

Artículo Especial

Recomendaciones prácticas y resumidas para el manejo clínico de la fibrilación auricular y la estratificación de riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica**Practical and summarized recommendations for the clinical management of atrial fibrillation and sudden death risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy.**

Alejandro Bravo, Marcelo Coll, Francisco A. Femenia, Héctor S. Manzollilo, Andrés Martellotto, Gerardo A. Moreno, Rolando E. Pantich, Ariel E. Szyszko, Mariana Valentino, Diego Velasco, Alejandro A. Ventura

*Comité de Arritmias y Electrofisiología. Federación Argentina de Cardiología (FAC).***INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Recibido el 9 de Abril de 2018

Aceptado después de revisión

el 2 de Mayo de 2018

www.revistafac.org.arLos autores declaran no tener
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Miocardiopatía hipertrófica.

Fibrilación auricular.

Muerte súbita.

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy.

Atrial fibrillation.

Sudden death.

RESUMEN

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) se define por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (≥ 15 mm) que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anómalas. La etiología más frecuente de MCH, y de la que más información disponemos, es genética autosómica dominante causada por la mutación de genes que codifican para proteínas del sarcómero. Se estima una prevalencia de 1 en 500 personas de la población general. A lo largo de los años, y a través de la investigación clínica, hemos aprendido que estos pacientes tienen un mayor riesgo de arritmias tanto auriculares como ventriculares, y que éstas contribuyen en gran medida al pronóstico, la morbilidad y mortalidad del paciente.

El *Comité de Arritmias y Electrofisiología de la Federación Argentina de Cardiología*, decidió revisar la literatura actual con el fin de aportar información resumida y práctica para el adecuado manejo clínico de estos pacientes, en lo que respecta principalmente a la Fibrilación Auricular (FA) y a la Estratificación de Riesgo de Muerte Súbita (MS), con el fin de intentar ayudar al cardiólogo clínico a seleccionar la mejor estrategia de manejo en cada paciente individual.

Practical and summarized recommendations for the clinical management of atrial fibrillation and sudden death risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy.**ABSTRACT**

Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is defined by the presence of increased thickness of the left ventricle wall (≥ 15 mm) that cannot be explained solely by abnormal loading conditions. The most frequent and known etiology of HCM is autosomal dominant genetic, caused by mutation of genes that encode for sarcomere proteins. Estimated prevalence is around 1 out of 500 people in the general population. Throughout the years, applying clinical research, we have learned that these patients have an increased risk of both atrial and ventricular arrhythmias, and they contribute greatly to the patient prognosis, morbidity and mortality.

The *Arrhythmias and Electrophysiology Committee of the Argentine Federation of Cardiology*, decided to review the current literature in order to provide a summary and practical information for the proper clinical management of these patients, mainly as regards the clinical management of Atrial Fibrillation (AF) and the Stratification of Sudden Cardiac Death (SCD) Risk, in order to try to help clinical cardiologists to select the best management strategy in each individual patient.

INTRODUCCIÓN

Estas recomendaciones del *Comité de Arritmias y Electrofisiología de la Federación Argentina de Cardiología (FAC)* sobre el manejo clínico de la Fibrilación Auricular (FA) y la Estratificación de Riesgo de Muerte Súbita (MS) en pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) tienen como objetivo principal presentar las evidencias relevantes actuales sobre estos temas en particular, para ayudar al cardiólogo clínico a seleccionar la mejor estrategia de manejo en cada paciente individual. Se intentó además simplificar las recomendaciones de las guías internacionales de manejo de la MCH, actualizando la evidencia que aporte información para la toma de conductas terapéuticas actuales.

Cuando se habla de Miocardiopatía Hipertrófica se hace referencia a una cardiomiopatía que se define por la presencia de mayor grosor / espesor de la pared del ventrículo izquierdo que no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anómalas¹. Esta definición se aplica a niños y adultos y no hace presunciones sobre la etiología y la afección miocárdica. La MCH más frecuente, y de la que más información disponemos, es genética autosómica dominante causada por la mutación de genes que codifican para proteínas del sarcómero. Se estima una prevalencia de 1 en 500 personas de la población general². Existen múltiples polimorfismos genéticos que se asocian a dicha patología y que generan una marcada heterogeneidad en su presentación clínica. Sus características anatomopatológicas principales son la hipertrofia del músculo cardiaco (≥ 15 mm sin causa hemodinámica que lo justifique) y la desorganización o "disarray" del tejido miocárdico.

Con el correr de los años, y fruto de la investigación clínica, se ha aprendido que estos pacientes tienen un mayor riesgo de arritmias, tanto auriculares como ventriculares, y que éstas contribuyen en gran medida al pronóstico, la morbilidad, y la mortalidad del paciente³. El *Comité de Arritmias y Electrofisiología de FAC* decidió revisar la literatura actual con el fin de aportar información práctica y resumida para el adecuado manejo clínico de estos pacientes.

Hace más de 3 décadas, se introdujo un sistema de evidencia que sirve como modelo para la valoración crítica de la literatura, asignándole un grado a cada recomendación (I, II, ó III), señalando además la fuerza de la evidencia sobre la cual se basa la recomendación (A, B, C). Las recomendaciones para el empleo o no de un procedimiento o tratamiento en particular se basan en la relación riesgo-coste / beneficio. El nivel o fuerza de la evidencia de la recomendación surge de la fortaleza metodológica de los estudios para la validación, consistencia y generalización de los resultados.

Grados de recomendación de las Guías internacionales

- **Grado I.** Evidencia y/o acuerdo general acerca de que un determinado procedimiento/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

- **Grado II.** Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento.

- **Grado IIa.** el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

- **Grado IIb.** la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

- **Grado III.** Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo, e incluso puede ser perjudicial en algunos casos.

Nivel de evidencia

- **Nivel A.** Datos provenientes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.

- **Nivel B.** Datos provenientes de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios observacionales no aleatorizados.

- **Nivel C.** Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Pese a que desde un principio la MCH siempre estuvo directamente relacionada con arritmias ventriculares y el riesgo de Muerte Súbita, hoy se puede afirmar que en realidad la Fibrilación Auricular es la arritmia más frecuente en estos pacientes. La actual Guía Europea de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo de la Miocardiopatía Hipertrófica¹ nos presenta información estadística respecto a la incidencia (3.1% anual) y prevalencia (22.5% anual) de esta arritmia, lo que denota la clara importancia de la misma, ya que conlleva una incidencia (3.8% anual) y prevalencia (27.1% anual) de accidente cerebrovascular (ACV) francamente aumentada respecto de paciente con FA pero sin MCH.

Es relevante, tener en mente siempre a esta arritmia en cada uno de los pacientes con diagnóstico de MCH, ya que la misma, será responsable en gran medida, de su calidad de vida y del importante riesgo de ACV.

Para ello, resaltamos en forma práctica y resumida, ciertas recomendaciones para su manejo clínico.

PREVENCIÓN

1. El adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, dislipemia, sedentarismo, obesidad, apnea obstructiva del sueño) es lo recomendable para lograr disminuir la incidencia de FA, así como sus recurrencias, tanto en población general como en pacientes con MCH^{4,5}.

2. En pacientes con MCH que requieran tratamiento antihipertensivo, es recomendable hacerlo con fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o fármacos Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII), ya que son numerosos los metaanálisis que así lo avalan. Recientemente se observó que en el grupo particular de pacientes con MCH el riesgo

de desarrollar FA disminuiría cuando son tratados con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona ⁶.

3. Considerar siempre el diámetro auricular ecocardiográfico bidimensional (>45 mm), la duración de la onda P (>140 ms), y el gradiente de presión en el trato de salida del ventrículo izquierdo (gradiente obstructivo), como los principales predictores para el desarrollo de la FA en MCH ¹.

DIAGNÓSTICO

1. El screening de FA se debe realizar en todos los pacientes con MCH y aurícula izquierda de diámetro anteroposterior ≥ 45 mm, mediante Holter de 48 horas cada 6 meses (1). (Clase IIa, Nivel de Evidencia C).

2. La elevada densidad de extrasistolia supraventricular (ESV) (≥ 30 ESV/hora) o las salvas auriculares autolimitadas (SAA) de más de 20 latidos consecutivos en pacientes con MCH, mostraron asociación con el desarrollo ACV, en forma independiente de la FA, motivo por el cual se las debería considerar como predictores de riesgo en el seguimiento del paciente ⁷.

3. Se debe ser meticuloso con la detección de esta arritmia a fin de tomar las medidas preventivas de ACV a tiempo, y educar permanentemente a los pacientes sobre el automonitoreo del ritmo cardiaco.

Tratamiento anticoagulante

1. Salvo contraindicación, TODOS los pacientes con diagnóstico de MCH y FA (en cualquiera de sus formas de presentación: paroxística, persistente, permanente), deben ser anticoagulados por vía oral (Clase I, Nivel de Evidencia C), ya sea con antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) con RIN de 2 a 3, como opción de primera línea, o con los anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) como opción de segunda línea cuando los anteriores no fueran tolerados apropiadamente, tuvieran dificultad en mantener el rango de anticoagulación, o no fuera posible su monitoreo adecuado ^{1, 8} (Clase I, Nivel de Evidencia B)

2. Pacientes con MCH y FA en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) mostraron similar tasa de eventos embólicos y de complicaciones hemorrágicas al compararlos con los paciente tratados con anticoagulantes orales dependientes de la vitamina K. En general los pacientes tratados con ACODs mostraron mayor satisfacción en el seguimiento ⁹.

3. El score de CHADVAsc "NO" es aplicable a los pacientes con FA y MCH. Deben anticoagularse siempre y de por vida, salvo contraindicación ^{1, 8} (Clase I, Nivel de Evidencia C).

4. Se puede emplear el score HASBLED para valorar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con MCH que requieran anticoagulación oral ¹. (Clase IIa, Nivel de Evidencia B).

Control de ritmo

1. Es importante adoptar una estrategia precoz y agresiva para el control de ritmo en pacientes con FA paroxística o persistente para evitar su recurrencia, ya que dicha arritmia facilitará la aparición de Insuficiencia Cardiaca y ACV.

2. En pacientes con FA aguda y presencia de signos de falla hemodinámica, se debe realizar cardioversión eléctrica, con la administración previa de heparina de bajo peso molecular (Por ej. enoxaparina 1mg/kg de peso), seguido de anticoagulación oral posterior al procedimiento. Si no presenta signos de descompensación hemodinámica, se puede plantear la cardioversión farmacológica con carga y mantenimiento de amiodarona vía endovenosa (Clase IIa, Nivel de Evidencia C).

3. Para realizar de manera programada cardioversión eléctrica se requiere un mínimo de 3 semanas de anticoagulación oral en rango (RIN 2-3) para fármacos como el acenocumarol o la warfarina, ó 3 semanas de tratamiento con los ACODs (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán).

4. Para mantener el ritmo sinusal se recomienda como droga antarrítmica Amiodarona¹. (Clase IIa, Nivel de Evidencia B).

5. Para el control de ritmo, la ablación de venas pulmonares es una alternativa a considerar en pacientes con FA paroxística o persistente, sintomáticos y recurrente. La tasa de éxito es inferior al compararlo con pacientes sin MCH (mantenimiento del ritmo sinusal post-ablación del 67% a 29 meses de seguimiento) ¹⁰. (Clase IIa, Nivel de Evidencia B).

6. Para el control del ritmo en pacientes con MCH es recomendable el tratamiento precoz y agresivo.

Control de frecuencia

1. Para el control de frecuencia ventricular, se recomienda utilizar beta bloqueantes beta 1 selectivos (Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol) o bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (Verapamilo o Diltiazem) ^{1, 8}. (Clase I, Nivel de Evidencia C).

2. No se recomienda el uso de digoxina en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, ni antiarrítmicos clase IC (Flecainida o Propafenona) por el riesgo de prolongar la duración del intervalo QRS y QT, situaciones que predisponen a arritmias ventriculares complejas ¹.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA

Al hablar de prevención de muerte súbita en pacientes con MCH, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, la misma se debe tener en mente implementarla mediante un cardiodesfibrilador implantable (CDI), ya que ninguna otra opción terapéutica (farmacológica o quirúrgica) ha demostrado disminuir la incidencia de MS.

Es de destacar que el implante de un CDI en estos pacientes dista de ser una práctica libre de eventos no deseados. No sólo se trata de un procedimiento quirúrgico,

con las complicaciones propias de una técnica invasiva en sí (infecciones, hemorragia, desplazamiento o fracturas de catéteres, etc), sino que también pueden ocurrir durante el seguimiento complicaciones que deterioran la calidad de vida del paciente y pueden alterar la función sistólica del ventrículo izquierdo a mediano o largo plazo.

En prevención secundaria, es decir en pacientes que han padecido un evento de MS y han sido recuperados, o en pacientes en quienes se registró una Fibrilación Ventricular o una Taquicardia Ventricular Sostenida con descompensación hemodinámica, no quedan dudas del beneficio que el implante del CDI brindaría, ya que la tasa de recurrencia de un nuevo episodio de MS o FV / TV es del 10% anual¹¹.

En prevención primaria, el riesgo de MS varía del 0.5 al 1% anual¹², motivo por el que es sumamente importante realizar la adecuada estratificación de riesgo de muerte súbita antes de indicar implantar un CDI, y así lograr el equilibrio entre prevención de MS y los eventuales efectos adversos de la terapia.

En el manejo de los pacientes con MCH las guías internacionales plantean estrategias diferentes al evaluar el riesgo de estos pacientes, con diferentes niveles de evidencia a cada uno de los predictores descriptos hasta la actualidad.

En 2011, *American Heart Association y American College of Cardiology (AHA / ACC)*⁸, recomiendan en forma escalonada los siguientes **predictores**:

1. Con la presencia de cualquiera de los siguientes predictores Historia de MS, en familiares de primer grado, espesor parietal ≥ 30 mm, o síncope inexplicado, plantea el implante de un CDI como razonable.

2. En ausencia de los predictores antes referidos, le siguen en importancia: la presencia de Taquicardias Ventriculares No Sostenidas (TVNS) en Holter, o una respuesta anormal de la presión arterial en la prueba ergométrica (hipotensión, o el NO incremento de la tensión arterial durante el ejercicio). Con uno de estos predictores mayores, más un predictor menor (Gradiente de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, presencia de realce tardío con gadolínico en la resonancia magnética cardiaca, presencia de aneurisma apical, o la presencia de una de las mutaciones cromosómicas descriptas como malignas) sugieren que el implante del CDI puede ser útil.

En 2014, *European Society of Cardiology (ESC)*¹, propone el uso de una **aplicación de riesgo** basada en predictores similares a los mencionados, pero priorizando otros nuevos predictores que también demostraron su asociación con la MS, en portadores con MCH. En esta calculadora se incluyen los siguientes predictores: edad del paciente, espesor parietal máximo del ventrículo izquierdo, diámetro anteroposterior de aurícula izquierda, gradiente máximo en tracto de salida de ventrículo izquierdo, presencia o ausencia de historia de MS en familiares de 1° línea, presencia o ausencia de taquicardia ventricular no sostenida, y presencia o ausencia de síncope inexplicado.

Con estos parámetros, algunos cuantitativamente continuos y otros binarios, se realiza un complejo cálculo matemático del riesgo a 5 años, cuyo resultado plantea que con $<4\%$ de riesgo de MS, no estaría indicado el implante de un CDI, en pacientes con 4-6% de riesgo de MS el implante "puede" ser considerado, y en pacientes con $>6\%$ el implante "debe" ser considerado.

Limitaciones de los modelos predictivos

El modelo predictivo de AHA / ACC alcanza sólo un Valor Predictivo Positivo del 10-20% (muy bajo), y el modelo de la ESC no incluye pacientes deportistas de elite, pacientes <16 años, MCH por enfermedades metabólicas o infiltrativas, y no especifica si el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo inducido por el ejercicio representa un predictor de riesgo, ni tampoco aclara que pasa con los pacientes que son sometidos a miectomía septal o ablación septal con alcohol por obstrucción severa sintomática del tracto de salida ventricular izquierdo.

Un problema central de los predictores de riesgo para prevención primaria son las **inconsistencias** que evidencian los estudios controlados que avalaron su asociación, ya sea por la diversidad de la población estudiada, o por la diversidad de las definiciones utilizadas para describir a cada uno de estos predictores.

Estas inconsistencias imponen dificultades prácticas al momento de estratificar apropiadamente los pacientes en consultorio, en el día a día, al no saber a ciencia cierta si es conveniente utilizar la aplicación de riesgo europea, o el modelo predictivo americano para la estratificación de riesgo de MS.

Una de estas inconsistencias es el antecedente familiar de MS, no siempre tenido en cuenta como un predictor de riesgo en MCH, ya que hubo marcada variabilidad en las definiciones empleadas en los distintos estudios que evaluaron esta variable; en algunos casos no superaba el análisis multivariado, y en otros incluso no hubo asociación estadística alguna¹³. También es controvertido el punto de corte de la edad del familiar que ha padecido una MS, para transformarse en un predictor de riesgo (<30 años, <35 años, <40 años, <50 años?)¹³.

Otra inconsistencia es el síncope como predictor de riesgo de MS, principalmente para el diagnóstico preciso del mecanismo fisiopatológico que desencadena la MS (vasovagal, arrítmico reflejo?). Tampoco se sabe si tiene el mismo valor predictivo un síncope en una MCH obstructiva o en una MCH no obstructiva. Recientemente se puso en evidencia que el antecedente de síncope inexplicable, pero con una antigüedad >6 meses al momento de la consulta, NO constituye un predictor de riesgo¹⁴.

Una inconsistencia más en la MCH son las Taquicardias Ventriculares No Sostenidas (TVNS), con las múltiples definiciones adoptadas en los estudios clínicos controlados, que demostraron la asociación de riesgo con MS¹⁵. Tampoco queda claro si su valor predictivo se establece con un Holter de 24 o de 48 hs, y no se tuvieron en cuenta las

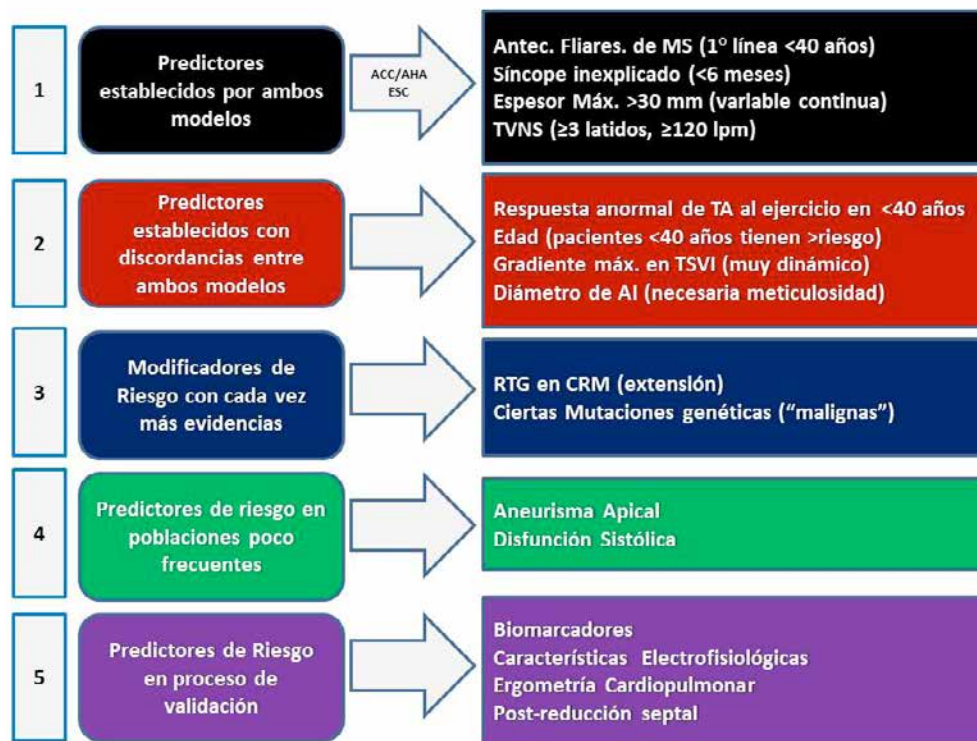


FIGURA 1.
Predictores de riesgo de muerte súbita.

características electrofisiológicas, muy diversas por cierto, para conocer si realmente son predictoras de riesgo¹⁶.

Por los referidos motivos, el **Comité de Arritmias y Electrofisiología de la Federación Argentina de Cardiología**, luego de revisar y analizar detalladamente las guías internacionales y la evidencia actual, propone considerar los siguientes predictores de riesgo de MS, en el orden que se advierte en la *Figura 1*, ubicando en primer término los predictores avalados por ambos modelos predictivos, americanos y europeos, que cuenta con mayor número de trabajos de investigación que los respalde, con fuerza de asociación estadísticamente significativa para con el riesgo de muerte súbita, y a continuación el resto de los predictores de riesgo a tener en cuenta para definir la indicación de CDI en prevención primaria.

Predictores a considerar para la estratificación de riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

- Antecedentes de Muerte Súbita en familiares de 1º línea (padres, hermanos, hijos), con edad <40 años.
- Síncope inexplicable (sin diagnóstico preciso del mecanismo fisiopatológico desencadenante) en los 6 meses previos a la consulta.
- Espesor parietal máximo, como variable continua, es decir, que no sólo es predictor de riesgo si supera los 30 mm, sino que a mayor espesor, mayor riesgo.

- Taquicardias Ventriculares No Sostenidas (≥ 3 latidos consecutivos, ≥ 120 latidos por minuto) en Holter de 24 hs o de 48 hs.
- Respuesta anormal de la Tensión Arterial durante el ejercicio, con imposibilidad de aumentar la presión sistólica al menos 20 mmHg desde el reposo al ejercicio máximo, o una caída >20 mmHg desde el pico de Tensión Arterial.
- Edad como factor de riesgo, haciendo hincapié en <40 años (mayor riesgo)
- Gradiente máximo en el Tracto de Salida del Ventriculo Izquierdo (teniendo en cuenta siempre la gran variabilidad dinámica del mismo, de acuerdo a múltiples condiciones).
- Diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda.
- Realce Tardío con Gadolínico $\geq 25\%$ en Resonancia Magnética Cardiaca.
- Mutaciones genéticas "malignas": polimorfismos en gen de la cadena pesada de la beta miosina, de la proteína C de unión a la tropomiosina, o de la Troponina T.
- Presencia de aneurisma apical en el ventrículo izquierdo.
- Disfunción ventricular izquierda.
- Biomarcadores elevados, tales como: Troponina I y Troponina T, Brain Natriuretic Peptide (BNP), Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP).

- Características electrofisiológicas como: presencia de ondas T negativas primarias (es decir con complejos QRS normales) ¹⁷, alternancia del microvoltaje de la onda T en la ergometría ¹⁸, presencia de complejos QRS fragmentados, dispersión del intervalo QT ¹⁹, entre otros.
- Ergometría Cardiopulmonar con análisis de la relación entre Ventilación y Dióxido de Carbono (VE / VCO₂) con una pendiente con punto de corte ≥ 31 que se asocia a mayor incidencia de MS ²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliot PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Rev Esp Cardiol **2015**; 68 (1): 63.e1-e52.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation **1995**; 92: 785-89.
3. Bockstall KE, Link MS. A primer on arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep **2012**; 14: 552-62.
4. MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation **2016**; 133 (19): 1901-05.
5. Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Clinical Correlations, and Mortality in a Large High-Risk Population. J Am Heart Assoc **2014**; 3: e001002.
6. Chen-Yun Huang, Yao-Hsu Yang, Lian-Yu Lin, et al. Renin-angiotensin-aldosterone blockade reduces atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Heart **2017**; 103 (9): 672-78.
7. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol **2015**; 66 (3): 232-41.
8. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg **2011**; 142 (6): e153-203.
9. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. Int J Cardiol **2017**; 248: 232-38.
10. Di Donna P, Olivotto I, Delcre SD, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. Europace **2010**; 12 (3): 347-55.
11. Weissler-Snir A, Adler A, Williams L, et al. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge. Eur Heart J **2017**; 38 (22): 1728-37.
12. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Updated. JACC Heart Fail **2018**; 6 (5): 364-75.
13. Efthimiadis GK, Zegkos T, Meditskou S, Hadjimiliades S. Perspectives on sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiol Rev **2014**; 22 (5): 210-16.
14. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation **2009**; 119 (13): 1703-10.
15. Moreno G, Hernández Madrid A, Moro C. Controversias en miocardiopatía hipertrófica: Taquicardias Ventriculares No Sostenidas. Cuadernos de Estimulación Cardíaca **2008**; 1 (1). www.estimulacioncardiaca.es
16. 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. J Am Coll Cardiol **2003**; 42: 873-79.
17. Lyon A, Ariga R, Mincholé A, et al. Distinct ECG Phenotypes identified in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning associate with arrhythmic risk markers. Frontiers in Physiology **2018**, 9: Article 213. www.frontiersin.org
18. de Oliveira Antunes M, Samesima N, Pereira Filho HG, et al. Exercise-induced quantitative microvolt T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. J Electrocardiol **2017**; 50 (2): 184-90.
19. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol **2018**; 23 (4): e12533.
20. Magrì D, Santolamazza C, Limite L, et al. QT spatial dispersion and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Time for reappraisal. J Cardiol **2017**; 70 (4): 310-15.
21. Magrì D, Limongelli G, Re F, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. Heart **2016**; 102 (8): 602-9.