

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica

Josep Brugada

Unidad de Arritmias. Instituto Clínico de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona.

*arritmias/ desfibriladores implantables/ factores de riesgo cardiovascular/ fisiopatología/ genética/ hemodinámica/ miocardiopatía hipertrófica/ muerte súbita/ prevención primaria*

La miocardiopatía hipertrófica es la causa más común de muerte súbita en pacientes jóvenes sin otra patología. El riesgo de muerte súbita es especialmente elevado en pacientes entre los 14 y 35 años de edad. Los mecanismos involucrados en la muerte súbita son varios: arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares que producen colapso circulatorio, bradicardias e isquemia severa. Numerosos estudios han analizado los factores que permiten identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de muerte súbita. Los factores que mejor identifican a estos pacientes son: una historia previa de paro cardíaco o síncope, la inducción de arritmias ventriculares sostenidas en adultos, la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes sintomáticos, la presencia de isquemia asociada a hipotensión en niños, la presencia de mutaciones de la cadena pesada de la betamiosina asociada a historia de muerte súbita en la familia y una fracción de eyección ventricular izquierda deprimida. La valoración del riesgo debe hacerse de forma individualizada. En aquellos pacientes identificados como de alto riesgo de muerte súbita arrítmica el único tratamiento preventivo que parece eficaz es el implante de un desfibrilador automático.

## SUDDEN DEATH IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common cause of sudden death in young individuals who are otherwise healthy. Risk of sudden death is highest in patients who are between 14 and 35 years old. Several mechanisms are involved in sudden death: ventricular arrhythmias, supraventricular arrhythmias leading to cardiac collapse, bradycardias and severe ischemia. Many studies have analyzed how to identify high risk patients. The factors that best identify high risk patients are: previous history of sudden death or syncope, induction in adults of sustained ventricular arrhythmias, the presence of non-sustained ventricular tachycardia in symptomatic patients, the presence of ischemia associated with hypotension in children, the presence of mutations in the beta-myosin heavy chain together with a family history of sudden death and a poor left ventricular ejection fraction. Risk stratification should be done on an individualized basis. In those patients in whom a high risk for sudden arrhythmic death is suspected, the only current effective treatment is the implantable defibrillator.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 991-996)

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por una hipertrofia ventricular izquierda y una importante variabilidad en las manifestaciones clínicas, morfológicas y genéticas<sup>1</sup>. La miocardiopatía hipertrófica es la causa más frecuente de muerte súbita en individuos jóvenes sin otra patología<sup>2</sup>. Numerosos estudios han intentado identificar entre los portadores de miocardiopatía hipertrófica aquellos con un riesgo de padecer una muerte súbita<sup>3-8</sup>.

En este artículo se revisarán los conocimientos actuales sobre el tema.

La incidencia de muerte súbita entre los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica varía según las series publicadas<sup>9,10</sup>. Así, en series que provienen de centros de referencia se encuentran tasas de muerte súbita entre un 3 y un 6% por año. Sin embargo, en poblaciones no seleccionadas la tasa publicada de muerte súbita no superaría el 1% por año. La muerte súbita aparece con más frecuencia en niños y adultos jóvenes entre 14 y 35 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos y sería extremadamente rara en niños menores de 5 años<sup>11</sup>.

Habitualmente la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad, incluso en pacientes asintomáticos previamente diagnosticados<sup>12</sup>. Una propor-

Correspondencia: Dr. J. Brugada.

Unidad de Arritmias. Instituto Clínico de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Villarreal, 170. 08036 Barcelona.

ción importante de muertes súbitas aparecen durante o inmediatamente después de un esfuerzo vigoroso<sup>13</sup>. Ello ha hecho de la miocardiopatía hipertrófica la primera causa de mortalidad en atletas jóvenes, desaconsejando totalmente la práctica de deportes de competición en los portadores de la enfermedad. Según Maron et al<sup>14</sup>, la aparición de la muerte súbita seguiría una distribución circadiana bimodal similar a la observada en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, la administración de propranolol no ofrece una protección absoluta frente a la muerte súbita, ya que se ha referido que un 25% de pacientes estaban tomando este fármaco en el momento de sufrirla<sup>14</sup>.

### **ALTERACIONES CAUSADAS POR LA ENFERMEDAD Y SU RELACIÓN CON LA MUERTE SÚBITA**

La miocardiopatía hipertrófica provoca la aparición de distintas alteraciones hemodinámicas y eléctricas.

#### **Anomalías hemodinámicas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica**

##### *Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo*

La reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo que acompaña a la enfermedad resulta en la disminución del volumen de expulsión, un aumento de las presiones de llenado ventricular y una compresión de la microcirculación coronaria. Todo ello repercute negativamente en los síntomas relacionados con la enfermedad como la fatiga, la disnea y la angina. Asimismo, puede alterar significativamente la tolerancia hemodinámica a las arritmias cardíacas favoreciendo la aparición de colapso cardíaco.

##### *Isquemia miocárdica*

En la gran mayoría de pacientes con miocardiopatía hipertrófica se ha demostrado mediante estudios con talio que el ejercicio induce anomalías regionales en la perfusión miocárdica. Estas alteraciones en la perfusión se han relacionado con la existencia de arritmias ventriculares. Von Dohlen et al<sup>15</sup> han demostrado que la presencia de isquemia miocárdica es el factor predictivo más importante en la aparición de síncope en pacientes jóvenes. En niños, la isquemia miocárdica se asocia a hipotensión, presíncope, síncope y, ocasionalmente, muerte súbita durante el ejercicio.

##### *Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo*

En aproximadamente un 25% de los pacientes la enfermedad se asocia a una obstrucción significativa del

tracto de salida del ventrículo izquierdo definida como un gradiente de más de 30 mmHg en reposo. Esta obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo se puede asociar con síntomas severos al aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y provocar un efecto depresor en la función sistólica a largo plazo. Ello puede tener como consecuencia la mala tolerancia hemodinámica de las arritmias cardíacas que pueda presentar el paciente.

#### **Anomalías eléctricas identificadas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica**

Las alteraciones estructurales inducidas por la enfermedad se acompañan de anomalías eléctricas a distintos niveles. Dos tercios de los pacientes presentan algún grado de disfunción del nódulo sinusal, un 30% presentan anomalías en la conducción en el sistema de His-Purkinje y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan arritmias supraventriculares, en general taquicardia auricular derecha o fibrilación auricular<sup>16</sup>. Ello puede llevar a la aparición de episodios de bradicardia o de taquicardia supraventricular. Estos episodios, que en la población normal no tendrían prácticamente consecuencias, pueden ser mal tolerados hemodinámicamente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, sobre todo si concurren otras anomalías hemodinámicas como las detalladas anteriormente.

A nivel ventricular los pacientes presentan una alta incidencia de extrasístoles ventriculares (43%) y taquicardias ventriculares no sostenidas (26%)<sup>16</sup>. Se ha relacionado de forma clara la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el Holter y arritmias ventriculares sostenidas inducidas en el estudio electrofisiológico con la presencia de eventos cardíacos malignos en el seguimiento. Ello lleva a considerar la posibilidad de que las taquicardias ventriculares no sostenidas (identificadas en el Holter) actuarían como disparador de arritmias sostenidas malignas en pacientes con el sustrato arritmogénico adecuado (identificado en el estudio electrofisiológico).

#### **MECANISMOS DE LA MUERTE SÚBITA O SÍNCOPE EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

Se han identificado cuatro posibles causas de muerte súbita o síncope en pacientes portadores de la enfermedad:

1. Arritmias ventriculares.
2. Arritmias supraventriculares causantes de colapso cardíaco.
3. Bradicardias.
4. Isquemia severa.

Posiblemente en un mismo paciente puedan concurrir de forma simultánea diversos factores, y tal como ha sido comentado las alteraciones hemodinámicas actúan como agravante de las manifestaciones eléctricas.

Se ha sugerido que los mecanismos involucrados en el síncope y muerte súbita serían distintos en niños y adultos. La presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la inducción de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico es extremadamente rara en pacientes menores de 14 años a diferencia de los pacientes adultos. En menores de 14 años de edad el síncope, paro cardíaco o muerte súbita sería primariamente un fenómeno isquémico<sup>17</sup>. Esta afirmación se basa en el hecho de que la mayoría de pacientes de esta edad con síncope presentan isquemia en el estudio con talio, presentan alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia durante el ejercicio y no presentan arritmias ventriculares en el Holter ni en el estudio electrofisiológico. Asimismo, en este grupo de pacientes la administración de betabloqueantes y/o verapamilo disminuye la tasa de eventos sincopales en el seguimiento. Es posible que, con la edad y la presencia reiterada de isquemia, se desarrolle el sustrato arritmogénico necesario para la aparición de arritmias ventriculares malignas. Ello explicaría el aumento en la incidencia de muerte súbita en niños mayores, la mayor presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la mayor inducibilidad de arritmias sostenidas en el estudio electrofisiológico.

## IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO ELEVADO DE MUERTE SÚBITA

Múltiples estudios han intentado relacionar diversas variables clínicas, electrocardiográficas, hemodinámicas, electrofisiológicas y genéticas con aparición de la muerte súbita.

### Factores asociados a la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

#### *Variables clínicas*

La edad es un factor importante en la aparición de muerte súbita. Se ha comentado previamente que la mayoría de muertes súbitas se producen en pacientes entre 14 y 35 años de edad, y que son muy raras en pacientes menores de 5 años de edad. Asimismo, sabemos que en dos tercios de los pacientes con muerte súbita, ésta era la primera manifestación de su enfermedad. Por ello, que un paciente sea asintomático no implica un bajo riesgo de muerte súbita. Sin embargo, los pacientes que ya han presentado síntomas conforman un grupo de alto riesgo de recurrencia de los mismos. Así, la presencia de disnea severa, muerte súbita recuperada o síncope previos es un importante predictor de nuevos eventos arrítmicos tanto en niños

como en adultos<sup>18,19</sup>. La incidencia de nuevos eventos arrítmicos en el seguimiento es de un 35% en pacientes recuperados de muerte súbita, de un 5% en pacientes con síncope previos y de un 2% en los pacientes asintomáticos<sup>20</sup>.

#### *Variables electrocardiográficas*

La presencia de anomalías electrocardiográficas no se ha podido relacionar con la presencia de muerte súbita<sup>21</sup>, excepto en niños en quienes la evidencia de hipertrofia ventricular derecha identifica un grupo de alto riesgo<sup>18</sup>. Otras variables como la electrocardiografía de alta resolución, la variabilidad autonómica y la dispersión del intervalo QT están frecuentemente alteradas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, pero ninguna de ellas se ha mostrado eficaz para identificar a los pacientes de riesgo de muerte súbita<sup>22</sup>.

#### *Variables hemodinámicas*

Los estudios hemodinámicos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica han mostrado que la presencia o no de obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo y el grado de la misma no predice la aparición en el seguimiento de muerte súbita<sup>14, 19, 21</sup>. Ésta aparece por igual en pacientes con y sin obstrucción y algunos pacientes con obstrucción severa permanecen asintomáticos toda su vida. Por ello, la presencia o no de miocardiopatía hipertrófica obstructiva no puede utilizarse como estratificador del riesgo de muerte súbita. Tampoco la magnitud de la hipertrofia septal diferencia a pacientes con riesgo elevado de muerte súbita. Maron et al<sup>21</sup> refirieron que el grosor del septo interventricular era similar en pacientes con y sin antecedentes de muerte súbita ( $25,2 \pm 0,9$  mm frente a  $23,6 \pm 0,8$  mm). Otras variables hemodinámicas como la presión telediastólica del ventrículo izquierdo han dado resultados contradictorios<sup>19,21</sup>. El factor predictor más importante desde el punto de vista hemodinámico es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Invariablemente en todos los estudios, una fracción de eyección baja identifica un grupo de muy alto riesgo de muerte súbita<sup>19,21</sup>. Finalmente, como se ha comentado anteriormente, la presencia de isquemia miocárdica en niños identificaría a un grupo de pacientes con síncope y eventualmente paro cardíaco<sup>15,17</sup>.

#### *Variables electrofisiológicas. Arritmias ventriculares en el registro de Holter*

La presencia de arritmias ventriculares en el Holter es muy frecuente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Casi la mitad de los pacientes presentan formas complejas de extrasistolia ventricular y una cuarta parte presentan taquicardias ventriculares no sostenidas<sup>16</sup>. Esta proporción de pacientes se incre-

menta de forma notable con la duración del registro ambulatorio y se ha propuesto que para excluir de forma efectiva la presencia de taquicardia ventricular no sostenida se requieren registros de por lo menos 72 h de duración<sup>23</sup>. El valor de la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el registro de Holter es controvertido. Así, su presencia es un indicador poco fiable de la presentación previa de paro cardíaco o síncope. Menos del 45% de los supervivientes de un paro cardíaco o pacientes con síncope presentan taquicardia ventricular en el Holter. Fananapazir et al<sup>20</sup> comunicaron que la incidencia de eventos cardíacos era similar en pacientes asintomáticos con y sin taquicardia ventricular no sostenida en el Holter. Sin embargo, en pacientes con historia previa de paro cardíaco, síncope o presíncope la presencia de taquicardia ventricular no sostenida era un indicador de riesgo en el seguimiento.

#### *Inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico*

La inducción de arritmias ventriculares se ha venido utilizando como método para documentar la presencia de un sustrato arritmogénico responsable de la aparición de arritmias ventriculares sostenidas en el seguimiento. Según Fananapazir<sup>24</sup>, la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas depende de la presentación clínica del paciente siendo del 77% en pacientes con historia previa de paro cardíaco, del 49% en pacientes con historia de síncope, del 20% en pacientes asintomáticos con taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y del 10% en pacientes asintomáticos sin arritmias ventriculares en el Holter. Las arritmias comúnmente inducidas durante el estudio utilizando hasta tres extraestímulos ventriculares son taquicardias ventriculares polimórficas en el 73% de los pacientes, monomórficas en el 24% y fibrilación ventricular en el 3% restante. Asimismo, la inducibilidad de arritmias sostenidas se relaciona positivamente con la presencia de fibrilación auricular crónica o inducida sugiriendo una afectación global del miocardio. Sin embargo, en los estudios de Kuck<sup>25</sup> en 54 pacientes se observó que la tasa de inducibilidad y el tipo de arritmias ventriculares inducidas era similar en pacientes sintomáticos o asintomáticos. La administración de amiodarona no modifica sustancialmente la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas (74% durante la fase control frente al 66% durante el tratamiento oral con amiodarona) a pesar de eliminar la presencia de arritmias no sostenidas en el Holter<sup>26</sup>. Los pacientes inducibles presentan con más frecuencia que los no inducibles trastornos de la conducción intraventricular y dispersión de los períodos refractarios, lo que sugiere la presencia de un mayor grado de fibrosis y desestructuración celular<sup>27</sup>. Kowey<sup>28</sup> refirió que el estudio electrofisiológico identifica un origen diverso de los síntomas en pacientes con síncope o paro cardí-

aco (arritmias supraventriculares y arritmias ventriculares). En resumen, la inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas parece relacionada con la forma de presentación clínica e identificaría a un subgrupo de pacientes adultos con riesgo elevado de muerte súbita en el seguimiento. La utilización del estudio como guía eficaz para el tratamiento no ha sido demostrada.

#### *Variables genéticas*

La presencia de una historia familiar previa de muerte súbita ha sido repetidamente relacionada con una alta probabilidad de muerte súbita en el seguimiento. Este hecho sugiere la presencia de mutaciones más agresivas que otras. Esto ha sido demostrado en distintos grupos de pacientes con mutaciones diversas. Las mutaciones que afectan a la cadena pesada de la betamiosina tienen un alto grado de malignidad, especialmente la Arg403Gln y la Arg719Gln. Otras, como la Leu908Val, presentan un pronóstico benigno a largo plazo<sup>29</sup>. Otro factor genético asociado con un mal pronóstico ha sido la presencia de un polimorfismo en el gen de la enzima conversiva de la angiotensina I<sup>30</sup>. Los estudios genéticos están demostrando que no todas las mutaciones tienen las mismas características clínicas y que, por tanto, es necesario identificar a las familias con mutaciones de alto riesgo para poder aplicar los tratamientos preventivos más adecuados.

En resumen, los criterios que definen a los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica con riesgo elevado de muerte súbita son los siguientes:

1. Historia previa de paro cardíaco o síncope.
2. Inducción en adultos de arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico.
3. Presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes sintomáticos (síncope, presíncope o paro cardíaco).
4. Presencia de isquemia asociada a hipotensión en niños.
5. Presencia de una mutación en la cadena pesada de la betamiosina asociada a una historia familiar de muerte súbita.
6. Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida.

#### **ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO**

La presencia de síntomas previos obliga a un estudio detallado del riesgo arritmico. Las pruebas que deberían realizarse en estos pacientes son:

1. Registro de Holter de al menos 48 h para identificar taquicardias ventriculares no sostenidas.
2. Talio de ejercicio para identificar isquemia.
3. Valoración de la fracción de eyección.

4. Estudio electrofisiológico para identificar arritmias ventriculares sostenidas inducibles.

5. Estudio genético siempre que sea posible.

En los pacientes asintomáticos con otros factores de riesgo (p. ej., con historia familiar de muerte súbita) deberían realizarse las mismas pruebas de estratificación de riesgo. En los demás pacientes asintomáticos sin afectación de la fracción de eyección ventricular izquierda posiblemente no estén justificadas otras exploraciones.

### TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MUERTE SÚBITA

Dado el carácter multifactorial de la muerte súbita es imprescindible realizar en estos pacientes una terapia global de la enfermedad. La presencia de isquemia y disfunción diastólica debe manejarse farmacológicamente, en general con betabloqueantes, verapamilo o una combinación de ambos. La obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo mejora en algunos casos con la implantación de un marcapasos de doble cámara y en casos extremos pueden realizarse las técnicas quirúrgicas de miectomía o de alcoholización de la arteria coronaria septal recientemente descritas. La disfunción ventricular severa puede requerir en ciertos casos la realización de un trasplante cardíaco.

Desde el punto de vista arrítmico, el tratamiento se plantea a distintos niveles. En pacientes con arritmias supraventriculares la utilización de amiodarona puede mantener el ritmo sinusal durante cierto tiempo. Los betabloqueantes y el verapamilo pueden ser efectivos en controlar la respuesta ventricular en pacientes refractarios. En algunos casos es preciso realizar ablación del nodo auriculoventricular e implantación de un marcapasos definitivo. No debe olvidarse la prevención de tromboembolismos mediante dicumarínicos en pacientes con fibrilación auricular.

En el tratamiento de las arritmias ventriculares existen varias opciones. La utilización de los fármacos antiarrítmicos de la clase Ic debe evitarse por el gran potencial de efectos proarrítmicos que producen en estos pacientes. La amiodarona ha sido utilizada con resultados diversos. McKenna<sup>31</sup> publicó que la amiodarona controló de forma eficaz a 18 de 19 pacientes con arritmias ventriculares refractarias. Sin embargo, Fananapazir<sup>32</sup> comunicó resultados desalentadores en el seguimiento utilizando el mismo fármaco de forma empírica en pacientes sintomáticos a pesar de que la amiodarona suprimía las arritmias no sostenidas en el Holter.

Por todo ello, la identificación de un paciente con riesgo elevado de muerte súbita por arritmias ventriculares obliga a la utilización de una terapia que ofrezca una alta tasa de efectividad. En el momento actual la

única terapia que ofrece esta seguridad es la implantación de un desfibrilador automático.

### UTILIZACIÓN DEL DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Recientemente hemos estudiado a un grupo de 13 pacientes (8 varones; edad media,  $48 \pm 13$  años) portadores de miocardiopatía hipertrófica, 10 de ellos recuperados previamente de una muerte súbita, 1 con múltiples episodios de taquicardia ventricular sostenida monomórfica y 2 con síncope recurrentes y arritmias ventriculares sostenidas inducidas. Cinco pacientes presentaban obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo y el grosor máximo de la pared afectada era de  $25 \pm 2$  mm. Todos excepto un paciente tenían una función ventricular izquierda normal. Durante el estudio electrofisiológico 7 de los 13 pacientes (54%) fueron inducibles. En todos ellos se implantó un desfibrilador automático y 11 de ellos recibieron además tratamiento antiarrítmico farmacológico (4 betabloqueantes, 4 amiodarona y 3 sotalol). Con un seguimiento medio de  $26 \pm 18$  meses, 2 de los 13 pacientes han presentado descargas apropiadas del generador por arritmias ventriculares malignas (dos episodios de taquicardia ventricular monomórfica en un paciente y múltiples episodios de taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular en el otro). Ningún paciente falleció durante el seguimiento y no se observaron recurrencias de síncope<sup>33</sup>. Esta baja incidencia de choques apropiados es significativamente distinta de la incidencia observada en el resto de pacientes portadores de un desfibrilador implantable y en especial del grupo de pacientes con arritmias ventriculares postinfarto de miocardio. Ello sugiere, bien que la incidencia de recurrencias debe ser analizada a muy largo plazo en este grupo o bien, que otros mecanismos puedan estar involucrados en la muerte súbita en estos pacientes (bradicardia, isquemia, etc.).

En conclusión, la miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad que presenta una elevada tasa de muerte súbita en el seguimiento. Distintas variables clínicas, electrofisiológicas, hemodinámicas y genéticas nos permiten identificar a subgrupos de pacientes con alto riesgo. El desfibrilador implantable parece en el momento actual el único tratamiento eficaz en la prevención de la muerte súbita.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1.242-1.244.
2. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-214.

3. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. The role of cardiac troponin T and alfa tropomyosin mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.058-1.064.
4. Watkins H, Rosenzweig A, Huang DS, Levi T, McKenna WJ, Seidman CE et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.108-1.114.
5. Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD, Epstein SE. Malignant hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1.133-1.140.
6. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 30: 775-785.
7. McKenna WJ, Deanfield JE, Farouqi A, England D, Oakley C, Goodwin JF. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
8. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24-hour ambulatory monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257.
9. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993; 72: 970-972.
10. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, Ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *Am J Cardiol* 1993; 72: 939-943.
11. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1.680-1.692.
12. Hecht GM, Panza JA, Maron BJ. Clinical course of middle-aged asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 935-940.
13. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
14. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variation in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1.405-1.409.
15. Von Dohlen TW, Prisant LM, Frank MJ. Significance of positive or negative thallium-201 scintigraphy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 498-503.
16. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48-hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1-5.
17. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia is a frequent cause of cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 35A.
18. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-975.
19. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofane R, Reale A. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol* 1990; 13: 101-107.
20. Fananapazir L, McAreavey D, Epstein ND. Hypertrophic cardiomyopathy. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 769-779.
21. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1.388-1.394.
22. Chang AC, McAreavey D, Fananapazir L. Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 9-15.
23. Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986; 58: 615-618.
24. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO, Bonow RO et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80: 1.259-1.268.
25. Kuck KH, Kunze KP, Schlüter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 9: 177-185.
26. Fananapazir L, Epstein SE. Value of electrophysiologic studies in hypertrophic cardiomyopathy treated with amiodarone. *Am J Cardiol* 1991; 67: 175-182.
27. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, Tucker E, Rosing DR, Josephson ME. Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 761-774.
28. Kowey PR, Eisenberg R, Engel TR. Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1.566-1.569.
29. Marian AJ. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol* 1995; 18: 189-198.
30. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1.085-1.086.
31. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
32. Fananapazir L, Leon MB, Bonow RO. Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 169-174.
33. Primo J, Geelen P, Brugada J, Lorga A, Mont L, Wellens F et al. Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998. En prensa.