedad por sí mismas. La tabla 10 resume algunos aspectos clave que se debe tratar con los pacientes, sus familiares y los cuidadores. Cuando sea necesario (p. ej., cuando se considere un embarazo), se debe derivar a los pacientes a otros servicios especializados.

14. ANEXO 1

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC involucradas activamente en el proceso de revisión de las GPC de la ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica

Austria: Austrian Society of Cardiology, Matthias Frick;
Azerbaiyán: Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev;

Bielorrusia: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Komissarova; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Georges Mairesse; **Bosnia-Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Elnur Smajic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Henning Bundgaard; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Tiina Heliö; **Francia:** French Society of Cardiology, Antoine Leenhardt; **Alemania:** German Cardiac Society, Hugo A. Katus; **Grecia:** Hellenic Cardiological Society, George Efthymiadis; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Gunnar Thor Gunnarsson; **Israel:** Israel Heart Society, Shemy Carasso; Kirguistán: Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Hady Skouri; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Ghada Eldirsi;

Lituania: Lithuanian Society of Cardiology, Ausra Kavoliuniene; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Tiziana Felice; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Michelle Michels; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Kristina Hermann Haugaa; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Radoslaw Lenarczyk; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Dulce Brito; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Eduard Apetrei; **Rusia:** Russian Society of Cardiology, Leo Bokheria; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dragan Lovic; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Pablo Garcia Pavia; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Maria Eriksson; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Stéphane Noble; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Murat Özdemir; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Neha Sekhri.

Anexo 2 (tablas web)

Tabla web 1

Resumen de estudios que muestran datos sobre prevalencia e incidencia de miocardiopatía hipertrófica

Primer autor (año)	Diseño del estudio	Prevalencia MCH % o incidencia/100.000	Edad media en el diagnóstico (años)	Varones (%)
Hada et al 1987 ³	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,17%	47	91%
Codd et al 1989 ⁴	Registro	0,02%	59	60%
Maron et al 1995 ⁵	Población cribada mediante ecocardiografía	0,17%	30	71%
Corrado et al 1998 ⁶	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,07%	20	91%
Maron et al 1999 ⁷	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,19%*	57*	51%*
Nistri et al 2003 ⁸	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,05%	19	Solo se estudió a los varones
Zou et al 2004 ⁹	Población cribada mediante ecocardiografía	0,16%	52	69%
Maron et al 2004 ¹⁰	Población cribada mediante ecocardiografía	0,23%	64	50%
Maro et al 2006 ¹¹	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,19%	55	68%
Ng et al 2011 ¹²	Ecocardiografía después de evaluación clínica/cribado	0,005%	19,5	Solo se estudió a los varones
Lipshultz et al 2003 ¹³	Registro	0,47/100.000	5,9	ND
Nugent et al 2005 ¹⁴	Registro	0,32/100.000	0,47	69

ND: no disponible.

*Se refiere solo a pacientes con diagnóstico *de novo*.

Tabla web 2

Principales genes asociados a miocardiopatía hipertrófica familiar (*Online Mendelian Inheritance in Man OMIM series fenotípicas*, 192600)²¹

Proteína	Gen	Localización	Gen MIM	Frecuencia
Miosina-7 (cadena pesada de la miosina beta)	MYH7	14q11.2	160760	10-20%
Proteína C cardíaca que se une a la miosina	MYBPC3	11p11.2	600958	15-30%
Troponina T, músculo cardíaco	TNNT2	1q32.1	191045	3-5%
Troponina I, músculo cardíaco	TNNI3	19q13.42	191044	< 5%
Cadena alfa-1 de la tropomiosina	TPM1	15q22.2	191010	< 5%
Cadena ligera 2 de la miosina, isoforma ventricular/músculo cardíaco	MYL2	12q24.11	160781	
Cadena ligera 3 de la miosina	MYL3	3p21.31	160790	1%
Actina, alfa 1 músculo cardíaco	ACTC1	15q14	102540	
Proteína 3 rica en cisteína y glicina, proteína LIMmuscular	CSRP3	11p15.1	600824	
Titina	TTN	2q31.2	188840	< 5%
Fosfolambano cardíaco	PLN	6q22.31	172405	
Subunidad gamma 2 de proteincinasa activada por 5'-AMP	PRKAG2	7q36.1	602743	1%
Alfagalactosidasa A (enfermedad de Anderson-Fabry)	GLA	Xq22.1	300644	1-3%
Proteína de membrana 2 asociada a lisosomas (enfermedad de Danon)	LAMP2	Xq24	309060	0,7-2,7%

Tabla web 3

Otras enfermedades genéticas no sarcoméricas y síndromes asociados a miocardiopatía hipertrófica²¹

Enfermedad	Gen	Herencia	Características clínicas
Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono			
<i>Depósito de glucógeno</i>			
Tipo II (Pompe)	GAA	AR	Hipotonía, fallo en el crecimiento
Tipo III (enfermedad de Cori o Forbes)	AGL	AR	Hipoglucemia, fallo del crecimiento, hepatomegalia
Tipo IX (deficiencia de cinasa fosforilasa cardiaca)	PHKA1	AR, ligado a X	Hepatomegalia, retraso del crecimiento
<i>Trastorno congénito de la glucosilación tipo 1a</i>	PMM2	AR	Retraso desarrollo neuronal
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos			
<i>Tipo 1 tirosinemia</i>	FAH	AR	Fallo en el crecimiento
<i>Deficiencia de dihidroliipoamida deshidrogenasa</i>	DLD	AR	Enf. orina jarabe de arce
Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos			
<i>Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga</i>	ACADVL	AR	Fatiga, debilidad muscular, hepatomegalia, crisis metabólica
<i>Deficiencia de malonil-CoA descarboxilasa</i>	MLYCD	AR	Hipotonía, retraso ponderal, hipoglucemia
<i>Deficiencia primaria sistémica de carnitina</i>	SLC22A5	AR	Variable: presentación cardiaca o metabólica
Enfermedades de depósito lisosomal			
<i>Mucopolisacaridosis tipo II alfa/beta</i>	GNPTAB	AR	Estatura baja, anomalías esqueléticas
<i>Mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome Sly)</i>	GUSB	AR	Macrocefalia, hepatoesplenomegalia
<i>Gangliosidosis tipo 1</i>	GLB1	AR	MCH o MCD
Enfermedades mitocondriales			
<i>Deficiencia de complejos I, II, III, IV y V</i>	ADNmt Varios	Materna AR	Presentación variable
<i>Deficiencia de ACAD9 (complejo I)</i>	ACAD9	AR	
<i>Deficiencia de ATP sintasa (complejo V)</i>	ATPAF2, TMEM70	AR	Hipotonía, MCH, acidosis láctica, hiperamonemia y aciduria 3-metilglutacónica
<i>Deficiencia de citocromo C oxidasa (complejo IV)</i>	COX6B1	AR	
<i>Deficiencia combinada de la fosforilación oxidativa (tipos 3,5,8,9 y 10).</i>	MTO1, AARS2, TSFM, MRPS22, MRPL3, GFM1	AR	MCH infantil fatal
<i>Síndrome de Kearns-Sayre</i>	TMEM70		Oftalmoplejía externa progresiva crónica, retinopatía pigmentaria bilateral y trastornos de la conducción cardiaca
<i>Neuropatía óptica hereditaria de Leber</i>	ADNmt	Materna	Pérdida aguda de visión central
<i>Síndrome de Leigh (déficit de complejo piruvato deshidrogenasa)</i>	ADNmt SURF1 PDHA1	Materna AR Ligada a X	Trastornos del movimiento
<i>Ataxia de Friedreich</i>	FXN	AR	La ataxia hereditaria más común, a menudo no ambulatoria, hacia la mitad de la veintena. La principal causa de muerte es la insuficiencia cardiaca. Frecuencia estimada de portadores, 1:100. Debida a mutación o expansión de tripletes repetidos (GAA)
<i>Síndrome de Sengers</i>	AGK	AR	Cataratas congénitas, miopatía esquelética, acidosis láctica
<i>Deficiencia de sintetasa del ácido lipoico de piruvato deshidrogenasa</i>	LIAS	AR	Encefalomiopatía neonatal, acidosis láctica
<i>Deficiencia primaria de la coenzima Q10</i>	COQ2	AR	Encefalopatía, miopatía
Síndromes cardiocutáneos o RASopatías			
<i>Síndrome LEOPARD</i>	PTPN11, RAF1	AD	Lentigos, anomalías del ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales en varones, retraso ponderal
<i>Síndrome de Noonan</i>	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, NRAS, BRAF	AD	Estenosis pulmonar, defecto del septo auricular, estatura baja, mala coagulación, cuello palmeado, puente nasal plano
<i>Síndrome de Costello</i>	HRAS	AD	Sobrecrecimiento fetal, retraso en el crecimiento posnatal, facies tosca, piel flácida, retraso en el desarrollo
<i>Síndrome cardiofaciocutáneo</i>	KRAS, BRAF, MEK1, MEK2	AD	Solapamiento con los síndromes de Costello y Noonan
<i>Neurofibromatosis tipo 1</i>	NF1	AD	Neurofibromas, manchas café con leche, hipertensión
Síndromes lipodistróficos			
<i>Lipodistrofia generalizada congénita</i>			
Tipo 1 (síndrome de Berardinelli-Seip)	AGPAT2	AR	Lipoatrofia, hepatomegalia, rasgos acromegaloides, resistencia a la insulina, hipertrofia muscular esquelética
Tipo 2 (síndrome de Seip)	BSCL2	AR	
Enfermedades neuromusculares			
<i>Miopatía miofibrilar tipo 2</i>	CRYAB	AD	Cataratas precoces
<i>Miopatía miofibrilar tipo 1</i>	DES	AD/AR	MCH, MCD o MCR. Debilidad muscular distal al inicio y luego
<i>Miopatía ligada a X, con atrofia muscular postural o distrofia muscular de Emery-Dreifuss 6</i>	FHL1	Ligada a X recesiva	Distrofia muscular progresiva de inicio en adultos. Puede aparecer
<i>Miopatía nemalina 3</i>	ACTA1	AD	Miopatía esquelética con edad de comienzo y gravedad variable. También MCD
Amiloidosis			
<i>Amiloidosis tipo transtirretina</i>	TTR	AD	Afección orgánica y neurológica variable relacionada con mutación TTR y zona geográfica

AR: autosómico recesivo; CK: creatincinasa; D: autosómico dominante; ECG : electrocardiograma; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCR: miocardiopatía restrictiva; WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Tabla web 4

Significado pronóstico del realce tardío por resonancia magnética cardiovascular en la miocardiopatía hipertrófica

Estudio	Población n; media de edad (años); prevalencia de RTG; perfil de riesgo	Método de cuantificación RTG	Resultados (seguimiento)	Otros FR clásicos considerados	Conclusiones	Comentarios
Prinz et al ¹³⁸ , 2013	87; 50; 90% (30% con RTG severo); cohorte alto riesgo ^a ; que se va a someter a implante de DCI (profilaxis primaria y secundaria de MSC)	Puntuación visual semicuantitativa	a) FV/TV sostenida (3,5 años tras RMC)	a) Parada cardiaca b) TV c) GMP \geq 30 mm d) Síncope e) Respuesta PA alterada al ejercicio f) OTSVI reposo	En sujetos con alto riesgo de MSC, el RTG severo se asocia a episodios arrítmicos	AMV para probar la asociación independiente entre RTG y episodios arrítmicos malignos
Bruder et al ¹³⁹ , 2010	243; 58; 67%; cohorte bajo riesgo/ asintomática ^b por ecocardiografía que se presenta a Essen y Stuttgart para proceso diagnóstico	Recuento automático de píxeles > 2 SD de miocardio nulo	a) Mortalidad de cualquier causa b) Cualquier muerte cardiaca c) Solo MSC (a los 3 años de RMC)	a) Parada cardiaca b) TV c) GMP \geq 30 mm d) FH de MSC e) Síncope f) Gradiente TSVI en reposo > 30 mmHg	RTG es un predictor independiente de mortalidad cardiaca	Insuficiente potencia para AMV de RTG y MSC AMV hecho para asociación independiente entre RTG y mortalidad cardiaca sola
O'Hanlon et al ¹⁴⁰ , 2010	217; 52; 63%; cohorte riesgo intermedio ^c derivada para RMC en <i>Royal Brompton Hospital</i>	Cuantificación automática de FWHM	Variable compuesta principal: muerte CV/ hospitalización CV no programada/TV o FV/alta DCI. Variables secundarias: a) IC b) Arritmia (3,1 años tras RMC)	Íbidem	RTG es un predictor independiente de episodios CV mayores, estancia hospitalaria e IC, pero no de arritmias. TVNS es el único FR clásico con demostrado valor predictivo independiente (y solo con los resultados arrítmicos secundarios)	Insuficiente potencia para demostrar valor del RTG predictivo de muerte CV Gran parte de la diferencia en los resultados principales entre RTG+ y - se debe a diferencias en las hospitalizaciones por IC
Rubinshtein et al ¹⁴¹ , 2010	424; 55; 56%; pacientes con MCH que se someten a RMC en la <i>Mayo Clinic</i> (datos incompletos sobre FR clásicos; no se puede definir el perfil de riesgo de los participantes en el estudio)	Trazado manual	MSC o tratamiento con DCI (3,6 años tras RMC)	a) TVNS b) GMP \geq 30 mm c) FH de MSC d) Síncope	RTG se asocia a MSC/ tratamiento DCI	AMV para la asociación entre RTG con los resultados no es posible debido a baja tasa de episodios (en su lugar, análisis bivariante de la serie)
Adabag et al ¹⁴² , 2008	177; 41; 41%; pacientes con MCH en <i>Minneapolis Heart Institute Foundation y Tufts Medical Centre</i> (datos incompletos sobre FR clásicos; no se puede definir el perfil de riesgo de los pacientes del estudio)	Recuento automático de píxeles \geq 6 DE de la media miocárdica	TVNS	a) GMP \geq 30 mm b) Síncope c) Gradiente TSVI en reposo > 30 mmHg	RTG es un predictor independiente de TVNS (aumento del riesgo relativo > 7 veces)	Realizado AMV
Maron et al ¹⁴³ , 2008	202; 42; 55%; pacientes con MCH de <i>Minneapolis Heart Institute Foundation y Tufts Medical Centre</i> (datos incompletos sobre FR clásicos; no se puede definir el perfil de riesgo de los participantes en el estudio)	Recuento automático de píxeles \geq 6 DE de la media miocárdica	Variable compuesta: MSC, alta DCI + NYHA \geq 1 (1,8 años tras RMC)	a) GMP \geq 30 mm b) Gradiente TSVI en reposo > 30 mmHg	RTG no se asocia significativamente a resultados adversos	No se ha realizado AMV debido a la baja incidencia de episodios por seguimiento más corto

AMV: análisis multivariable; CV: cardiovascular; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; DE: desviación estándar de la media; FR: factor de riesgo; FV: fibrilación ventricular; FWHM: anchura a media altura; GMP: grosor máximo de la pared; IC: insuficiencia cardiaca; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardiaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; PA: presión arterial; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío del gadolinio; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

^aRiesgo elevado debido a la presencia de 2 o más FR (o historia familiar «maligna»).

^bRiesgo bajo definido como el 75% de los pacientes sin FR clínicos de MSC reconocibles; 1 FR en 43 pacientes (19,5%); 2 FR en 7 pacientes; 3 FR en 3 pacientes.

^cRiesgo intermedio definido como el 31,8% de los pacientes con 1 FR y el 15,2% con 2 o más FR.

Tabla web 5

Modelo HCM Risk-SCD: variables predictoras de muerte súbita cardíaca

Variable predictorora	Codificación
Edad en la evaluación	Continua, años
Historia de MSC de uno o más familiares de primer grado antes de los 40 años o MSC de un familiar de primer grado con MCH confirmada a cualquier edad (<i>diagnóstico post mórtem o ante mórtem</i>)	Binaria (sí = 1/no = 0)
Grosor máximo de pared: el máximo grosor en el septo anterior, septo posterior, pared lateral y pared posterior del VI, medido al nivel de la válvula mitral, músculos papilares y ápex usando ecocardiografía en plano paraesternal de eje corto	Continua, mm
Diámetro auricular izquierdo determinado por ecocardiografía 2D o en modo M en el plano paraesternal de eje largo	Continua, mm
El máximo gradiente de salida del VI determinado en reposo y con provocación mediante Valsalva (independientemente del tratamiento médico) usando onda Doppler pulsada y continua desde la perspectiva apical y de cinco cámaras. Los gradientes máximos del tracto de salida se determinaron usando la ecuación modificada de Bernouilli: gradiente = $4V^2$, donde V es la velocidad máxima del flujo aórtico	Continua, mmHg
TVNS: ≥ 3 latidos ventriculares consecutivos a una frecuencia ≥ 120 lpm y < 30 s de duración en monitorización Holter (mínimo 24h) durante o antes de la evaluación	Binaria (sí = 1/no = 0)
Historia de síncope de causa desconocida durante o antes de la evaluación	Binaria (sí = 1/no = 0)

Tabla web 6

Fármacos durante el embarazo y la lactancia⁴²⁷

Fármaco	Categoría FDA	Permeable a la placenta	Transferencia a la leche	Lactancia	Detalles
<i>Antiplaquetarios y anticoagulantes</i>					
Abciximab	C	Desconocido	Desconocido	No recomendado	No hay estudios en humanos. Solo bajo indicación estricta
Acenocumarol, fenprocumón, warfarina	X/D	Sí	Mínima	Tiempo de coagulación fetal sin cambios, sin efectos adversos	Embriopatía (primer trimestre). Hemorragia intracraneal en la gestación. Contraindicado en el primer trimestre (excepto en válvulas mecánicas). Parto vaginal contraindicado
Ácido acetilsalicílico	B	Sí	Sí (dosis bajas)	Sin efectos adversos (dosis bajas)	Seguro en dosis hasta 100 mg diarios; > 100 mg, no usar en tercer trimestre: riesgo de cierre de conducto, inhibición de las contracciones
Clopidogrel	B	Desconocido	Desconocido	No recomendado	En animales: sin toxicidad fetal, no hay datos en humanos. No usar
Dabigatrán	B	Probablemente	Desconocido	No recomendado	En animales: efectos tóxicos a dosis maternas altas; desconocido en humanos
Fondaparinux	B	Probablemente no	Probablemente a dosis bajas	Pocos datos: preferible no usar durante la lactancia	En animales: sin toxicidad. Pocos datos en humanos
Heparinas de bajo peso molecular	B	No	No	Sin efectos adversos	Efectos maternos en uso a largo plazo: osteoporosis (raro), trombocitopenia (menos que con heparina no fraccionada)
Rivaroxabán	C	Sí	Sí (animales)	No recomendado	En animales: embriopatía; no hay datos en humanos
Heparina no fraccionada	B	No	No	Sin efectos adversos	Uso a largo plazo: trombocitopenia, osteoporosis
<i>Fármacos antiarrítmicos</i>					
Adenosina	C	No	Desconocido	No usar por falta de datos	Probablemente no es tóxico para el feto, pero usar sólo bajo indicación estricta por la falta de datos en humanos
Amiodarona	D	Sí	Sí	Dosis alta en leche materna, no usar	Tóxica para el feto: hipotiroidismo, hipertiroidismo, retraso en el crecimiento, retraso psicomotor, bradicardia, anomalías estructurales cardíacas. Usar solo bajo estricta indicación en arritmias graves y refractarias
Flecainida	C	Sí	Sí	Dosis baja en leche materna, posiblemente compatible con lactación	Poca experiencia en humanos. Se puede usar para tratar la taquicardia fetal. Se ha descrito toxicidad en animales: usar solo bajo estricta indicación
Disopiramida	C	Sí	Sí	Compatible con lactancia, no se han descrito efectos tóxico	No teratogénico. Se han descrito contracciones uterinas en series pequeñas. Administrar solo cuando los beneficios contrarresten los riesgos
Lidocaína	B	Sí	Sí	Dosis baja en leche materna, compatible con lactancia	Sin toxicidad en animales, pocos datos en humanos. Se recomienda precaución
Mexiletina	C	Sí	Sí	Se concentra en la leche materna, pero probablemente no sea tóxica	Pocos datos en humanos. Bradicardia fetal. No teratogénico.
Procainamida	C	Sí	Sí	Se concentra en la leche materna, pero no se espera que se acumule en plasma de neonato. Usar con precaución	No hay estudios en animales, pocos datos en humanos. Sin efectos teratogénicos demostrados. Usar solo cuando sea necesario

Propafenona	C	Sí	Sí	Pocos datos. Usar con precaución	Animales: embriotóxico a altas dosis, pero no teratogénico. Humanos: pocos datos, no tóxico en tercer trimestre. Usar solo cuando sea necesario
Quinidina	C	Sí	Sí	Pocos datos, son esperables niveles terapéuticos en neonatos. Preferiblemente no usar en lactancia	No hay datos sobre toxicidad fetal. Sin embargo, esperable trombocitopenia y ototoxicidad
Sotalol	B	Sí	Sí	Dosis relativamente altas en leche. Se recomienda monitorización del neonato (bradicardia, hipoglucemia, intervalo QT)	Sin toxicidad en animales. Pocos datos en humanos. Posible bradicardia e hipoglucemia en feto/neonato
Bloqueadores beta					
Atenolol	D	Sí	Sí	Se concentra en leche. Monitorizar al neonato por hipoglucemia y bradicardia cuando se use durante la lactancia	Fetotóxico en animales. En humanos, bajo peso al nacer y mayor bradicardia que otros bloqueadores beta. Hipoglucemia fetal
Bisoprolol	C	Sí	Desconocido	Monitorizar al neonato por hipoglucemia y bradicardia	No fetotóxico en animales, muerte fetal a dosis altas. Pocos datos en humanos. Esperable bradicardia fetal/neonatal o hipoglucemia
Labetalol	C	Sí	Sí	Dosis baja en leche. Efectos adversos improbables	No fetotóxico en animales. En humanos, bajo peso al nacer, bradicardia neonatal e hipoglucemia
Metoprolol	C	Sí	Sí	Dosis baja en leche. Efectos adversos improbables	No fetotóxico en animales. En humanos, bajo peso al nacer, bradicardia neonatal e hipoglucemia
Propranolol	C	Sí	Sí	Transferencia a la leche, pero efectos adversos improbables. Usar con precaución	No teratogénico. En humanos, bajo peso al nacer. Bradicardia neonatal, hipoglucemia. Recomendable monitorización del neonato
Diuréticos					
Bumetanida	C	Sí	Desconocido	No usar	No teratogénico en animales. No hay datos en humanos. Posible oligohidramnios y desequilibrio electrolítico en el feto
Furosemida	C	Sí	Sí	Puede reducir la producción de leche. Usar con precaución	Animales: efectos tóxicos a dosis muy altas. Humanos: no hay pruebas de fetotoxicidad. Posible oligohidramnios y desequilibrio electrolítico en el feto. No usar para hipertensión, solo para insuficiencia cardíaca
Hidroclorotiazida	B	Sí	Sí	Dosis baja en leche, efectos adversos improbables	Animales: sin fetotoxicidad. Humanos: pocos datos, basándose en estudios retrospectivos, posiblemente tóxico
Antagonistas de la aldosterona					
Eplerenona	B	Desconocido	Sí animales	Efectos desconocidos. No usar	Estudios animales: no teratogénica. Humanos: no hay datos. Usar solo cuando los beneficios contrarresten los riesgos
Espironolactona	C	Sí	Sí	Los metabolitos en leche pueden ser tumorigénicos. No usar	En ratas, efectos antiandrogénicos y disfunción endocrina. Usar solo cuando sea necesario
IECA/ARA-II					
Candesartán	D	Sí	Desconocido	No usar	Contraindicado en la gestación. Para detalles, véase captopril
Captopril	D	Sí	Sí	Dosis baja en leche materna, pero no se recomienda lactancia	Hipoplasia craneal y pulmonar en neonato, insuficiencia renal, anuria, muerte fetal, contracturas en extremidades, deformación craneofacial
Enalapril	D	Sí	Sí	Dosis baja en leche materna, pero no se recomienda lactancia	Contraindicado, véase captopril
Ramipril	D	Sí	Sí	Desconocido, no recomendada lactancia	Contraindicado, véase captopril
Antagonistas de los canales de calcio					
Diltiazem	C	Sí	Sí	Lactancia no recomendada	Estudios animales: teratogenicidad demostrada. Pocos datos en humanos. No usar
Nifedipino	C	Sí	Sí	Dosis baja en leche. Usar con precaución	Estudios animales: teratogenicidad demostrada. Pocos datos en humanos, sin defectos en el nacimiento. Tocolítico. Puede causar hipotensión e hipoperfusión placentaria. Usar con precaución
Verapamilo	C	Sí	Sí	Efectos adversos neonatales poco probables. Usar con precaución	Estudios animales, no teratogénico; fetotóxico solo a altas dosis maternas. Bradicardia fetal y bloqueo AV posible. Tocolítico. Usar con precaución
Otros					
Digoxina	C	Sí	Sí	Dosis baja en leche. Efectos adversos neonatales poco probables	Estudios animales, no teratogénico. Pocos datos en humanos (no hay estudios controlados). Probablemente no tóxico, pero usar con precaución
Metildopa	B	Sí	Sí	Dosis baja en leche, puede usarse con precaución	En estudios animales y humanos, no teratogénico ni fetotóxico
Estatinas	X	Sí	Desconocido	Lactancia no recomendada	Anomalías congénitas en animales. En teoría, tóxico en humanos. Contraindicado en la gestación

Categoría FDA	
Categoría embarazo A	Estudios en humanos adecuados y bien controlados no han podido demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre de la gestación (y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores)
Categoría embarazo B	Estudios de reproducción en animales no han podido demostrar riesgo para el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes o los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes no han podido demostrar riesgo para el feto en ningún trimestre
Categoría embarazo C	Estudios de reproducción en animales han demostrado efecto adverso para el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar su uso en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales
Categoría embarazo D	Hay evidencia de riesgo fetal en humanos basada en datos de reacciones adversas a partir de experiencia de investigación o de comercialización o estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar su uso en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos
Categoría embarazo X	Estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o hay evidencia de riesgo fetal en humanos basada en datos de reacciones adversas a partir de experiencias de investigación o comercialización, y los riesgos de su uso en mujeres embarazadas exceden claramente los beneficios potenciales
Categoría embarazo N	La FDA no ha clasificado este fármaco

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AV: auriculoventricular; FDA: Food and Drug Administration de Estados Unidos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla web 7

Características clínicas que orientan al diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica en deportistas de élite con grosor máximo de la pared ventricular izquierda de 12-15 mm

Categoría	Característica	Nivel de evidencia	Referencias
A. Demografía	Historia familiar de miocardiopatía en un familiar de primer grado	B	9,460
	Sexo femenino	B	446,447
	Historia familiar de MSC de un familiar de primer grado ≤ 40 años	C	
	Síntomas cardiovasculares (síncope de causa desconocida, disnea de esfuerzo exagerada, dolor torácico, palpitaciones)	C	
B. ECG	Ondas Q anómalas en al menos dos derivaciones desde II, III, aVF (ausencia de hemibloqueo anterior izquierdo), V1-V4, I, aVL, V5-V6	B	450-452
	Ondas T invertidas en dos o más derivaciones desde los grupos II, III, aVF e I, aVL, V5-V6	B	450-452
	Ondas T invertidas V2-V4 (> 16 años de edad)*	B	450-452
	Ondas T negativas gigantes en dos derivaciones contiguas (> 5 mm)	B	450-452
	Ondas T invertidas en V2-V4 (< 16 años de edad)	B	450-452
	Arritmias complejas ventriculares en monitorización Holter de 24 h o > 2.000 PVC/24h	B	448,449
C. Estructural	Hipertrofia del septo interventricular asimétrica (grosor pared septal a posterior $\geq 1,5$)	B	445,446,455,456
	SAM completo de la válvula mitral	B	445,446,455,456
	Diámetro telediastólico ventricular izquierdo < 45 mm	B	445,446,455,456
	Realce tardío de gadolinio en RMC	C	
	Gradiente intraventricular en reposo	C	
	SAM incompleto de la válvula mitral	B	445,446,455,456
	Hipertrofia ventricular izquierda del septo anterior o la pared posterior ≥ 12 mm	B	445,446,455,456
	Aurícula izquierda > 45 mm	C	
	Hipertrofia ventricular derecha (grosor subcostal ventricular derecho > 5 mm)	C	
	Criptas miocárdicas identificadas por RMC	C	
D. Funcional		B	453,454
	Patrón de flujo mitral E<A (< 20 años)	C	
	Imagen Doppler tisular: Ea < 9 cm/s	C	
	Imagen Doppler tisular: Sa < 9 cm/s	C	
	BNP elevado	C	
	Ea 10-13 cm/s	C	
	Deformación radial diastólica < 7 cm/s	C	
	$VO_{2max} < 50$ ml/kg/min o $< 120\%$ del VO_{2max} predicho (raro en atletas de resistencia)	C	
	Aumento de la torsión ventricular izquierda	C	
E. Desentrenamiento	Ausencia de respuesta al desentrenamiento durante 3 meses	B	453,454
	F. Genética	Enfermedad causante de mutación de proteína sarcomérica	B

BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; MSC: muerte súbita cardiaca; PVC: contracciones ventriculares prematuras; RMC: resonancia magnética cardiaca; SAM: movimiento sistólico anterior.

*Excepción a la inversión de la onda T: segmento ST elevado con convexidad hacia arriba (abovedado), seguido por onda T negativa en V1-V4, es un patrón frecuente de repolarización precoz observado en deportistas adultos y adolescentes de origen afrocaribeño, y se lo debe considerar un criterio menor en este grupo étnico. Sin embargo, la inversión de la onda T en las derivaciones lateral o inferolateral (V5-V6, I y aVL, II y aVF), independientemente del grupo étnico, se considera un criterio mayor y requiere pruebas adicionales para descartar miocardiopatía hipertrófica^{452,457,458}.

El texto de CME «Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda» está autorizado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja según las normas de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que es una institución de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En conformidad con las Guías EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han revelado cualesquiera conflictos de intereses potenciales que pudieran causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurarse de que todos los conflictos de intereses potenciales relevantes para el programa sean declarados a los participantes con anterioridad a las actividades CME.

Las preguntas CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6.
- Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J*. 2012;33:1724-33.
- Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol*. 1987;59:183-4.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564-72.
- 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;92:785-89.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339:364-9.
- Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1590-5.
- Nistri S, Thiene G, Basso C, Corrado D, Vitolo A, Maron BJ. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population. *Am J Cardiol*. 2003;91:1021-23, A8.
- Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14-8.
- Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004;93:1510-4.
- Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct*. 2006;36:225-7.
- Ng CT, Chee TS, Ling LF, Lee YP, Ching CK, Chua TS, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. *Europace*. 2011;13:883-8.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647-55.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2005;112:1332-8.
- Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:739-44.
- Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008;358:1899-908.
- Brito D, Miltenberger-Miltenyi G, Vale PS, Silva D, Diogo AN, Madeira H. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:577-87.
- Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M, Moharem-Elgamal S, Magdy G, Elguindy A, et al. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:65-80.
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013;50:228-39.
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1643-56.
- Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med*. 2013;7:505-16.
- Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:155-64.
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:520-8.
- Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:630-8.
- Olivetto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:839-48.
- 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.
- Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:10-7.
- Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:549-55.
- Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation*. 1998;98:391-7.
- Toricelli F, Girolami F, Olivetto I, Passerini I, Frusconi S, Vargiu D, et al. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol*. 2003;92:1358-62.
- Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Fujio Y, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Novel missense mutation in cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:839-43.
- Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*. 2013;99:1800-11.
- Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42:pe59.
- Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
- Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1444-53.
- Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011;97:1957-60.
- Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimics hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:922-30.
- Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforet P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart*. 2004;90:842-6.
- Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol*. 2012;8:71-88.
- Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996;59:554-60.
- Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebeneon in Friedreich ataxia cardiomyopathy results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J*. 2011;161:639-45.
- Limongelli G, D'Alessandro R, Maddaloni V, Rea A, Sarkozy A, McKenna WJ. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14:837-61.
- Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, et al. Evidence for FHL 1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2012;21:3237-54.
- Olive M, Goldfarb L, Moreno D, Laforet E, Dagvadorj A, Sambughin N, et al. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci*. 2004;219:125-37.
- Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2012;164:442-8.
- Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;100:736-41.
- Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:13.
- Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet*. 2002;111:115-29.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112:2047-60.

50. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J*. 2001;65:863-6.
51. Friedrich MG, Sechtum A, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-87.
52. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*. 2007;28:1319-25.
53. Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest*. 1996;109:1394-7.
54. Hradec J, Marek J, Petrsek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa*. 1988;30:186-99.
55. Jarzebowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant*. 2005;9:117-21.
56. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, Cheatham JP, Felix GL, Hofschire PJ. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:1240-5.
57. Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK. Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine. *Lupus*. 2012;21:1594-6.
58. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83:667-72.
59. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart*. 1997;77:130-2.
60. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997;96:214-9.
61. Charron P, Forissier JF, Amara ME, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, et al. Accuracy of European diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Int J Cardiol*. 2003;90:33-8.
62. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard G, Bonne G, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 1998;19:490-9.
63. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001;104:128-30.
64. Cardim N, Perrot A, Ferreira T, Pereira A, Osterziel KJ, Reis RP, et al. Usefulness of Doppler myocardial imaging for identification of mutation carriers of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;90:128-32.
65. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998;62:811-6.
66. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:40-7.
67. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:1448-58.
68. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:229-33.
69. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:873-9.
70. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:697-704.
71. Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol*. 1986;58:615-8.
72. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2013 Sept 7 [Epub ahead of print]. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276
73. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2013. doi: 10.1093/eurheartj/ehd439
74. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1699-708.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
76. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1981;63:409-18.
77. 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.
78. 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.
79. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 1988;1:31-47.
80. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivetto I, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:7.
81. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:194-212.
82. 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.
83. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:3073-4.
84. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-9.
85. 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.
86. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation*. 1991;84:1188-97.
87. Klues HG, Proschan MA, Dollar AL, Spirito P, Roberts WC, Maron BJ. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation*. 1993;88:548-55.
88. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;101:668-73.
89. Kwon DH, Setser RM, Thamarasam M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1295-301.
90. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation*. 1998;98:2505-8.
91. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:709-14.
92. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:212-9.
93. Dimitrov PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography*. 2009;26:513-20.
94. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995;75:805-9.
95. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini R, Coppini R, Grifoni C, et al. β -blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:715-9.
96. Miranda R, Cotrim C, Cardim N, Almeida S, Lopes L, Loureiro MJ, et al. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:19.
97. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Grifoni C, Baldini K, Baldi M, et al. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106:1301-6.
98. Joshi S, Patel UK, Yao SS, Castenada V, Isambert A, Winson G, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:75-82.
99. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119:1703-10.
100. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*. 2006;98:960-5.
101. Losi MA, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti CG, Pastore F, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:76-81.
102. Tani T, Yagi T, Kitai T, Kim K, Nakamura H, Konda T, et al. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:34.

103. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165-93.
104. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2419-26.
105. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009;104:1727-31.
106. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation.* 2007;116:2702-8.
107. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:1020-5.
108. Ha JW, Cho JR, Kim JM, Ahn JA, Choi EY, Kang SM, et al. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest.* 2005;128:3428-33.
109. Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:228-34.
110. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:11-9.
111. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 1998;98:2415-21.
112. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:225-9.
113. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5:347-55.
114. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2219-25.
115. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:503-10.
116. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:42-52.
117. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1066-72.
118. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, et al. Recommendations for transthoracic echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:557-76.
119. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995;92:1680-92.
120. 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.
121. 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.
122. Kim MS, Klein AJ, Groves BM, Quaipe RA, Salcedo EE. Left ventricular outflow tract obstruction in the presence of asymmetric septal hypertrophy and accessory mitral valve tissue treated with alcohol septal ablation. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:720-4.
123. O'Hanlon R, Assomull RG, Prasad SK. Use of cardiovascular magnetic resonance for diagnosis and management in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:51-6.
124. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:559-66.
125. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, et al. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:240-6.
126. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:855-61.
127. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart.* 2004;90:645-9.
128. Spiewak M, Chojnowska L, Malek LA, Milosz B, Petryka J, Zabicka M, et al. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2010;68:763-8.
129. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008;118:1541-9.
130. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:702-12.
131. Brouwer WP, Germans T, Head MC, Van d V, Heymans MW, Christiaans I, et al. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:292-7.
132. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2518-23.
133. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:441-7.
134. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Arazo PA, Glockner JF, Breen JF, et al. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:350-7.
135. Yuan J, Qiao S, Zhang Y, You S, Duan F, Hu F, et al. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol.* 2010;106:1487-91.
136. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:284-91.
137. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2260-4.
138. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, Laser KT, Lehmann R, Prinz EM, et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2013;29:358-63.
139. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:875-87.
140. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:867-74.
141. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Arazo PA, Ackerman MJ, Sorajja P, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3:51-8.
142. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1369-74.
143. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2008;1:184-91.
144. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:370-7.
145. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J.* 2003;24:2151-5.
146. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:392-8.
147. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1022-30.
148. Burton H, Alberg C, Stewart A. Heart to heart: inherited cardiovascular conditions services – a needs assessment and service review. London: PHG Foundation; 2009.
149. European Reference Networks in the Field of Rare Diseases: state of the art and future directions (third report). Bruselas: Rare Diseases Task Force; 2008. Disponible en: http://www.eucerdeu/?post_type=document&p=1204 2008
150. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:242-9.
151. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging.* 1996;10:1-13.
152. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC, Pozios I, Rajaram M, Pinheiro A, et al. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:210-7.

153. Fowler SJ, Narula J, Gurudevan SV. Review of noninvasive imaging for hypertrophic cardiac syndromes and restrictive physiology. *Heart Fail Clin*. 2006;2:215-30.
154. Knaapen P, Van Dockum WG, Gotte MJ, Broeze KA, Kuijter JP, Zwanenburg JJ, et al. Regional heterogeneity of resting perfusion in hypertrophic cardiomyopathy is related to delayed contrast enhancement but not to systolic function: a PET and MRI study. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:660-7.
155. Timmer SA, Knaapen P. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:95-101.
156. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:659-70.
157. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:470-8.
158. Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, et al. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:755-8.
159. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, De Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:531-56.
160. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli FM, Pita CG, Avila LF, et al. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7:173-81.
161. Berliner JJ, Kino A, Carr JC, Bonow RO, Choudhury L. Cardiac computed tomographic imaging to evaluate myocardial scarring/fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:191-7.
162. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:245-74.
163. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:3076-93.
164. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2456-60.
165. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2529-37.
166. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 indicates that the alpha-galactosidase A mutation D313Y is not clinically relevant for Fabry disease. *JIMD Rep*. 2013;7:99-102.
167. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:445-51.
168. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-26.
169. Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L, Coviello D, Ayme S. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur J Hum Genet*. 2003;11 Suppl 2:S13-48.
170. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet*. 2003;11 Suppl 2:S49-87.
171. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Farndon P, Ayme S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet*. 2003;11 Suppl 2:S123-42.
172. Cassiman JJ. Research network: EuroGentest: a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:1103-5.
173. American Society of Human Genetics Board of Directors ACoMGBod. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1233-41.
174. Bortot B, Athanasakis E, Brun F, Rizzotti D, Mestroni L, Sinagra G, et al. High-throughput genotyping robot-assisted method for mutation detection in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagn Mol Pathol*. 2011;20:175-9.
175. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Iliceto S, Perrot A, Ozcelik C, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet*. 2011;48:572-6.
176. Fita F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2012;4:288-95.
177. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:110-22.
178. Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. *Eur Heart J*. 2011;32:1161-70.
179. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sorensen KM, Jensen M, Larsen LA, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat*. 2009;30:363-70.
180. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS, Allan LL, Vuust J, Kjeldsen K, et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res*. 2003;57:347-57.
181. Bagnall RD, JD K, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm*. 2014;11:655-62.
182. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Pathologica*. 2010;102:391-404.
183. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD); 2007. Disponible en: <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>
184. Van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, Van den Berg MP, Van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:357-63.
185. Ingles J, McLaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:625-30.
186. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J*. 2010;31:926-35.
187. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009;2:253-61.
188. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308-39.
189. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation*. 2013;127:48-54.
190. Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet*. 2006;70:374-81.
191. Bratt EL, Ostman-Smith I, Axelsson A, Berntsson L. Quality of life in asymptomatic children and adolescents before and after diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy through family screening. *J Clin Nurs*. 2013;22:211-21.
192. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR. Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med*. 2013;15:234-45.
193. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;152:258-9.
194. Poutanen T, Tikanoja T, Jaaskelainen P, Jokinen E, Silvast A, Laakso M, et al. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J*. 2006;151:725.
195. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J*. 1998;19:1377-82.
196. Gandjbakhch E, Gackowski A, Tezenas du MS, Isnard R, Hamroun A, Richard P, et al. Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging. *Eur Heart J*. 2010;31:1599-607.
197. Christiaans I, Lekanne dit Deprez RH, Van Langen IM, Wilde AA. Ventricular fibrillation in MYH 7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart Rhythm*. 2009;6:1366-9.
198. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J*. 1990;63:308-10.
199. 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.
200. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Sabater M, Garcia-Molina E, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96:1980-4.
201. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:156-66.
202. Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:876-85.
203. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, et al. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn*. 2004;24:701-3.

204. Donnai D, Elles R. Integrated regional genetic services: current and future provision. *BMJ*. 2001;322:1048-52.
205. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Fletcher A, Sbarouni E, Dritsas A, Oakley CM. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and postprandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol*. 1996;19:371-8.
206. Feiner E, Arabadjan M, Winsor G, Kim B, Chaudhry F, Sherrid MV. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2487-8.
207. Paz R, Jortner R, Tunick PA, Sclarovsky S, Eilat B, Perez JL, et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1996;335:938-41.
208. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342-8.
209. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2270-8.
210. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:889-94.
211. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, Frigo AC, Corrado D, Maron BJ. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2009;30:1627-34.
212. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Gane JN, Lowe CM, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J*. 1998;19:500-7.
213. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Seo H, Slade AK, Goldman JH, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J*. 1996;17:1056-64.
214. Elliott PM, Rosano GM, Gill JS, Poole-Wilson PA, Kaski JC, McKenna WJ. Changes in coronary sinus pH during dipyridamole stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1996;75:179-83.
215. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Galve E, Armadans L, Ramos F, Castell J, et al. Do myocardial perfusion SPECT and radionuclide angiography studies in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy have prognostic implications? *J Nucl Cardiol*. 2004;11:578-86.
216. Soler R, Rodríguez E, Monserrat L, Mendez C, Martínez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:412-20.
217. Barbosa CA, Castro CC, Avila LF, Parga F, Jr, Hattem DM, Fernandez EA. Late enhancement and myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy (comparison between groups). *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:426-5.
218. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
219. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:746-837.
220. Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010;4:62-5.
221. Mitsutake R, Miura S, Sako H, Nishikawa H, Saku K. Usefulness of multi-detector row computed tomography for the management of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;129:e61-3.
222. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:2111-23.
223. 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.
224. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:920-5.
225. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-25.
226. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail*. 2012;5:535-46.
227. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates — 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
228. Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J*. 1999;20:148-56.
229. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:627-34.
230. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:675-81.
231. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:864-70.
232. Elliott PM, Hanna MG, Ward SA, Chinnery PF, Turnbull DM, Wood NW, et al. Diagnostic utility of metabolic exercise testing in a patient with cardiovascular disease. *Heart*. 1999;81:441-3.
233. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86:162-8.
234. Diodati JG, Schenke WH, Waclawiw MA, McIntosh CL, Cannon RO III. Predictors of exercise benefit after operative relief of left ventricular outflow obstruction by the myotomy-myectomy procedure in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1617-22.
235. Arena R, Owens DS, Arevalo J, Smith K, Mohiddin SA, McAreavey D, et al. Ventilatory efficiency and resting hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:799-805.
236. Olivetto I, Maron BJ, Montereggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2044-51.
237. Sadou N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96:2987-91.
238. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
239. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernández-Fernández X, Ortiz MF, Pérez-Álvarez L, Rodríguez GI, et al. Trastornos graves de la conducción cardíaca e implante de marcapasos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:985-8.
240. 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.
241. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1991;84:686-96.
242. Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliott PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart*. 2008;94:1312-7.
243. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-71.
244. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, Van der LC, 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.
245. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1933-41.
246. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2599-605.
247. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, et al. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104:695-9.
248. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J*. 2010;31:3084-93.
249. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquívias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
250. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671-87.
251. Macatrazo-Costa MF, Arteaga-Fernández E, De Brito FS, Darrieux F, De Melo SL, Scavacca M, et al. Evaluation of the autonomic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:180-6.

252. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation*. 1992;85:2140-8.
253. Raviela A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, et al. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2011;13:920-34.
254. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1493-531.
255. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO III, Bonow RO, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation*. 1989;80:1259-68.
256. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, et al. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:41-8.
257. Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:445-7.
258. Stauffer JC, RuizV, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1999;341:700-1.
259. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1962;26:166-73.
260. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. i) a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30 Suppl: 119.
261. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
262. Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-420.
263. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804-11.
264. Stenson RE, Flamm MD Jr, Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31:763-73.
265. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation*. 1968;38:846-58.
266. Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 1993;82:335-42.
267. 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.
268. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013;6:694-702.
269. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64:437-41.
270. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation*. 1979;60:1201-7.
271. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1983;4 Suppl F:57-65.
272. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1983;67:413-20.
273. Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1985;55:B185-95.
274. Tushima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J*. 1986;27:701-15.
275. Betocchi S, Cannon RO III, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, et al. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1985;72:1001-7.
276. Hopf R, Kaltenbach M. Effects of nifedipine and propranolol combined therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol*. 1987;76 Suppl 3:105-12.
277. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:684-8.
278. 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.
279. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation*. 1989;80:157-64.
280. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:195-206.
281. 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.
282. 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.
283. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47:213-8.
284. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:470-6.
285. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111:2033-41.
286. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:127-33.
287. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128:209-16.
288. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:663-9.
289. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33:2080-7.
290. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy – the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:503-12.
291. Kofflard MJ, Van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruysgrok P, Boersma E, Taams MA, et al. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:197-202.
292. 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;86:1160-7.
293. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation*. 1974;50:1181-8.
294. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Longterm clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation*. 1995;92:1122-7.
295. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1527-35.
296. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J*. 2004;31:137-42.
297. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:481-9.
298. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346:211-4.
299. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:864-73.
300. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:561-70.
301. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:234-43.
302. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:131-9.

303. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:2374-80.
304. Ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, De Jong PL, Geleijnse ML, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail*. 2010;3:362-9.
305. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, et al. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J*. 2008;29:348-55.
306. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol*. 2004;61:350-5.
307. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther*. 2004;11:705-11.
308. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol*. 2011;24:77-84.
309. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:572-6.
310. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:247-51.
311. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:823-34.
312. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:1080-7.
313. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta analysis. *Int J Cardiol*. 2006;112:80-4.
314. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:97-104.
315. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol*. 2007;119:163-7.
316. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol*. 2013;111:388-92.
317. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1976;17:380-7.
318. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart*. 1996;75:44-9.
319. 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.
320. Kappenberger L, Linde C, Dubert 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.
321. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievall 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.
322. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;11:47-53.
323. Gao YC, Li Y, Han ZH, Zhang XL, Zhao H, Jiang TY. [Transcatheter ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35:333-6.
324. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD008523.
325. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy. 50 years of age. *Am J Cardiol*. 2006;97:1769-75.
326. Jeanrenaud X, Schlapfer J, Fromer M, Aebischer N, Kappenberger L. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:293-300.
327. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:116-25.
328. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2346-55.
329. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J*. 2013;77:2366-74.
330. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2009;26:922-33.
331. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J*. 1989;61:178-81.
332. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2012;27:443-8.
333. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:564-70.
334. Gao XJ, Kang LM, Zhang J, Dou KF, Yuan JS, Yang YJ. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:1754-7.
335. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, et al. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med*. 2011;50:1059-60.
336. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J*. 2007;48:879-82.
337. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
338. 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.
339. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:507-13.
340. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze PC, Farr M, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:568-74.
341. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;101:387-92.
342. Ragni L, Biagini E, Picchio FM, Prandstraller D, Leone O, Berardini A, et al. Heart transplantation in infants with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13:650-3.
343. Coutu M, Perrault LP, White M, Pelletier GB, Racine N, Poirier NC, et al. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:413-7.
344. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, LiW, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3:574-9.
345. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G, Kern JA, Kennedy JL. Use of a left ventricular assist device in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2011;26:663-5.
346. Topilski Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4:266-75.
347. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J*. 1985;109:1311-6.
348. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J*. 1982;48:204-12.
349. Wilmschurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1986;56:544-53.
350. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Verapamil prevents silent myocardial relaxation abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;79:1052-60.
351. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol*. 2000;16:146-52.
352. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:301-7.
353. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJ, LipGY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
354. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1279-85.
355. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi 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.

356. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
357. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010;12:347-55.
358. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, et al. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1009-14.
359. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99:1575-81.
360. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Ravele A, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2006;3:275-80.
361. McCready JW, Smedley T, Lambiasi PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:355-61.
362. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:373-5.
363. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
364. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
365. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640-723.
366. 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.
367. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1596-601.
368. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med*. 1988;318:1255-7.
369. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:701-4.
370. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J*. 1980;43:245-51.
371. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J*. 1972;34:974-6.
372. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;82:774-8.
373. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1076-80.
374. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1311-8.
375. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:1195-98.
376. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi 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 nonreferral based patient population. *Heart*. 1998;79:331-6.
377. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2212-8.
378. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:57-65.
379. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*. 2007;9:817-22.
380. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:480-7.
381. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1990;82:1995-2002.
382. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-8.
383. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1573-82.
384. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713.
385. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e783-831.
386. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiasi PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99:534-41.
387. O'Mahony C, Lambiasi PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, et al. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2012;14:724-33.
388. Kiernan TJ, Weivoda PL, Somers VK, Ommen SR, Gersh BJ. Circadian rhythm of appropriate implantable cardioverter defibrillator discharges in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1253-8.
389. 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.
390. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93:708-10.
391. 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.
392. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-12.
393. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:883-9.
394. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5:552-9.
395. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1422-45.
396. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95:709-14.
397. Almqvist AK, Montgomery JV, Haas TS, Maron BJ. Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2005;2:814-9.
398. Quin EM, Cuoco FA, Forcica MS, Coker JB, Yoe RH, Spencer WH III, et al. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:569-72.
399. Roberts BD, Hood RE, Saba MM, Dickfeld TM, Saliaris AP, Shorofsky SR. Defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:1342-6.
400. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, et al. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2009;73:1028-32.
401. Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, Boriani G, Spirito P, Hodge DO, et al. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:483-7.
402. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275-83.
403. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, et al. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace*. 2010;12:1673-90.
404. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363:36-44.
405. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. *Europace*. 2013;15:1158-65.
406. Olde Nordkamp LR, Dabiri AL, Boersma LV, Maass AH, De Groot JR, Van Oostrom AJ, et al. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1933-9.
407. Lambiasi PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results

- from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014 Mar 26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu112>
408. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2007;115:773-81.
 409. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1527-35.
 410. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, Cannon B, Clunie SK, Gates C, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:250-4.
 411. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young*. 2005;15:632-42.
 412. Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1007-13.
 413. Wilson WR, Greer GE, Grubb BP. Implantable cardioverter-defibrillators in children: a single-institutional experience. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:775-8.
 414. Kaski JP, Tome Esteban MT, Lowe M, Sporton S, Rees P, Deanfield JE, et al. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93:372-4.
 415. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, Pagourelis ED, Kouidi EJ, Spanos G, et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;153:179-84.
 416. Berrueto A, Vatasescu R, Mont L, Sitges M, Perez D, Papiashvili G, et al. Biventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a pilot study. *Heart Rhythm*. 2011;8:221-7.
 417. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1979;59:866-75.
 418. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;90:2743-7.
 419. Morner S, Johansson B, Henein M. Arrhythmogenic left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;151:e8-9.
 420. Bordignon S, Chun KR, Schmidt B. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia storm in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15:346.
 421. Wong KC, Qureshi N, Jones M, Betts TR. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia in a case of hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm. *Europace*. 2013;15:296.
 422. Dukkupati SR, D'Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:185-94.
 423. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:234-41.
 424. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:922-9.
 425. Olivetto I, Montereggi A, Mazzuoli F, Cecchi F. Clinical utility and safety of exercise testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *G Ital Cardiol*. 1999;29:11-9.
 426. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;109:1494-8.
 427. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147-97.
 428. Lewis G. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005, The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
 429. Silversides CK, Sermer M, Siu SC. Choosing the best contraceptive method for the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:298-305.
 430. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515-21.
 431. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1864-9.
 432. Avila WS, Amaral FM, Ramires JA, Rossi EG, Grinberg M, Bortolotto MR, et al. Influence of pregnancy on clinical course and fetal outcome of women with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:480-5.
 433. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2003;89:752-6.
 434. Krul SP, Van der Smagt JJ, Van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:584-94.
 435. Schuler PK, Herrey A, Wade A, Brooks R, Peebles D, Lambiasi P, et al. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace*. 2012;14:1740-5.
 436. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124-32.
 437. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, Fernandes SM, Valente AM, Nickolaus MJ, et al. Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2011;123:242-8.
 438. Tadmor OP, Keren A, Rosenak D, Gal M, Shaia M, Hornstein E, et al. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:482-6.
 439. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1307-11.
 440. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 1999;20:85-94.
 441. Tromp CH, Nanne AC, Pernet PJ, Tukkier R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J*. 2011;19:134-6.
 442. Walker D, Kaur N, Bell R, Walker F. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: University College London Hospital experience. *Minerva Anestesiol*. 2007;73:485-6.
 443. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54:387-96.
 444. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006;114:1633-44.
 445. Spirito P, Pelliccia A, Proschian MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*. 1994;74:802-6.
 446. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschian MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991;324:295-301.
 447. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA*. 1996;276:211-5.
 448. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol*. 2011;107:697-703.
 449. Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, Porcacchia P, Verdile L, Fernando F, et al. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol*. 2008;101:1792-5.
 450. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charon P, Richard P, O'Hanlon R, et al. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med*. 2012;46 Suppl 1:i51-8.
 451. Konno T, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, Masuta E, Katoh H, et al. Differences in the diagnostic value of various criteria of negative T waves for hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:577-82.
 452. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31:243-59.
 453. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:787-800.
 454. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:733-42.
 455. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002;105:944-9.
 456. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J*. 1993;69:125-8.
 457. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N, et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J*. 2011;32:2304-13.
 458. Sheikh N, Papadakis M, Carre F, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, et al. Cardiac adaptation to exercise in adolescent athletes of African ethnicity: an emergent elite athletic population. *Br J Sports Med*. 2013;47:585-92.
 459. Pagourelis ED, Efthimiadis GK, Kouidi E, Zorou P, Giannoglou G, Deligiannis A, et al. Efficacy of various "classic" echocardiographic and laboratory indices in distinguishing the "gray zone" between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Echocardiography*. 2013;30:131-9.
 460. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6:19-26.
 461. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275:1507-13.
 462. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.

463. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-9.
464. Skudicky D, Sareli P, Libhaber E, Candy G, Radevski I, Valtchanova Z, et al. Relationship between treatment-induced changes in left ventricular mass and blood pressure in black african hypertensive patients: results of the Baragwanath Trial. *Circulation*. 2002;105:830-6.
465. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119:530-7.
466. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, De Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525-33.
467. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*. 2007;335:711.
468. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J, et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension*. *Am Heart J*. 2002;144:530-7.
469. Tang W, Devereux RB, Rao DC, Oberman A, Hopkins PN, Kitzman DW, et al. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J*. 2002;143:854-60.
470. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr*. 2008;152:73-8.
471. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wiesmann F, Robson MD, et al. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:551-8.
472. Sipola P, Magga J, Husso M, Jaaskelainen P, Peuhkurinen K, Kuusisto J. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur Radiol*. 2011;21:1383-9.
473. Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Fox KF, Fleck E, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106:1016-22.
474. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension*. 2005;45:412-8.
475. Gerds E, Okin PM, Boman K, Wachtell K, Nieminen MS, Dahlöf B, et al. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2012;25:678-83.
476. Cuspidi C, Negri F, Muesan ML, Capra A, Lonati L, Milan A, et al. Prevalence and severity of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in clinical practice. *Blood Press*. 2011;20:3-9.
477. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Lazzari P, Zoppi A, et al. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial. *Diabet Med*. 2012;29:24-31.
478. Peterson GE, De Backer T, Contreras G, Wang X, Kendrick C, Greene T, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;62:518-25.
479. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*. 2001;88:53-8.
480. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004;110:3808-14.
481. Faber L, Heemann A, Surig M, Michalowski Z, Gleichmann U, Klempt HW. Outflow acceleration assessed by continuous-wave doppler echocardiography in left ventricular hypertrophy: an analysis of 103 consecutive cases. *Cardiology*. 1998;90:220-6.
482. Zywicka K, Jenni R, Pellikka PA, Faeh-Gunz A, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:665-71.
483. Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1978;58:402-8.
484. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96:270-5.
485. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317:787-92.
486. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1990;65:742-7.
487. Hennemdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens*. 2001;19:167-77.
488. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:459-67.
489. Konishi C, Shiraishi J, Muraguchi N, Ohtsuki K, Inoue M, Tatsumi T, et al. Beneficial effect of cibenzoline on left ventricular pressure gradient with sigmoid septum. *Circ J*. 2004;68:968-71.
490. Ranasinghe I, Yeoh T, Yiannikas J. Negative inotropic agents for the treatment of left ventricular outflow tract obstruction due to sigmoid septum and concentric left ventricular hypertrophy. *Heart Lung Circ*. 2011;20:579-86.
491. Tuset N, Cramariuc D, Rieck AE, Wachtell K, Gerds E. Asymmetric septal hypertrophy — a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Press*. 2010;19:140-4.
492. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:50.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
494. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, Russolillo V, Monaco M, Pinna G, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:171-5.
495. Kar AK, Roy S, Panja M. Aortic regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India*. 1993;41:576-8.
496. Shiota T, Sakamoto T, Takenaka K, Amano K, Hada Y, Hasegawa I, et al. Aortic regurgitation associated with hypertrophic cardiomyopathy: a colour Doppler echocardiographic study. *Br Heart J*. 1989;62:171-6.
497. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, Cannon RO III, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:365-71.
498. Brown PS Jr, Roberts CS, McIntosh CL, Clark RE. Aortic regurgitation after left ventricular myotomy and myectomy. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:585-92.
499. Sasson Z, Prieur T, Skrobik Y, Fulop JC, Williams WG, Henderson MA, et al. Aortic regurgitation: a common complication after surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:63-7.
500. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:307-32.
501. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation*. 1999;99:2132-7.
502. Alessandri N, Pannarale G, Del Monte F, Moretti F, Marino B, Reale A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J*. 1990;11:1041-8.
503. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
504. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hojjer CJ, Jung W, Le Heuzey JY, et al. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2010;9:3-14.
505. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart*. 2010;96 Suppl 2:ii1-16.
506. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:201-11.