

# PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: UTILIDAD DE PREDICTORES Y SCORES PARA EVALUAR LA INDICACIÓN DE CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTABLE

## PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: USEFULNESS OF PREDICTORS AND SCORES TO EVALUATE THE INDICATION OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR

JUAN M. ABOY<sup>1</sup>

### RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica es la causa más frecuente de muerte súbita en jóvenes, a pesar de lo cual no todos los pacientes candidatos para su prevención mediante un desfibrilador automático implantable son adecuadamente identificados. Existen actualmente controversias en cuanto a la evidencia en los scores de predicción de riesgo de muerte súbita ya que son de bajo valor predictivo positivo. El presente trabajo se propone identificar pacientes con riesgo incrementado de muerte súbita y analizar cuáles son los predictores y scores existentes, su aplicabilidad y limitaciones, tanto de los factores de riesgo clásicos como los nuevos en estudio, para poder recomendar y sobre esa base decidir la conveniencia o no de un desfibrilador automático implantable como prevención primaria. De esta revisión bibliográfica se concluye que hay que considerar a cada paciente individualmente: los factores de riesgo presentes, la edad, la expectativa de vida y establecer el riesgo-beneficio del implante de un cardiodesfibrilador. Se cuenta con mejores herramientas para estratificar a los pacientes aunque no con todas las respuestas para definir el riesgo arritmico. En este sentido, la integración de todas las variables pronósticas, el seguimiento estricto y la discusión de cada paciente particular en el contexto de un grupo de trabajo conforman actualmente la mejor estrategia de abordaje, sobre todo para definir aquellos de riesgo intermedio.

**Palabras clave:** arritmia; cardiomiopatía hipertrófica; muerte súbita; desfibriladores implantables.

### ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is the most frequent cause of sudden death in young people, although not all candidates for its prevention using an implantable cardioverter defibrillator are adequately identified. There are currently controversies regarding the evidence in the prediction scores for sudden death risk as they present a low positive predictive value. The present study intends to identify patients with an increased risk of sudden death and to analyze the existing predictors and scores, their applicability and limitations, both of the classic risk factors and the new ones under study, in order to recommend and on that basis decide the convenience or not of an implantable automatic defibrillator as primary prevention. From this literature review it is concluded that each patient should be considered individually: the risk factors present, age, life expectancy and establish the risk-benefit of implanting a cardioverter defibrillator. There are better tools to stratify patients, although not with all the answers to define arrhythmic risk. In this sense, the integration of all prognostic variables, strict monitoring and discussion of each individual patient in the context of a working group, is currently the best approach strategy, especially to define those in intermediate risk.

**Keywords:** arrhythmia; hypertrophic cardiomyopathy; sudden death; Implantable defibrillators.

REVISTA CONAREC 2018;33(144):XXX-XXX | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

### INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiomiopatía primaria genética más frecuente y, a su vez, representa la principal causa de muerte súbita (MS) en adultos jóvenes y en deportistas

de alta competencia. En su historia natural se destacan dos aspectos fundamentales: la producción de síntomas, que en ocasiones son incapacitantes, y la MS.

La relevancia radica en que es una enfermedad de elevada prevalencia (1 cada 500 individuos), con posibles consecuencias dramáticas tanto para el paciente como para su familia, debido al riesgo de MS como también la posibilidad de afectación de su descendencia. Además existen controversias en cuanto a su evidencia, dado que hasta hoy los *scores* de predicción de riesgo de MS son de bajo valor predictivo positivo<sup>1-3</sup>.

La presente monografía tiene como objetivo identificar pacientes con riesgo incrementado de MS y analizar cuáles son los predictores y *scores* existentes, su aplicabilidad y limitaciones, tanto de los llamados factores de riesgo clásicos como los nuevos en estudio, para poder recomendar un cardiodesfibrilador implantable (CDI) como prevención primaria de MS.

1. Jefe de Residentes de Cardiología Clínica.

Instituto de Cardiología y Terapéutica Cardiovascular, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Juan M. Aboy. Hospital Universitario Austral. Avenida Juan Domingo Perón 1500, Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Rep. Argentina. Email: jaboy@cas.austral.edu.ar; juanmanuelaboy@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 27/03/2018 | Aceptado: 11/05/2018

## METODOLOGÍA

La metodología empleada fue la búsqueda bibliográfica criteriosa en revistas internacionales y nacionales, revisiones, artículos originales, metaanálisis y guías de práctica clínica tanto de nuestro país como de sociedades internacionales. Las palabras clave utilizadas en los motores de búsqueda de internet fueron: miocardiopatía hipertrófica, *hypertrophic cardiomyopathy*, muerte súbita y *sudden death*.

## DESARROLLO

### INTRODUCCIÓN

La característica fenotípica habitual de esta entidad es la hipertrofia cardíaca asimétrica, aunque también puede presentarse de forma simétrica. La hipertrofia ventricular se define como la presencia de un aumento del espesor de la pared ventricular  $\geq 15$  mm, en ausencia de dilatación de la cavidad ventricular izquierda, habiendo excluido otras enfermedades sistémicas y/o cardíacas que puedan producir hipertrofia o simularla<sup>1-3</sup>. No obstante, es fundamental diferenciar la hipertrofia patológica de la fisiológica dentro de la denominada "área gris", correspondiente a aquellos pacientes con aumento de la masa miocárdica y del grosor parietal entre 12 y 15 mm, como también aquellos pacientes con hipertrofia localizada en pocos segmentos.

La MS se define como la muerte inesperada, sin síntomas precedentes la mayoría de las ocasiones o que en caso de existir ocurren pocos segundos antes que sobrevenga la muerte sin una causa traumática que la explique.

El desafío de identificar a los pacientes con riesgo de MS radica en que el 55% de las MCH no poseen ningún factor de riesgo para MS, el 33% sólo presenta un factor de riesgo, el 10% dos factores de riesgo y sólo el 2% de la población tres factores de riesgo<sup>1,3</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una patología muy heterogénea que puede afectar a sujetos de todas las edades, siendo más frecuente en la infancia-juventud, con una mediana de 35 años, e incluso puede presentarse en pacientes ancianos, en un 20% después de los 65 años.

Puede ocurrir en individuos asintomáticos o con muy pocos síntomas. La hipertrofia suele desarrollarse durante la adolescencia y tornarse evidente hacia los 20-30 años de edad. La incidencia de MS en la MCH no es despreciable, por eso la magnitud del problema fue un gran disparador para su análisis. Según los datos de la literatura mundial, la incidencia de MS es de hasta un 6% en centros de atención terciarios de derivación, en donde podría estar sobreestimada, y menos del 1%/año en poblaciones no seleccionadas o de cohortes de base comunitaria. Dichas estimaciones derivan de cohortes de base hospitalaria<sup>2,3</sup>.

Es de destacar que la mayoría de los pacientes no desarrolla complicaciones en la evolución por lo que no requiere ninguna intervención terapéutica; pero en un tercio de los casos, la enfermedad se torna progresiva y se manifiesta con MS por arritmia, insuficiencia cardíaca progresiva (3,5-6,5%) o taquiarritmias supraventriculares, principalmente fibrilación auricular, que puede ocasionar disnea y acarrea un incremento del riesgo de embolias sistémicas.

### MECANISMOS Y DESENCADENANTES DE MUERTE SÚBITA

Existen diversos sustratos patológicos en esta entidad, como lo son las mutaciones de genes que codifican proteínas sarcoméricas con hipertrofia miocárdica, la desorganización miocitaria y la fibrosis, los cuales pueden actuar como desencadenantes de MS por una variedad de mecanismos. Estos mecanismos son las arritmias ventriculares, taquicardia ventricular sostenida (TVS) o fibrilación ventricular (FV), taquiarritmias supraventriculares con conducción auriculoventricular rápida y otros trastornos de la conducción que generan un impacto hemodinámico en el paciente, que dependen de la presencia y severidad de la obstrucción a nivel subaórtico, de las alteraciones en la función diastólica, de la respuesta vascular periférica y de la regulación de la función sistólica y diastólica por el sistema nervioso autónomo, o de la presencia de isquemia miocárdica. Cabe resaltar entonces que estamos ante múltiples mecanismos desencadenantes de MS, que es importante individualizar para actuar de forma dirigida<sup>3</sup>.

### IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO INCREMENTADO DE MUERTE SÚBITA: PREDICTORES CLÁSICOS Y NUEVOS POSIBLES PREDICTORES

Actualmente, la literatura mundial hace referencia a factores de riesgo clásicos y factores de riesgo posibles de MS en la MCH<sup>4</sup>.

#### 1. Factores de riesgo clásicos de muerte súbita

##### i. Paro cardíaco por fibrilación ventricular documentada.

Hoy no quedan dudas de que los pacientes que sobrevivieron a un episodio de FV o taquicardia ventricular espontánea tienen alto riesgo de sufrir un evento recurrente y deben implantarse un CDI como prevención secundaria de MS<sup>4</sup>.

##### ii. Hipertrofia extrema del ventrículo izquierdo.

La hipertrofia ventricular extrema se define cuando el espesor de la pared ventricular es mayor de 30 mm.<sup>5</sup> Existe una relación directa entre la magnitud de la hipertrofia y el riesgo de MS. Sin embargo, existen excepciones, las cuales se detallan a continuación.

En los años 90 se evidenció que la hipertrofia de más de 30 mm en 1 de 4 secciones del ventrículo izquierdo (VI) o hipertrofia de más de 25 mm en dos secciones era 8 veces más frecuente en pacientes con MS. Se sabe además que la hipertrofia de más de 30 mm en alguna parte del VI actúa como factor independiente, duplicando el riesgo de MS. Este grado de hipertrofia solo se observó en un 9% de los pacientes<sup>5</sup>. No existe aún información suficiente en pacientes con hipertrofia severa (mayor de 35 mm).

Un estudio de Spirito et al.<sup>5</sup>, en el que se evaluó la incidencia de MS por 1000 pacientes/año, concluyó en que esta era directamente proporcional al máximo grosor de la pared ventricular (análisis de la variable continua en vez de dicotómica como lo atribuían los primeros estudios). Un grosor de 30 mm representaba una incidencia de MS de 18,2 pacientes/año. Además, concluyeron que los pacientes sin MS tenían la pared más delgada. Otro estudio de Elliot et al.<sup>6</sup>, con un seguimiento de 3,6 años, confirmó lo demostrado por Spirito<sup>5</sup>, en donde pacientes con hipertrofia de más de 30 mm presentaron un riesgo de MS 3 veces mayor

que aquellos con menos de 30 mm. Aportaron además que los pacientes con MS o descargas apropiadas del CDI eran los que tenían un grosor ventricular mayor de 30 mm.

### iii. Tipos morfológicos de hipertrofia como predictores de muerte súbita.

En el trabajo de Syed et al.<sup>7</sup> se encontró que la MCH septal era la forma más frecuente de hipertrofia. Dentro de la forma septal se destacan diferentes subtipos morfológicos: curva reversa, sigmoidea y neutral. La importancia de identificar estos subtipos morfológicos es que los mismos se asocian con la presencia o ausencia de genes anormales relacionados con la MCH.

La mayoría de los pacientes (79%) con morfología de curva reversa presentan mutaciones genéticas. Además, esta morfología se relaciona con antecedentes familiares de MCH (45%) y de MS (19%).

Por otra parte, existen localizaciones de la hipertrofia, como el caso de la MCH de localización apical que, en ausencia de otros factores de riesgo, tienen un pronóstico benigno.

### iv. Síncope inexplicado.

En un estudio multicéntrico de más de 1500 pacientes con MCH con un seguimiento a 5,6 años se encontró un 10% de síncope inexplicado. Pacientes con síncope reciente poseen 5 veces más posibilidades de MS y 8 veces más si son menores de 18 años. Este factor de riesgo posee un 5% de descarga apropiada del CDI comparado con el 3,5% de los implantados por otro de los factores de riesgo de los llamados clásicos<sup>8</sup>.

Otro estudio de Maron, Spirito et al.<sup>8</sup> comprobó la relación entre síncope y MS en 1511 pacientes con MCH. En él se evidenció que el síncope inexplicado (n=153) o el mediado neuralmente (n=52) ocurrió en 205 pacientes (14%). Con un seguimiento de 5,6±5,2 años, 74 pacientes murieron súbitamente. El riesgo relativo de MS fue de 1,78 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,88-3,51; p=0,08) en pacientes con síncope inexplicado y 0,91 (IC95%: 0-3,83; p=1) en los síncope neuromediados comparados con lo que no tuvieron síncope.

En el análisis multivariado, la proximidad temporal del síncope inexplicado con la evaluación inicial estuvo asociada independientemente con el riesgo de MS (p=0,006). Pacientes con síncope inexplicado dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico de la enfermedad mostraron un riesgo 5 veces mayor comparado con los pacientes sin síncope (*hazard ratio* [HR]=4,89; IC95%: 2,19-10,94). Por lo que también en la guía europea de MCH se hace referencia a esta asociación temporal entre el síncope y el momento del diagnóstico como predictor de riesgo. Pacientes mayores de 40 años con episodio de síncope remoto (más de 5 años de la evaluación inicial) no evidenciaron incremento en el riesgo de MS (HR=0,38; IC95%: 0,05-2,74).

Por otra parte, el pronóstico del síncope es influido por la edad. En pacientes menores de 18 años se observó un 5% de episodios sincopales, con una importante proporción de MS durante el seguimiento y un 60% de riesgo acumulado a los 5 años. Es decir que en los jóvenes predice un alto riesgo con peor pronóstico clínico. Además, se evidenció que en los pacientes menores de 18 años (n=147) el HR del efecto del síncope en la MS fue de 8,07 (p=0,003), y que luego de esa edad no es significativo<sup>8</sup>.

Elliot et al.<sup>6</sup> encontraron una correlación estadísticamente significativa entre síncope inexplicado e historia familiar de MS, pero cuando estos factores se encontraban en forma aislada perdían significancia estadística.

En conclusión, el síncope en la MCH tiene baja sensibilidad y especificidad como predictor de MS, dado que puede ser provocado por mecanismos múltiples (ya sean arritmias supraventriculares o ventriculares, obstrucción del tracto de salida del VI [OTSVI] o causas neurocardiogénicas). El mismo representa un desafío, ya que, como puede obedecer a diferentes causas, debe analizarse con mucha cautela antes de considerarlo un factor de riesgo.

### v. Historia familiar de muerte súbita.

Existe evidencia de que la MCH se relaciona con la historia familiar y que hay un incremento de MS entre los miembros de la familia con esta enfermedad. Se considera historia familiar de MS a la historia de muertes prematuras de uno o más familiares de primer grado antes de los 40 años de edad.

No hay estudios sistemáticos que tengan como punto final primario el valor predictivo de la historia familiar en la incidencia de MS<sup>3</sup>. Por otra parte, hay investigaciones que no desestiman la relación de la historia familiar de MS con el incremento de la misma. Otros estudios, como el de Elliot et al.<sup>6</sup>, observaron que la historia familiar de MS no es pronóstica cuando se presenta como factor de riesgo separado, pero cuando se combina con síncope aumenta 5 veces el riesgo de MS de quienes no tenían ningún factor de riesgo. Este estudio consideraba un factor de riesgo positivo el que 2 o más familiares de primer grado que fallecieron súbitamente antes de los 40 años. En el 2006, Elliot et al.<sup>9</sup> revelaron que la historia familiar de MS era un predictor independiente de MS (con el doble de riesgo). Por último, en el estudio de Bos et al.<sup>10</sup>, los pacientes con implante de CDI para prevención primaria de MS que tenían indicación solo por antecedentes familiares, presentaron descargas similares en relación a los que se les implantó por otros factores de riesgo.

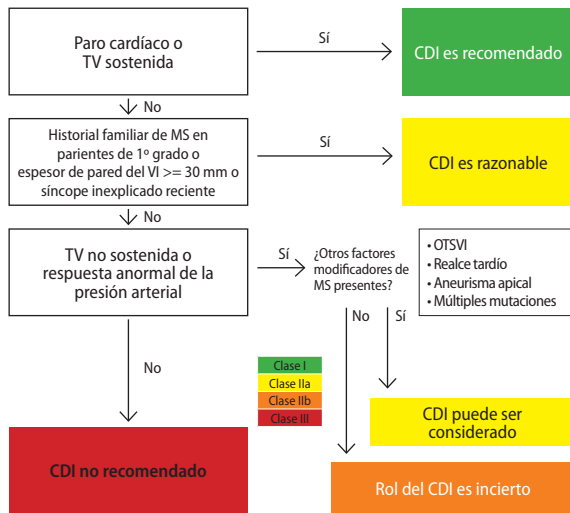
Aunque existe evidencia contradictoria, podemos concluir que el antecedente de un familiar muerto súbitamente es un factor de riesgo importante en la estratificación del paciente, aunque, si bien su especificidad para predecir eventos es elevada (cerca al 85%), su sensibilidad y su valor predictivo positivos son bajos.

### vi. Taquicardia ventricular no sostenida.

La taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) fue relacionada desde hace tiempo con un incremento en la incidencia de MS. Estudios posteriores no demostraron correlación, pero se debe destacar que los mismos versaron sobre pocos pacientes<sup>3</sup>.

El estudio de Monserrat et al.<sup>11</sup> evidenció que el 20% de los pacientes presentaban TVNS en el Holter cardíaco de 48 horas. El 55% solo tuvo un episodio, lo cual no demostró una correlación entre MS con la presencia o ausencia de TVNS en pacientes mayores de 30 años. En contraste, en pacientes menores de 30 años con TVNS se observó 4,35 veces más de incidencia de MS.

Se desprende de lo anterior que episodios aislados de TVNS no son indicación de implante de CDI, pero sí lo son episodios prolongados (>10 extrasístoles ventriculares) o repetitivos de TVNS, especialmente en pacientes menores de 30 años.



**Figura 1.** Algoritmo de implante de cardiodesfibrilador implantable por American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Modificada de 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):2761-96. TV: Taquicardia ventricular. CDI: cardiodesfibrilador implantable. VI: ventrículo izquierdo. MS: muerte súbita. OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Según un estudio de Maron et al.<sup>3</sup>, la TVNS en el electrocardiograma (ECG) ambulatorio es el marcador de riesgo que evidencia de forma más directa el sustrato arritmogénico.

En la práctica clínica, las salvas breves y aisladas de TVNS en el Holter cardíaco de 24 horas aleatorio no suelen motivar la decisión de implantar un CDI profiláctico, mientras que las salvas frecuentes y/o prolongadas (más de 10 latidos) identificadas en período de monitorización seriados tienen un peso mayor como factor de riesgo. Las guías europeas de MCH del año 2014 manifiestan que la TVNS ocurre en un 20% de los pacientes durante el ECG ambulatorio y fue un predictor independiente de MS.

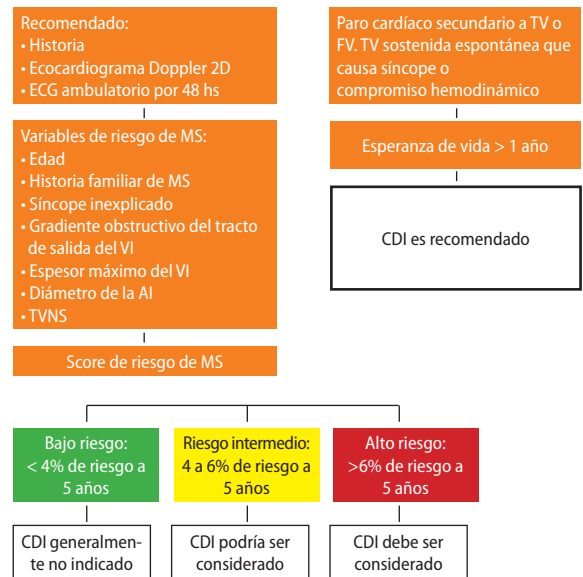
En resumen, la TVNS se asocia con un 8% de incidencia anual de MS. Cuando está ausente es importante porque tiene un elevado valor predictivo negativo.

**vii. Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio.**

La respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio (RAPAE) se define como una falla en el incremento de la presión sistólica de al menos 20 mmHg del valor en reposo, durante un ejercicio máximo, o bien por una caída de 20 mm Hg de la presión arterial. Se asocia con alto riesgo de MS en pacientes menores de 40 años, en tanto que el pronóstico en mayores de 40 años desconocido. Se evidenció que la RAPAE tiene un 97% de valor predictivo negativo para MS.

Por otra parte, Elliot et al., en dos estudios multivariados<sup>9,12</sup>, no lograron comprobar que la RAPAE en pacientes menores de 40 años se relacione con un incremento en la incidencia de MS.

Tanto la caída de la presión arterial como la incapacidad para incrementarla durante el ejercicio se han señalado como predictores arrítmicos. Sin embargo, y considerando que un mecanismo es la obstrucción dinámica, no está claro si su modificación mediante el tratamiento exime a los pacientes de un ries-



**Figura 2.** Algoritmo de la sociedad Europea de Cardiología de implante de cardiodesfibrilador implantable. Modificada de Elliott PM, Anastakis A, Berger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. FV: fibrilación ventricular. CDI: cardiodesfibrilador implantable. ECG: electrocardiograma. MS: muerte súbita. 2D: dos dimensiones. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

go incrementado de eventos. La RAPAE 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. Es de destacar que este hallazgo solamente tiene significado clínico si la ergometría se realiza sin efecto medicamentoso. Otros tipos de respuesta observados son: plana, con una elevación de la presión arterial sistólica menor a 20-25 mmHg, o hipotensiva, con un descenso de la presión arterial mayor de 15 mmHg. 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<sup>4</sup>.

Se puede afirmar que especialmente en pacientes jóvenes, la caída de la presión arterial (mayor a 20 mmHg) o la incapacidad para incrementarla durante la ergometría se consideran factores de riesgo de MS en la MCH<sup>9</sup>.

**2. Posibles factores de riesgo de muerte súbita**

Dado que la estratificación actual de riesgo no permite orientar de manera fiable la prevención primaria de MS en todos los pacientes con MCH y puesto que la MS se da ocasionalmente en pacientes en los que no hay evidencia de riesgo, se aspira a identificar marcadores clínicos que sean más sensibles y específicos. Lo ideal sería un marcador que proporcione una única prueba cuantitativa, no invasiva y que pudiera repetirse sin aumentar el riesgo del paciente.

### i. Miocardiopatía hipertrófica en estadio terminal.

La MCH en estadio terminal se caracteriza por la reducción de la pared del VI con dilatación y reducción de la fracción de eyección (menor al 50%); dos tercios de estos pacientes fallece por falla cardíaca o MS. Sin embargo, no hay clara correlación con la MS, excepto cuando se asocia con síncope, TVNS, RAPAE e historia familiar de MS<sup>13</sup>.

### ii. Aneurisma apical del ventrículo izquierdo.

Ocurren en el 2% de los pacientes; 70% de ellos poseen hipertrofia medioventricular y 30% hipertrofia apical. Aumenta la frecuencia de eventos severos (más del 10% anual) como MS, descarga del CDI, *stroke*, mortalidad cardiovascular y falla cardíaca<sup>14</sup>. En un estudio de Maron et al.<sup>3</sup> se evidenció que los aneurismas apicales del VI se asocian a una tasa anual de episodios de MS de un 10% debido en gran parte al sustrato arritmogénico creado por el aneurisma fibroso de paredes finas y por la cicatrización del ventrículo izquierdo contiguo.

### iii. Obstrucción medio ventricular.

Observada en el 8% de los pacientes con MCH, es tres veces más frecuente la ocurrencia de eventos severos, falla cardíaca en estadios finales, MS, arritmias ventriculares<sup>15</sup>.

### iv. Obstrucción significativa del tracto de salida en reposo.

La OTSVI ha demostrado poseer valor pronóstico (a mayor obstrucción, mayor riesgo). El papel de la OTSVI como causa de síncope es motivo de profundo debate y controversia, y no está claro que sea un predictor de relevancia. El pronóstico de la OTSVI respecto del aumento del riesgo de MS es controversial. La OTSVI mayor de 30 mmHg en reposo se acompañó del doble de riesgo de MS (1,5% para pacientes con obstrucción vs. 0,9% sin ella, 0,6% por año)<sup>12</sup>.

Otros estudios evidenciaron que la OTSVI de más de 30 mmHg era acompañada de 2,4 más riesgo de MS y de 3,8 cuando la OTSVI es mayor de 90 mmHg. La incidencia anual de MS fue de 0,28% para pacientes sin OTSVI y factores de riesgo, 0,37% para los que tenían OTSVI sin factores de riesgo y 0,92% con OTSVI significativa (mayor de 30 mmHg) sin factores de riesgo<sup>12</sup>. El valor predictivo positivo de la presencia de OTSVI para MS es bajo (menor al 10%) pero con gran valor predictivo negativo (mayor al 90%).

En el estudio de Elliott et al.<sup>12</sup> se estudiaron un total de 917 pacientes con MCH, el 31,4% presentó OTSVI en reposo (mayor de 30 mmHg). Durante el seguimiento, 54 pacientes (5,9%) fallecieron repentinamente. La OTSVI en reposo se asoció con una menor supervivencia y mayor descarga del CDI (MS/CDI), un 91,4% (IC95%: 87,4-95,3) vs. 95,7% (IC95%: 93,8-97,6),  $p = 0,0004$ . La magnitud de la OTSVI también estuvo relacionada con una mayor incidencia de MS/choques del CDI (RR por cada 20 mmHg = 1,36; IC95%: 1,12-1,65;  $p=0,001$ ). La tasa anual de MS/choques CDI en pacientes con OTSVI y sin factores de riesgo fue del 0,37% (IC95%: 0,05-1,35). Hubo una tendencia hacia una menor supervivencia con un creciente número de factores de riesgo en pacientes con y sin OTSVI ( $p=0,002$  y  $p=0,02$ , respectivamente).

El análisis multivariado demostró que la OTSVI fue un predictor independiente de MS/choques del CDI, con 2,4 veces más riesgo

( $p=0,003$ ). La conclusión fue que la OTSVI se asocia con un mayor riesgo de MS/descarga del CDI que a su vez se relaciona con la gravedad de la obstrucción y la presencia de otros factores de riesgo reconocidos para MS.

### v. Genética.

Existen ciertas mutaciones que se han asociado con mayor riesgo de MS (cadena pesada de la betamiosina, mutación de la troponina T y de la  $\alpha$ -tropomiosina). No obstante, en ocasiones la presencia de estas mutaciones "malignas" no se asoció a eventos, o al menos se presentaron con menor frecuencia que en sujetos con mutaciones rotuladas como "benignas"<sup>16</sup>. Se puede afirmar que *los genes que codifican para la mutación en la troponina T se asociaron con mayor MS (aunque poseen hipertrofia media)*.

La cadena pesada de betamiosina genera hipertrofia severa en pacientes de menos de 20 años pero con un oscilante riesgo de MS. Los pacientes con dobles y triples mutaciones (menor al 1%) que consisten en diferentes mutaciones en el mismo gen o mutaciones en 2 o 3 genes diferentes se relacionan con un aumento de MS y tienen indicación de implante de CDI.

La presencia de mutaciones malignas (MYH7 y TNNT2) se caracterizan por edades tempranas de aparición, hipertrofia ventricular severa (no en el caso de mutaciones de TNNT2) y alta incidencia de muerte súbita<sup>16,17</sup>.

En un estudio de Bos et al.<sup>18</sup> se observó que la afectación del gen TNNT 2-HCM, que afecta a menos del 5% de los pacientes, está asociada con menor hipertrofia del VI pero con alta incidencia de MS.

Los pacientes con mutaciones múltiples detectadas en el 3 al 5% de aquellos con genotipos positivos tienen mayor incidencia de MS. En una revisión realizada por Lopes et al.<sup>19</sup> se evidenció que en 18 publicaciones sobre un total de 2459 pacientes la presencia de mutaciones sarcoméricas estaban asociadas a una edad temprana de aparición de la enfermedad (38,4 vs. 46 años;  $p<0,0005$ ), historia familiar de MCH (50,6% vs. 23,1%;  $p<0,0005$ ), historia familiar de MS (27% vs. 14,9%;  $p<0,0005$ ) y mayor hipertrofia ventricular izquierda (21 vs. 19,3 mm;  $p=0,03$ ).

### vi. Realce extensivo del gadolinio en la resonancia magnética cardíaca.

La presencia de realce con gadolinio en la resonancia magnética cardíaca se correlaciona con el monto de la fibrosis. Se postula como variable asociada con MS porque, desde el punto de vista fisiopatológico, se plantea que la fibrosis podría predisponer a arritmias ventriculares.

Sin embargo, este hallazgo es habitual en sujetos con la enfermedad y, si bien se ha demostrado su asociación con arritmias ventriculares no sostenidas, no se ha podido demostrar una relación con MS<sup>20</sup>.

En otros estudios se afirma que el realce tardío observado en resonancia magnética cardíaca refleja fibrosis miocárdica y representa el sustrato de arritmias ventriculares malignas y MS, siendo la extensión del realce tardío mayor al 15% de la masa del VI un factor pronóstico independiente de MS con un aumento de 3 veces del riesgo, comparado con aquellos con realce tardío cero<sup>20</sup>.

En un estudio de Chan et al.<sup>21</sup> titulado *Peruse* se evaluó el pronós-

tico de la resonancia magnética cardíaca y el realce tardío como predictor de MS en una cohorte de 1293 pacientes con MCH; se concluyó que el realce tardío se asocia con un incremento del 40% del riesgo relativo de eventos de MS. También que en los pacientes considerados de bajo riesgo, el realce tardío extensivo (mayor al 15%) se relacionó con 2 veces más riesgo de MS (6% a 5 años). En contraste, la ausencia de realce tardío identifica a pacientes con bajo riesgo de MS (HR=0,39; p=0,02).

Por otro lado, el estudio de Ismail et al.<sup>22</sup> evidenció en 471 pacientes (66,2%) la presencia de fibrosis (mediana de 5,9% de la masa ventricular, IC95%: 2,2-13,3). Se concluyó que la extensión pero no la presencia de fibrosis fue un predictor independiente en el análisis univariado del punto final primario de MS o MS abortada (HR cada 5 % de realce tardío de 1,24; IC95%: 1,06-1,45; p<0,007 y HR para realce tardío de 2,69; IC95%: 0,91-7,97; p=0,073). Sin embargo, el análisis multivariado evidenció que sólo la fracción de eyección del VI obtuvo significancia estadística (HR=0,92; IC95%: 0,89-0,95; p<0,001).

Por último, un estudio de Leonardi et al.<sup>23</sup> que incluyó a 108 pacientes con MCH consecutivos (edad media 42±15 años, 76% hombres) que fueron sometidos a evaluación por resonancia magnética cardíaca, en el cual los puntos finales fueron la presencia de FV, se observó que en comparación con los pacientes sin arritmia, aquellos con TV/FV (n=33) tuvieron una puntuación más alta DCE (realce tardío) [mediana de 8 (2-13) frente a 11 (6-20); p=0,01]. La puntuación DCE fue el único predictor independiente de TV/FV en el modelo multivariado. La puntuación DCE [mediana 6 (1-10,5) vs. 12 (6-18); p=0,001] del VI máxima de la pared media y espesor (MaxLVWT), así como el índice de masa del VI fueron significativamente mayor entre los pacientes con riesgo de MS (n=51) en comparación con los 57 pacientes restantes con bajo riesgo. Es decir la puntuación de DCE y MaxLVWT fueron predictores independientes de riesgo de MS.

En conclusión, el índice semicuantitativo DCE es un predictor que puede contribuir a la evaluación de riesgo en los casos dudosos o controvertidos, aunque se requiere mayor información para determinar su utilidad en la toma de decisión clínica independiente de los factores clínicos y morfológicos descritos.

Finalmente, en el ecocardiograma, la reducción del *strain* longitudinal regional se ha correlacionado con la presencia de realce tardío en la resonancia magnética cardíaca y el compromiso de más de 3 segmentos se asocia con la presencia de TVNS, aunque este hallazgo no predijo MS<sup>23,24</sup>.

#### vii. Alcoholización septal previa.

Se evidenció que la escara que se genera luego de la inyección del alcohol es un sustrato arritmogénico que podría incrementar el riesgo de MS sobre todo en individuos jóvenes, aunque bien estos datos son controversiales. La incidencia en algunos estudios de descarga del CDI fue de más del 10% en pacientes con ablación previa comparada con el 2,5% en pacientes con primera miectomía<sup>25</sup>.

#### viii. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) en la MCH es un predictor independiente de morbilidad debido al riesgo de accidente cere-

brovascular e insuficiencia cardíaca. La FA puede actuar como desencadenante de arritmias ventriculares malignas, especialmente cuando es de respuesta ventricular elevada.

Aún no existe evidencia suficiente para determinar si el control del ritmo o de la frecuencia cardíaca en la FA puede tener impacto en la prevención de la MS en pacientes con MCH. Otros estudios, por el contrario, no han demostrado que se asocie con un riesgo aumentado de MS<sup>26,27</sup>.

En un estudio de Maron et al.<sup>3</sup> se concluyó que no hay evidencia concluyente que indique que la FA paroxística sea un predictor específico de MS en los análisis de cohorte, aunque se ha descrito ocasionalmente como desencadenante de taquiarritmias ventriculares que requirieron la intervención del CDI.

Por último, cabe mencionar el papel del estudio electrofisiológico. Aunque algunos estudios han mostrado que podría ser útil, no existen evidencias contundentes en relación con la predicción de MS e incluso ha sido categorizado como indicación tipo III para la estratificación de riesgo de MS<sup>27</sup>.

#### ix. Factores modificables: ejercicio intenso y coronariopatía.

Un incremento del riesgo de MS aparece en pacientes que simultáneamente presentan enfermedad coronaria. En un estudio de Maron et al.<sup>3</sup> se concluyó que no hay evidencia suficiente para considerar que en la MCH los puentes arteriales coronarios puedan considerarse marcadores específicos de riesgo. La isquemia microvascular es un componente fisiopatológico frecuente en la MCH, pero parece ser un determinante principalmente de la insuficiencia cardíaca progresiva más que de MS<sup>4</sup>.

En un estudio de Sorajja et al.<sup>25</sup>, la isquemia fue un predictor de eventos en el seguimiento, en especial de síncope y MS. Además agrava la disfunción diastólica debido a que se genera distorsión de la arquitectura arteriolar con enfermedad de vasos intramurales, asociada a alta prevalencia de puentes musculares y anomalías de la reserva coronaria.

La relación entre ejercicio físico intenso y el riesgo de MS arritmica ha llevado a considerar a la práctica de deportes de competición como un posible factor de riesgo para la MCH incluso en ausencia de marcadores de riesgo convencionales.

#### x. Diámetro de la aurícula izquierda.

Dos estudios<sup>6,28</sup> han demostrado una asociación positiva entre el tamaño de la aurícula izquierda y el riesgo de MS.

#### xi. Otros factores.

Existen datos controvertidos acerca del valor pronóstico de MS en los casos de corazones con MCH y puentes arteriales intramurales anómalos de la arteria coronaria descendente anterior (*myocardial bridging*). En algunas series se asoció con la presencia de síncope y MS<sup>29,30</sup>.

### ESTUDIOS SOBRE LA VALIDEZ DE LOS PREDICTORES DE RIESGO

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 los fac-



tores sociales, económicos y culturales pueden influir en las recomendaciones hechas por los comités de las guías de práctica clínica. No hay estudios clínicos aleatorizados o modelos de predicción prospectiva estadísticamente validados que puedan usarse para guiar la colocación de un CDI en pacientes con MCH. En su lugar, las recomendaciones se basan en estudios de cohorte retrospectivos observacionales, como se mencionó previamente, que han determinado la relación entre las características clínicas y el pronóstico. En la guía 2011 del *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*<sup>31</sup> (Figura 1) se usó un reducido número de características clínicas (TVNS, grosor máximo de la pared del VI mayor o igual a 30 mm, historia familiar de MS, síncope de causa desconocida y RPAE) para calcular el riesgo y guiar el tratamiento con CDI. 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 individuales 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 continuo. En consecuencia, los algoritmos de riesgo actuales discriminan poco entre pacientes de alto y bajo riesgo. Otras características clínicas, como la fibrosis miocárdica (determinada por el aumento de realce tardío en la resonancia magnética cardíaca), los aneurismas apicales del VI y la herencia de múltiples mutaciones genéticas, se han propuesto como parámetros para guiar el tratamiento con CDI de pacientes con riesgo intermedio, pero hay pocos datos que apoyan este enfoque.

Recientemente, un estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo y multicéntrico de 3675 pacientes, el HCM Risk-SCD<sup>32</sup>, ha desarrollado y validado un nuevo modelo de predicción de riesgo de MS. Este trabajo usa variables predictoras que se han asociado a un aumento del riesgo de MS en al menos un análisis multivariable publicado. 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 frente con un modelo que usa cuatro factores de riesgo principales, el rendimiento de predicción mejoró significativamente (IC95%: 0,54-0,7). Se incluye la edad, el síncope inexplicado, el gradiente obstructivo, los antecedentes de MS en familiares de primer grado, la presencia de TVNS, el diámetro de la AI y el máximo grosor ventricular. Algunos de los factores de riesgo clásicos, como la respuesta presora anormal, quedaron excluidos y se incorporaron dos nuevos predictores: la edad y el diámetro de la aurícula izquierda. Hay otros posibles factores de riesgo que no se evaluaron, como la presencia de fibrosis en la resonancia, la isquemia miocárdica o las alteraciones genéticas. Las recomendaciones actuales para la implantación de CDI son prevención secundaria (evidencia I-B) o riesgo estimado de MS anual elevado (mayor o igual al 6%). Debe evaluarse individualmente a los pacientes con un riesgo intermedio de entre el 4-6% anual (evidencia IIb-B).

La fórmula no se ha comprobado y, por lo tanto, no debe emplearse en menores de 16 años, atletas, fenocopias (Fabry) y casos sindrómicos (Noonan). Conviene destacar algunas limitaciones, como por ejemplo, ofrece resultados paradójicos con hipertrofias extremas (mayor a 35 mm), que los individuos mayores de 65 años están apenas representados en el trabajo del que nace la fórmula y que debe usarse con precaución en pacientes sometidos a ablación septal alcohólica/miomectomía.

En dicho estudio se evaluaron las diferentes variables predictoras con punto final de muerte con un modelo de análisis univariable de regresión de Cox.

Las variables analizadas fueron la edad (en años,  $42,5 \pm 15$ ) HR=0,988 ( $p=0,007$ ), espesor parietal ( $21,5 \pm 6$  mm) HR=1,048 ( $p<0,001$ ), fracción de acortamiento ( $41 \pm 10\%$ ) HR=0,992 ( $p=0,344$ ), diámetro de aurícula izquierda ( $46,2 \pm 9$  mm) HR=1,035 ( $p=0,001$ ), gradiente del tracto de salida del VI (18 mmHg) HR=1,005 ( $p=0,005$ ), historia familiar de MS (37% de 198 pacientes) HR=1,760 ( $p<0,001$ ), TVNS (31% de 198 pacientes) HR=2,533 ( $p \leq 0,001$ ) y síncope inexplicado (26% de 198 pacientes) HR=2,326 ( $p<0,001$ ).

Aunque es conveniente que la fórmula se valide en múltiples poblaciones, ya se ha presentado el primer trabajo con este fin, con excelentes resultados y con mejor capacidad discriminativa que las guías anteriores.

## PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA: INDICACIONES DE CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTABLE

Actualmente no hay dudas de que los pacientes resucitados de MS y los sintomáticos por TV y/o síncope relacionado con arritmia ventricular tienen indicación de implante de un CDI como prevención secundaria.

También hay consenso sobre la indicación de un CDI como prevención primaria para los pacientes que tienen importantes factores de riesgo de MS. 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.

Es importante destacar que el pronóstico es más ominoso cuando se asocian dos o más factores de riesgo. 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.

Por otro lado, 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<sup>6</sup>.

Maron et al.<sup>3</sup> 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 se implantaron CDI como prevención secundaria, la tasa de descarga fue del 3,6% por año y en los que lo recibieron como prevención primaria, la tasa de descargas apropiadas fue del 5%.

Recientemente, Maron et al.<sup>33</sup> 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 11% y del 4,4% 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. 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. Sin embargo, los autores aclaran que la indicación del CDI por un solo factor de riesgo no se debe aplicar a todos los pacientes. Por ejemplo, la MS es relativamente menos frecuente en los pacientes añosos y en

este grupo no se debería indicar si el único factor de riesgo es, por ejemplo, el síncope de causa desconocida.

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. En el estudio mencionado de Maron et al.<sup>3</sup>, los CDI implantados por criterio clínico del cardiólogo de cabecera con un período medio de seguimiento de 3,7 años, recibieron un tratamiento apropiado con el dispositivo por TV/FV en un 20% de los pacientes, lo cual equivale a 5 CDI implantados por intervención.

Las tasas de descargas fueron del 5,5%/año globalmente y del 11%/año para la prevención secundaria (tras PCR o TV sostenida) y del 4% por año para la prevención primaria (más de 1 factor de riesgo).

El tratamiento con CDI fue más frecuente en los pacientes jóvenes (media de 40 años de edad) y las tasas más altas fueron las de los niños y adolescentes (11%/año), en consonancia con la predicción que muestra la MS en pacientes con MCH de corta edad.

A continuación se comparan las indicaciones establecidas en las sociedades de cardiología Americana, Europea y Argentina.

#### AHA/ ACC 2011<sup>31</sup>.

- **Clase IIa, nivel de evidencia C:**

Alguno de los siguientes:

- Hipertrofia mayor a 30 mm, síncope inexplicado, historia familiar positiva de MS.
- TVNS y RAPAE en presencia de otros potenciales factores de riesgo.

- **Clase IIb, nivel de evidencia C:**

- TVNS y RAPAE en ausencia de otros potenciales factores de riesgo.

#### CONSENSO DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. CONSENSO ARGENTINO, SOCIEDAD ARGENTINA CARDIOLOGÍA 2016<sup>34</sup>

En prevención primaria: recomendación IIa, nivel de evidencia C.

Se indica un CDI en la MCH con un factor mayor y dos menores o con dos o más factores de riesgo mayores para MS.

Factores mayores: sobreviviente de paro cardíaco, TVS espontánea, historia familiar de MS, síncope inexplicable, HVI extrema, TVNS, RAPAE en jóvenes.

Factores menores: FA, isquemia miocárdica, OTSVI en reposo, estudio genético con mutaciones de alto riesgo, ejercicio físico vigoroso, edad joven, FEy menor al 50%, enfermedad coronaria asociada, puentes musculares, ablación con alcohol previa, evidencia de fibrosis miocárdica.

#### GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA 2014<sup>35</sup>

Se debe considerar implantar un CDI a pacientes con un riesgo estimado de MS a 5 años mayor o igual al 6% y una esperanza de vida mayor a 1 año tras una evaluación clínica detallada que tenga en cuenta el riesgo de complicaciones y el impacto de un CDI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y la salud psicológica (IIa, B).

Se puede considerar el implante de CDI en pacientes individuales con un riesgo estimado de MS a 5 años mayor o igual al 4% y menor al 6% y una esperanza de vida mayor a 1 año tras una evaluación clínica detallada que tenga en cuenta el riesgo de complicaciones y el impacto de un CDI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y la salud psicológica (IIb, B).

Se puede considerar el implante de un CDI en pacientes individuales con un riesgo estimado de MS a 5 años menor al 4%, sólo si las características clínicas tienen importancia pronóstica probada y cuando la evaluación del riesgo de complicaciones y el impacto del CDI en el estilo de vida, la situación socioeconómica y salud psicológica indiquen un beneficio neto derivado del tratamiento con CDI (IIb, B).

No se recomienda el implante de un CDI en pacientes con un riesgo estimado de MS a 5 años menor al 4% que no tengan otras características clínicas de probado valor pronóstico (III, B) (**Figura 2**).

## CONCLUSIÓN

Las variables desarrolladas tienen un valor bajo predictivo positivo (15 al 30%), aunque alto valor predictivo negativo, de modo que es muy difícil estratificar a los pacientes y decidir cuáles tienen mayor riesgo de morir súbitamente.

Incluso la presencia de más de un factor de riesgo no necesariamente conlleva a más riesgo ni es capaz de predecir más descargas apropiadas en pacientes portadores de un CDI. Es decir, no se trata de hacer una suma de factores, que incluso pueden variar con el paso del tiempo, sino de considerar cada paciente individual: qué factores están presentes, la edad, la expectativa de vida y establecer el riesgo-beneficio del implante de un cardiodesfibrilador. De modo que tenemos mejores herramientas para estratificar a los pacientes aunque no disponemos de todas las respuestas para definir el riesgo arritmico en todos ellos. En este sentido, la integración de todas las variables pronósticas, el seguimiento estricto y la discusión de cada paciente particular en el contexto de un grupo de trabajo son actualmente la mejor estrategia para abordar al paciente individual, sobre todo para definir aquellos de riesgo intermedio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Estes NA, Maron MS, Almqvist AK, Link MS, Udelson JA. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107(23):2872-5.
2. McKenna WJ, Iglesias LM. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(1):123-130.
3. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121(3):445-56.
4. Efthimiadis GK, Zegkos T, Meditskou S, Hadjimiliadis S. Perspectives on sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014;22(5):210-6.



5. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(7):1521-6.
6. 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(7):2212-8.
7. Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(3):377-9.
8. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119(13):1703-10.
9. 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(16):1933-41.
10. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106(10):1481-6.
11. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):873-9.
12. 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(16):1933-41.
13. 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(3):216-25.
14. 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(15):1541-1549.
15. 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(9):2366-74.
16. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, Shakur R, Will ML, Nishimura RA, et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106(24):3085-90.
17. 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(6):630-8.
18. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3):201-11.
19. Lopes LR, Elliott PM. New approaches to the clinical diagnosis of inherited heart muscle disease. *Heart* 2013;99(19):1451-61.
20. 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(3):184-91.
21. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130(6):484-95.
22. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100(23):1851-8.
23. Leonardi S, Raineri C, De Ferrari GM, Ghio S, Scelsi L, Passoti M, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance in assessing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30(16):2003-10.
24. O'Mahony C, Lambiase 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. *Eurpace* 2012;14(5):724-33.
25. 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(20):2374-80.
26. 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(21):2517-24.
27. Garrote JA, Marin Huerta E, Medina Moreno O, Peinado Peinado R, Pérez Álvarez L, Ruiz Granell R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(3):307-67.
28. Prinz C, Hering D, Bitter T, Horstkotte D, Faber L. Left atrial size and left ventricular hypertrophy correlate with myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2011;66(2):153-7.
29. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial Bridging in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy-A Risk Factor for Sudden Death. *N Engl J Med* 1998;339(17):1201-9.
30. 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(7):2270-8.
31. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):2761-96.
32. 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* 2014;35(30):2010-20.
33. 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(4):405-12.
34. Fernández A, Acunzo RS, Avegliano G, Casabé JH, Dumont CA, Hita A, et al. Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrofica 2016. *Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. Revista Argentina de Cardiología* 2017;85(2).
35. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79.