

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: AVANCES EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

LUIS E. GÓMEZ¹, ANDRÉS N. ATAMAÑUK¹, GUILLERMO JAIMOVICH², CARLOS D. BRUQUE³

¹División Cardiología, Hospital De Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires, ²Servicio de Cardiología, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, ³Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria Patagónica - CONICET, Hospital de Alta Complejidad El Calafate S.A.M.I.C., Santa Cruz, Argentina

Dirección postal: Carlos D. Bruque, Hospital de Alta Complejidad El Calafate S.A.M.I.C., Av. Jorge Newbery 453, 9405 El Calafate, Santa Cruz, Argentina

E-mail: bruquecarlos@gmail.com

Recibido: 19-V-2025

Aceptado: 20-VIII-2025

Resumen

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca genética caracterizada por hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) ≥ 15 mm en ausencia de otras causas que la justifiquen. Afecta aproximadamente 1 de cada 500 personas y se asocia principalmente con mutaciones en genes MYH7 y MYBPC3. El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía, complementada por resonancia magnética cardíaca, la cual proporciona información adicional relevante, como presencia de realce tardío con gadolinio, aneurismas y disfunción microvascular, todos ellos factores relacionados con peor pronóstico.

El manejo depende del fenotipo: 1. MCH obstructiva: La terapia de primera línea incluye betabloqueantes o bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos. Los inhibidores de miosina representan nuevas opciones para el control de los síntomas. En casos refractarios, se recomienda miectomía quirúrgica o la ablación septal con alcohol. 2. MCH no obstructiva: El tratamiento se centra en la disfunción diastólica y el manejo de las arritmias, con opciones farmacológicas emergentes en investigación. 3. Fibrilación auricular: Común en la MCH, requiere anticoagulación, control de la frecuencia o ablación.

La estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca se realiza mediante los modelos HCM Risk-SCD (para adultos) y HCM Risk-Kids (para pediatría), que guían la

indicación de un desfibrilador automático implantable.

Los avances en las pruebas genéticas, las técnicas de imagen y las terapias dirigidas han reducido significativamente la mortalidad relacionada con la MCH a un 0.5% anual, transformándola en una enfermedad manejable. La investigación futura continuará mejorando la medicina de precisión, la pericia quirúrgica y el acceso equitativo a la atención médica.

Palabras clave: miocardiopatía hipertrófica, diagnóstico, pruebas genéticas, genética humana

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy: new insights into diagnosis and therapy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic heart disease characterized by left ventricular hypertrophy (LVH ≥ 15 mm) in the absence of other causes. It affects 1 in 500 individuals, with an autosomal dominant inheritance pattern involving MYH7 and MYBPC3, the most commonly affected genes. Diagnosis relies on echocardiography, with cardiac magnetic resonance providing additional insights, including late gadolinium enhancement, aneurysms, and microvascular dysfunction linked to adverse outcomes. Risk stratification for sudden cardiac death includes the HCM Risk-SCD (adults)

and HCM Risk-Kids (pediatrics) models, guiding implantable cardioverter defibrillator therapy. Management depends on phenotype: 1. Obstructive HCM: First-line therapy includes beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers. Myosin inhibitors offer new options for symptom control. In refractory cases, surgical myectomy or alcohol septal ablation is recommended. 2. Non-Obstructive HCM: Treatment focuses on diastolic dysfunction and arrhythmia management, with emerging pharmacologic options under investigation. 3. Atrial fibrillation: Common in HCM, requiring anticoagulation, rate control, or ablation.

Advances in genetic testing, imaging, and targeted therapies have significantly reduced HCM-related mortality to 0.5% per year, transforming it into a manageable condition. Future research will enhance precision medicine, surgical expertise, and equitable access to care.

Key words: hypertrophic cardiomyopathies, diagnosis, genetic testing, human genetics

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética del músculo cardíaco con herencia autosómica dominante, causada principalmente por variantes en los genes *MYH7* y *MYBPC3*. El diagnóstico se realiza por ecocardiografía y resonancia magnética, y la estratificación del riesgo de muerte súbita se guía por modelos específicos según la edad.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se resumen los fenotipos clínicos de la miocardiopatía hipertrófica y sus estrategias terapéuticas según la presentación obstructiva o no obstructiva. Se destacan los avances recientes en imágenes, genética y terapias dirigidas que han mejorado significativamente el pronóstico, permitiendo un manejo más efectivo y personalizado de la enfermedad.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), definida por un grosor de pared en cualquier segmento ≥ 15 mm, en ausencia de otras enfermedades cardíacas, sisté-

micas, sindrómicas o metabólicas que puedan justificarlo^{1,2}. El diagnóstico puede establecerse con un espesor de 13-14 mm en pacientes con antecedentes familiares de MCH o un test genético positivo, con una variante etiquetada como patogénica o posiblemente patogénica según criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). En niños, se emplea la puntuación Z ajustada a la superficie corporal (Z Score), considerando un $Z > 2.5$ en ausencia de antecedentes y $Z > 2$ en presencia de antecedentes familiares o test genético positivo².

Epidemiología, demografía e historia natural

Se estima que la MCH afecta a 1/500 personas en la población general³, aunque su manifestación clínica sintomática ocurre en aproximadamente 1/3000 personas⁴ y suele tener un modelo de herencia autosómica dominante, con una penetrancia variable⁵.

Desde el descubrimiento en 1990 de la relación entre la MCH y una variante de nucleótido único (SNV) en el gen de la cadena pesada de miosina beta (*MYH7*)⁶, se han identificado más de 400 variantes genéticas en al menos 8 genes que codifican proteínas del sarcómero cardíaco o estructuras relacionadas. Estas variantes están implicadas en la etiología de la MCH.

La mayoría de las variantes patogénicas afectan genes que codifican proteínas sarcoméricas, siendo los más comúnmente implicados el *MYH7* (cadena pesada de beta-miosina 7) y *MYBPC3* (proteína C de unión a la miosina 3)⁷⁻⁹ (Tabla 1).

Diversas series han reportado la detección de variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas en el 40% al 60% de los casos de MCH^{5,10,11}. Sin embargo, en una proporción significativa de pacientes no se logra identificar una alteración genética definida, incluso en presencia de antecedentes familiares sugestivos de herencia¹². Esto podría atribuirse a múltiples factores, entre ellos: la presencia de variantes aún no clasificadas como patogénicas; alteraciones en genes cuya relevancia funcional en la homeostasis celular no ha sido plenamente caracterizada; variantes en genes reguladores o regiones no codificantes que escapan a la detección en paneles y exomas; o a una arquitectura genética más compleja, como mecanismos de herencia oligogénica o poligénica, que requieren enfoques integrativo^{13,14}.

Tabla 1 | Arquitectura genética en la miocardiopatía hipertrófica

Gen	Proteína	Función	Prv. ⁵	H.	Miss. Z-score	pLi	LOUEF	Tipo de variante
MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina	Contracción cardiaca	42%	AD	0.1	0.00	0.92	Variantes con pérdida de función (LoF), variantes de cambio de sentido, variantes estructurales
MYH7	Cadena pesada β miosina	Actividad ATPasa, generación de fuerza	40%	AD	6.54	0.00	0.64	Variantes de cambio de sentido
TNNT2	Troponina T	Regulador de la interacción actina-miosina	5%	AD	2.15	0.00	0.68	Variantes de cambio de sentido
TNNI3	Troponina I	Ídem	5%	AD	0.81	0.00	1.1	Parcialmente intolerante a variantes de cambio de sentido y LoF
TNNC1	Troponina C	Inhibidor de la interacción actina-miosina	-	AD	2.69	0.05	0.84	Parcialmente intolerante a variantes de cambio de sentido y LoF
TPM1	α-Tropomiosina	Une el complejo troponina a la actina	3%	AD	3.95	0.00	0.76	Parcialmente intolerante a variantes de cambio de sentido y LoF
MYL2	cadena ligera reguladora de la miosina	Proteína de unión a la miosina	1%	AD	1.12	0.00	1.16	Variantes de cambio de sentido
MYL3	cadena ligera esencial de la miosina	Proteína de unión a la miosina	1%	AD	1.33	0.05	0.81	Variantes de cambio de sentido
ACTC1	Actina	Interacción actina miosina	1%	AD	6.32	0.97	0.51	Variantes de cambio de sentido

Prv⁵: prevalencia; Miss Z-score: Z-score de variantes missense; pLi: probability of loss-of-function intolerance; LOEUF: fracción de límite superior observada/esperada de pérdida de función (loss-of-function observed/expected upper bound fraction); LoF: pérdida de función

En cuanto al mecanismo molecular de la MCH, en los casos con variantes genéticas patogénicas se ha observado una alteración en la regulación estructural de la miosina dentro del sarcómero, que afecta el equilibrio entre los estados superrelajado (SRX) y desordenado (DRX). En condiciones fisiológicas, la miosina en estado SRX se encuentra secuestrada estructuralmente y permanece funcionalmente inactiva, lo que preserva la eficiencia energética del cardiomiocito. No obstante, en presencia de dichas variantes, este equilibrio se desplaza hacia el estado DRX, en el cual las cabezas de miosina están más disponibles para interactuar con la actina e hidrolizar ATP. Este reclutamiento excesivo de puentes cruzados favorece una contractilidad basal aumentada, eleva el consumo energético y compromete la relajación diastólica, contribuyendo al desarrollo de HVI¹⁵ (Tabla 2).

Fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica

Los pacientes con MCH suelen ser asintomáticos o presentan síntomas leves. Los síntomas más frecuentes derivan de cuatro condiciones fisiopatológicas principales: disfunción diastólica ventricular, obstrucción del tracto de salida

del ventrículo izquierdo (OTSVI), desequilibrio en demanda de oxígeno miocárdico, y arritmias cardíacas.

Como manifestación fisiopatológica común en la MCH, la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo se eleva¹⁶, lo que incrementa las presiones de la aurícula izquierda, las venas pulmonares y los capilares pulmonares¹⁷. Esto provoca síntomas como disnea de distinto grado hasta ortopnea, y signos de insuficiencia cardíaca izquierda y derecha aún con fracción de eyección del VI preservada.

En aproximadamente dos tercios de los casos, los pacientes con MCH experimentan OTSVI, un factor crítico que influye en los síntomas y pronóstico¹⁸. Esta obstrucción ocurre cuando el fenotipo hipercontráctil se combina con hipertrofia septal y anomalías del aparato valvular mitral, lo que resulta en el movimiento anterior sistólico (SAM) de la válvula mitral, contacto mitral-septal y obstrucción subaórtica¹⁹. Cabe señalar que la obstrucción es de carácter dinámico a lo largo de la sístole y puede intensificarse en respuesta a factores como el ejercicio físico, la maniobra de Valsalva o situaciones de hipovolemia, que reducen el volumen de llena-

Tabla 2 | Características claves de la miocardiopatía hipertrófica y estrategias de diagnóstico genético y seguimiento en familias con miocardiopatía hipertrófica

Características claves de la miocardiopatía hipertrófica
Enfermedad heterogénea con variabilidad en el fenotipo, expresión clínica, perfil hemodinámico y pronóstico
La prevalencia estimada es de 1:500
Se hereda con frecuencia en un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Los genes sarcoméricos, especialmente <i>MYH7</i> y <i>MYBPC3</i> , son la causa más frecuente
Grosor de pared en cualquier segmento ≥ 15 mm, en ausencia de otras enfermedades cardíacas, sistémicas, sindrómicas o metabólicas que puedan justificar dicho engrosamiento
Recomendaciones para estudio genético y seguimiento de familias con MCH
Se recomienda realizar pruebas genéticas a todas las personas con un diagnóstico clínico de miocardiopatía hipertrófica (MCH) para descartar enfermedades genéticas raras que puedan imitar esta condición y facilitar la evaluación familiar
En familias donde se ha identificado una variante genética (probablemente) patogénica, se debe ofrecer asesoramiento genético y pruebas a todos los familiares, independientemente de su edad
Los familiares de primer grado de pacientes con un diagnóstico clínico de MCH deben someterse a una evaluación clínica inicial que incluya ecocardiografía y un electrocardiograma en reposo
En familias donde se ha identificado una variante genética (probablemente) patogénica, los familiares que no porten dicha variante pueden ser dados de alta del seguimiento si su evaluación clínica inicial es normal
Se debe ofrecer un seguimiento clínico periódico a los portadores de una variante genética (probablemente) patogénica
La evaluación clínica debe ser personalizada. En familias donde la MCH no tiene una variante genética identificable, especialmente si la enfermedad es leve y se ha diagnosticado en un solo familiar de edad avanzada, la probabilidad de obtener hallazgos significativos en la evaluación clínica puede ser relativamente baja

MCH: miocardiopatía hipertrófica

do ventricular. El dolor torácico en la MCH resulta de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico. Esto se debe a una hipoperfusión miocárdica secundaria al flujo sanguíneo reducido en las arterias coronarias intramurales engrosadas y al mayor consumo de oxígeno del miocardio hipertrófico²⁰ (Tabla 3).

Las arritmias ventriculares y supraventriculares constituyen complicaciones frecuentes en la miocardiopatía hipertrófica. Las primeras, si bien se asocian al grado de desorganización miofibrilar y a la extensión de la fibrosis, también pueden estar condicionadas por otros factores, como la naturaleza de la alteración genética subyacente (variantes genéticas de proteínas del filamento fino sarcomérico). En cuanto a las supraventriculares, suelen surgir como consecuencia de la sobrecarga de presión auricular y la dilatación de la aurícula izquierda, lo que favorece la aparición de circuitos de reentrada, especialmente a nivel de las venas pulmonares.

La fibrilación auricular (FA) ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes con MCH, con una incidencia anual del 2%-3%^{21,22}. Su aparición está influenciada por diversos factores de riesgo, entre los que destacan el aumento del volumen de la aurícula izquierda, la edad avanzada, el sexo femenino, la clase funcional avanzada

de la NYHA (New York Heart Association), la hipertensión arterial y la enfermedad vascular^{23,24}. En ocasiones, esta arritmia es mal tolerada debido a la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular y a la taquicardia, lo que eleva la presión diastólica y empeora los síntomas de insuficiencia cardíaca^{21,22}. Además, la FA representa un factor de riesgo relevante para el accidente cerebrovascular (ACV) de origen tromboembólico^{21,22,25}. La dilatación auricular, la disfunción diastólica y la OTSVI son factores clave en su desarrollo²⁵. No obstante, debido a que hasta el 50% de los pacientes pueden presentar FA subclínica, se recomienda realizar una evaluación periódica aun en ausencia de síntomas (Tabla 3).

Diagnóstico clínico y exámenes complementarios

Al examen físico, el latido apexiano suele ser fuerte y desplazado hacia la izquierda. En casos de hipertrofia ventricular marcada, la contracción auricular es vigorosa, evidenciada por una onda "a" prominente en el pulso venoso yugular, un impulso apical presistólico y un cuarto ruido cardíaco²⁶.

En los pacientes con OTSVI, la auscultación revela un soplo mesosistólico rudo, de mayor intensidad entre el ápex y el borde esternal iz-

Tabla 3 | Características diagnósticas en miocardiopatía hipertrófica, factores de riesgo de fibrilación auricular en miocardiopatía hipertrófica^{21,22} y parámetros de riesgo de muerte súbita cardíaca en miocardiopatía hipertrófica

Características diagnósticas en miocardiopatía hipertrófica
Dos tercios de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica experimentan obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
Un diagnóstico preciso de la miocardiopatía hipertrófica es crucial para un tratamiento eficaz y la prevención de complicaciones
La identificación temprana y una evaluación integral son esenciales para proporcionar la atención médica adecuada y mejorar la calidad de vida de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica
Factores de riesgo de fibrilación auricular en miocardiopatía hipertrófica
Volumen de la aurícula izquierda (>37ml/m ²)[23]
Edad avanzada
Sexo femenino
Clase funcional avanzada
Hipertensión arterial
Enfermedad vascular
Parámetros que indican mayor riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica
Hipertrofia masiva del VI ≥3.0 cm
Aneurisma apical del ventrículo izquierdo
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50%

quierdo. Su intensidad varía según maniobras que modifican la precarga y la contractilidad: aumenta con la maniobra de Valsalva, la posición de pie y el ejercicio, y disminuye al adoptar la posición en cuclillas, con el *handgrip* y en ciertas fases de la maniobra de Valsalva.

La regurgitación mitral, frecuente en la MCH, produce un soplo holosistólico agudo más audible en el ápice.

El examen físico busca identificar signos de sobrecarga de volumen, los cuales no difieren de los que pueden encontrarse en cualquier cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, ya sea izquierda o global.

El electrocardiograma (ECG) es anormal en la mayoría de los pacientes con MCH (Fig. 1), incluso en aquellos sin obstrucción o con una OTSVI leve. Las alteraciones más frecuentes incluyen aumento del voltaje característico de la hipertrofia ventricular izquierda, cambios en las ondas ST-T y ondas Q profundas, probablemente debido a la despolarización del *septum* interventricular hipertrofiado. También puede observarse evidencia de dilatación de la aurícula izquierda. Aproximadamente 2% a 5% de los pacientes con MCH presentan hallazgos de pre-excitación y pueden manifestar arritmias supraventriculares recíprocas nodales auriculoventriculares,

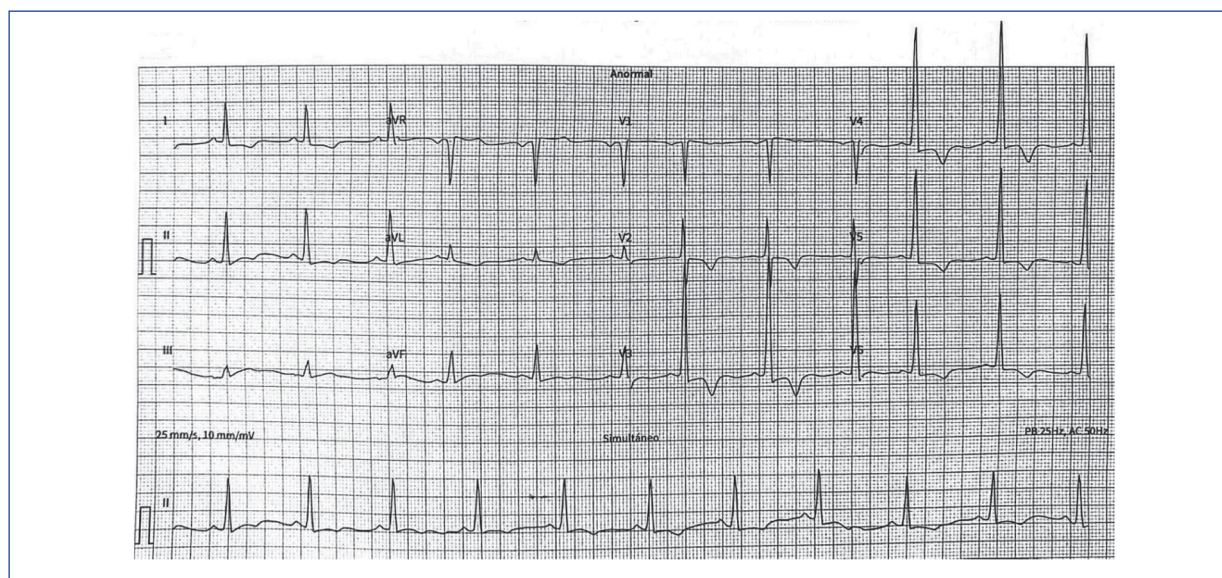
como en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, esto habitualmente se relaciona con genocopias de MCH²⁷.

La detección temprana de arritmias es un aspecto fundamental en el seguimiento de los pacientes con MCH, especialmente para la identificación de FA y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Debido a su alta prevalencia en esta población, se recomienda realizar un monitoreo ambulatorio con ECG de 24 a 48 horas al momento del diagnóstico y, posteriormente, de forma anual.

En ciertos pacientes con alto riesgo de desarrollar FA, se debe considerar un monitoreo más prolongado, particularmente en aquellos con dilatación grave de la aurícula izquierda, alta carga de extrasístoles auriculares, palpitaciones sugestivas de FA o antecedentes de eventos embólicos sin causa aparente. En estos casos, la detección temprana permite iniciar estrategias de manejo oportunas para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Asimismo, la detección de TVNS mediante monitoreo ambulatorio con ECG es de gran importancia, ya que se considera un marcador de riesgo para muerte súbita cardíaca (MSC). Las palpitaciones, presíncope y síncope son síntomas frecuentes, a menudo causados por TVNS,

Figura 1 | Electrocardiograma de un paciente con miocardiopatía hipertrófica. Se observa hipertrofia ventricular izquierda y ondas T negativas en cara anterior y lateral alta



presente en el 20%-30% de los pacientes²⁸. La TVNS es un factor de riesgo importante para la MSC, ya que puede progresar a fibrilación ventricular²⁸⁻³⁰. Su identificación debe formar parte de la estratificación del riesgo de MSC, lo que permitirá tomar decisiones terapéuticas adecuadas, como la posible implantación de un cardioresfibrilador implantable (CDI) en pacientes de alto riesgo.

El ecocardiograma es el método de excelencia para un cribado diagnóstico¹. Permite evaluar el grosor de la pared del VI, buscando un valor de corte ≥ 15 mm o ≥ 13 mm en presencia de variantes patogénicas o antecedentes familiares. La evaluación debe ser metódica, ordenada y completa para evaluar los espesores de todos los segmentos del VI e incluso los del tamaño de los músculos papilares (Fig. 2).

Por otro lado, hay que evaluar las alteraciones funcionales que pueden surgir de la hipertrofia, como la OTSVI. Se considera significativa cuando el gradiente es >30 mmHg en reposo o evocada con maniobras de Valsalva o ejercicio. Es importante detallar el sitio de la obstrucción, si es a nivel del tracto de salida, medio-ventricular o apical. La localización y mecanismo son relevantes para orientar un tratamiento adecuado (Figs. 3 y 4).

Debido a que dos tercios de los pacientes tiene OTSVI, en oportunidades es preciso desenmascarar la misma. La ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio se puede realizar preferiblemente en una cinta de correr en posición erguida o, como alternativa, en una bicicleta en decúbito

supino. La búsqueda de gradientes debe ser exhaustiva, especialmente cuando la descripción de los síntomas por parte del paciente sugiere fuertemente la presencia de una obstrucción.

Si el objetivo es demostrar con la mayor certeza posible la existencia de una fisiología obstructiva, se recomienda que el paciente suspenda la medicación (betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio) durante 48 horas previas al estudio. Sin embargo, en algunos casos, puede ser útil que los pacientes continúen con su medicación para evaluar la efectividad del tratamiento en la reducción del gradiente.

En raras ocasiones, puede considerarse la realización de una prueba de esfuerzo postprandial, ya que la dilatación esplácica asociada y el aumento del gasto cardíaco podrían revelar un gradiente obstructivo oculto³¹.

El SAM de la válvula mitral es una característica distintiva de la OTSVI. Por otra parte, el menor volumen del VI, la hipercontractilidad, el tipo de hipertrofia o el desplazamiento apical de los músculos papilares, también pueden contribuir a la obstrucción en las regiones media y apical.

Además, conjuntamente se debe realizar la evaluación completa de la función diastólica del VI y el grado y mecanismo de la insuficiencia mitral.

Los marcadores pronósticos (Tabla 3) en la miocardiopatía hipertrófica incluyen una serie de parámetros ecocardiográficos que indican un mayor riesgo de MSC. Entre ellos, se destaca la presencia de una hipertrofia masiva del VI, defi-

Figura 2 | Evaluación del espesor parietal por ecocardiografía. Medición precisa del espesor máximo. Evaluar el septum interventricular (SIV) y la pared posterior (PP) al final de la diástole, evaluar el diámetro fin de diástole ventrículo izquierdo (VI), excluir bandas musculares del ventrículo derecho (VD) y verificar con eje corto para diferenciar bandas ventrículo derecho

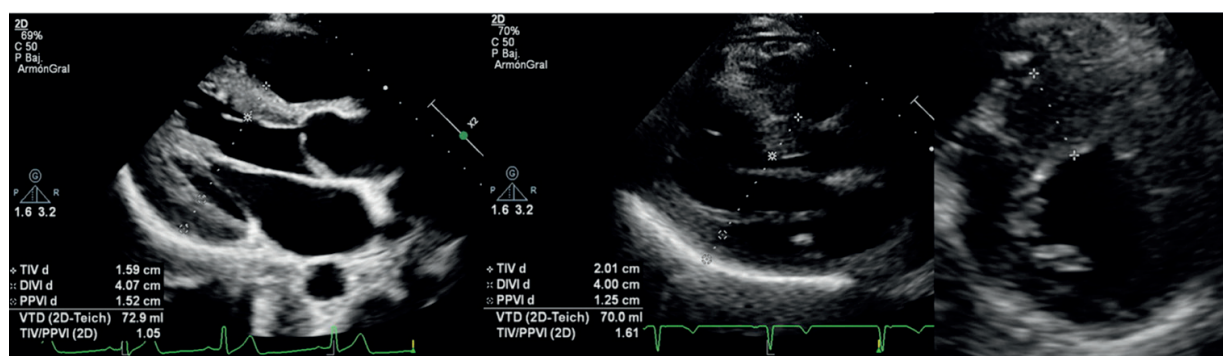


Figura 3 | Evaluar mediante eco Doppler pulsado y continuo el nivel de obstrucción dentro de la cavidad ventricular izquierda. En el tracto de salida (A), la cavidad media (B) o el ápex. El Doppler pulsado puede evaluar el nivel de obstrucción (C)

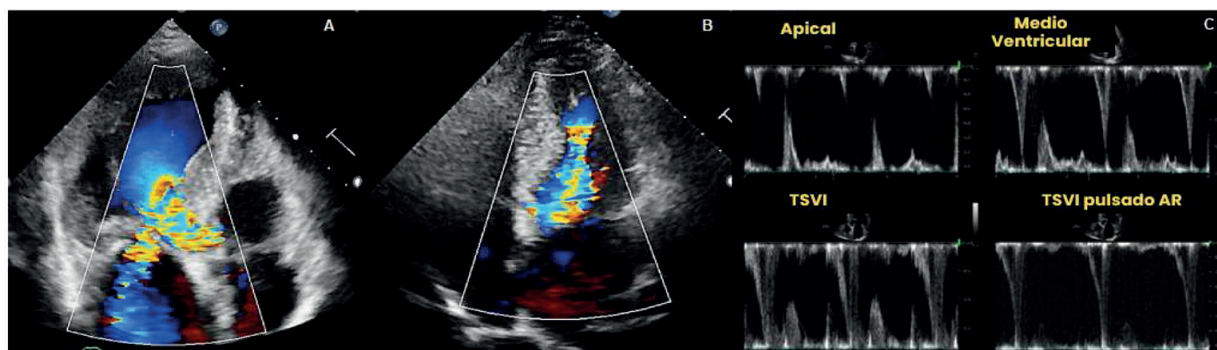
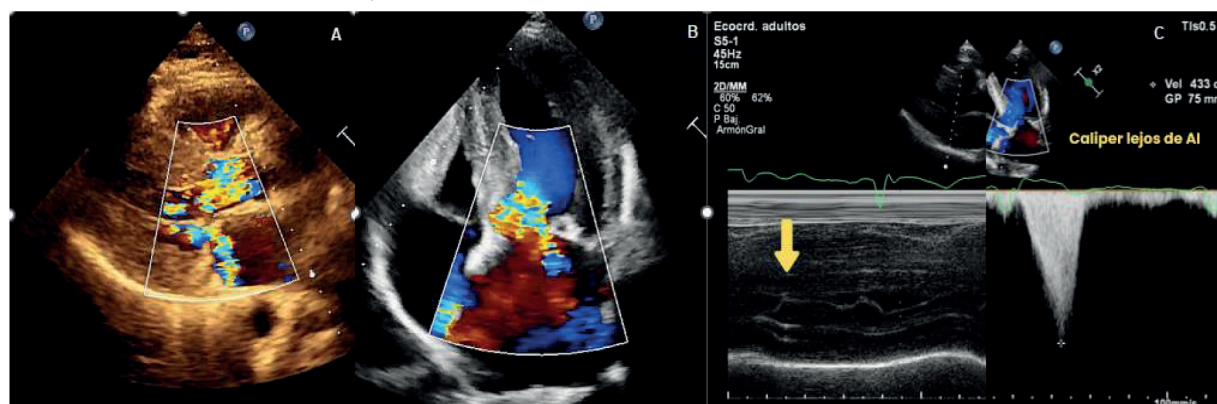


Figura 4 | Evaluación por eco Doppler del movimiento anterior sistólico. Se observa el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral. Un reflujo mitral de dirección posterior y lateral (A, B), que puede interferir con el trazado del Doppler espectral continuo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Medición en modo M del SAM (C)



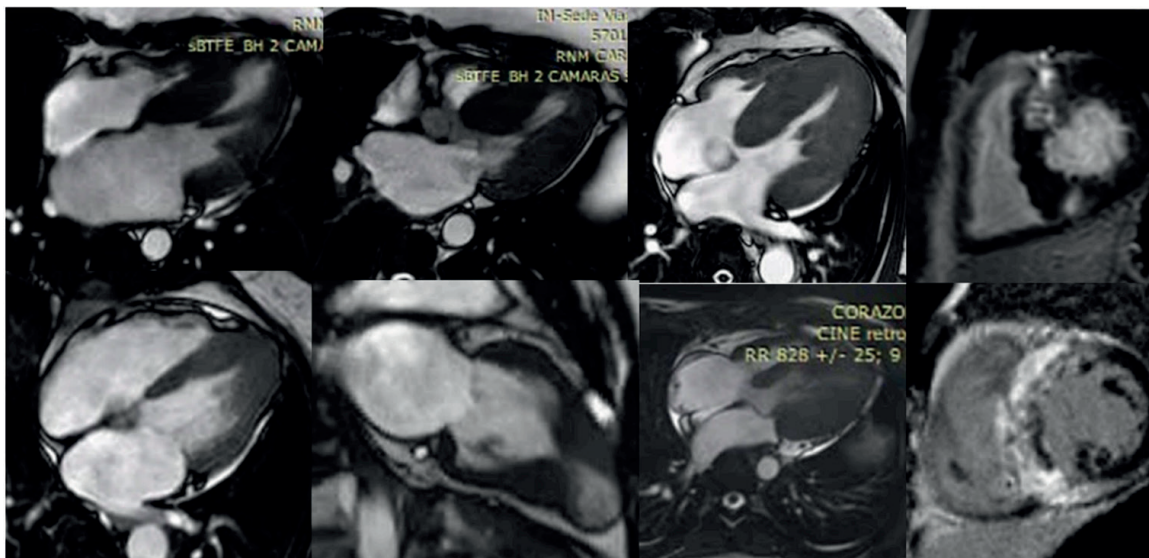
nida por un grosor de la pared ventricular igual o superior a 3.0 cm. Asimismo, la presencia de un aneurisma en el ápex del VI constituye un hallazgo de alto riesgo. Finalmente, una fracción de eyección del VI (FEVI) inferior al 50% también se asocia con un pronóstico desfavorable, ya que refleja una disfunción contráctil significativa del miocardio³².

El papel de la resonancia magnética cardíaca (RMC) es importante para la evaluación del espesor máximo de la pared ventricular, la obstrucción del TSVI en reposo, las anomalías de la válvula mitral, elongación/prolapso de las valvas, desplazamiento apical del músculo papilar, entre otras cosas. Puede ayudar a la evaluación de áreas en donde la visualización ecográfica sea dificultosa como en la MCH apical, la presencia de aneurisma, criptas y cuantificación de la insuficiencia mitral. Es especialmente útil en la evaluación de presencia y cuantificación de fibrosis mediante realce tardío con gadolinio

(RTG), la enfermedad microvascular (protocolos de perfusión bajo estrés); y la planificación de procedimientos de intervención septal¹. Es, por ende, complementaria a la ecocardiografía y proporciona imágenes más independientes del operador para mediciones ventriculares precisas y reproducibles.

La evaluación mediante RMC se ha convertido en un componente importante para la predicción del riesgo de MSC en pacientes con HCM, la presencia de un RTG extenso duplica el riesgo de muerte súbita³³ y si este comprende $\geq 15\%$ de la masa del VI³⁴, se considera un marcador de riesgo de MSC y actualmente este valor de corte, si bien controversial, puede considerarse como un marcadores de riesgo dentro del algoritmo de decisiones para el implante de un CDI^{2,35}. Las comparaciones de parámetros adicionales de RMC con marcadores tradicionales de riesgo de MSC han demostrado una mayor sensibilidad para descargas apropiadas del CDI^{36,37} (Fig. 5).

Figura 5 | Resonancia magnética cardíaca en miocardiopatía hipertrófica. Las imágenes de cine nos permiten definir la miocardiopatía hipertrófica y ubicar el sitio exacto de mayor espesor y con mayor precisión. Realce tardío de gadolinio >15%



Tratamiento en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

El tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sigue un enfoque escalonado que abarca desde medidas generales y terapia farmacológica específica hasta procedimientos invasivos, según la gravedad del cuadro clínico y la respuesta del paciente. En oportunidades, los pacientes no presentan gradiente en reposo y es necesario realizar la sensibilización con la maniobra de Valsalva o el ecocardiograma con ejercicio, ya que como vimos anteriormente la MCHO puede estar oculta hasta en dos tercios de los pacientes.

En primer lugar, es fundamental la educación del paciente, enfatizando la importancia de evitar la hipovolemia y situaciones que aumenten la obstrucción, como la maniobra de Valsalva. Asimismo, se recomienda evitar el uso de vasodilatadores y diuréticos, excepto en casos estrictamente necesarios, ya que pueden agravar la OTSVI (Tabla 4).

El tratamiento farmacológico constituye la primera línea de manejo en la MCHO y se basa en el uso de betabloqueantes no vasodilatadores y/o bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo o diltiazem (Tabla 4). Estos fármacos ayudan a reducir la frecuencia cardíaca, mejorar el llenado diastólico

y disminuir la hipercontractilidad, lo que permite aliviar la obstrucción dinámica del tracto de salida del VI. Entre los betabloqueantes más utilizados se encuentran el metoprolol, que ha demostrado ser superior al placebo en la reducción del gradiente obstructivo y la mejoría de los síntomas³⁸, y el atenolol, otra opción eficaz en estos pacientes. Se recomienda evitar los betabloqueantes con efectos vasodilatadores, como carvedilol y labetalol, ya que pueden acentuar la obstrucción dinámica debido a su acción sobre la vasculatura arterial.

En casos seleccionados, cuando los betabloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio no logran un adecuado control sintomático, puede considerarse el uso de disopiramida, un antiarrítmico de clase 1A con efecto inotrópico negativo que ayuda a reducir los gradientes obstructivos. Sin embargo, este fármaco no se encuentra disponible en Argentina.

Aquellos pacientes que persistan sintomáticos aún bajo el esquema terapéutico de primera línea, tienen actualmente otra herramienta farmacológica basada en los inhibidores de la miosina^{39,40}. Estos actúan reduciendo la formación excesiva de puentes actina-miosina y por ende la hipercontractilidad característica de esta enfermedad, mejorando también la relajación miocárdica⁴¹. El mavacamten es el primer fármaco

Tabla 4 | Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en medidas generales y en el tratamiento farmacológico

Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva: medidas generales
Educación a los pacientes sobre la importancia de evitar la hipovolemia y la maniobra de Valsalva
Evitar vasodilatadores y diuréticos a menos que sean estrictamente necesarios
Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva: tratamiento farmacológico
Primera línea:
Betabloqueantes no vasodilatadores y/o bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem)
Segunda línea:
Inhibidores de la miosina (mavacamten).
Terapias invasivas como ablación septal con alcohol o miectomía quirúrgica

desarrollado de este tipo y único actualmente aprobado en Argentina.

Por otra parte, se ha completado un ensayo clínico fase 3, aleatorizado y controlado, para el nuevo inhibidor de la miosina cardíaca, aficamten (SEQUOIA-HCM)⁴², y recientemente se han publicado sus resultados. Aficamten tiene una vida media más corta en comparación con mavacamten, hasta el momento, no está presente en Argentina. Además, se realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó aficamten con metoprolol en pacientes con MCHo, evaluando su impacto en la capacidad de ejercicio y la OTS-VI ([MAPLE-HCM; NCT05767346]), el mismo ha concluido y los resultados fueron presentados en el Congreso Mundial de Cardiología en agosto del 2025.

Los estudios clínicos con mavacamten han mostrado resultados prometedores, aunque con algunas consideraciones importantes:

- En el estudio EXPLORER-HCM, el 37% de los pacientes tratados con mavacamten lograron el objetivo primario de mejora en la capacidad de ejercicio y síntomas, comparado con el 17% del grupo placebo³⁹.
- En el estudio VALOR-HCM, solo el 18% de los pacientes tratados con mavacamten requirió una terapia de reducción septal, en comparación con el 77% del grupo placebo⁴⁰.
- Debido a su impacto en la función sistólica, se requiere un monitoreo ecocardiográfico frecuente. Si la FEVI cae por debajo del 50%, se debe suspender el tratamiento.
- El mavacamten no debe usarse en el embarazo debido a su potencial teratogénico.

- El mavacamten es metabolizado principalmente por el CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4 y CYP2C9. Un porcentaje de pacientes, especialmente aquellos de ascendencia asiática, son metabolizadores deficientes del CYP2C19, lo que puede aumentar significativamente los niveles plasmáticos del fármaco y provocar una respuesta exagerada. Debido a su vida media prolongada (hasta 23 días en metabolizadores deficientes), la dosis debe titularse lentamente con un monitoreo de la FEY.
 - El diltiazem, un inhibidor moderado de CYP3A4, también puede elevar los niveles de mavacamten en pacientes metabolizadores deficientes de CYP2C19, por lo que su combinación debe manejarse con precaución.
- Las guías AHA/ACC 2024 incorporan a mavacamten como opción terapéutica en adultos con MCHo sintomática (NYHA II-III) que no responden o no toleran el tratamiento convencional con betabloqueantes o bloqueadores de canales de calcio, en una segunda línea de tratamiento⁴³.
- En los casos en los que la terapia farmacológica no sea suficiente para controlar los síntomas o cuando la obstrucción sea significativa y limitante, se consideran terapias invasivas. Entre estas opciones se encuentran la ablación septal con alcohol, que induce un infarto controlado en el septo interventricular para reducir su grosor, y la miectomía quirúrgica, una intervención más definitiva en la que se reseca parte del septo hipertrófico para aliviar la obstrucción del TSVI. Los procedimientos invasivos de reducción septal deben realizarse en centros especializados con un alto volumen de casos para garantizar los

mejores resultados y la elección de cuál realizar y el momento depende de múltiples factores a ser analizados por un grupo interdisciplinario.

Para que la ablación septal con alcohol sea viable, es fundamental que el paciente tenga una anatomía coronaria favorable, es decir, una arteria perforante septal dominante que irriga el segmento septal hipertrófico y por otra parte SIV ≥ 16 mm⁴⁴.

Si bien la ablación septal con alcohol es una opción en adultos, no se recomienda en pacientes pediátricos debido a la falta de estudios en esta población. Uno de sus principales riesgos es el bloqueo auriculoventricular, ya que el área tratada se encuentra en proximidad con el nodo auriculoventricular, lo que podría requerir la implantación de un marcapasos permanente que está en el orden del 5-10%^{45,46}.

La miectomía septal es el procedimiento más efectivo para reducir la obstrucción en la MCH y, en pacientes pediátricos, representa la única opción invasiva disponible. Se recomienda en casos graves, donde las comorbilidades no sean una limitación para la cirugía. Cuando se realiza en centros especializados con experiencia, la miectomía septal tiene una mortalidad perioperatoria inferior al 1%, y aproximadamente el 90% de los pacientes experimenta una mejoría sintomática sostenida a largo plazo. Los centros de alto volumen de casos de miectomía septal son pocos y se requiere una alta experiencia técnica para tener los mejores resultados⁴⁷. Por otra parte, en algunos casos, puede ser necesario realizar un procedimiento adicional en la válvula mitral si existen anomalías asociadas que contribuyan a la obstrucción.

Otra alternativa en fase de investigación es la ablación con radiofrecuencia, un procedimiento percutáneo aún en estudio, que consiste en la inserción de una aguja de radiofrecuencia en el tabique ventricular con el objetivo de inducir necrosis térmica controlada y así reducir la hipertrofia septal. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos para determinar su seguridad y eficacia, lo que podría posicionarlo en el futuro como una opción terapéutica menos invasiva para el tratamiento de la obstrucción en la MCH⁴⁸. Por otro lado, se están evaluando estrategias de edición génica, como la tecnología CRISPR/Cas9, orientadas a corregir delecio-

nes patogénicas en genes como MYBPC3, que podrían en el futuro ofrecer alternativas terapéuticas curativas⁴⁹.

Tratamiento en la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva

Aunque la MCH no obstructiva suele asociarse con una menor carga sintomática, su mortalidad a largo plazo y el riesgo de eventos adversos graves, pueden ser comparables a los de la forma obstructiva⁵⁰.

A pesar de la escasez de ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la MCH no obstructiva sintomática con fracción de eyección preservada, la experiencia clínica que nos sugieren las guías, nos avalan para el uso de betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos como estrategia terapéutica eficaz para mejorar la tolerancia al esfuerzo y reducir los síntomas^{2,51}. En estos casos, se recomienda inicialmente el uso de betabloqueantes y/o bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo o diltiazem, con el objetivo de mejorar la tolerancia al esfuerzo y optimizar la función diastólica. En pacientes con presión de llenado elevada, el empleo de diuréticos puede ser una opción para aliviar la congestión, aunque su uso debe ser cuidadoso para evitar una disminución excesiva del volumen intravascular.

Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los inhibidores de la miosina cardíaca en la MCH no obstructiva, entre ellos el ODYSSEY-HCM con mavacamten (NCT05582395) y el ACACIA-HCM con aficamten (NCT06081894).

Por otro lado, los pacientes con MCH y disfunción sistólica presentan un pronóstico reservado, ya que la progresión de la enfermedad puede llevar a una insuficiencia cardíaca avanzada. Es una manifestación poco común siendo aproximadamente el 8% de los pacientes del registro SHARE⁵², y que generalmente ocurre en pacientes con una evolución prolongada de la enfermedad y presentan una alta tasa de eventos adversos. Una vez que el VI pierde su función contráctil, el tiempo estimado hasta la muerte, el trasplante cardíaco o la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular es de aproximadamente 8.4 años⁵².

En estos casos, se recomienda el uso de terapias médicas dirigidas según las guías de insuficiencia cardíaca, adaptando el tratamiento a la fisiología específica del paciente, considerando aspectos como la baja reserva contráctil o la fisiología restrictiva.

El trasplante cardíaco constituye la terapia definitiva para los pacientes con MCH en fase terminal sea o no obstructiva, cuando la insuficiencia cardíaca es refractaria y el estilo de vida se vuelve inaceptable en ausencia de otras alternativas terapéuticas. A nivel internacional, los pacientes con MCH representan apenas el 2-3 % de todos los trasplantes cardíacos⁵³ principalmente debido a la baja incidencia de la MCH que explica que la proporción de pacientes trasplantados sea menor que en otras causas de insuficiencia cardíaca⁵⁴. Aunque el trasplante puede prolongar la supervivencia y ofrecer una mejor calidad de vida^{55,56}, los pacientes con MCH se han visto desfavorecidos por los sistemas selectivos de asignación de órganos y de inclusión en lista de espera. En particular, la dependencia arbitraria del consumo máximo de oxígeno ≤ 14 mL/kg/min (o $\leq 50\%$ del valor predicho para la edad) en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar como criterio principal de idoneidad, puede excluir injustamente a algunos pacientes con MCH. No obstante, los receptores con MCH suelen ser más jóvenes y con menos comorbilidades al momento de la cirugía, lo que se traduce en un pronóstico a corto y largo plazo similar o incluso más favorable que el de otros grupos trasplantados⁵⁴. La supervivencia a largo plazo es comparable o incluso superior a la de otras etiologías (85-91% al año; 75-82% a 5 años; 61% a 10 años)^{57,58}. La menor edad y la menor carga de comorbilidades favorecen estos resultados y consolidan al trasplante como la estrategia más eficaz para prolongar la vida y restaurar una calidad de vida aceptable cuando las opciones médicas, quirúrgicas o percutáneas han fracasado.

Tratamiento de la fibrilación auricular en miocardiopatía hipertrófica

La FA es, posiblemente, la arritmia sostenida más relevante en la MCH, con una prevalencia seis a ocho veces mayor en comparación con la población general de la misma edad y sexo^{21,59}. Aproximadamente el 20% de los pacientes con

MCH presentan síntomas relacionados con FA, con una edad de inicio habitual en la quinta década de vida. Además, se ha identificado un grupo de pacientes con FA asintomática, detectada de manera incidental mediante monitoreo, aunque su impacto clínico y las indicaciones terapéuticas en estos casos aún no están completamente establecidas.

Se recomienda la anticoagulación oral, preferentemente con anticoagulantes orales directos (rivaroxaban, apixaban, endoxaban, dabigatran), debido a su mejor perfil de seguridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K⁶⁰. El tratamiento anticoagulante ha disminuido el riesgo de tromboembolismo, prácticamente eliminando los eventos embólicos fatales en esta población⁶¹.

Entre las opciones terapéuticas, el control de la frecuencia cardíaca puede lograrse mediante betabloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio. Para el control del ritmo, la amiodarona es el fármaco más eficaz; sin embargo, su uso prolongado se asocia a efectos adversos significativos.

La ablación de FA por vía percutánea es una alternativa en pacientes que no responden a la medicación, aunque su éxito es menor en MCH, con el doble de riesgo de recurrencia en comparación con aquellos sin cardiopatía estructural. Un metaanálisis mostró una tasa de éxito del 64% al año en FA paroxística, muchos pacientes requieren múltiples procedimientos y tratamiento antiarrítmico continuo⁶².

En pacientes que se someten a cirugía para MCH, se recomienda considerar la ablación quirúrgica de la FA. En casos refractarios, puede valorarse la ablación del nodo AV con implantación de marcapasos.

Prevención de la muerte súbita en miocardiopatía hipertrófica

La MSC en pacientes jóvenes con MCH ha sido una de las mayores preocupaciones en la cardiología. Sin embargo, la introducción de los CDI en prevención primaria ha reducido significativamente la mortalidad, llevándola a 0.5% anual y alcanzando una supervivencia del 95% a los 10 años del diagnóstico⁶³. Los CDI han demostrado una efectividad del 3-4% anual en la prevención de taquiarritmias ventriculares fatales en adultos y niños⁶².

El uso de la calculadora HCM Risk-SCD⁶⁴ ha permitido estandarizar la evaluación del riesgo en pacientes con MCH y simplificar el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, en algunos casos esta herramienta puede subestimar o sobrestimar el riesgo real del paciente. Existe también un score de riesgo para pacientes pediátricos⁶⁵ (Tabla 5).

Uno de los factores más relevantes es la edad, siendo el riesgo de MSC menor en pacientes diagnosticados después de los 60 años. Esto podría corresponder a una expresión menos agresiva de la enfermedad e influye en la toma de decisiones clínicas.

Otro marcador importante es el síncope de causa no aclarada, debido a que pueden ser expresión de una arritmia ventricular compleja. Los episodios recientes (menos de 6 meses) son los más relevantes, mientras que los eventos más antiguos pueden tener menor impacto en la evaluación del riesgo. Por otra parte, la hipertrofia extrema del VI, definida en adultos como un grosor de pared ≥ 30 mm, es un factor pronóstico relevante. Y el deterioro de la FEVI $< 50\%$ muestra una fase tardía de la enfermedad con mal pronóstico (Tabla 3).

El tamaño de la AI y la OTSVI también forman parte de las calculadoras de riesgo, aunque su peso relativo parece menor.

Los antecedentes familiares de MSC pueden influir en la toma de decisiones, aunque no se han demostrado como un factor de riesgo independiente. La TVNS, caracterizada por episodios de tres o más latidos a más de 120 lpm, es uno de los marcadores con más peso en la calculadora de riesgo HCM Risk-SCD, aunque en adultos mayores podría sobrestimar el riesgo.

El genotipo positivo, es decir, la presencia de una variante genética patogénica asociada a MCH, se ha vinculado con mayor riesgo, pero su impacto como factor independiente aún no está claro.

El aneurisma apical es reconocido como un factor de mayor riesgo (por ejemplo, arritmias graves y muerte súbita)⁶⁶, aunque no está contemplado en el HCM Risk-SCD⁶³. Por otra parte, el RTG extenso también han sido identificados como marcadores de mayor riesgo, se ha incluido en score de la American Heart Association³⁵ y como un factor de riesgo en las últimas guías de miocardiopatías de la ESC².

Resulta interesante destacar que el Consenso Argentino de 2016⁶⁷ ya proponía una visión notablemente actualizada sobre la estratificación del riesgo de MSC en la MCH. En ese documento, se planteó un algoritmo individualizado para la indicación de CDI como prevención primaria, que integraba el cálculo del riesgo a cinco años

Tabla 5 | Scores predictivos de prevención de muerte súbita cardíaca en miocardiopatía hipertrófica en pacientes adultos y pediátricos

Parámetro	Escala de riesgo en miocardiopatía hipertrófica ⁶²	Escala de riesgo para miocardiopatía hipertrófica en pediatría ⁶³
Variables incluidas	- Edad (años) - Espesor máximo de la pared VI (mm) - Diámetro de la AI (mm) - Gradiente del TSVI en reposo (mmHg) - Historia de síncope - Antecedentes familiares de muerte súbita por MCH (<40 años) - Presencia de TVNS en Holter	- Edad (años) - Espesor máximo de la pared del VI (Z-score) - Diámetro de la AI (Z-score) - Gradiente del TSVI en reposo (mmHg) - Historia de síncope no explicado - Presencia de TVNS en Holter
Riesgo y conducta	Bajo (<4%) → No se recomienda CDI Intermedio (4-6%) → Evaluación individualizada, considerar CDI Alto (>6%) → Se recomienda CDI	Bajo (<4%) → Seguimiento clínico sin CDI Moderado (4-6%) → Evaluación individualizada, considerar CDI Alto (>6%) → Se recomienda CDI

VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; CDI: cardiodesfibrilador implantable; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; MCH: miocardiopatía hipertrófica; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida

mediante la fórmula HCM Risk-SCD, una evaluación clínica detallada y el análisis de variables adicionales, como la fibrosis miocárdica detectada por RMC, la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio, y los antecedentes genéticos. En pacientes clasificados dentro del grupo de riesgo intermedio, el consenso remarcaba la necesidad de una valoración más profunda y personalizada antes de decidir la indicación del dispositivo.

En síntesis, la colocación de un CDI está recomendada para la prevención secundaria en quienes hayan sido resucitados tras un paro cardíaco o en pacientes con taquicardia ventricular sostenida documentada. Luego, de acuerdo al riesgo estimado por calculadoras de riesgo que contemplan las variables mencionadas, puede adecuarse la conducta de acuerdo a lo detallado en la Tabla 5.

Las complicaciones de los CDI, como las descargas inapropiadas, han disminuido a una frecuencia del 1% anual. Además, en pacientes jóvenes, los CDI subcutáneos evitan los efectos adversos de los catéteres transvenosos⁶⁸.

Conclusión

La MCH antes considerada una enfermedad progresiva, de mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas; ahora, mediante la mayor comprensión de la enfermedad y los avances terapéuticos, se ha transformado en una condición tratable, compatible con una vida prolongada y con mejor calidad de vida. Hoy se dispone de estrategias que permiten evaluar mejor a

cada paciente, predecir con mayor precisión los eventos adversos y modificar con el tratamiento adecuado su curso clínico.

El desarrollo de terapias dirigidas, dispositivos y procedimientos intervencionistas ha reducido significativamente la morbilidad y la mortalidad relacionada con la MCH a 0.5% anual. Sin embargo, aún persisten desafíos, como la necesidad de expandir estos avances a regiones y países con acceso limitado, promover una atención médica equitativa, inclusiva y social que aborde y repare las desigualdades históricas relacionadas con el género, origen étnico, y mejorar opciones farmacológicas para la MCH no obstructiva y la prevención de insuficiencia cardíaca avanzada. También es clave aumentar la disponibilidad de cirujanos capacitados en miectomía septal para garantizar el mejor tratamiento posible a nivel global.

Agradecimientos: El autor principal desea expresar su más profundo agradecimiento a su familia –Laura, Nehuel y Amaia– por su incondicional apoyo, paciencia y amor a lo largo de todo el proceso de realización de este trabajo. Asimismo, agradece sinceramente a sus amigos, por su compañía constante y aliento en cada etapa. Extendemos también nuestro agradecimiento al equipo de la Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria Patagónica – CONICET, del Hospital de Alta Complejidad El Calafate SAMIC, por su compromiso y dedicación en el desarrollo de proyectos de diagnóstico e investigación en el área de la cardiología genética en el campo de la salud pública Argentina.

Conflicto de intereses: Luis E. Gómez ha recibido honorarios por conferencias de Bristol-Myers Squibb. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: An update from the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; 35:533–69.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–631.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1249–54.
4. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol* 2016; 117:1651–4.

5. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107:2227–32.
6. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62:999–1006.
7. Marian AJ. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2021; 128:1533–53.
8. Samocha KE, Robinson EB, Sanders SJ, et al. A framework for the interpretation of de novo mutation in human disease. *Nat Genet* 2014; 46:944–50.
9. Lek M, Exome Aggregation Consortium, Karczewski KJ, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016; 536:285–91.
10. Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, et al. Prevalence and spectrum of mutations in a cohort of 192 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2010; 53:261–7.
11. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and functional distribution of MYBPC3 pathogenic variants and clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2020; 13:396–405.
12. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001620.
13. Mazzarotto F, Olivotto I, Boschi B, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Toward a new era in clinical testing? *J Am Heart Assoc* 2020; 21:9.
14. Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143:2415–7.
15. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141:828–42.
16. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13:651–75.
17. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009; 104:1727–31.
18. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114:2232–9.
19. Sherid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1846–58.
20. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:545–57.
21. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *ACC Curr J Rev* 2002; 11:58.
22. 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.
23. Maron, Barry J., Tammy S. Haas, Martin S. Maron, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2014;113: 1394–400.
24. Guttman OP, Pavlou M, O’Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017; 103:672–8.
25. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10: e004052.
26. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 30:4:3–119.
27. Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, et al. Diagnosis and management of rare cardiomyopathies in adult and paediatric patients. A position paper of the Italian society of cardiology (SIC) and Italian society of paediatric cardiology (SICP). *Int J Cardiol* 2022; 357:55–71.
28. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *ACC Curr J Rev* 2004; 13:54–5.
29. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2212–8.
30. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;12:313–21.

31. Feiner E, Arabadjan M, Winson G. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2487–8.
32. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:3022–55.
33. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, 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; 130:484–95.
34. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:857–70.
35. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44:3503–626.
36. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019; 4:644–57.
37. Rowin EJ, Maron MS, Adler A. Importance of newer cardiac magnetic resonance-based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2022; 19:782–9.
38. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol*. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:2505–17.
39. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396:759–69.
40. Desai MY, Owens A, Geske JB. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:95–108.
41. McMillan SN, Pitts JRT, Barua B, et al. Mavacamten inhibits myosin activity by stabilising the myosin interacting-heads motif and stalling motor force generation. *bioRxiv* 2025. doi: 10.1101/2025.02.12.637875.
42. Maron MS, Masri A, Nassif ME. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy *N. N Engl J Med* 2024; 390:1849–61.
43. Ommen, Steve R., Carolyn Y. Ho, et al. “2024 AHA/ACC/AMSSM /HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.” *Circulation* 2024; 149:e1239–1311.
44. Savarimuthu S, Harky A. Alcohol septal ablation: a useful tool in our arsenal against hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Card Surg* 2020; 35:2017–24.
45. Kashtanov M, Rzhannikova A, Chernyshev S. Results of ten-year follow-up of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2018; 27:202–7.
46. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015; 3:896–905.
47. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1307–8.
48. Qian D, Zhou X, Liu H. Clinical value of 2D speckle tracking imaging in evaluating the effect of percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound* 2021; 49:554–62.
49. Giono LE. CRISPR/Cas9 and gene therapy. *Medicina (B Aires)* 2017; 77:405–9.
50. Pelliccia F, Pasceri V, Limongelli G, et al. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 243:379–84.
51. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, 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): 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.
52. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: Insights from the SHaRe Registry. *Circulation* 2020; 141:1371–83.

53. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:503-11.
54. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-third adult heart transplantation report—2016; Focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:1158-69.
55. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110:568-74.
56. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; 3:574-9.
57. Rowin EJ, Maron BJ, Wells S, et al. Usefulness of global longitudinal strain to predict heart failure progression in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2021; 151:86-92.
58. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W. DeNofrio Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; 3:574-9.
59. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017; 136:2420-36.
60. Dominguez F, Climent V, Zorio E. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 248:232-8.
61. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ACC Curr J Rev* 2002; 11:15-6.
62. Faraz F, Rehman MEU, Sabir B. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48:101524.
63. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2021; 18:1012-23.
64. Omahony C, Jichi F, Pavlou M. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35:2010-20.
65. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 2019; 4:918-27.
66. Lee, Deacon Z. J., Mahdi Montazeri, Roxana Bataiosu, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Importance of Left Ventricular Apical Aneurysms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular Imaging* 2022; 15: 1696-711.
67. Fernández A, Acunzo R, Avegliano G, et al. Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica 2016. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85: 1-78.
68. Lambiase PD, Gold MR, Hood M. Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm* 2016;13:1066-74.