

Evolución a largo plazo de pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Long-term Outcome of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

JUAN P. COSTABEL[†], MARÍA C. AMETRANO, MARIANO VRANCIC^{MTSAC}, FERNANDO CURA^{MTSAC}, MARÍA L. TALAVERA[†], ADRIANA ACOSTA, MIRTA DIEZ^{MTSAC}, AGUSTINA SCIANCALEPORE, PAOLA KUSCHNIR, GUSTAVO AVEGLIANO

RESUMEN

Introducción: La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad compleja que se ha asociado durante años con tasas altas de morbimortalidad. Sin embargo, mucha de la información que tenemos en relación con su evolución proviene de centros en los que se incluyeron pacientes seleccionados, principalmente de riesgo alto.

Objetivo: Evaluar los eventos en el seguimiento de pacientes con miocardiopatía hipertrófica en nuestro medio.

Material y métodos: Se evaluó una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. Se analizó la evolución de la clase funcional junto con la ocurrencia de eventos clínicos. Se recabaron datos del ecocardiograma y de la resonancia magnética cardíaca.

Resultados: Se incluyeron 259 pacientes, con una mediana de seguimiento de 3,5 años (2-10). La edad promedio fue de $56 \pm 16,8$ años y el 38,2% de los pacientes tenían formas obstructivas de la enfermedad. Al inicio del seguimiento, el 67% se encontraban en clase funcional I. En la evolución, la mortalidad global fue del 1,6%, con el 1,1% de muerte súbita o choque apropiado de desfibrilador y el 6,6% de los pacientes presentaron fibrilación auricular. La tasa de internación por insuficiencia cardíaca resultó del 5,8% y en el 14,3% de los pacientes empeoró la clase funcional. Se realizaron 22 procedimientos de ablación septal y 15 miectomías, con mejoría significativa de la sintomatología.

Conclusiones: El trabajo muestra que en el seguimiento de esta cohorte de pacientes con miocardiopatía hipertrófica la tasa de morbimortalidad fue baja; el principal evento adverso fue el empeoramiento de la clase funcional, seguido por el desarrollo de fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, con una tasa baja de muerte súbita.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica - Pronóstico - Estudios de seguimiento - Fibrilación auricular

ABSTRACT

Background: Hypertrophic cardiomyopathy is a complex disease that for years has been associated with high rates of morbidity and mortality. However, most of the available information on its outcome is based on data generated from centers including selected, mainly high risk patients.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the rate of events at follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in our setting.

Methods: A retrospective cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy was studied, assessing functional class and clinical event occurrence from echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging studies.

Results: A total of 259 patients with median follow-up of 3.5 years (2-10) were included in the study. Mean age was 56 ± 16.8 years and 38.2% had obstructive forms of the disease. Sixty-seven percent of patients were in functional class I at follow-up onset. During the follow-up period, overall mortality rate was 1.6% with 1.1% sudden death or appropriate defibrillator shock and 6.6% of patients developed atrial fibrillation. The rate of in-hospital admission for acute heart failure was 5.8% and 14.3% of patients had functional class worsening. A total of 22 alcohol septal ablation and 15 myectomy procedures were performed with significant symptom improvement.

Conclusions: Follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy showed low morbidity and mortality rate. The main adverse event was functional class worsening, followed by the development of atrial fibrillation and heart failure, with a low rate of sudden death.

Key words: Hypertrophic Cardiomyopathy - Prognosis - Follow-up Study - Atrial Fibrillation

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:222-227. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i3.7431>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2016;84:197-198. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i3.8591>

Recibido: 15/12/2015 - Aceptado: 23/02/2016

Dirección para separatas: Dr. Juan Pablo Costabel - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires - Blanco Encalada 1543 - (C1428DCO) CABA, Argentina - Tel. (54-11) 4787-7500 - Fax (54-11) 4787-7500 - e-mail: jpcostabel@icba.com.ar

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Unidad de Miocardiopatía Hipertrófica

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Abreviaturas

CDI	Cardiodesfibrilador implantable	MCH	Miocardiopatía hipertrófica
CF	Clase funcional	NYHA	New York Heart Association

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad genética cardíaca más frecuente, con una prevalencia estimada de 1 caso cada 500 habitantes. (1) Se trata de una entidad compleja, con presentación a distintas edades y manifestaciones clínicas variadas, con pacientes que pasan toda su vida asintomáticos y otros que evolucionan con disnea, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular y hasta la muerte súbita.

En relación con la evolución natural, se dispone de información discordante dependiendo de los centros que la reportan. En general, los datos históricos provienen de centros que incluyeron mayoritariamente pacientes de riesgo alto derivados para procedimientos invasivos, con lo cual se podría sobrestimar el riesgo de complicaciones y el pronóstico, debido a que parten de pacientes con mayor complejidad.

Por tal motivo, el presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la evolución clínica y la presencia de predictores de progresión de la clase funcional (CF) en una población de pacientes con MCH provenientes de un centro que recibe pacientes tanto de derivación como de consultorios externos propios que presentan un seguimiento estricto a través de una Unidad de Miocardiopatías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de las historias clínicas de los pacientes seguidos en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires por la Unidad de Miocardiopatías con diagnóstico de MCH, desde el año 1997 hasta el presente.

Se recabaron datos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y de medicación, así como antecedentes familiares.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente en la Unidad de Miocardiopatías de nuestro centro, donde un cardiólogo clínico estableció la CF según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

El diagnóstico de MCH se realizó según recomendación de las guías internacionales, con la presencia de hipertrofia ventricular en ausencia de una causa local o sistémica que la justifique. Los tipos morfológicos se definieron mediante ecocardiografía Doppler. Se consideró MCH asimétrica septal cuando el *septum* interventricular presentaba un grosor ≥ 15 mm y una relación $\geq 1,5$ con respecto a la pared inferolateral. Se definió MCH apical cuando existía un grosor ≥ 15 mm a nivel de los segmentos apicales, con relación $\geq 1,5$ con respecto a los segmentos basales. Se definió MCH obstructiva cuando el gradiente máximo basal obtenido por ecocardiografía Doppler era ≥ 30 mm Hg. (2)

Mediante ecocardiograma bidimensional se definieron el espesor miocárdico máximo, la distribución de la hipertrofia, el diámetro auricular medido en eje largo paraesternal y el área auricular medida en la vista de 4 cámaras apical. El estudio de la función diastólica se basó en el análisis del flujo diastólico mitral y las velocidades de las fibras longitudinales

cardíacas determinadas mediante imágenes de Doppler tisular. Con Doppler color, se evaluó la presencia de insuficiencia mitral y se efectuó un análisis cualitativo, graduándola en leve, moderada, moderada-grave y grave. (3) Se evaluaron la presencia de obstrucción dinámica y el gradiente máximo, el cual se calculó con la fórmula de Bernoulli. (4, 5) Se realizó el análisis de la velocidad pico diastólica temprana a nivel del anillo septal y lateral, aceptándose el promedio de estos dos valores. Se tomó la relación entre el pico de la velocidad de la onda E mitral y la onda e' del Doppler tisular (E/e'). (6)

A criterio del médico de seguimiento, se indicó la realización de resonancia magnética cardíaca, así como estudios de laboratorio para descartar enfermedad de Fabry y otras enfermedades que simulan MCH, e incluso la realización de biopsia endomiocárdica.

Se indicó ecocardiograma con ejercicio a todos los pacientes que tuviesen capacidad de realizarlo, con el fin de evaluar el comportamiento de la presión arterial, arritmias en ejercicio, gradientes, motilidad parietal e insuficiencia mitral. (5)

El seguimiento retrospectivo de los pacientes se efectuó a través del sistema electrónico de historias clínicas y, cuando fue necesario, por medio de llamado telefónico o entrevista personal. El objetivo del seguimiento fue el registro de los eventos ocurridos, así como la evolución clínica de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron al menos un estudio electrocardiográfico con Holter de 24 horas anual.

Se definieron eventos los siguientes: muerte de cualquier causa, muerte de causa cardiovascular, muerte de causa no cardiovascular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, implante de cardiodesfibrilador (CDI), implante de marcapasos, choques apropiados e inapropiados del CDI, miectomía septal, ablación septal con alcohol, internación por insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco y accidente cerebrovascular.

Se definió empeoramiento de la CF al deterioro tanto a nivel de disnea como de angina, cualquiera que fuera el síntoma que limitara la capacidad física.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas, según su distribución, como media o mediana, con su correspondiente desviación estándar e intervalo intercuartil. La distribución normal de la muestra se definió según el método de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado y para las continuas, la prueba de la *t* de Student o la de Mann-Whitney según distribución de la muestra. En el caso de comparaciones múltiples se utilizaron la prueba de la *t* o la de Kruskal-Wallis para múltiples muestras. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ a dos colas. Se realizó un análisis de regresión logística para la búsqueda de predictores manteniendo en el análisis multivariado aquellas variables que en el univariado tuvieran un valor de $p \leq 0,10$. Se efectuaron curva ROC para definir la sensibilidad y la especificidad de las variables continuas y de Kaplan-Meier para definir la mediana de seguimiento. Todos los datos se analizaron con el *software* SPSS 21 IBM.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del Comité de Ética y Docencia de la institución y se respetaron los principios de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron 259 pacientes, con una mediana de tiempo de seguimiento para todos los eventos de 3,5 años (2-10). La edad media promedio fue de $56 \pm 16,8$ años, y el 67% eran de género masculino (Tabla 1). En orden de prevalencia, la forma septal obstructiva representó el 35% al igual que la septal no obstructiva, seguida por la forma apical con el 27%. En el análisis global, el 38,2% de los pacientes presentaban obstrucción dinámica al inicio del seguimiento. Se realizó un ecocardiograma con ejercicio en 250 pacientes y solo 6 de ellos presentaron comportamiento anormal de la presión arterial.

En relación con los síntomas, el 67% de los pacientes se encontraban asintomáticos al inicio del seguimiento, mientras que el resto presentaba disnea (25%), dolor torácico (10%) o uno de los dos (33%). El 10% de la población tenía el antecedente de muerte súbita en la familia, solo el 1,2% tenía colocado un CDI y tan solo 4 pacientes habían sido intervenidos mediante ablación septal o miectomía previamente en otras instituciones. El 55% de los pacientes tenían tratamiento con fármacos betabloqueantes, el 19,32% con bloqueantes cálcicos y el 5,43% con amiodarona y anticoagulación.

El análisis del seguimiento de los pacientes muestra que la mortalidad global fue del 1,6%, con el 0,81% de muerte de origen cardiovascular, y solo 1 paciente presentó muerte súbita, aunque 2 más tuvieron choques apropiados del CDI (Tabla 2).

En cuanto al desarrollo de fibrilación auricular, la presentó en el seguimiento el 6,6% de la población. Todos los pacientes recibieron anticoagulación y se registraron un episodio de ACV y dos episodios de embolias periféricas. La tasa de internación por insuficiencia cardíaca resultó del 5,8% y 1 paciente requirió trasplante cardíaco. El número total de CDI implantados en esta población fue de 15 con dos dispositivos de resincronización ventricular, todos ellos como prevención primaria.

En el 14,3% de los pacientes empeoró su CF, con un 17% que llegó a CF III-IV y el 52% se mantuvo asintomático. Esto llevó a la realización de 22 procedimientos de ablación septal y 15 miectomías, que mejoraron significativamente la CF de estos pacientes ($p = 0,011$ para ablaciones y $p = 0,022$ para miectomías) (Figuras 1 y 2). (7) Al finalizar el seguimiento, y posterior a los procedimientos invasivos, el 32% de la población se encontraba sintomática, con solo 7 pacientes en CF III-IV, 3 por rechazar una intervención de miectomía o ablación y 4 por disfunción ventricular con insuficiencia cardíaca. Al analizar los factores relacionados con el empeoramiento de la CF, en el análisis univariado se encontró que estaban vinculados al género femenino, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el espesor máximo septal, el agrandamiento de la aurícula izquierda, el gradiente dinámico, la relación E/e y la presión sistólica de la arteria pulmonar (Tabla 3). En el análisis multivariado, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OR 3,76, IC

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	n = 259
Edad, años	56 \pm 16
Género masculino, %	67
HTA, %	31
IAM previo, %	2,71
Diabetes, %	5,42
Insuficiencia renal crónica (ClCr < 60 ml/min), %	5
FA, n (%)	14 (5,4)
Forma, n (%)	
Septal obstructiva	92 (35,5)
Septal no obstructiva	91 (35,1)
Apical	70 (27)
Medioventricular	4 (1,5)
Concéntrica	2 (0,8)
Gradiente máximo, mm Hg	12 (10-44)
Clase funcional, n (%)	
I	173 (67)
II	62 (24)
III-IV	24 (9)
Síncope, %	23 (8,9)
FEy, %	64 (60-68)
Espesor máximo por ecocardiograma, mm	18 (16-20)
Espesor máximo por resonancia, mm	17,5 (15-21)
Diámetro AI, mm	38 (28-48)
Área AI, cm ²	23 (20-28)
IM, n (%)	
I. Leve	88 (34)
II. Moderada	20 (7,7)
III. Moderada-grave	12 (4,6)
IV. Grave	5 (1,9)
Onda E, m/seg	85 (45-110)
Onda A, m/seg	50 (31-72)
Relación E/A	1,10 (0,8-1,3)
Relación E/e	10 (8-15)
Realce tardío de gadolinio positivo (n = 180), n (%)	47/180 (26)
Obstructivas, n (%)	99 (38,2)
Comportamiento anormal de la presión arterial (n = 250), n (%)	6/250 (2,4)
Muerte súbita en familiar, n (%)	26 (10)
CDI previo, n (%)	3 (1,2)
Ablación previa, n (%)	2 (0,8)
Miectomía previa, n (%)	2 (0,8)

HTA: Hipertensión arterial. IAM: Infarto agudo de miocardio. ClCr: Depuración (clearance) de creatinina. FA: Fibrilación auricular. FEy: Fracción de eyección. AI: Aurícula izquierda. IM: Insuficiencia mitral. CDI: Cardiodesfibrilador implantable.

1,18-11,89) y el espesor máximo septal (OR 1,23, IC 1,09-1,38) fueron estadísticamente significativos. La

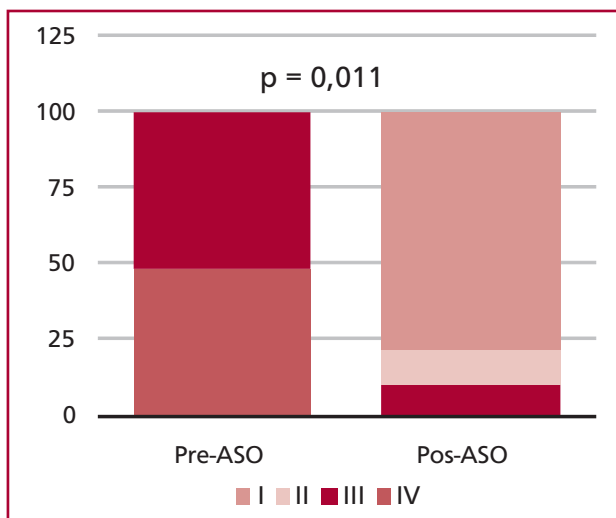


Fig. 1. Mejoría de la clase funcional con ablación septal con alcohol (ASO).

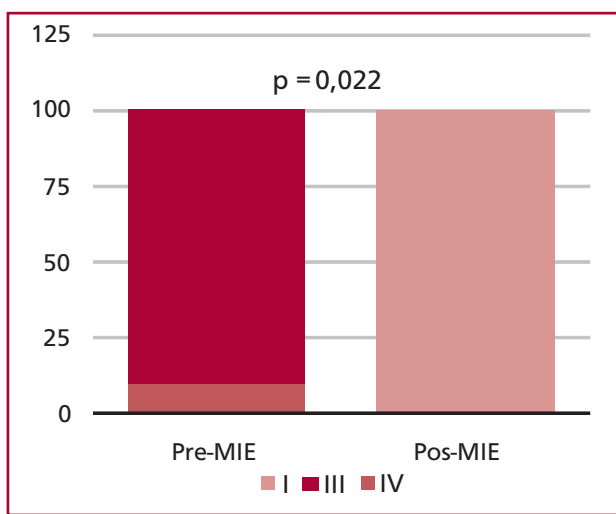


Fig. 2. Mejoría de la clase funcional posmiectomía (MIE).

Tabla 2. Eventos en el seguimiento

Variable	n = 259
FA seguimiento, n (%)	17 (6,6)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	15 (5,8)
Muerte total, n (%)	4 (1,6)
Muerte súbita o choque apropiado, n (%)	3 (1,2)
Muerte cardiovascular, n (%)	2 (0,8)
CDI seguimiento, n (%)	16 (6,2)
ACV seguimiento, n (%)	1 (0,4)
Empeoramiento de la clase funcional, n (%)	37 (14,3)
Ablación septal, n (%)	22 (8,5)
Miectomía, n (%)	15 (5,8)
Trasplante cardíaco, n (%)	1 (0,4)

FA: Fibrilación auricular. CDI: Cardiodesfibrilador implantable. ACV: Accidente cerebrovascular.

curva ROC para el gradiente fue de 0,747 con un punto de corte de 19,5 mm Hg, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 69%. En cuanto al espesor, la curva ROC fue de 0,683 con un punto de corte elegido en 17,5 mm, con una sensibilidad del 82,82% y una especificidad del 51,51%.

DISCUSIÓN

Este trabajo muestra que en el seguimiento estrecho de una cohorte de pacientes con MCH, la tasa de morbimortalidad es baja, siendo el principal evento el empeoramiento de la CF, seguido por el desarrollo de fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca. Por su lado, la tasa de muerte súbita fue muy baja.

Desde su descripción original hace más de 40 años, la MCH se ha asociado con un riesgo elevado de muerte súbita temprana y morbilidad, con tasas altas, cercanas al 3-6%, de mortalidad anual. Sin embargo, entendemos que esta información se obtuvo de centros con pacientes que en su mayoría eran derivados, lo que conlleva un sesgo de selección, tratándose de pacientes de mayor riesgo. Al analizar la información más actualizada, de cohortes de pacientes menos seleccionadas, y con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos actuales, la muerte súbita ronda el 0,5% anual. (8) En nuestro trabajo, las cifras también fueron bajas.

La disnea de esfuerzo es el síntoma más común en pacientes con MCH; se presenta en el 90% de los pacientes sintomáticos según reportan la mayoría de las series. (9) Los mecanismos que llevan a ella son múltiples: el aumento de la rigidez miocárdica, la obstrucción dinámica intraventricular, la insuficiencia mitral, las arritmias supraventriculares y la falla sistólica en un número menor de casos. La progresión de disnea a clase III o IV de la NYHA ocurre en la minoría de los pacientes con MCH y esto conlleva un peor pronóstico. (10-12) Maron y colaboradores, en su estudio de la población de Minnesota, encontraron que, con una media de seguimiento de 8,1 años, el 25% de la población empeoraba su CF, con un 14% que desarrollaban CF III-IV. (13) En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que empeoraron su condición de disnea fue similar y los parámetros que se encontraron asociados fueron la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y el espesor máximo septal, algo que se ha reportado en trabajos previos. (14-16) Entendemos que la obstrucción es un condicionante importante del aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, mientras que la hipertrofia ventricular provoca falla diastólica. En estos pacientes, la disminución del gradiente obstructivo, ya sea por métodos farmacológicos o invasivos como la miectomía o la ablación septal con alcohol, se asoció con una sustancial mejoría de los síntomas y de la expectativa de vida. (17-21) En este aspecto, creemos que es importante contar con un grupo de trabajo multidisciplinario que permita elegir la mejor opción terapéutica para cada paciente.

En lo que respecta al desarrollo de fibrilación auricular, se ha comunicado una prevalencia 4 a 6 veces

Variable	Con empeoramiento de síntomas n = 37	Sin empeoramiento de síntomas n = 222	p
Edad, años	59 ± 17	56 ± 16	0,196
Género masculino, n (%)	13 (35)	160 (72)	0,001
Obstructiva, n (%)	26 (72)	73 (32)	0,001
FA, n (%)	2 (5,4)	12 (5,4)	0,980
Forma, n (%)			
Septal obstructiva	32 (86,3)	60 (27)	0,001
Septal no obstructiva	4 (11)	87 (39)	
Apical	0	70 (31)	
Concéntrica	0	2 (0,9)	
Medioventricular	1 (2,7)	3 (2,1)	
Espesor máximo, mm	19 (18-24,5)	17 (15-20)	0,001
Área AI, cm ²	27 (24-30)	22 (19-27)	0,001
Gradiente máximo, mm Hg	57 (15,5-75)	10 (10-30)	0,001
Relación E/e	15 (13-19)	9,5 (7-14)	0,001
FEy, %	62 (59-68)	64 (60-68)	0,885
PSAP, mm Hg	35 (29-45)	30 (26-32)	0,004

FA: Fibrilación auricular. AI: Aurícula izquierda. FEy: Fracción de eyección. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Tabla 3. Factores vinculados al empeoramiento de la clase funcional. Análisis univariado

mayor en comparación con la población general de la misma edad. (22) La incidencia hallada en nuestra población es similar a la referida por Elliot y colaboradores, quienes en la revisión de la literatura hallaron una incidencia anual del 3,08%. (23) El desarrollo de esta arritmia tiene impacto directo en la morbimortalidad, como se ha demostrado en el trabajo de Olivotto y colaboradores, en el que los pacientes con fibrilación auricular tuvieron en el seguimiento una supervivencia menor y una tasa mayor de internaciones a expensas de más episodios de insuficiencia cardíaca y eventos cardioembólicos, no así de muerte súbita. (17))

Limitaciones

Por tratarse de un estudio retrospectivo estamos expuestos a sesgos en la recolección de los datos, aunque el hecho de que el seguimiento de todos los pacientes fuera realizado en el mismo centro por un grupo seleccionado de cardiólogos disminuye esa posibilidad.

Es importante destacar que lo mostrado representa la evolución de un grupo de pacientes con seguimiento estrecho en una institución con excelentes resultados en tratamientos invasivos, lo que difiere de la evolución natural de la enfermedad. (7)

Por cuestiones de disponibilidad, solo en una minoría de nuestros pacientes se efectuó una prueba genética.

CONCLUSIONES

En base a datos obtenidos de pacientes de nuestra institución, podemos afirmar que la mayoría presenta una evolución benigna, asintomática o con limitación

leve, siendo muy poco frecuente la muerte súbita. El desarrollo de fibrilación auricular es preocupante en esta población y debemos estar atentos a diagnosticarla y tratarla para prevenir los accidentes cardioembólicos. En los casos en los que ocurre progresión de la sintomatología, el tratamiento médico asociado con el tratamiento invasivo, seleccionando la mejor opción caso por caso, permite mejorar la CF de los pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785-9. <http://doi.org/rzf>
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger 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;35:2733-79. <http://doi.org/4xx>
3. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802. <http://doi.org/bvj6vj>
4. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437-44. <http://doi.org/fbsz2j>
5. Joshi S, Patel UK, Yao S-S, Castenada V, Isambert A, Winson G, et

- al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:75-82. <http://doi.org/ff84j4>
6. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93. <http://doi.org/bbzm46>
7. Pedernera G, Costabel JP, Avegliano GP, Nau G, Vrancic M, Diez M, et al. Clinical and Functional Outcome of Percutaneous Alcohol Septal Ablation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:215-21. <http://doi.org/bdsc>
8. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785-91. <http://doi.org/c36rsv>
9. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-42. <http://doi.org/d8b2xg>
10. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:882-8. <http://doi.org/ds7dch>
11. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:206-11. <http://doi.org/c7t6pr>
12. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076-80. <http://doi.org/c3zfgm>
13. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5. <http://doi.org/cvfhgm>
14. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Matsumura Y, Hitomi N, Yamasaki N, et al. Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1737-43. <http://doi.org/ddx2j2>
15. Maron MS, Olivotto 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. <http://doi.org/bkdpcv>
16. Arias A, Bagnati R, Pérez de Arenaza D, Oberti P, Falconi M, Pizarro R y cols. Perfil clínico de pacientes con miocardiopatía hipertrofica en un hospital universitario. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:366-72.
17. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033-41. <http://doi.org/dnnprk>
18. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto 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. <http://doi.org/czx3gw>
19. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: feasibility, clinical benefit, and short term results in elderly patients. *Heart* 2004;90:638-44. <http://doi.org/d6b2fz>
20. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374-80. <http://doi.org/3vx>
21. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006;19:319-27. <http://doi.org/dfpzk5>
22. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-85. <http://doi.org/bq75zk>
23. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465-72. <http://doi.org/bdsd>