

Miocardiopatía hipertrófica

Consenso Argentino SAC. Versión resumida

Comité Organizador

Director

Dr. J. Horacio Casabé

Comité de Redacción

Dres. Rafael Acunzo, Adrián Fernández, José Gabay,
Néstor Galizio, Alejandro Hita, Gustavo Ontiveros,
Roberto Peidro

Por Área de Normatizaciones y Consensos de la SAC

Dr. Eduardo Alberto Sampó

Comisiones de Trabajo

Introducción y consideraciones generales, definición y nomenclatura, fisiopatología

Dr. J. Horacio Casabé

Genética

Dres. Gustavo Ontiveros, Jorge Scaglione y
Alejandra Guerchicoff

Electrocardiograma

Dres. Rafael S. Acunzo, Isabel V. Konopka y
M. Cristina Saccheri

Ecocardiografía

Dres. Alejandro Hita, Sergio Baratta, Jorge Lax y
Eduardo Guevara

Historia natural y tratamiento médico

Dr. J. Horacio Casabé

Tratamiento quirúrgico

Dres. Roberto R. Favaloro y J. Horacio Casabé

Ablación percutánea

Dres. José Manuel Gabay y Antonio Pocoví

Marcapasos

Dr. Néstor Galizio

Evaluación de riesgo de muerte súbita

Dr. Adrián Fernández

Fase final de la MCH

Dr. Adrián Fernández

Ejercicio y MCH

Dr. Roberto Peidro

Comité Asesor

Dra. Gabriela Hecht
Dr. Tomás F. Cianciulli
Dr. Augusto Torino

1. INTRODUCCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una afección que fue descrita anatomopatológicamente por los franceses y desde el punto de vista clínico, por Brock y Teare en Inglaterra hace 50 años. Se observa en 1 de cada 500 nacimientos y en su historia natural se destacan fundamentalmente dos aspectos: la producción de síntomas que en ocasiones son incapacitantes y la aparición de muerte súbita (MS), principalmente en gente joven, aunque la mayoría de los pacientes presentan una expectativa de vida normal. (1) Esta enfermedad fue motivo de intensas investigaciones en los últimos años y, lo que es aún más importante, en la actualidad disponemos de terapias que abortan las arritmias ventriculares letales que llevan a la MS (2) y se logra además una mejor estratificación en su evaluación. El propósito de este Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología fue revisar las evidencias existentes y establecer guías en el diagnóstico y el tratamiento de esta multifacética enfermedad para el médico clínico, el médico cardiólogo y el subespecialista. Para ello, la SAC convocó a un grupo de especialistas en enfermedades cardiovasculares y a biólogos moleculares para desarrollar una serie de recomendaciones actualizadas y prácticas basadas en su experiencia personal y en las evidencias publicadas. Es necesario destacar que dada la prevalencia relativamente baja de la MCH no existen como en otras áreas de la cardiología estudios aleatorizados a gran escala (nivel de evidencia A), por lo que las recomendaciones estuvieron basadas mayormente en estudios únicos aleatorizados o en grandes estudios de cohorte no aleatorizados o retrospectivos (nivel de evidencia B) o en su defecto en consensos u opinión de expertos (nivel de evidencia C). Al respecto, es de destacar que en el año 2003 la Sociedad Europea de Cardiología publicó junto con el Colegio Norteamericano un Consenso de Expertos en el que se desarrollaron en forma exhaustiva todos los aspectos de esta enfermedad (1) y resulta fundamental para nuestro propio consenso. Luego de su publicación aparecieron trabajos importantes que necesariamente influyeron en las conclusiones de nuestro Consenso. (2) Por todo lo comentado, creemos que las opiniones vertidas en este Consenso tendrán vigencia por varios años.

2. DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

La MCH se caracteriza por un ventrículo izquierdo hipertrófico no dilatado en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producirlo (p. ej., estenosis valvular aórtica o hipertensión arterial sistémica). Dentro de la clasificación de miocardiopatías primarias (genéticas, mixtas o adquiridas), es la miocardiopatía primaria genética más frecuente. Desde su descripción, esta entidad recibió una variedad de nombres: hipertrofia septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica dinámica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el término miocardiopatía hipertrófica. (1)

Desde el punto de vista clínico, es importante clasificar hemodinámicamente la MCH en:

1. Obstructiva: la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) puede ser **persistente** en reposo, **latente** (provocable) o **lábil** (variable). Las dos formas de obstrucción son la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular (5% aproximadamente). La primera se debe al movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior o posterior de la mitral, del aparato cordal o de ambos, que por "arrastré" (efecto Venturi) provoca un apoyo incompleto sobre el septum con insuficiencia mitral; la segunda reconoce su origen en una inserción anómala del músculo papilar anterior o en hipertrofia excesiva medioventricular o del músculo papilar, con alineamiento patológico; ambas pueden coexistir. (1)
2. No obstructiva: la obstrucción no está en reposo ni es provocable con Valsalva o ejercicio. Se dividen en las que tienen función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (FSVI) (o supranormal) y las que tienen FSVI alterada (fase final). (1)

3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la MCH es compleja y multifactorial; en cada paciente pueden predominar uno o más mecanismos para producir el mismo síntoma.

Disfunción diastólica

Todos los pacientes con MCH tienen algún grado de disfunción diastólica; de hecho, ésta se puede comprobar por Doppler tisular en parientes de pacientes con esta patología que no presentan fenotípicamente la enfermedad. A medida que aumenta la fibrosis miocárdica, el VI aumenta su rigidez y existe un aumento de la presión auricular para completar el llenado ventricular; esto puede llevar al aumento de la presión y producir disnea. (1)

Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

Evidencias recientes demostraron que aproximadamente el 70% de los pacientes con MCH presentan

obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) en reposo o latente, (3) aunque el significado real de este hallazgo para el manejo terapéutico aún no está aclarado. Lo que se sabe con certeza es que los pacientes con obstrucciones significativas (> 30 mm Hg) presentan mayor progresión de síntomas graves, insuficiencia cardíaca y muerte, probablemente debido al daño crónico que conlleva mayor estrés parietal, isquemia miocárdica, necrosis y fibrosis de reemplazo. (1, 4) Los síntomas mejoran con el alivio de la OTSVI, ya sea por medicación o por miomectomía quirúrgica o ablación de una rama septal. (1, 3)

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica se evidencia en esta enfermedad en ocasiones por angor típico o atípico, presencia de defectos de perfusión permanentes o reversibles, alteraciones de la reserva coronaria y áreas de fibrosis en la anatomía patológica. (1) En la MCH existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno: por un lado existen anomalías anatómicas (hipertrofia intimal de las arteriolas) y funcionales de la microvasculatura con disminución de su luz y, por otro, una importante hipertrofia y aumento de la masa muscular, características de esta enfermedad. Es importante no olvidar que la cardiopatía isquémica arteriosclerótica puede asociarse y complicar la evolución clínica y así empeorar el pronóstico. (1)

Insuficiencia mitral

Como ya se mencionó, la insuficiencia mitral (por lo general leve a moderada) se debe fundamentalmente a la distorsión del aparato mitral como resultado del MAS y el efecto Venturi de "succión": el *jet* regurgitante se dirige en forma lateral y posterior, sobre todo durante la sístole media y tardía. Habitualmente, la gravedad de la regurgitación es directamente proporcional al gradiente subaórtico. (3) Cuando el *jet* es central o anterior o es múltiple, se deben sospechar anomalías intrínsecas de la válvula mitral (degeneración mixomatosa, fibrosis valvular, inserción anómala). (1)

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en la MCH y está asociada en forma independiente con evolución a la insuficiencia cardíaca progresiva, mayor mortalidad por falla cardíaca y embolia cerebral fatal y no fatal. Puede llegar a tolerarse mal debido al acortamiento diastólico secundario a una frecuencia ventricular alta y/o a la ausencia de la contracción auricular en la contribución al llenado ventricular. (1)

Disfunción autonómica

Alrededor del 25% de los pacientes con MCH presentan una respuesta inadecuada al ejercicio, que se manifiesta por la imposibilidad de elevar la TA más de 20 mm Hg o por una caída de la misma. Esta respues-

ta se debe a una vasodilatación sistémica durante el ejercicio y ocurre a pesar de un volumen minuto adecuado al esfuerzo; este hallazgo se asocia con una incidencia mayor de muerte súbita. (1)

4. GENÉTICA (Tabla 1)

La MCH es causada por mutaciones de los genes que codifican los diferentes elementos del aparato contráctil de los miocitos cardíacos. En las formas familiares, el modo de transmisión evidencia un rasgo autosómico dominante. En el 36% al 60% de los casos familiares y en el 5% al 50% de las formas esporádicas de la enfermedad se identifican mutaciones en los genes sarcoméricos. Se han identificado más de 500 mutaciones; de ellas, las más frecuentes son las mutaciones del gen de la β-miosina (MYH7) y de la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) y en un tercer lugar se encuentran las mutaciones del gen de la troponina T (TNNT2). (5)

En adición, mutaciones en genes no sarcoméricos, como los involucrados en enfermedades de depósito, como LAMP2, PRKAG2 y GLA, también pueden manifestarse como fenotipos similares (fenocopias) de MCH. (6)

Los mecanismos moleculares por los cuales las mutaciones conducen a hipertrofia ventricular izquierda (HVI) no se han develado aún en su exacta intimidad. (7)

El estudio genético mediante secuenciación de ADN se ha convertido en la actualidad en el método de diagnóstico de la enfermedad más adecuado. Permite confirmar el diagnóstico clínico de MCH, identificar a familiares portadores de mutaciones silentes y diagnosticar aquellas enfermedades que simulan MCH (fenocopias). Se pueden implementar estrategias de seguimiento clínico y ecocardiográfico e instituir el tratamiento específico, mediante lo cual es posible modificar la evolución natural de esas enfermedades. (5) Aunque existen numerosas evidencias de una co-

Tabla 1. Genes relacionados con miocardiopatía hipertrófica*

Gen	Locus	Proteína	Miocardiopatía Hipertrófica			
			Septal-Media	Sigmoidea	Apical	
Sarcoméricos						
Filamentos Gigantes	TTN	2q24.3	Titina	70-85%	10-15%	30-40%
Filamentos Gruesos	MYH7	14q11.2-q12 b-	Cadena pesada de la β-miosina	30-40%	< 5%	10-15%
	MYH6	14q11.2-q12	Cadena pesada de la α-miosina	-	-	-
	MYL2	12q23-q24.3	Cadena ligera reguladora de la miosina	< 5%	0	2-4%
	MYL3	3p21.2-p21.3	Cadena ligera esencial de la miosina	-	-	-
Filamentos Intermedios	MYBPC3	11p11.2	Proteína C de unión a la miosina	30-40%	0,05	10-15%
Filamentos finos	TNNT2	1q32	Troponina T	5-10%	< 1%	< 5%
	TNNI3	19p13.4	Troponina I	1-2%	< 1%	0
	TPM1	15q22.1	α-Tropomiosina	1-2%	0	0
	ACTC	15q14	α-Actina	< 1%	0	0
Disco Z						
	LBD3	10q22.2-q23.3	Proteína de unión al dominio 3 de LIM	0	0,03	0,03
	CSR3	11p15.1	Proteína de músculo LIM	0	< 1%	0
	TCAP	17q12-q21.1	Teletonina	0	< 1%	0
	VCL	10q22.1-q23	Vinculina/Metavinculina	0	< 1%	< 1%
	ACTN2	1q42-q43	α-Actina 2	0	0,01	0
Homeostasis del Calcio						
	RyR2	1q42.1-q43	Receptor Rianodina	-	-	-
	JPH2	20q12	Juntofilina 2	< 1%	< 1%	0
	PLN	6q22.1	Fosfolamban	-	-	-
Metabolismo						
	PRKAG2	7q35-q36.36	Proteincinasa activada por AMP	-	-	-
	LAMP2	Xq24	Proteína 2 de membrana asociada al lisosoma	-	-	-
	GLA	Xq22	α-Galactosidasa A	-	-	-
	FXN	9q13	Frataxina	-	-	-

* Adaptada de Bos y colaboradores. (40) Sigmoidea: en referencia a la forma (sigma) ecocardiográfica del septum interventricular hipertrófico

Los genes **sarcoméricos** incluyen: los que codifican las proteínas de los filamentos finos (troponinas T, I, y C; α-tropomiosina, actina), las proteínas de los filamentos intermedios (proteína C de unión a la miosina) y los filamentos gruesos (β-miosina y las cadenas reguladoras de la miosina ligeras y esenciales). Los genes del **disco-Z** son un grupo de genes que codifican proteínas involucradas en la citoarquitectura de los cardiomiocitos y en señales mecanosensoras. Entre sus productos se destacan la titina, la proteína del músculo LIM y la teletonina. De los genes involucrados en la **homeostasis del calcio**, los del retículo sarcoplasmático son los de mayor participación en esta patología. Entre los genes involucrados en **procesos metabólicos** se encuentran los genes mitocondriales y los genes de las proteínas lisosómicas, cuyas alteraciones se manifiestan como fenocopias de MCH.

relación genotipo-fenotipo, al día de hoy es incierta la posibilidad de predicción de eventos desfavorables sobre la base del conocimiento del genotipo. (8) Ello se debe, entre otras razones, a la influencia de un gran número de moduladores de las mutaciones, tanto genéticos como ambientales. Posiblemente la incorporación de nuevos marcadores genéticos pueda hacerlo factible en un futuro próximo. (9)

Análisis genético. Conclusiones

- En nuestro medio, el análisis genético se realiza en el campo de la investigación y no con fines diagnósticos, hasta la debida demostración de su validación clínica. Nivel de evidencia C.
- En centros internacionales, el análisis genético con fines diagnósticos se recomienda con las debidas consideraciones de sus limitaciones. Nivel de evidencia C.
- No existe consenso para la recomendación de análisis genético con fines pronósticos.

5. DIAGNÓSTICO

A. Electrocardiograma

Alrededor del 95% de los pacientes tienen alteraciones electrocardiográficas (Tabla 2) que no son diagnósticas de la afección y que, en general, involucran al segmento ST y a la onda T y alrededor del 50% presentan signos de agrandamiento ventricular izquierdo. (10)

En el 30% de los casos se presentan ondas Q patológicas angostas, profundas y "limpias", las que en ocasiones pueden preceder a la aparición de la hipertrofia que se detecta en el ecocardiograma. (11) Las ondas Q de la MCH aparecen por el aumento de las fuerzas eléctricas que se generan en las zonas hipertrofiadas; su dirección y su magnitud están relacionadas con el vector resultante de la ubicación de las áreas de mayor hipertrofia ventricular y las modificaciones que provoca en la geometría cardíaca. (10)

En la Figura 1 se muestra un ejemplo.

El reconocimiento de estas características de las ondas Q es de gran importancia en la MCH, pues a menudo se suele confundirlas con necrosis miocárdica producida por enfermedad coronaria. (12)

En cambio, la presencia de ondas Q anchas y empastadas están relacionadas con un grado mayor de desorganización del músculo hipertrofiado o con la aparición de fibrosis y/o necrosis de éste. (10) Todas estas anomalías están determinadas por la extensión, el grado y la distribución de la hipertrofia del miocardio comprometido, la presencia de fibrosis y/o necrosis del músculo cardíaco y la aparición de trastornos de la conducción intraventriculares. (10)

En 1997, McKenna y colaboradores propusieron una serie de criterios ecocardiográficos, electrocardiográficos y clínicos para el diagnóstico de la enfermedad cuando ésta es familiar (13) (Tabla 3).

En Europa, la realización de un ECG en reposo para descartar MCH en los individuos que van a rea-

Tabla 2. Alteraciones electrocardiográficas que presentan los pacientes con MCH

Onda P

1. Agrandamiento auricular izquierdo: en V1 porción negativa de la onda p $\geq 0,1$ mV en amplitud con una duración $\geq 0,04$ seg
2. Agrandamiento auricular derecho: amplitud de la onda p en II, III o V1 $\geq 0,25$ mV

Complejo QRS

1. Desviación del eje del complejo QRS en el plano frontal hacia la derecha $\geq 120^\circ$ o hacia la izquierda de -30° a -90°
2. Incremento del voltaje:
 - De la onda R en el plano frontal ≥ 2 mV o en V5 y V6 ≥ 3 mV
 - De la onda S en V1 o V2 ≥ 3 mV
 - R o R' en V1 $\geq 0,5$ mV
 - Relación R/S ≥ 1

Onda Q (excepto en aVR)

1. Duración $\geq 0,04$ seg
2. Relación Q/R $\geq 25\%$
3. Amplitud ≥ 3 mm en dos derivaciones contiguas
4. Patrón QS en dos o más derivaciones
5. Ausencia de la onda Q normal

Duración del complejo QRS

Bloqueos de rama derecha o izquierda con una duración $\geq 0,12$ seg

Repolarización ventricular

1. Segmento ST
 - Supradesnivel o infradesnivel del segmento ST en dos o más derivaciones contiguas
2. Onda T
 - Plana o invertida en más de dos derivaciones, excepto en los niños
 - Amplitud ≥ 10 mm
3. Intervalo QTc
 - Duración $> 0,44$ seg en los hombres o $> 0,46$ seg en las mujeres

Alteraciones del ritmo y de la conducción

- Extrasístoles ventriculares prematuras o arritmias ventriculares complejas
- Taquicardias supraventriculares, aleteo y/o fibrilación auricular
- Intervalo PR corto ($< 0,12$ seg) con onda delta o sin ésta
- Bradicardia sinusal en reposo (frecuencia ≤ 40 lpm)
- Bloqueos AV de primer grado (PR $\geq 0,21$ seg, salvo en deportistas), bloqueo AV de segundo y de tercer grado

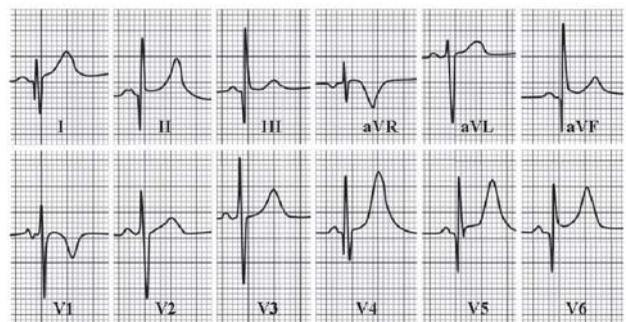


Fig. 1. ECG de un paciente con MCH.

lizar actividad física ya sea recreativa o competitiva es clase I (B), (14) criterio que no es compartido en los Estados Unidos.

La MCH apical tiene un ECG típico (Figura 2) con ausencia de la onda Q en I, aVL y en V5 y V6, la presencia de ondas R altas desde la derivación V2, un segmento ST rectificado y ascendente fundamentalmente en la derivación V2 y ondas T negativas “gigantes” “seudoisquémicas” en la cara anterolateral. Estas alteraciones no están presentes en todos los casos, sobre todo en las etapas iniciales y tardías de la afección. Así, en la MCH apical el ECG puede variar en forma sustancial cuando la hipertrofia ventricular

progresa hacia otras zonas del miocardio ventricular o cuando se necrosa parte o la totalidad de la región apical del ventrículo izquierdo. (10)

B. Ecocardiografía

La definición morfológica de la MCH es la de un ventrículo hipertrofiado no dilatado en ausencia de otras enfermedades cardíacas o sistémicas capaces de producir esa magnitud de engrosamiento parietal; de ahí la importancia de la ecocardiografía como herramienta diagnóstica. (1) El eco-Doppler cardíaco transtorácico es el método diagnóstico que con más frecuencia permite hacer el diagnóstico de MCH, a la vez que aporta información sobre la morfología y el tipo de MCH, la función ventricular diastólica y sistólica, la presencia y gravedad de la obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el grado y la causa de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos y sobre la respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas.

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, expresada por un grosor parietal que debe ser ≥ 15 mm en alguna región ventricular. (1) En algunos pacientes puede ser inferior a los 15 mm; en estos últimos, el diagnóstico de MCH se debe considerar cuando el grosor parietal no puede explicarse por otras causas cardíacas o extracardíacas (hipertensión arterial, estenosis o insuficiencia aórtica, amiloidosis, deportistas o el depósito de glucoesfingolípidos intracelular o enfermedad de Fabry). Otro hallazgo ecocardiográfico, como es la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior ≥ 13 mm, también está fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH. (1) La diferenciación de la MCH del corazón de atleta requiere la integración de información relacionada con el grosor parietal, el patrón y la distribución de la hipertrofia, el tamaño de las cavidades, la evaluación de la función diastólica, el Doppler tisular, la presencia de historia familiar y, en ocasiones, la respuesta al reposo deportivo. (1)

En relación con el pronóstico, la identificación ecocardiográfica de un grosor parietal ≥ 30 mm se considera un factor de riesgo mayor para muerte súbita, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. (1) El ecocardiograma permite además caracterizar el tipo y la extensión del compromiso hipertrofico ventricular. En algunos casos, la resonancia magnética nuclear permite detectar sectores de hipertrofia subdiagnosticados por la ecocardiografía (3 de 48 casos). (15) Recientemente, la hipertrofia de un músculo papilar se ha definido como un espesor diastólico mayor de 11 mm. En el *screening* de familiares de primer grado de pacientes con MCH se han detectado casos en los que la hipertrofia aislada del músculo papilar precedió al desarrollo del fenotipo de MCH. Se presume que la hipertrofia aislada del músculo papilar podría representar un subtipo de MCH localizada o bien ser el estadio inicial de una MCH. En realidad, poco se sabe sobre el significado clínico de la hipertrofia aislada de un músculo papilar. (16)

Tabla 3. Criterios electrocardiográficos para diagnóstico de MCH en familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de MCH (13)

Criterios mayores	
1. Signos de agrandamiento del ventrículo izquierdo con cambios en la repolarización ventricular (puntaje de Romhilt-Estes ≥ 5)	
2. Ondas T negativas con amplitud ≥ 3 mm en las derivaciones I, aVL con un ángulo entre los ejes eléctricos del complejo QRS y de la onda T ≥ 30 grados, de V3 a V6 o ≥ 3 mm y en las derivaciones II, III y aVF ≥ 5 mm	
3. Ondas Q anormales (duración mayor de 40 mseg o amplitud mayor del 25% del voltaje de la onda R) en por lo menos dos derivaciones	
Puntaje de Romhilt-Estes	
1. Onda S en V1 o V2 u onda R en V5 o V6 > 30 mm	3 puntos
2. Alteración secundaria del segmento ST	3 puntos
3. Crecimiento auricular izquierdo	3 puntos
4. Desviación del eje del QRS a la izquierda*	2 puntos
5. Tiempo de la deflexión intrínsecoide 0,05 seg	1 punto
*En ausencia de hemibloqueo anterior. Se diagnostica hipertrofia del ventrículo izquierdo cuando la suma de los puntos es ≥ 5	
Criterios menores	
1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en las derivaciones que exploran el ventrículo izquierdo	
2. Alteraciones leves de la repolarización ventricular en las derivaciones precordiales izquierdas	
3. Onda S profunda en V2 (> 25 mm)	

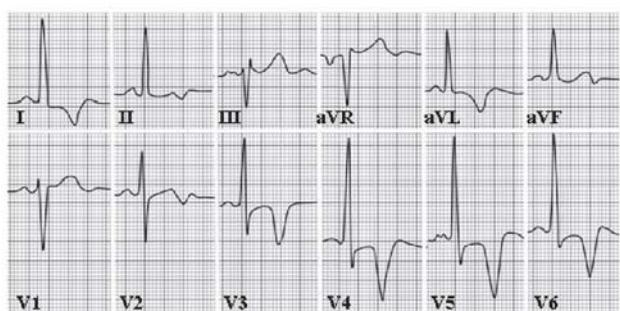


Fig. 2. ECG de un paciente con MCH apical.

La ecocardiografía permite detectar una OTSVI originada en un movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, que produce un gradiente subaórtico de tipo dinámico y se puede detectar y medir mediante Doppler color y continuo, respectivamente. La OTSVI puede observarse en el 25% de las MCH y puede estar presente en condiciones basales o ser provocada por diferentes maniobras respiratorias, posturales o farmacológicas. En todo estudio ecocardiográfico de la MCH, la maniobra de Valsalva está indicada para desencadenar o provocar el aumento del gradiente subaórtico. La presencia de un gradiente > 30 mm Hg se considera un factor de riesgo de grado menor para muerte súbita dado su bajo valor predictivo positivo (3) y es un predictor evolutivo independiente de insuficiencia cardíaca; la evaluación con eco de ejercicio permite identificar el componente dinámico obstructivo en el 70% de la población con MCH, lo que convierte a esta modalidad en la forma más adecuada para su detección. (4) Es importante recordar que pueden coexistir más de un componente obstructivo dinámico o que éste puede estar presente sólo a nivel medioventricular. (3)

La insuficiencia mitral acompaña casi siempre a la forma obstructiva, pero también se observa en el 20-30% de las formas no obstructivas. En esta última situación, la regurgitación generalmente es leve y como consecuencia de alguna anomalía propia de la válvula, como prolapso, rotura cordal, calcificación del anillo valvular, rotura de las cuerdas tendinosas o mal posicionamiento de un músculo papilar. La presencia de un *jet* no dirigido a la pared posterior sugiere algún tipo de anomalía estructural asociada con estos mecanismos. (1)

La presencia de disfunción diastólica detectada mediante Doppler pulsado puede preceder a la etapa sintomática, detectarse aun en ausencia de obstrucción dinámica y en niños es un factor de riesgo para taquicardia ventricular sostenida y muerte. La hipertrofia de los miocitos, la desorganización miofibrilar, la alteración de la geometría ventricular, la isquemia y la fibrosis son los mecanismos responsables de la alteración de la relajación ventricular, que en algunos pacientes puede alcanzar un patrón de llenado de tipo restrictivo con relación E/A mayor de 2 y tiempo de desaceleración mitral acortado (< 140 msec). El Doppler tisular permite no sólo evaluar la presencia de disfunción diastólica, sino también establecer el diagnóstico diferencial con la hipertrofia del deportista o del hipertenso. Algunos estudios sugieren que las alteraciones del Doppler tisular anteceden al desarrollo de la hipertrofia en la MCH, por lo cual serían un marcador precoz de la enfermedad. A nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda Sa < 13 cm/seg y una onda e' < 14 cm/seg tienen 100% de sensibilidad con especificidades de 93 y 90% respectivamente para identificar a los individuos con mutación positiva sin HVI. De la misma manera, una onda Sa septal < 12 cm/seg y una onda e' septal < 13 cm/

seg tienen 100% de sensibilidad y especificidad del 90%. (1) La evaluación de la función sistólica con Doppler tisular también muestra alteraciones significativas con clara reducción de la velocidad de la onda s' tisular a nivel septal, alteración presente incluso en ausencia de hipertrofia y que es campo de estudio para el diagnóstico preclínico y los diagnósticos diferenciales de esta entidad. (1)

La función ventricular sistólica, en una pequeña proporción de pacientes, evoluciona tardíamente a la disfunción sistólica con adelgazamiento parietal y dilatación ventricular, con insuficiencia cardíaca congestiva. (1) La deformación miocárdica sistólica (*strain* sistólico) se ve comprometida en la MCH y en distintos trabajos se ha demostrado que su evaluación es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre MCH no obstructiva e hipertrofia hipertensiva. (17) Dado que la MCH se transmite en forma autosómica dominante, debe indicarse la evaluación ecocardiográfica a todos los familiares de primer grado. (1) En los niños menores de 12 años, la evaluación sólo se indica ante la aparición de síntomas, cuando la historia familiar de MCH incluye factores de alto riesgo o bien cuando sea un participante de deportes competitivos; se aconseja comenzar la evaluación ecocardiográfica durante la adolescencia y repetirla anualmente; en los mayores de 21 años la reevaluación se aconseja cada 5 años. (1)

La ecocardiografía transesofágica es de utilidad adicional para la aproximación transtorácica en los pacientes con mala ventana ecográfica, para completar la evaluación de mecanismos complejos de regurgitación mitral o durante los procedimientos terapéuticos de alcoholización septal y miomectomía. En esta última condición se han comunicado la detección de nuevas alteraciones en el 17% de los casos y modificaciones de la conducta intraoperatoria en hasta el 9% de los casos. (1, 18)

La ecocardiografía de contraste constituye un apoyo fundamental para el tratamiento de la MCH con gradiente subaórtico dinámico, mediante ablación septal con infusión de etanol. Además, como la anatomía de las perforantes septales es totalmente variable de paciente a paciente, la utilización del contraste ha reducido el tiempo del procedimiento, la cantidad de alcohol inyectado, el tamaño del infarto y ha mejorado el éxito del procedimiento con reducción de las complicaciones, como el bloqueo auriculoventricular con requerimiento de implante de marcapasos definitivo. (1)

La ecocardiografía y el Doppler han demostrado que son de gran utilidad en el seguimiento alejado luego de los procedimientos terapéuticos.

Conclusiones y recomendaciones

Ecocardiografía Doppler transtorácica

Clase I (nivel de evidencia B)

- Confirmar la sospecha diagnóstica de MCH, determinando el grosor parietal, la extensión del com-

promiso y la presencia y magnitud del gradiente dinámico, así como su localización.

- *Investigar la presencia de MCH en familiares de primer grado.*
- *Revaluación luego de cambios en la evolución clínica o luego de maniobras terapéuticas.*
- *Eco de contraste miocárdico para evaluar el posible tamaño del infarto resultante de la ablación septal.*

Clase II (nivel de evidencia C)

- *IIa Revaluación de MCH a los familiares, anualmente entre los 12 y los 18 años y cada 5 años en mayores de 21 años.*
- *IIa Doppler tisular para diferenciar MCH de hipertrofia debida a hipertensión o en atletas.*
- *IIb Eco estrés de ejercicio en pacientes sintomáticos con esfuerzo en su vida habitual que no muestran gradientes significativos en reposo o con manobra de Valsalva.*

Ecocardiografía Doppler transesofágica

Clase I (nivel de evidencia B)

- *Pacientes con ventana ultrasónica transtorácica inadecuada.*
- *Establecer el compromiso valvular, el mecanismo y la magnitud de la regurgitación mitral cuando no quede suficientemente claro por ecocardiografía transtorácica (ETT).*
- *Estudio intraoperatorio en los procedimientos de miomectomía y en los procedimientos de ablación septal con etanol.*

Clase IIa (nivel de evidencia B)

- *Estudio destinado a aclarar el mecanismo de una insuficiencia mitral atípica.*
- *Valorar en el quirófano, para brindar mayor orientación al cirujano, los puntos de:*
 - *mayor protrusión septal.*
 - *mayor contacto mitroseptal.*

6. HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO

La expectativa de vida de los pacientes con MCH es muy variable, pero en general no difiere de la población general (1% mortalidad/año). Existen, sin embargo, familias con muertes súbitas (MS) tempranas múltiples y su identificación sigue siendo uno de los mayores desafíos en esta enfermedad. (1) Del mismo modo, la evolución de la sintomatología es muy heterogénea; algunos pacientes son asintomáticos durante largo tiempo y otros evolucionan en forma complicada, con aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), desarrollo de fibrilación auricular (con embolia sistémica y/o ICC), MS y más raramente evolución hacia la fase final con ICC o MS. (1) En el 4% a 5% de los pacientes puede desarrollarse una endocarditis infecciosa, habitualmente cuando existe OTSVI; se localiza con más frecuencia en la válvula mitral y a veces en la aórtica. (1)

Los síntomas característicos de esta enfermedad son disnea de esfuerzo, dolor precordial (angor

pectoris), presíncope y síncope que, como vimos precedentemente, por lo habitual aparecen en presencia de un ventrículo no dilatado con la función sistólica conservada y se deben fundamentalmente a disfunción diastólica junto con isquemia miocárdica y/u obstrucción al tracto de salida con regurgitación mitral o sin ésta. (1)

A. Tratamiento médico

El tratamiento de la MCH está dirigido fundamentalmente a aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca y a la prevención de la MS. El tratamiento médico es el primer escalón y en general está basado en trabajos de la década de los sesenta. Es importante enfatizar que con ninguna de las drogas están comprobadas la prevención de la MS o una mejoría en la supervivencia. (1)

1) Bloqueantes beta

Representan el pilar principal del tratamiento médico; la mayoría de los escasos trabajos fueron efectuados con propranolol. (1, 19) En ellos se observó mejoría del angor, la disnea, los mareos y del síncope, junto con disminución del gradiente obstructivo basal y con el ejercicio. Los efectos inotrópico y cronotrópico negativos producen disminución del consumo de oxígeno miocárdico y además mejoran la diástole mediante una prolongación de ésta, más que por una acción lusitrópica directa. En los pacientes con OTSVI, esta mejoría en el llenado diastólico conlleva un aumento del volumen y una disminución de la obstrucción.

2) Bloqueantes cálcicos

Debido a que un número importante de pacientes no responden adecuadamente a los betabloqueantes, se han probado otras drogas inotrópicas negativas, como son los bloqueantes cálcicos. El más estudiado es el verapamilo; (1, 19) debido a su efecto inotrópico negativo, disminuye la OTSVI, con mejoría de los síntomas. (1, 19) Tiene además un efecto pronunciado sobre la diástole, al producir relajación ventricular con mejoría del llenado diastólico y disminución de las presiones de llenado del VI; por efecto directo mejora la perfusión coronaria. (19) El uso del verapamilo debe hacerse con mucha prudencia ya que, por sus efectos farmacológicos (vasodilatación periférica, disminución de la contractilidad y disminución de la conducción eléctrica), en los pacientes con OTSVI e hipertensión pulmonar o síntomas de congestión pulmonar puede producir una disminución en la poscarga con aumento de la OTSVI, taquicardia refleja y edema pulmonar agudo o muerte súbita; también puede producir disfunción sinusal y distintos grados de bloqueo aurículo ventricular. (1, 19)

Se efectuaron dos estudios que compararon el verapamilo con un betabloqueante; en el primero de ellos, Rosing y colaboradores administraron en doble ciego placebo, verapamilo o propranolol a 19 pacientes con MCH (17 con OTSVI). Ambas drogas tuvieron efec-

tos beneficiosos similares respecto de la mejoría del tiempo de ejercicio. La valoración subjetiva favoreció al verapamilo, fundamentalmente por la astenia que provocó el propranolol. (1, 19) A pesar de sus efectos de mejoría sobre la función diastólica, el diltiazem y las dihidropiridinas (nifedipina) deben evitarse en la MCH debido a su notable efecto vasodilatador. (1)

3) Disopiramida

Esta droga no se encuentra disponible en nuestro país. Es una medicación antiarrítmica de clase Ia que podría resultar especialmente beneficiosa en pacientes con fibrilación auricular y MCH y que presenta un efecto inotrópico negativo mediado a través del intercambio calcio-sodio. (1, 19) Disminuye el gradiente en presencia de OTSVI por este mecanismo y, además, por provocar vasoconstricción sistémica. Tiene efectos anticolinérgicos (con efectos colaterales molestos, como retención urinaria y sequedad de las mucosas) que pueden producir conducción nodal auriculoventricular acelerada por lo que debe administrarse con betabloqueantes. (19)

B. Opciones terapéuticas para los pacientes refractarios al tratamiento con drogas

1) Tratamiento quirúrgico

Existe un grupo pequeño de pacientes (5% en los centros no especializados; puede llegar al 30% en los centros de derivación) que persisten muy sintomáticos (disnea y/o angor de grado III o IV de la clasificación de la NYHA) a pesar de una medicación máxima y presentan además una OTSVI en reposo o en ejercicio igual o superior a 50 mm Hg. En estos pacientes, la miectomía septal transaórtica (también conocida como cirugía de Morrow) se considera actualmente el tratamiento de elección y el "patrón oro". (1) La miectomía septal clásica se realiza con circulación extracorpórea y paro cardíaco con cardioplejia y logra, mediante la resección de músculo del septum proximal (2 a 5 gramos), ampliar el TSVI y eliminar las fuerzas aspirativas (efecto Venturi) que provocan el contacto de la valva anterior de la válvula mitral con el septum hipertrofiado, con la consiguiente reducción o abolición de la OTSVI. Más recientemente, algunos cirujanos crearon una modificación que consiste en una resección ampliada y con mayor extensión distal que permite una reconstrucción más adecuada del TSVI, necesaria en determinados pacientes. (1, 20) En los pacientes con regurgitación mitral grave debido a patología mitral intrínseca (válvula mixomatosa) se puede realizar plástica o reemplazo valvular mitral. (1, 20)

La curva de aprendizaje para realizar este procedimiento es importante y la experiencia quirúrgica inicial se asoció con bloqueo auriculoventricular completo, CIV, daño de las válvulas mitral y/o aórtica, disminución incompleta de la obstrucción al TSVI y una mortalidad operatoria igual o menor del 5%. Sin em-

bargo, en los últimos años, en los pocos centros especializados en esta cirugía en los Estados Unidos y en Canadá, los resultados son mucho mejores y la mortalidad es cercana al 0%. (1, 20) El riesgo quirúrgico suele ser mayor en los pacientes muy añosos con comorbilidades, muy sintomáticos y con hipertensión pulmonar y en aquellos a quienes hay que efectuarles otros procedimientos quirúrgicos cardíacos (cirugía coronaria, reemplazos valvulares). El bloqueo auriculoventricular completo (que requiere implantación de marcapasos definitivo) y la comunicación interventricular iatrogénica son muy poco frecuentes en la actualidad, (1-2%) mientras que el bloqueo incompleto o completo de rama izquierda es una consecuencia casi inevitable de una miectomía correcta y no acarrea riesgos futuros. (1, 20) Como ya se refirió, el ETE intraoperatorio es de gran utilidad para el cirujano para guiar la extensión de la miectomía septal y controlar la patología de la válvula mitral y el resultado sobre la regurgitación. (1, 18) La recidiva de la obstrucción es excepcional, como también la necesidad de reoperación. Los resultados de la miectomía son inmediatos y permanentes: existe una abolición de la obstrucción mecánica del TSVI (y de la insuficiencia mitral) con normalización de las presiones ventriculares y disminución o desaparición de la disnea y de los cuadros sincopales, con mejoría en la capacidad funcional y en la calidad de vida. (1, 20) En un análisis reciente, el 85% de los pacientes estaban asintomáticos o levemente sintomáticos (disnea I o II de la NYHA) en un seguimiento medio de 8 años (y hasta 25 años) luego de la miectomía septal. (20)

Además de la mejoría sintomática, está demostrado que la miectomía septal mejora la sobrevida de estos pacientes con respecto a los no operados y logra una expectativa de vida similar a la de los pacientes sin esta patología. La sobrevida libre de mortalidad de cualquier causa es del 98%, 96% y 83% a 1, 5 y 10 años y la sobrevida sin mortalidad relacionada con la MCH (muerte súbita e insuficiencia cardíaca) es del 99%, 98% y 95%, respectivamente. (21)

En resumen, la miectomía septal tiene como *ventajas* la reducción inmediata y permanente de los síntomas con mejoría en la sobrevida, al tener una visión directa del TSVI el cirujano puede identificar correctamente la patología mitral, no deja cicatriz y excepcionalmente requiere reoperación o la colocación de un marcapasos y permite reparar anomalías cardíacas asociadas (estenosis subaórtica, valvulopatías mitral y aórticas, cirugía coronaria). Entre las *desventajas* se destacan la necesidad de un cirujano experimentado y la esternotomía mediana que requiere un período intrahospitalario de recuperación de 4 a 7 días. (1, 20, 22)

Indicación de miectomía

Clase I (nivel de evidencia B)

- Pacientes con síntomas grado III-IV de la NYHA refractarios al tratamiento médico y un gradiente

en reposo o ejercicio ≥ 50 mm Hg con un espesor septal ≥ 18 mm, en centros quirúrgicos con experiencia en esta patología y baja morbimortalidad.

2) Ablación septal percutánea

La ablación septal percutánea (ASPC) con alcohol surge como una alternativa menos invasiva que la cirugía. Se trata de un procedimiento que se realiza por vía percutánea y mediante el cual se administra una infusión lenta de etanol al 95% para producir un infarto controlado del septum interventricular basal tendiente a disminuir el espesor de éste. El resultado final se expresa en una reducción del gradiente de presiones en el TSVI. (1, 23) La caída del gradiente se debe inicialmente a un deterioro en la contracción del septum basal, pero posteriormente continúa disminuyendo por un adelgazamiento y fibrosis a ese nivel. Este proceso lleva a un aumento en los diámetros del ventrículo izquierdo, disminución del engrosamiento sistólico, disminución de la insuficiencia mitral y, por lo tanto, la sub-siguiente remodelación ventricular. (1, 23) Sin embargo, existe controversia respecto de una selección correcta de pacientes, o sea a quiénes y en qué momento intervenir, así como un entrenamiento inadecuado de los intervencionistas. Este hecho indujo a algunos grupos con vasta experiencia en el manejo de esta miocardiopatía a sugerir que esta técnica debería estar indicada sólo en aquellos pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico. (1, 22)

La ASPC se considera exitosa cuando se obtiene una reducción del gradiente en el laboratorio de hemodinamia. En ocasiones es común observar una disminución progresiva del gradiente en los 6 a 12 meses subsiguientes, momento en el que llega a alcanzar el mismo resultado que la cirugía. (1, 23) En otras situaciones se puede obtener una caída del gradiente con una respuesta trifásica, o sea, una disminución inicial, seguida de un aumento de prácticamente un 50% al día siguiente, con una posterior caída definitiva en los meses siguientes. (1, 23) Esta característica se debería a que luego de producido el infarto los gradientes disminuyen inmediatamente, posiblemente por pérdida de la contracción septal, causado por la isquemia, necrosis y atontamiento del miocardio septal, pero al día siguiente se produce un aumento de los gradientes, posiblemente por recuperación del atontamiento del miocardio septal o edema perinfarto. Finalmente, una vez consolidada la cicatriz con la remodelación del septum y del ventrículo izquierdo, se obtiene el descenso definitivo del gradiente sin una caída importante en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (23) Desde su introducción, la ASPC ha tenido modificaciones que han llevado a una disminución significativa en la morbimortalidad. La tasa de complicaciones es relativamente baja; la mortalidad intraprocedimiento se encuentra en el 0-5%, generalmente debida a disección de la arteria descendente anterior, taponamiento cardíaco o shock cardiogénico. (1, 23) La complicación

más frecuente es el bloqueo auriculoventricular, que según las series iniciales era cercana al 20-30%, pero en la actualidad está en alrededor del 10%, probablemente entre otras causas por haber disminuido el volumen total de alcohol inyectado, así como la velocidad de infusión.

Sin embargo, se discute si el éxito obtenido precozmente con la ASPC se mantiene en el tiempo, especialmente si se coteja con los resultados alcanzados con la miomectomía septal. (22) Aunque hay pocos estudios que comparen directamente la cirugía con la ASPC, y ninguno de ellos es aleatorizado, los ensayos muestran resultados semejantes, aunque quizás la miectomía consiga una reducción mayor inicial en el gradiente en el TSVI. (24)

A la fecha no se conoce cuál es el impacto real en la incidencia de MS, ya que hay quienes sostienen que al provocar una cicatriz, la ASPC está sumando un sustrato arritmogénico en una enfermedad que ya lo tiene. (1, 22) Luego de lo expresado, podríamos afirmar sin lugar a dudas que la ablación septal percutánea es efectiva en la reducción del gradiente en el TSVI en la miocardiopatía hipertrófica y, en asociación con esto, en lograr una mejoría notoria en los síntomas de la enfermedad. Pero estos resultados dependen de una selección correcta de los pacientes que se han de tratar, acompañada por una curva de aprendizaje adecuada del grupo intervencionista. Si bien los datos del seguimiento alejado no superan los 10 años, pareciera que los resultados iniciales se mantienen en el tiempo y son comparables a los obtenidos con la cirugía. (23) Serían necesarios estudios aleatorizados comparados con la miomectomía septal para responder a esta inquietud; la posibilidad de que se lleven a cabo es baja y para algunos expertos, imposible. (25)

Indicación de ablación septal percutánea

Clase IIa (nivel de evidencia B)

- *Pacientes con síntomas grado III-IV de la NYHA refractarios al tratamiento médico con un gradiente en reposo o ejercicio ≥ 50 mm Hg y un espesor septal ≥ 18 mm, con ramo septal accesible sin lesión en la arteria descendente anterior ni lesión de tres vasos coronarios y con comorbilidades que contraindiquen la miomectomía quirúrgica, en centros con experiencia en este procedimiento con baja morbimortalidad.*

3) Marcapasos

Estimulación DDD con intervalo AV corto

Cuando el estímulo emitido por un marcapasos DDD programado con intervalo AV corto alcanza la punta del VD antes que el proveniente por el sistema normal de conducción, se produce preexcitación de la punta del VD y del VI. Se invierte la secuencia de contracción y provoca disincronía en los segmentos basales

del septum, lo cual ocasiona movimiento paradójico de éste. El septum se aleja del anillo mitral, por lo que aumenta el diámetro del TSVI, reduce la velocidad del flujo y disminuye el movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral. Como consecuencia, disminuyen el grado de insuficiencia mitral, el gradiente del TSVI, la presión intraventricular y el estrés parietal y aumenta el porcentaje de aporte auricular al llenado ventricular. (1, 26, 27)

Los estudios iniciales no controlados demostraron que la estimulación DDD con AV corto reduce el gradiente del TSVI y mejora la clase funcional en pacientes refractarios al tratamiento médico. (1) Posteriormente, un estudio aleatorizado y cruzado en pacientes con gradiente del TSVI > 30 mm Hg en reposo demostró que el marcapasos DDD con AV corto redujo el gradiente del TSVI y la clase funcional, con mejoría de los síntomas con efecto prolongado a 3 años. (1) Sin embargo, estos resultados no fueron coincidentes con los de dos estudios cruzados aleatorizados menores. (26, 27) En uno de ellos, el beneficio fue evidente sólo en pacientes mayores de 65 años con alteración de la función diastólica del VI. Si bien el gradiente se redujo a los 3 meses, la mejoría clínica sólo se observó a los 12 meses, lo que sugiere un efecto placebo. (27) A pesar de que la estimulación DDD con AV corto produce mejoría en muchos pacientes, no hay evidencia clara de quiénes se beneficiarán con ella. La reducción del gradiente no se correlaciona con la mejoría clínica de los pacientes, de manera que es difícil predecir cuáles serán respondedores. (1) La mejoría clínica y la reducción del gradiente del TSVI es de menor magnitud en comparación con la ablación por alcohol o la miomectomía. Su principal ventaja radica en la simplicidad del procedimiento quirúrgico y su programación.

Recomendaciones

Clase I

- *Pacientes con MCH obstructiva y enfermedad del nódulo sinusal o bloqueo AV como producto de la evolución natural de la enfermedad, secundario a miomectomía septal o alcoholización septal o como consecuencia del uso de drogas necesarias para el tratamiento cuando otras alternativas a ellas no son válidas.* Nivel de evidencia C.

Clase IIa

- *Pacientes con MCH obstructiva refractarios a drogas y contraindicación para alcoholización o miomectomía septal. Sobre todo en pacientes añosos.* Nivel de evidencia B.
- *Los pacientes con riesgo alto de muerte súbita que tienen indicación de CDI con gradiente del TSVI significativo en reposo o con maniobras de provocación pueden beneficiarse con CDI-DDD y programación de intervalo AV corto.*

7. MUERTE SÚBITA

La MCH se reconoce actualmente como la causa más común de MS en los jóvenes y en quienes practican deportes a nivel competitivo. (1-28) La incidencia de MS en la MCH es de hasta el 6% en centros de atención terciaria y menor del 1% en poblaciones no seleccionadas. Si bien la MS es más frecuente en pacientes jóvenes, puede ocurrir a mediana edad y en un 20% después de los 65 años. (1)

De acuerdo con el Consenso Internacional de MCH, (1) se consideran predictores mayores de MS al paro cardíaco por fibrilación ventricular documentada, la taquicardia ventricular sostenida espontánea, la historia familiar de MS prematura, el síncope de origen inexplicable, la hipertrofia ventricular extrema, la taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio. (1)

Como factores de riesgo posibles en determinados pacientes se incluyeron la fibrilación auricular, la isquemia miocárdica, la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo, las mutaciones genéticas de alto riesgo y el ejercicio físico vigoroso. (1) Sobre la base de diferentes publicaciones aparecidas desde el año 2003 hasta la fecha, en este último grupo deberíamos incluir también a los pacientes jóvenes, los que se encuentran en la fase final de la MCH, los que tienen enfermedad coronaria asociada, los que presentan puentes musculares, los que fueron tratados con ablación con alcohol y los que tienen evidencia de fibrosis miocárdica. (2, 29, 30-37)

Muerte súbita por fibrilación ventricular documentada y taquicardia ventricular sostenida espontánea

Los pacientes que sobrevivieron a un episodio de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular espontánea tienen alto riesgo de sufrir un evento recurrente y deben recibir un CDI como prevención secundaria de MS. (1)

Historia familiar de muerte súbita prematura

Se considera historia familiar de MS prematura a una o más MS en familiares de primer grado antes de los 40 años. (1) Diferentes estudios han encontrado familias en las cuales sus miembros presentan idéntico genotipo, pero con una gran heterogeneidad fenotípica y un pronóstico completamente diferente. Sin embargo, en la práctica clínica, la presencia de muerte súbita prematura en la familia, especialmente si es múltiple, aún permanece como un fuerte predictor de MS. (1)

Síncope inexplicable

El síncope en la MCH tiene baja sensibilidad y especificidad como predictor de MS, dado que puede ser provocado por mecanismos múltiples. (30) El síncope de origen inexplicable tiene valor en los niños y en pa-

cientes jóvenes o cuando es recurrente o se produce con el ejercicio. (1, 30)

Hipertrofia ventricular extrema

Se define hipertrofia ventricular extrema al espesor de la pared ventricular ≥ 30 mm o su equivalente en niños. (1) Existe una relación directa entre la magnitud de la hipertrofia cardíaca y el riesgo de MS. (1) Es muy poco frecuente encontrar dicha expresión fenotípica en pacientes mayores de 50 años, fenómeno que podría indicar que la mayoría murieron prematuramente o presentaron remodelación ventricular con adelgazamiento de la pared. (1) Es importante destacar que si bien éste es un factor de riesgo muy importante y fácilmente reconocible, el hecho de que el paciente no tenga hipertrofia extrema no es sinónimo de ausencia de riesgo de MS. (1)

Taquicardia ventricular no sostenida

La taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se considera un predictor de riesgo cuando los episodios son múltiples y/o prolongados (con una FC ≥ 120 lpm) y se ponen en evidencia en ECG de Holter seriados. (1, 2)

El riesgo de MS por TVNS en la MCH es mayor, sobre todo en los pacientes jóvenes (menores de 30 años) y en los que tienen antecedentes de síncope o deterioro de la función sistólica. (1, 29)

Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio

La respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio ocurre de manera independiente de que el paciente tenga o no una forma obstructiva. Se han propuesto como mecanismos posibles una caída exagerada de la resistencia vascular sistémica o isquemia subendocárdica difusa que lleva a disfunción sistólica. (1) Es de destacar que este hallazgo solamente tiene significado clínico si la ergometría se realiza sin efecto medicamentoso.

La respuesta de la tensión arterial puede ser plana (elevación de la presión arterial sistólica < 20 - 25 mm Hg) o hipotensiva (descenso de la presión arterial mayor de 15 mm Hg). Está presente en el 22-37% de los pacientes y en forma aislada tiene un valor predictivo positivo bajo y su valor aumenta cuando está presente en pacientes menores de 50 años (sobre todo en niños o adolescentes) y en los casos en que se asocia con mutaciones de la troponina T. (1)

Factores de riesgo posibles

Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo

En dos series diferentes se evidenció que la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) tiene un valor predictivo bajo para MS, del 7% y del 9%, respectivamente. (4, 31) Por lo tanto, la OTSVI no es suficiente para indicar un CDI como prevención primaria y su valor predictivo aumenta cuando se asocia con otros factores de riesgo.

Fibrilación auricular

Tal como ya fuera comentado, la fibrilación auricular (FA) en la MCH es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad debido a insuficiencia cardíaca y ACV. (1) Por otra parte, la fibrilación auricular puede actuar como desencadenante de arritmias ventriculares malignas, especialmente cuando es de respuesta ventricular elevada. Sin embargo, aún no existe evidencia suficiente para determinar si el control del ritmo o de la frecuencia de la FA puede tener un impacto en la prevención de la MS en pacientes con MCH. (1)

Isquemia y fibrosis miocárdica

Se ha encontrado una relación entre MS en MCH y la presencia de isquemia evaluada con diferentes métodos no invasivos. (32, 36) Por otra parte, las áreas de fibrosis miocárdica en pacientes con MCH actúan como sustrato para la aparición de taquiarritmias ventriculares potencialmente malignas. Las zonas de fibrosis miocárdicas pueden identificarse con resonancia magnética nuclear con gadolinio. No existe evidencia suficiente para indicar un CDI para prevención primaria de la MS con sólo evidenciar isquemia y/o fibrosis en ausencia de otros factores de riesgo.

El ejercicio físico intenso

La MCH es la causa más frecuente de MS en deportistas menores de 35 años. Puede ocurrir sin síntomas previos y tiene un impacto social y emocional considerable. En los pacientes con diagnóstico de MCH se debe desalentar la participación en deportes y sólo pueden realizar deportes de intensidad baja.

Edad joven

La edad de presentación se reconoce como una variable importante en la estratificación de riesgo. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda extrema o la evidencia de taquicardia ventricular no sostenida son predictores independientes de muerte súbita en pacientes menores de 30 años. (2)

Fase final de la miocardiopatía hipertrófica

En la fase final de la MCH, definida como una fracción de eyección menor del 50% en reposo, los pacientes en general evolucionan hacia un deterioro clínico grave y es también un importante factor de riesgo de MS. (29) Por este motivo, este subgrupo de pacientes tendría indicación de recibir un CDI como puente al trasplante cardíaco. (29)

Puentes musculares

Los puentes musculares a nivel de la arteria descendente anterior incrementan el riesgo de MS en los niños, probablemente mediado por isquemia miocárdica. (32) Sin embargo, esta relación no es tan clara en los adultos y la necesidad de practicar una angiografía coronaria invasiva de rutina para descartar la patología disminuye el poder de los puentes musculares como factor de riesgo de MS. (1)

Ablación con alcohol

La ablación con alcohol favorece el desarrollo de una cicatriz miocárdica que actúa como sustrato para arritmias ventriculares en una patología que de por sí ya es arritmogénica. (1, 23) Se han descrito tanto arritmias ventriculares tempranas que pueden ocurrir durante la ablación con alcohol o inmediatamente después, como también arritmias ventriculares tardías (es decir que ocurren más allá de las 72 horas posablación). (2) Es justamente el riesgo de arritmias ventriculares lo que hizo que los expertos sugirieran que este procedimiento se lleve a cabo sólo en aquellos pacientes que tienen contraindicación para la cirugía, como son los pacientes muy añosos o con patologías concomitantes que aumentan el riesgo quirúrgico. (1)

Estudio genético

El rendimiento diagnóstico del estudio genético es en promedio del 40% (5) y hasta el momento no ha demostrado utilidad pronóstica, dado que el fenotipo depende no sólo de la mutación causal primaria, sino también de la interacción con otros genes y de factores ambientales. Los estudios que evaluaron la correlación genotipo-fenotipo se realizaron en un pequeño número de pacientes o familias seleccionadas y en realidad se necesitaría un gran número de familias con genotipo positivo para establecer si esta relación está presente con otros genes. (5) De esto se desprende que el estudio genético no se debe indicar de rutina para estratificar el riesgo de MS en estos pacientes.

Otros estudios complementarios

Es importante realizar los siguientes estudios para identificar a pacientes de alto riesgo, particularmente en menores de 60 años: investigar la historia personal y familiar, ecocardiograma Doppler cardíaco para evaluar la magnitud de la hipertrofia, la fracción de eyección y determinar si presenta obstrucción al tracto de salida, Holter de 48 horas para identificar TVNS, prueba ergométrica graduada o preferentemente eco-cardiograma de estrés con ejercicio para detectar isquemia, evaluar el comportamiento de la presión arterial con el esfuerzo y determinar si el paciente presenta un gradiente latente o provocable con el ejercicio. (1) Estos estudios deben realizarse periódicamente y cuando se perciben cambios en el estado clínico. (1) Recientemente se observó que la alternancia del voltaje de la onda T está presente en pacientes con MCH de alto riesgo en comparación con controles; también se encontró una asociación significativa entre dicho hallazgo y la presencia de TVNS en el Holter. De todas maneras, la evidencia es actualmente escasa para considerar a este factor como un predictor de MS en MCH. En cuanto al estudio electro-fisiológico, no se ha mostrado muy eficaz para la estratificación de riesgo de estos pacientes. (1)

Alternativas terapéuticas para los pacientes con MCH y alto riesgo de MS

Implante de cardiodesfibrilador como prevención secundaria y primaria de muerte súbita

Los pacientes resucitados de MS y aquellos sintomáticos por taquicardia ventricular y/o síncope relacionado con arritmia ventricular tienen indicación del implante de un cardiodesfibrilador (CDI) como prevención secundaria. (1, 2, 28) Actualmente se encuentra consensuada también la indicación de un CDI como prevención primaria para los pacientes que tienen importantes factores de riesgo de MS. (1, 2, 28) Un 45% de los pacientes con diagnóstico de MCH tienen evidencia de riesgo incrementado y sólo un 3% de aquellos sin ningún factor de riesgo experimentan MS. (1) También es importante destacar que el pronóstico es más ominoso cuando se asocian dos o más factores de riesgo. (1) En el presente existe la controversia de si es necesario un solo factor de riesgo para prevención primaria o si los pacientes deben reunir dos o más criterios. Hay que destacar que la indicación de CDI como prevención primaria difiere considerablemente de acuerdo con el país de origen, el sistema de salud, la accesibilidad a los dispositivos y las opiniones de diferentes expertos. (2) Maron y colaboradores estudiaron la eficacia del CDI en la prevención de MS en 128 pacientes con MCH de alto riesgo durante un período de tres años. En los que recibieron el CDI como prevención secundaria, la tasa de descarga fue del 11% por año en el 44,2% de los pacientes y en los que lo recibieron como prevención primaria la tasa de descargas apropiadas fue del 5% en el 11,8% de los pacientes. (28) Recientemente, Maron y colaboradores (2) publicaron un trabajo que incluyó 506 pacientes provenientes de 42 centros diferentes, con un seguimiento de 3,7 años. Las tasas de descargas apropiadas por el CDI para prevención primaria y secundaria fueron del 3,6% y del 10,6% por año, respectivamente. En este trabajo se evidenció que el tiempo desde el implante del CDI hasta el primer choque apropiado puede llegar a ser de hasta 10 años y también que un tercio de los pacientes en prevención primaria que recibieron choques apropiados tenían un solo factor de riesgo. (2) De esta manera, los autores consideran que un solo factor de riesgo puede ser suficiente para indicar el implante de un CDI como prevención primaria de MS en determinados pacientes. (2) Sin embargo, los autores aclaran que la indicación de un CDI por un solo factor de riesgo no se debe aplicar a todos los pacientes. (2) Por ejemplo, la MS es relativamente menos frecuente en los pacientes añosos y en este grupo no se debería indicar el CDI si el único factor de riesgo es, por ejemplo, el síncope de causa desconocida. (2) En base a las recomendaciones y los niveles de evidencia disponibles para indicar un CDI como prevención secundaria y primaria de muerte cardíaca súbita en la MCH (34, 35) desarrollamos un algoritmo que puede servir de guía para la selección de los

pacientes que se pueden beneficiar con esta terapia (Figura 3).

Los choques inapropiados y complicaciones relacionadas con el implante del CDI son frecuentes y es otro de los elementos que deben tenerse en cuenta en el momento de decidir el implante o no de estos dispositivos. (2)

Recomendaciones

Prevención secundaria

Clase I (nivel de evidencia B)

CDI

- Paciente con MCH resucitado de MS o síncope con TVS y/o FV documentada.

Clase IIa (nivel de evidencia C)

Amiodarona

- Paciente con MCH resucitado de MS o síncope con TVS y/o FV documentada (cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente).

Prevención primaria

Clase IIa (nivel de evidencia C)

CDI

- MCH con un factor mayor y dos menores o con dos o más factores de riesgo mayores para MS.

Clase IIb (nivel de evidencia C)

Amiodarona

- MCH con un factor mayor y dos menores o con dos o más factores de riesgo mayores para MS (cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente).

Terapia farmacológica

Se han propuesto varias drogas para prevenir la MS en la MCH, incluidos los β-bloqueantes, los bloqueantes cálcicos y varios antiarrítmicos, pero ninguno ha demostrado que sea efectivo para disminuir el riesgo. Recientemente, Maron y colaboradores evidenciaron que un 25% de los pacientes que presentaron choques apropiados por un CDI se encontraban tomando

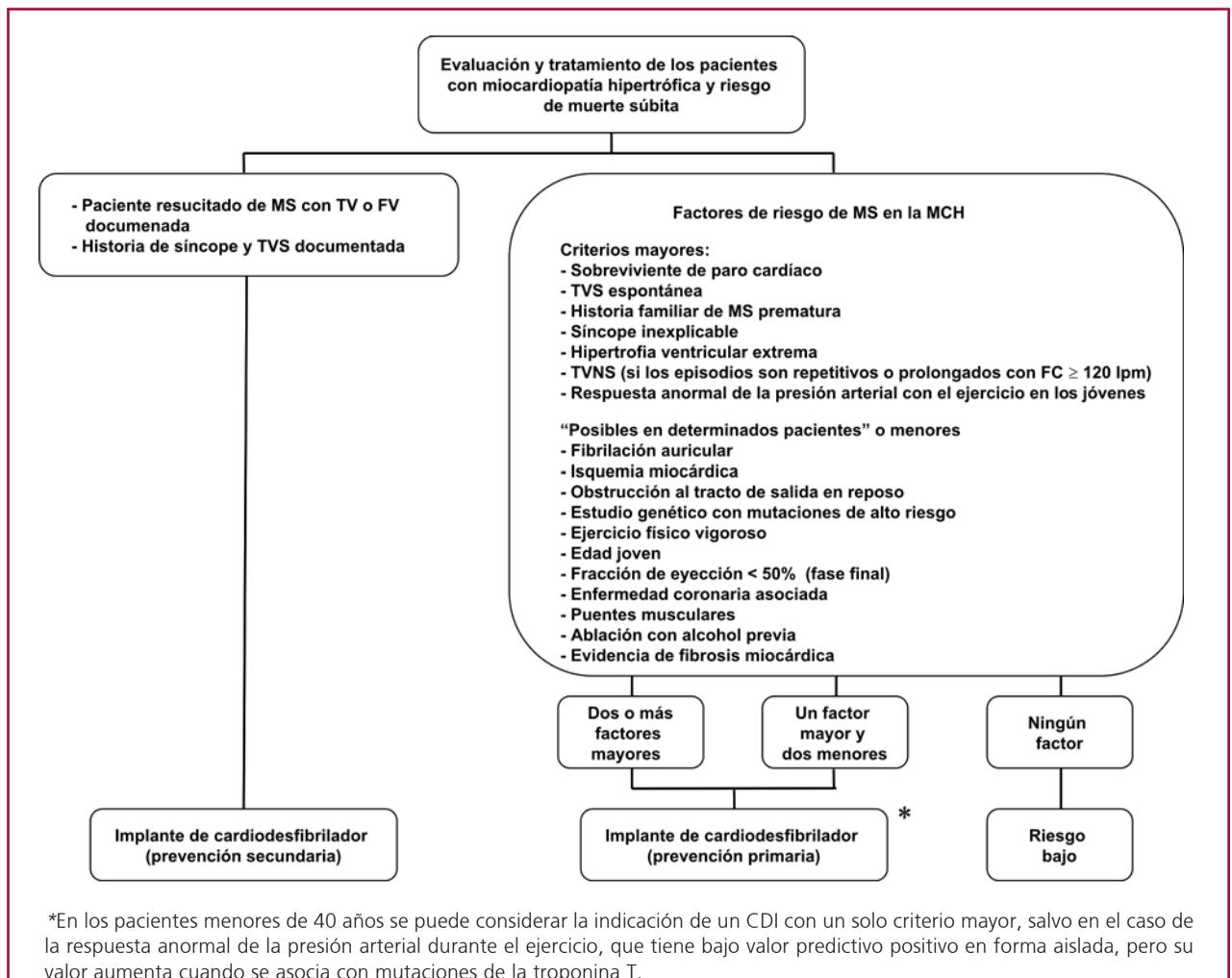


Fig. 3. Evaluación del riesgo de muerte cardíaca súbita en la MCH.

amiodarona, lo que demuestra la relativa ineficacia de la terapia antiarrítmica para prevenir la MS en estos pacientes. (2) A pesar de ello, el tratamiento con amiodarona está contemplado tanto en prevención secundaria como primaria cuando el CDI no está disponible o es rechazado por el paciente. (35)

8. FASE FINAL DE LA MCH

Si bien la MCH se asocia habitualmente con disfunción diastólica, una minoría de los pacientes presentan un deterioro progresivo de la función sistólica denominada fase final (FF), que se define por una fracción de eyección menor del 50% en reposo. (29) La prevalencia comunicada de FF varía desde el 2,4% al 15% en diferentes series. (29, 37) Harris y colaboradores (29) estudiaron 1.259 pacientes con MCH y encontraron 44 (3,5%) en FF con disfunción sistólica (la bibliografía previa se restringió a pequeños grupos y puede haber sobrestimado la ocurrencia de FF). La mayoría de los pacientes en FF muestran remodelación ventricular izquierda con dilatación de la cavidad y en un 48% este proceso es menos completo, incluidos pacientes con hipertrofia pronunciada y no dilatados. (29) La evolución clínica de la FF es variable, pero en general es desfavorable y habitualmente adopta un curso agresivo con un deterioro clínico profundo. (29, 37). La FF tiene una tasa de mortalidad del 11% por año y se incrementa al 50% por año en casos avanzados. (29) Los mecanismos responsables de la transformación de la típica MCH en FF no están completamente dilucidados. Se postula que este proceso es consecuencia de isquemia miocárdica recurrente atribuible a disfunción microvascular. (29, 32, 36) Muchas arteriolas presentan aumento del espesor de su pared con estrechamiento luminal, que provee el mecanismo que condiciona isquemia y reemplazo por fibrosis. (32, 33, 36) Utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) con dipiridamol se demostró que el grado de disfunción microvascular es un predictor independiente de deterioro clínico y muerte. (32, 36) Por otra parte, algunos autores sugieren que la progresión a la dilatación puede estar determinada genéticamente. Si bien algunos pacientes logran mejoría con un tratamiento farmacológico óptimo u otras alternativas terapéuticas como la terapia de resincronización con marcapaseo biventricular, una gran proporción de ellos evolucionan con un rápido deterioro clínico y muerte por insuficiencia cardíaca o muerte súbita. (29, 32, 36, 37) Estos pacientes deben ser incluidos en evaluación para trasplante cardíaco y debe considerarse en ellos la indicación de un CDI como puente a dicho procedimiento. (29, 37)

9. EJERCICIO EN LA MCH

La relación entre ejercicio y MCH puede abordarse desde dos puntos de vista. Por un lado, la evaluación de la enfermedad por medio de pruebas de esfuerzo y, por otro, las recomendaciones a pacientes con MCH para la práctica de deportes y diferentes actividades físicas.

A. Pruebas de ejercicio y MCH

La ergometría aporta valor independiente para la identificación de pacientes con riesgo aumentado de sufrir una muerte súbita y forma parte del algoritmo pronóstico para la toma de decisión en tratamientos preventivos. (1) La presencia de desnivel del ST en la ergometría en pacientes con MCH indica isquemia y no enfermedad coronaria; por lo tanto, tiene escaso valor diagnóstico, pero puede ser un marcador pronóstico importante. (1)

Indicación de ergometría en pacientes con MCH

Clase I (nivel de evidencia B)

- *Pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, como elemento asociado en la estratificación pronóstica.*
- *Pacientes asintomáticos, sin variables de alto riesgo, que desean realizar actividad física recreativa.*
- *Prueba ergoespiométrica como elemento asociado en el diagnóstico diferencial entre MCH y corazón de atleta.*

Clase IIa (nivel de evidencia C)

- *Pacientes con síntomas dudosos no asociados con otras variables de alto riesgo.*
- *Ergometría submáxima en pacientes con cardiodesfibrilador que desean realizar actividad física de baja intensidad con la finalidad de evaluar tolerancia y respuesta de frecuencia cardíaca al ejercicio.*

Clase III

- *Pacientes con variables de alto riesgo sin cardiodesfibrilador.*
- *Ergometría convencional en atletas para diagnóstico diferencial entre MCH e hipertrofia fisiológica del deportista.*

B. Deportes y MCH

El diagnóstico de MCH implica la exclusión del deportista para la práctica de deportes competitivos. (38) Esta aseveración se extiende a todos los casos de MCH, aun aquellos en los que no existen variables clínicas de riesgo o que el genotipo hallado esté asociado con riesgo bajo. La prevalencia de MCH en atletas de alto rendimiento es baja, ya que existiría una selección natural para este tipo de práctica en pacientes con cambios funcionales y estructurales secundarios a la enfermedad. (39) Es posible hacer algunas excepciones en deportistas asintomáticos y sin variables de riesgo involucrados en deportes que requieren baja intensidad de ejercicio (golf, criquet, bowling o tiro).

Si bien es cierto que muchos atletas han tenido el diagnóstico de MCH una vez que ya habían completado su actividad deportiva competitiva y aun profesional, no existen estudios clínicos ni genéticos que aseguren un buen pronóstico. El ejercicio físico intenso puede generar arritmias graves, incrementos de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo e isquemia por compresión de pequeños vasos (y eventual generación de fibrosis ante isquemias repetitivas). Estas alteraciones pueden promover la muerte súbita del deportista en competencia o durante entrenamientos.

La extensión de los estudios genéticos, más aún en familiares de personas con MCH, ha planteado la situación de individuos con genotipo positivo y fenotipo negativo para MCH. Esta situación genera discusiones en cuanto a las recomendaciones para el deporte competitivo en este tipo de pacientes. En la actualidad no hay evidencias firmes que indiquen la necesidad de no permitir la realización de deportes si no existen datos diagnósticos clínicos ni variables de riesgo. Sin embargo, ciertas mutaciones en el gen de la troponina T (cromosoma 1) pueden no expresarse como hipertrofia ventricular pero tener alteraciones histopatológicas en las fibras musculares miocárdicas y desencadenar muerte súbita. (1, 5)

En los deportes recreativos (no competitivos) es necesario considerar la intensidad de esfuerzo necesaria para su realización. Como regla general podría decirse que aquellos deportes que requieran cambios bruscos de velocidad con aceleraciones y desaceleraciones en forma inesperada (“acíclicos”) deberían evitarse (fútbol, tenis, basquetbol y handball). La preferencia se inclinaría hacia las actividades cíclicas como jogging, ciclismo, natación o caminatas realizadas con gastos energéticos bajos y estables.

En casos seleccionados en los que el conocimiento de las costumbres y razonamientos del paciente sean bien conocidos por el médico es posible indicar la práctica de deportes “acíclicos” como los mencionados en primer término (fútbol, tenis, basquetbol o handball) con la precisa explicación de adaptarse a la baja intensidad y sin exigencia o competición.

El grupo de la American Heart Association sugiere niveles de recomendación numerados de 0 a 5. Consideran 0 o 1 como fuertemente desaconsejados y 4 o 5 como probablemente permitidos. Como recomendación intermedia y sujeto a consideración del médico para casos individuales tienen una valoración de 2 o 3. A modo de ejemplo, los valores 0-1 corresponden a deportes recreativos como basquetbol, tenis single, windsurf, fútbol y fútbol americano, levantamiento de pesas y buceo. (1)

Recomendaciones para pacientes con MCH que desean realizar deportes

Clase I (nivel de evidencia C)

- *Los pacientes con diagnóstico de MCH deben ser excluidos de competencias deportivas de carácter competitivo con posible excepción de deportes de baja intensidad en sujetos sin variables de alto riesgo de muerte súbita (golf, tiro, billar, bowling) y en pacientes de bajo riesgo.*
- *Los deportes recreativos que requieran altas intensidades o cambios bruscos de intensidad no son recomendados.*
- *Los sujetos con genotipo positivo y fenotipo negativo (sin evidencias clínicas de enfermedad) pueden participar en deportes, aun competitivos, con evaluaciones periódicas.*
- *Pacientes sin variables de alto riesgo y con prueba de esfuerzo normal pueden realizar actividad*

física recreativa de carácter cíclico y de baja intensidad.

- *Pacientes con cardiodesfibrilador implantable deben ser excluidos de deportes de contacto.*

Clase IIa

- *Pacientes sin variables de alto riesgo y con prueba de esfuerzo normal pueden participar en deportes de contacto en forma recreativa, con baja intensidad y bajo volumen y pausas periódicas si pueden controlar las intensidades del esfuerzo y los aspectos psicológicos de la participación.*

Clase III

- *Pacientes asintomáticos con MCH, aun con bajo riesgo clínico y genético, alta capacidad funcional y sin antecedentes familiares de muerte súbita pueden participar en deportes competitivos de alta intensidad.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107:2227-32.
6. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362-72.
7. Sweeney HL, Feng HS, Yang Z, Watkins H. Functional analyses of troponin T mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis and troponin function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14406-10.
8. Brito D, Richard P, Isnard R, Pipa J, Komajda M, Madeira H. Familial hypertrophic cardiomyopathy: the same mutation, different prognosis. Comparison of two families with a long follow-up. *Rev Port Cardiol* 2003;22:1445-61.
9. Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:242-52.
10. Acunzo RS. Manifestaciones clínicas y electrocardiográficas, la estratificación del riesgo y el tratamiento de la miocardiopatía hipertrofica. En: Elizari M, Chiale P, editores. *Arritmias cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana SA; 2003. p. 753-74.
11. Konno T, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Uchiyama K, et al. Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of preclinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Eur Heart J* 2004;25:246-51.

12. Prescott R, Quinn JS, Littmann D. Electrocardiographic changes in hypertrophic subaortic stenosis which simulate myocardial infarction. *Am Heart J* 1963;66:42-8.
13. 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.
14. Corrado D, Pelliccia A, Björnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al; Study Group of Sport 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. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport 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;26:516-24.
15. 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.
16. Cianciulli TF, Saccheri MC, Bermann AM, Lax JA, Konopka IV, Acunzo RS, et al. Solitary papillary muscle hypertrophy can be a precursor of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:121.
17. Baratta S, Chejtmán D, Fernández H, Ferroni FE, Bilbao J, Kotliar C y col. Valor clínico de la utilización del *strain rate* sistólico en el estudio de distintas formas de hipertrofia ventricular izquierda. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:367-73.
18. 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.
19. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:429-39.
20. 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.
21. 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.
22. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Gersh BJ, et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2044-53.
23. Knight CJ. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:1339-44.
24. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW, Shaper JL, Schwartz L, Rakowski H, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:351-8.
25. Olivetto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:831-4.
26. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18:1249-56.
27. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit 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.
28. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
29. 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.
30. Fernández A, Casabé JH, Coronel R, Galizio N, Torino A, Valero de Pesce E y col. Alternativas terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:294-301.
31. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27:1933-41.
32. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027-35.
33. Fernández A, Vigliano C, Casabé JH, Favaloro L, Diez M, Guevara E, et al. Myocardial fibrosis and progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005;26:392 (abstract).
34. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350-408.
35. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: 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. *Eur Heart J* 2006;27:2099-140.
36. Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1043-8.
37. Fernández A, Casabé JH, Favaloro RR, Diez M, Favaloro L, et al. Prevalence and clinical course of the end stage phase of hypertrophic cardiomyopathy in patients referred to a tertiary care center. *Circulation* 2008;117:50 (abstract).
38. Maron B, Ackerman M, Nishimura R, Pyeritz R, Towbin J, Udelson J. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. En: Maron B, Zipes D. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:29-33.
39. Basavarajiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1033-9.
40. Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:193-9.