



Guía ESC 2023

sobre el manejo de las miocardiopatías

Desarrollada por el grupo de trabajo
sobre el manejo de miocardiopatías de
la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)



ESC

European Society
of Cardiology

SEC: 2023-K



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA
Publicación oficial

Guía ESC 2023 sobre el manejo de las miocardiopatías

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies

Desarrollada por el grupo de trabajo sobre el manejo de miocardiopatías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>); la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

© The European Society of Cardiology 2023. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Elena Arbelo^{*†}, (coordinadora) (España), Alexandros Protonotarios[‡], (coordinador del Grupo de Trabajo) (Reino Unido), Juan R. Gimeno[‡], (coordinador del Grupo de Trabajo) (España), Eloisa Arbustini (Italia), Roberto Barriales-Villa (España), Cristina Basso (Italia), Connie R. Bezzina (Países Bajos), Elena Biagini (Italia), Nico A. Blom[†] (Países Bajos), Rudolf A. de Boer (Países Bajos), Tim De Winter (Bélgica), Perry M. Elliott (Reino Unido), Marcus Flather (Reino Unido), Pablo Garcia-Pavia (España), Kristina H. Haugaa (Suecia), Jodie Ingles (Australia), Ruxandra Oana Jurcut (Rumanía), Sabine Klaassen (Alemania), Giuseppe Limongelli (Italia), Bart Loeys² (Bélgica), Jens Mogensen (Dinamarca), Iacopo Olivetto (Italia), Antonis Pantazis (Reino Unido), Sanjay Sharma (Reino Unido), J. Peter Van Tintelen (Países Bajos), James S. Ware (Reino Unido), Juan Pablo Kaski^{*†}, (coordinador) (Reino Unido), y el Grupo del Documento Científico de la ESC.

Revisores del documento: Philippe Charron, (Coordinador de Revision de CPG) (Francia), Massimo Imazio, (Coordinador de Revision de CPG) (Italia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Michael Arad (Israel), Folkert W. Asselbergs (Países Bajos), Riccardo Asteggiano (Italia), Zofia Bilinska (Polonia), Damien Bonnet (Francia), Henning Bundgaard (Dinamarca), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Gaetano Maria De Ferrari (Italia), Veronica Dusi (Italia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Estelle Gandjbakhch (Francia), Tiina Heliö (Finlandia), Konstantinos Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), George Lazaros (Grecia), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Benjamin Meder (Alemania), Richard Mindham (Reino Unido), James Moon (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Mary N. Sheppard (Reino Unido), Gianfranco Sinagra (Italia), Marta Sitges (España), Jacob Tfelt-Hansen (Dinamarca), Rhian Touyz (Canadá), Rogier Veltrop (Países Bajos), Josef Veselka (República Checa), Karim Wahbi (Francia), Arthur Wilde (Países Bajos) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos)

Véase contenido relacionado: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

***Autores para la correspondencia:** Elena Arbelo, Sección de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, IDIBAPS, Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España, y European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart, ERN GUARD-Heart, Barcelona, Spain. Tel: +34 93 22 75 55 11, E-mail: elenaarbelo@secardiologia.es; y Juan Pablo Kaski, Centre for Paediatric Inherited and Rare Cardiovascular Disease, University College London, Institute of Cardiovascular Science, Londres, Reino Unido y Centre for Inherited Cardiovascular Diseases, Great Ormond Street Hospital, Londres, Reino Unido. Tel: +44 78 29 88 39, E-mail: j.kaski@ucl.ac.uk

† Los dos coordinadores han contribuido por igual al documento y ambos son autores para la correspondencia.

‡ Los dos coordinadores del Grupo de Trabajo han contribuido por igual al documento.

¹ En representación de la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC)

² En representación de la *European Society of Human Genetics* (ESHG)

Versión en español traducida por Marisol Ruiz-Meana; traducción revisada por Esther González-López (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y por Laura Dos Subirà y Eduardo Villacorta Argüelles, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

Las afiliaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo se detallan en la información sobre los autores.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC): la lista de los miembros se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions* (ACNAP), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Heart Rhythm Association* (EHRA), *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Cardiovascular Genomics*.

Grupos de Trabajo: *Development Anatomy and Pathology, Myocardial and Pericardial Diseases*.

Foro de pacientes

El contenido de esta guía de la ESC se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC ([journals.permissions@oup.com](mailto:permissions@oup.com)).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre las guías de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o guía publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta guía a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las guías de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y guías actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Todos los expertos involucrados en la redacción de esta guía han presentado declaraciones de conflicto de intereses. Las declaraciones de conflicto de intereses han sido recopiladas en un documento suplementario publicado simultáneamente a esta guía. Este documento está disponible en la página web de la ESC: www.escardio.org/Guidelines.

Véase la publicación *on-line* de *European Heart Journal* para acceder al material suplementario que incluye información adicional y tablas de evidencia.

Palabras clave

Guía · Arritmia · Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho · Miocardiopatías · Diagnóstico · Miocardiopatía dilatada · Genética · Asesoramiento genético · Miocardiopatía hipertrófica · Desfibrilador automático implantable · Manejo · Imagen multimodal · Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo · Embarazo · Miocardiopatía restrictiva · Estratificación del riesgo · Cribado · Deportes · Muerte súbita cardíaca

CONTENIDO

1. Preámbulo	9	6.9. Abordaje diagnóstico del paciente pediátrico	38
2. Introducción	10	6.9.1. Miocardiopatía infantil y de inicio en la primera infancia	38
3. Aproximación fenotípica a las miocardiopatías	10	6.10. Principios generales en el manejo de pacientes con miocardiopatía	40
3.1. Definiciones	13	6.10.1. Valoración de síntomas	40
3.2. Fenotipos de la miocardiopatía	13	6.10.2. Manejo de la insuficiencia cardiaca	40
3.2.1. Miocardiopatía hipertrófica	13	6.10.2.1. Tratamiento médico preventivo de insuficiencia cardiaca en portadores asintomáticos/ expresión temprana de la enfermedad	40
3.2.2. Miocardiopatía dilatada	13	6.10.2.2. Trasplante cardiaco	41
3.2.3. Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	13	6.10.2.3. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda	41
3.2.4. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	14	6.10.3. Manejo de las arritmias auriculares	41
3.2.5. Miocardiopatía restrictiva	15	6.10.3.1. Anticoagulación	42
3.3. Otros rasgos y síndromes asociados con fenotipos de miocardiopatía	15	6.10.3.2. Control de la frecuencia cardiaca	42
3.3.1. Hipertrabeculación del ventrículo izquierdo (ventrículo izquierdo no compactado)	15	6.10.3.3. Control del ritmo cardiaco	44
3.3.2. Síndrome de <i>tako-tsubo</i>	16	6.10.3.4. Comorbilidades y manejo de los factores de riesgo	44
4. Epidemiología	16	6.10.4. Manejo de las arritmias ventriculares	45
4.1. Poblaciones especiales	16	6.10.5. Tratamiento con dispositivos: desfibrilador automático implantable	46
5. Manejo integral del paciente	17	6.10.6. Seguimiento de rutina en pacientes con miocardiopatía	47
5.1. Equipos multidisciplinares de miocardiopatías	17	6.11. Cribado familiar y evaluación de seguimiento de los familiares	47
5.2. Coordinación entre los diferentes niveles de atención	17	6.11.1. Consideraciones especiales en el cribado familiar	48
6. La ruta del paciente	18	6.12. Apoyo psicológico en pacientes con miocardiopatía y sus familiares	49
6.1. Presentación clínica	18	6.13. La ruta del paciente	50
6.2. Estudio inicial	19	7. Fenotipos específicos de miocardiopatía	50
6.3. Enfoque sistemático para el diagnóstico de miocardiopatía	19	7.1. Miocardiopatía hipertrófica	50
6.4. Historia clínica y exploración	19	7.1.1. Diagnóstico	50
6.5. Electrocardiografía en reposo y ambulatoria	21	7.1.1.1. Criterios diagnósticos	50
6.6. Pruebas de laboratorio	23	7.1.1.2. Estudio diagnóstico	50
6.7. Imagen multimodal	24	7.1.1.3. Ecocardiografía	50
6.7.1. Consideraciones generales	24	7.1.1.4. Resonancia magnética cardiaca	51
6.7.2. Ecocardiografía	24	7.1.1.5. Imagen nuclear	53
6.7.3. Resonancia magnética cardiaca	25	7.1.2. Pruebas genéticas y cribado familiar	53
6.7.3.1. Consideraciones especiales	27	7.1.3. Valoración de síntomas	53
6.7.4. Tomografía computarizada y técnicas de medicina nuclear	27	7.1.4. Manejo de los síntomas y las complicaciones	53
6.7.5. Biopsia endomiocárdica	28	7.1.4.1. Manejo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	54
6.8. Pruebas genéticas y asesoramiento	28	7.1.4.1.1. Medidas generales	54
6.8.1. Arquitectura genética	28	7.1.4.1.2. Tratamiento farmacológico	54
6.8.2. Pruebas genéticas	28	7.1.4.1.3. Tratamiento invasivo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (terapia de reducción septal)	56
6.8.2.1. Miocardiopatías no mendelianas e implicaciones para las pruebas genéticas	34	7.1.4.2. Manejo de los síntomas en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	59
6.8.2.2. Informes de pruebas genéticas e interpretación de variantes	34	7.1.4.2.1. Insuficiencia cardiaca y dolor torácico	59
6.8.3. Asesoramiento genético	34	7.1.4.2.2. Tratamiento de resincronización cardiaca	59
6.8.3.1. Asesoramiento genético en niños	35	7.1.5. Prevención de muerte súbita cardiaca en la miocardiopatía hipertrófica	60
6.8.3.2. Asesoramiento genético previo y posterior a la prueba (probando)	35	7.1.5.1. Aneurismas apicales del ventrículo izquierdo	61
6.8.3.3. Asesoramiento genético para pruebas en cascada	35	7.1.5.2. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	61
6.8.3.4. Diagnóstico genético prenatal o preimplantacional	37	7.1.5.3. Realce tardío de gadolinio en la imagen por resonancia magnética cardiaca	61
		7.1.5.4. Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio	61

7.1.5.5. Variantes sarcoméricas	62	7.5. Miocardiopatía restrictiva	75
7.1.5.6. Prevención de la muerte súbita cardíaca	62	7.5.1. Diagnóstico	75
7.2. Miocardiopatía dilatada	64	7.5.2. Pruebas genéticas	75
7.2.1. Diagnóstico	64	7.5.3. Valoración de síntomas	76
7.2.1.1. Caso índice	64	7.5.4. Manejo	76
7.2.1.2. Familiares	64	7.6. Miocardiopatías metabólicas y sindrómicas	78
7.2.1.3. Estudio diagnóstico	65	7.6.1. Enfermedad de Anderson-Fabry	78
7.2.1.4. Ecocardiografía	65	7.6.1.1. Definición	78
7.2.1.5. Resonancia magnética cardíaca	65	7.6.1.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial	78
7.2.1.6. Medicina nuclear	65	7.6.1.3. Curso clínico, resultados y estratificación del riesgo	78
7.2.2. Pruebas genéticas y cribado familiar	65	7.6.1.4. Manejo	80
7.2.2.1. Pruebas genéticas	65	7.6.2. RASopatías	80
7.2.3. Valoración de síntomas	66	7.6.2.1. Definición	80
7.2.4. Manejo	66	7.6.2.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial	80
7.2.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía dilatada	66	7.6.2.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo de muerte súbita	81
7.2.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardíaca	67	7.6.2.4. Manejo	81
7.2.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardíaca	67	7.6.3. Ataxia de Friedreich	82
7.3. Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	68	7.6.3.1. Definición	82
7.3.1. Diagnóstico	68	7.6.3.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial	82
7.3.1.1. Caso índice	68	7.6.3.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo	82
7.3.1.2. Familiares	68	7.6.3.4. Manejo	82
7.3.1.3. Estudio diagnóstico	69	7.6.4. Enfermedades por depósito de glucógeno	82
7.3.1.4. Características electrocardiográficas	69	7.6.4.1. Definición	82
7.3.1.5. Ecocardiografía	70	7.6.4.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial	82
7.3.1.6. Resonancia magnética cardíaca	70	7.6.4.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo	82
7.3.1.7. Medicina nuclear	70	7.6.4.4. Manejo	82
7.3.1.8. Biopsia endomiocárdica	70	7.7. Amiloidosis	82
7.3.2. Pruebas genéticas	70	7.7.1. Definición	82
7.3.3. Valoración de síntomas	70	7.7.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial	83
7.3.4. Manejo	70	7.7.3. Curso clínico y estratificación del riesgo	84
7.3.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	70	7.7.4. Manejo	84
7.3.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardíaca	70	7.7.4.1. Tratamientos específicos	85
7.3.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardíaca	71	8. Otras recomendaciones	85
7.4. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	71	8.1. Deportes	85
7.4.1. Diagnóstico	71	8.1.1. Beneficios cardiovasculares del ejercicio	85
7.4.1.1. Caso índice	71	8.1.2. Muerte súbita cardíaca relacionada con el ejercicio y antecedentes sobre las recomendaciones de ejercicio en pacientes con miocardiopatía	85
7.4.1.2. Familiares	72	8.1.3. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía hipertrófica	85
7.4.1.3. Evaluación diagnóstica	72	8.1.4. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	85
7.4.1.4. Electrocardiografía y monitorización Holter	72	8.1.5. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía dilatada y no dilatada del ventrículo izquierdo	86
7.4.1.5. Ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca	72	8.2. Aspectos relacionados con la reproducción	86
7.4.1.6. Biopsia endomiocárdica	72	8.2.1. Anticoncepción, fertilización in vitro tratamiento hormonal	87
7.4.1.7. Medicina nuclear	73	8.2.2. Manejo del embarazo	87
7.4.1.8. Fenocopias de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	73	8.2.2.1. Antes del embarazo	87
7.4.2. Pruebas genéticas y cribado familiar	73	8.2.2.2. Embarazo	87
7.4.3. Valoración de síntomas	73	8.2.2.3. Momento y tipo de parto	87
7.4.4. Manejo	73		
7.4.4.1. Tratamiento antiarrítmico	73		
7.4.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	74		
7.4.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardíaca	74		
7.4.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardíaca	74		

8.2.2.4. Post-parto	87
8.2.2.5. Tratamiento farmacológico: aspectos generales	87
8.2.2.6. Miocardiopatías específicas	88
8.2.2.7. Miocardiopatía periparto	88
8.3. Recomendaciones para cirugía no cardíaca	89
9. Requisitos para las unidades especializadas en miocardiopatías	89
10. Vivir con una miocardiopatía: consejos para los pacientes	90
11. Diferencias de sexo en las miocardiopatías	91
12. Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en las miocardiopatías	91
12.1. Factores de riesgo cardiovascular	91
12.2. Miocardiopatía dilatada	92
12.3. Miocardiopatía hipertrófica	92
12.4. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	92
13. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) y miocardiopatías	92
14. Mensajes clave	93
15. Lagunas en la evidencia	94
16. Mensajes de la Guía sobre qué hacer y qué no	95
17. Datos complementarios	100
18. Declaración de disponibilidad de datos	100
19. Información sobre los autores	100
20. Apéndice	101
21. Agradecimientos	101
22. Referencias	101

RECOMENDACIONES

Tabla 1 de recomendaciones. Recomendaciones para la prestación de servicio por equipos multidisciplinares de miocardiopatías	18
Tabla 2 de recomendaciones. Recomendaciones para el estudio diagnóstico en miocardiopatías	19
Tabla 3 de recomendaciones. Recomendaciones sobre pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las miocardiopatías	24
Tabla 4 de recomendaciones. Recomendación para la evaluación ecocardiográfica en pacientes con miocardiopatía	25
Tabla 5 de recomendaciones. Recomendaciones para la indicación de resonancia magnética cardíaca en pacientes con miocardiopatía	27

Tabla 6 de recomendaciones. Recomendaciones sobre tomografía computarizada e imagen nuclear	27
Tabla 7 de recomendaciones. Recomendaciones para biopsia endomiocárdica en pacientes con miocardiopatía	28
Tabla 8 de recomendaciones. Recomendaciones para el asesoramiento y estudio genético en miocardiopatías	37
Tabla 9 de recomendaciones. Recomendaciones para el trasplante cardíaco en pacientes con miocardiopatía	41
Tabla 10 de recomendaciones. Recomendación para el tratamiento con dispositivo de asistencia ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía	41
Tabla 11 de recomendaciones. Recomendación para el manejo de fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes con miocardiopatía	44
Tabla 12 de recomendaciones. Recomendaciones para el desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía	46
Tabla 13 de recomendaciones. Recomendaciones para el seguimiento de rutina de pacientes con miocardiopatía	47
Tabla 14 de recomendaciones. Recomendaciones para el cribado y seguimiento de familiares	47
Tabla 15 de recomendaciones. Recomendaciones para el soporte psicológico en pacientes y familiares con miocardiopatías	50
Tabla 16 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	51
Tabla 17 de recomendaciones. Recomendación adicional para la evaluación con resonancia magnética cardiovascular en miocardiopatía hipertrófica	52
Tabla 18 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (medidas generales)	54
Tabla 19 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento médico de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	56
Tabla 20 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento de reducción septal	58
Tabla 21 de recomendaciones. Recomendaciones para las indicaciones de estimulación cardíaca en pacientes con obstrucción	59
Tabla 22 de recomendaciones. Recomendaciones para el dolor torácico de esfuerzo en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	59
Tabla 23 de recomendaciones. Recomendaciones adicionales para la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica	64
Tabla 24 de recomendaciones. Recomendaciones para el implante de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía dilatada	68
Tabla 25 de recomendaciones. Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	69
Tabla 26 de recomendaciones. Recomendaciones para el implante de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	71
Tabla 27 de recomendaciones. Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	72

Tabla 28 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento antiarrítmico de pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	74
Tabla 29 de recomendaciones. Recomendaciones para la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	75
Tabla 30 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de pacientes con miocardiopatía restrictiva	77
Tabla 31 de recomendaciones. Recomendaciones de ejercicio para pacientes con miocardiopatía	86
Tabla 32 de recomendaciones. Recomendaciones sobre aspectos relacionados con la reproducción en pacientes con miocardiopatía	88
Tabla 33 de recomendaciones. Recomendaciones para la cirugía no cardíaca en pacientes con miocardiopatía	89
Tabla 34 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con miocardiopatía	92

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendaciones	9
Tabla 2. Niveles de evidencia	9
Tabla 3. Rasgos morfológicos y funcionales utilizados para describir los fenotipos de miocardiopatía	13
Tabla 4. Métricas epidemiológicas clave en adultos y niños para los diferentes fenotipos de miocardiopatía	16
Tabla 5. Ejemplos de patrones de herencia que deberían hacer sospechar etiologías genéticas específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía	20
Tabla 6. Ejemplos de signos y síntomas que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía	21
Tabla 7. Ejemplos de características electrocardiográficas que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía	22
Tabla 8. Pruebas de laboratorio de primer nivel (que se realizarán en cada paciente) y de segundo nivel (que se realizarán en pacientes seleccionados tras la evaluación de un especialista para identificar etiologías específicas), agrupadas por el fenotipo de miocardiopatía	23
Tabla 9. Resultados frecuentemente encontrados en las imágenes multimodales sobre los que adoptar medidas	25
Tabla 10. Descripción general de genes asociados con miocardiopatías monogénicas no sindrómicas y su contribución relativa a diferentes fenotipos de miocardiopatías	30
Tabla 11. Utilidad de los estudios genéticos en miocardiopatías	34
Tabla 12. Cuestiones específicas a considerar en el asesoramiento de niños	35
Tabla 13. Puntos clave de discusión del asesoramiento genético previo y posterior al estudio	35
Tabla 14. Opciones e implicaciones prenatales y preimplantacionales	37
Tabla 15. Carga y manejo de la fibrilación auricular en miocardiopatías	43
Tabla 16. Consideraciones psicológicas	49
Tabla 17. Evaluación por imagen en miocardiopatía hipertrófica	52

Tabla 18. Características ecocardiográficas que sugieren etiologías específicas en miocardiopatía hipertrófica	52
Tabla 19. Principales características clínicas asociadas con un mayor riesgo de muerte súbita	60
Tabla 20. Causas no genéticas de miocardiopatía dilatada	66
Tabla 21. Genotipos de alto riesgo y predictores asociados de muerte súbita	68
Tabla 22. Características clínicas y manejo de las miocardiopatías metabólicas y sindrómicas	78
Tabla 23. Signos de alarma de la enfermedad de Anderson-Fabry	80
Tabla 24. Orientación general para la actividad diaria de los pacientes con miocardiopatías	90
Tabla 25. Moduladores de la expresión fenotípica de las miocardiopatías	92

FIGURAS

Figura 1. Ilustración central	11
Figura 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico clínico de miocardiopatía	12
Figura 3. Ejemplos de fenotipos de miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo y sus correlatos etiológicos	14
Figura 4. Ejemplo resuelto del fenotipo de miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	15
Figura 5. Atención multidisciplinar de las miocardiopatías	18
Figura 6. Proceso de imagen multimodal en miocardiopatías	24
Figura 7. Ejemplos de hallazgos en la caracterización tisular de imágenes de resonancia magnética cardíaca que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupadas según el fenotipo de miocardiopatía	26
Figura 8. La arquitectura genética de las miocardiopatías	29
Figura 9. Un enfoque centrado en el paciente para el estudio genético en cascada en niños	36
Figura 10. Abordaje clínico de la miocardiopatía infantil	39
Figura 11. Algoritmo para el abordaje del cribado familiar y el seguimiento de los familiares	48
Figura 12. Protocolo para la evaluación y el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	51
Figura 13. Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en miocardiopatía hipertrófica	54
Figura 14. Diagrama de flujo sobre el manejo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	55
Figura 15. Lista de verificación previa a la evaluación de pacientes considerados para tratamiento invasivo de reducción septal	57
Figura 16. Diagrama de flujo para el implante de un desfibrilador automático en pacientes con miocardiopatía hipertrófica	63
Figura 17. Implante de desfibriladores automáticos en pacientes con miocardiopatía dilatada o miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	69
Figura 18. Algoritmo para abordar la toma de decisiones sobre el implante de un desfibrilador automático en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	76
Figura 19. Espectro de enfermedades cardíacas restrictivas	77
Figura 20. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Anderson-Fabry	81
Figura 21. Cribado para amiloidosis cardíaca	83
Figura 22. Diagnóstico de amiloidosis cardíaca	84

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

18F-FDG	fluorodesoxiglucosa 18F	DAVI	dispositivos de asistencia ventricular izquierda
2D	bidimensional	DEA	desfibrilador externo automático
3D	tridimensional	DES	desmina
^{99m} Tc	Tecnecio 99m	DMD	distrofia muscular de Duchenne
ABC	<i>Atrial Fibrillation Better Care approach</i>	DPD	ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico
AC-TTR	amiloidosis cardiaca por transtirretina	DSP	desmoplaquina
AclCr	aclaramiento de creatinina	DSVI	disfunción sistólica ventricular izquierda
ACM	asistencia circulatoria mecánica	EA-F	enfermedad de Anderson-Fabry
ACOD	anticoagulantes orales de acción directa	EAC	enfermedad de las arterias coronarias
ACS	anomalías de la contractilidad segmentaria	EAST-AFNET	<i>Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial</i>
ACTC	angiografía coronaria por tomografía computarizada	ECA	enzima de conversión de la angiotensina
AD	autosómico dominante	ECDA	ensayo clínico controlado con distribución aleatoria
AFR	ataxia de Friedreich	ECG-SP	Electrocardiograma de señal promediada
AHA/ACC	<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>	ECC	electrocardiograma
AI	aurícula izquierda	ECO	ecocardiograma
AIT	accidente isquémico transitorio	ECP	estimulación cerebral profunda
AL	amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal	EDG	enfermedades por depósito de glucógeno
ALCAPA	arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar	EDL	enfermedades de depósito lisosomal
ALT	alanina aminotransferasa	EEP	estimulación eléctrica programada
APHRS	<i>Asia Pacific Heart Rhythm Society</i>	EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
AR	autosómico recesivo	EORP	<i>EURObservational Research Programme</i>
ARA	antagonista del receptor de angiotensina	ERN	redes europeas de referencia
ARM	antagonistas de los receptores mineralocorticoides	ERT	tratamiento enzimático sustitutivo
ARNI	inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina	ETT	ecocardiografía transtorácica
ASA	ablación septal con alcohol	EV	extrasístole ventricular
AST	aspartato aminotransferasa	FA	fibrilación auricular
ATPasa	adenosintrifosfatasa	FAA	fármaco antiarrítmico
ATTR	amiloidosis por transtirretina	FE	fracción de eyección
ATTRv	amiloidosis hereditaria por transtirretina	FEM	fibrosis endomiocárdica
ATTRwt	amiloidosis por transtirretina de genotipo natural o adquirida	FEVD	fracción de eyección del ventrículo derecho
AV	auriculoventricular	FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
AVK	antagonista de la vitamina K	FIV	fertilización <i>in vitro</i>
BAG3	cochaperona-3 de BAG	FLNC	filamina C
BCC	bloqueadores de los canales de calcio	FTX	frataxina
BEM	biopsia endomiocárdica	FV	fibrilación ventricular
BNP	péptido natriurético cerebral	Gb3	globotriaosilceramida
BRD	bloqueo de rama derecha	GMPVI	grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo
BRI	bloqueo de rama izquierda	GPC	guías de práctica clínica
CHA ₂ DS ₂ -VASC	insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, accidente cerebrovascular (doble)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer) (puntuación)	GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
CK	creatinina cinasa	HbA1c	glucohemoglobina
CNC	cirugía no cardiaca	HBP	estimulación hisiana
COVID-19	síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) por infección del coronavirus 2	HBPM	heparina de bajo peso molecular
CPC	cardiopatía congénita	HCMR	registro de miocardiopatía hipertrófica (<i>Hypertrophic Cardiomyopathy Registry</i>)
DAI	desfibrilador automático implantable	HMDP	difosfonato de hidroximetileno
		HNF	heparina no fraccionada
		HR	<i>hazard ratio</i>
		HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
		hs-cTnT	troponina T cardiaca de alta sensibilidad
		HVI	hipertrofia ventricular izquierda
		IC-FEc	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
		IC-FELr	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida
		IC-FEr	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

IC	insuficiencia cardíaca	PECP	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
IECA	inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina	PET	tomografía por emisión de positrones
INR	razón internacional normalizada	PKP2	placofilina 2
IOT	inversión de la onda T	PLN	fosfolambano
IRM	imagen por resonancia magnética	PRKAG2	subunidad gamma 2 no catalítica de la proteína cinasa activada por AMP
iSGLT2	inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	PRP	puntuación de riesgo poligénico
ITFC	<i>International Task Force Consensus statement</i>	PTH	hormona paratiroidea
I.p.m.	latidos por minuto	PYP	pirofosfato
LAHRS	<i>Latin American Heart Rhythm Society</i>	QoL	calidad de vida
LMNA	lamina A/C	QRS	ondas Q, R y S del ECG
MAVD	miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	RAS-MCH	MCH asociada con Rasopatía
MAVI	miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo	RBM20	proteína ligadora de ARN 20
MC-ATTR	miocardiopatía amiloide por transtirretina	RCP	reanimación cardiopulmonar
MCA	miocardiopatía arritmogénica	RMC	resonancia magnética cardíaca
MCD	miocardiopatía dilatada	RTC	realce tardío de gadolinio
MCH	miocardiopatía hipertrófica	RVP	resistencia vascular pulmonar
MCNDVI	miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo	SAM	movimiento sistólico anterior
MCCP	miocardiopatía periparto	SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
MCR	miocardiopatía restrictiva	TC	tomografía computarizada
MELAS	encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a accidentes cerebrovasculares (síndrome)	TMBC	tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica
MERRF	epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas	TMEM43	proteína transmembrana 43
MGUS	gammopatía monoclonal de significado incierto	TMO	tratamiento médico óptimo
MICONOS	<i>Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome</i> (grupo de estudio)	TRC	terapia de resincronización cardíaca
MSC	muerte súbita cardíaca	TRED-HF	<i>Therapy withdrawal in REcovered Dilated cardiomyopathy—Heart Failure</i>
NGS	secuenciación de última generación	TRS	terapia de reducción septal
NSML	síndrome de Noonan con lentigos múltiples	TSVI	tracto de salida del ventrículo izquierdo
NT-proBNP	fracción N terminal del péptido natriurético cerebral	TTN	titina
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	TTNtv	variantes truncadas del gen de la titina
OMS	Organización Mundial de la Salud	TTR	transtirretina
OMSm	clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada	TV	taquicardia ventricular
OTSVD	obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho	TVMS	taquicardia ventricular monomórfica sostenida
OTSVI	obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	TVNS	taquicardia ventricular no sostenida
P/PP	patogénico/probablemente patogénico	VALOR-HCM	<i>A Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy</i>
		VD	ventrículo/ventricular derecho
		VEC	volumen extracelular
		VI	ventrículo/ventricular izquierdo
		VINC	ventrículo izquierdo no compactado
		VM	válvula mitral
		VTDVI	volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
		VUS	variante genética de significado incierto

1. PREÁMBULO

Las guías tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia con el fin de asistir a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia diagnóstica o terapéutica para un paciente en particular que sufre una enfermedad concreta. Las guías están destinadas a los profesionales de la salud. La ESC pone a disposición de forma gratuita sus guías para garantizar que todos los usuarios tengan acceso a las recomendaciones más recientes.

Las guías de la ESC no anulan la responsabilidad individual de los profesionales de la salud para tomar decisiones adecuadas y precisas de acuerdo con la condición clínica de cada paciente individual. La decisión final sobre un paciente concreto debe tomarla el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable en su país a los fármacos y los dispositivos médicos antes de su prescripción, así como respetar las normas éticas de su profesión.

Las guías de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de guías están disponibles en el apartado de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>).

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC para representar a los profesionales dedicados a los cuidados médicos de los pacientes con esta enfermedad. El procedimiento de selección tuvo como objetivo garantizar que haya una combinación representativa de miembros de toda la región ESC y de las subespecialidades más relevantes. Se tuvo en cuenta la diversidad y la inclusión, en particular con respecto al género y el país de origen. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre la atención a una entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la elaboración de las guías. Además, se llevó a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración del cociente riesgo/beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular según escalas predefinidas, tal como se indica más abajo. El Grupo de Trabajo siguió los procedimientos de votación de la ESC. Todas las recomendaciones sujetas a votación lograron al menos el 75% de apoyo entre los miembros con derecho a voto.

Los miembros del panel de redacción y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas fueron evaluadas de acuerdo con la normativa de la ESC sobre la declaración de conflicto de intereses y están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) en un documento suplementario publicado simultáneamente a la guía. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica de la ESC (GPC) supervisa y coordina la preparación de nuevas guías. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las guías. Las guías de la ESC se someten a una revisión exhaustiva por el Comité CPG y expertos externos, que incluye a miembros de toda la región ESC de subespecialidades relevantes y Sociedades Cardíacas Nacionales. Después de la revisión, las guías son aprobadas por

todos los expertos del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La elaboración de la presente guía se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción. Se incluyen las tablas de evidencia que resumen los hallazgos de los estudios que han servido para el desarrollo de las guías. La ESC advierte a los lectores que el lenguaje técnico puede ser mal interpretado y declina cualquier responsabilidad al respecto.

Tabla 1. Clases de recomendaciones

Clases de recomendaciones	Definición		Expresiones propuestas
	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento.	
	Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia.	Se debe recomendar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.	Se debe recomendar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.	No se recomienda

Tabla 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

La guía puede presentar un uso “off-label” (fuera de indicación) de una medicación determinada siempre y cuando exista un nivel de evidencia que demuestre que puede considerarse médicamente apropiado para una afección dada. No obstante, la decisión final relativa a un paciente individual la debe tomar el profesional sanitario responsable prestando especial atención a:

- (1) la condición específica del paciente. En este caso, el uso de medicamentos “off-label” debe limitarse a situaciones en las que el paciente salga beneficiado con respecto a la calidad, seguridad y eficacia del tratamiento, y solo después de que el paciente haya sido informado y dado su consentimiento;
- (2) la normativa sanitaria específica de cada país, las indicaciones de los organismos gubernamentales reguladores de medicamentos y las normas éticas a las que están sujetos los profesionales sanitarios, en su caso.

2. INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta guía de la ESC es asistir a los profesionales de la salud en el diagnóstico y manejo de los pacientes con miocardiopatías de acuerdo con la mejor evidencia disponible. Existen muy pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados en pacientes con miocardiopatías. Por ello, la mayoría de las recomendaciones de la presente guía se basan en estudios observacionales de cohortes y opiniones de consenso de expertos. El objetivo es proporcionar a los profesionales de la salud un marco práctico de diagnóstico y tratamiento para pacientes de todas las edades y, dado que un número cada vez mayor de pacientes tiene una base genética conocida para su enfermedad, la guía también considera las implicaciones de un diagnóstico para sus familias y brinda asesoramiento sobre reproducción y anticoncepción. Como las miocardiopatías pueden presentarse a cualquier edad y pueden afectar a individuos y familias a lo largo de toda la vida, esta guía sigue el principio de considerar las miocardiopatías en todos los grupos de edad como entidades patológicas únicas, con recomendaciones aplicables a niños y adultos con miocardiopatía en todo momento, aunque acepta que la base de evidencia para muchas de las recomendaciones es significativamente más limitada para los niños. Se destacan específicamente las diferencias relacionadas con la edad.

Esta es una guía nueva, no una actualización de las guías existentes, con la excepción del apartado sobre miocardiopatía hipertrófica (MCH), en la que proporcionamos una actualización específica de las *Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica*.¹ Por lo tanto, la mayor parte de las recomendaciones de la presente guía son nuevas. Está fuera del alcance de esta guía proporcionar descripciones y recomendaciones detalladas para cada fenotipo de miocardiopatía individual; más bien, el objetivo es proporcionar una guía para el enfoque diagnóstico de las miocardiopatías, resaltar cuestiones generales sobre la evaluación y el tratamiento e indicar al lector la evidencia relevante sobre la que se basan las recomendaciones.

La adopción de definiciones morfológicas y funcionales de enfermedad indica que el número de etiologías posibles es considerable, sobre todo en niños pequeños. Como no es práctico proporcionar un compendio exhaustivo de todas las posibles causas de miocardiopatía, esta guía se centra en los fenotipos más comunes de enfermedades, aunque también se presentan referencias para trastornos menos frecuentes. De forma parecida, las recomendaciones sobre el tratamiento se centran en gran medida en aspectos genéricos del manejo, aunque se pueden referir a enfermedades raras específicas cuando corresponda. La ilustración central (Figura 1) destaca aspectos clave en la evaluación y el manejo de las miocardiopatías que se abordan en esta guía.

Esta es la primera guía internacional importante sobre miocardiopatías distintas a la MCH. Otras innovaciones destacables son:

- Una descripción fenotípica nueva de las miocardiopatías, que incluye descripciones actualizadas de los fenotipos de miocardiopatía del ventrículo izquierdo (VI) dilatado y no dilatado, y que resalta el papel clave de la evaluación de la cicatriz del miocardio ventricular mediante imágenes por resonancia magnética cardíaca (RMC).
- Un enfoque en la ruta del paciente, desde la presentación, pasando por la evaluación inicial y el diagnóstico, hasta el tratamiento, destacando la importancia de considerar la miocardiopatía como una causa de presentaciones clínicas frecuentes (p. ej., insuficiencia cardíaca, arritmia) y la impor-

tancia de utilizar una aproximación multiparamétrica tras la identificación del fenotipo de presentación para llegar a un diagnóstico etiológico.

- Recomendaciones actualizadas para el cribado genético y clínico en cascada para los familiares de personas con miocardiopatías.
- Un enfoque en las miocardiopatías a lo largo de la vida, desde la edad pediátrica hasta la edad adulta (incluida la transición), y considerando las diferentes fases clínicas (es decir, oculta, manifiesta y terminal).
- Nuevas recomendaciones sobre la estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) para los diferentes fenotipos de miocardiopatía, incluido el periodo de la infancia, y destacando el importante papel del genotipo en la evaluación del riesgo de muerte súbita.
- Recomendaciones actualizadas para el manejo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) en la MCH.
- Un abordaje multidisciplinar de las miocardiopatías centrado en el paciente y su familia.

3. APROXIMACIÓN FENOTÍPICA A LAS MIOCARDIOPATÍAS

En medicina, los sistemas de clasificación se utilizan para estandarizar la nomenclatura de las enfermedades agrupando los trastornos según características compartidas. En 2008, la ESC impulsó un sistema pragmático para la descripción clínica de las miocardiopatías en el que se mantenía un enfoque histórico en la morfología y función ventriculares, al tiempo que se señalaba la diversidad etiológica mediante la subdivisión en subtipos genéticos y no genéticos.² Desde entonces, el conocimiento de las miocardiopatías ha aumentado sustancialmente gracias a la aplicación de nuevas tecnologías moleculares y de imagen.

En esta guía, el Grupo de Trabajo ha tenido en cuenta una serie de consideraciones a la hora de decidir su enfoque para la descripción de la enfermedad, tales como: (i) el legado histórico que, si bien sigue siendo útil, ha dado lugar a una terminología contradictoria y confusa en muchas situaciones; (ii) la naturaleza progresiva de las miocardiopatías a lo largo de la vida; (iii) la complejidad etiológica con múltiples procesos patológicos que contribuyen a los fenotipos de la enfermedad; (iv) la expresión diferencial de las enfermedades en las familias; y (v) las terapias emergentes centradas en la etiología.

El Grupo de Trabajo ha concluido que un sistema de clasificación único que abarque todas las posibles causas de enfermedad y cada uno de los escenarios clínicos sigue siendo una aspiración que está fuera del alcance de la presente guía. En su lugar, el Grupo de Trabajo ha actualizado la clasificación clínica existente para incluir nuevas descripciones fenotípicas y simplificar la terminología, al mismo tiempo que proporciona un marco conceptual para el diagnóstico y el tratamiento. Esta nomenclatura lleva a los médicos a considerar la miocardiopatía como la causa de varias presentaciones clínicas (p. ej., arritmia, insuficiencia cardíaca) y se centra en las características morfológicas y funcionales del miocardio (Figura 2). Es importante reconocer que pueden coexistir diferentes fenotipos de miocardiopatía en la misma familia y que la progresión de la enfermedad en un paciente individual puede incluir la evolución de un fenotipo de miocardiopatía a otro. Sin embargo, el Grupo de Trabajo recomienda un enfoque para la nomenclatura y el diagnóstico de la enfermedad que se base en el fenotipo cardíaco predominante en el momento de la presentación.

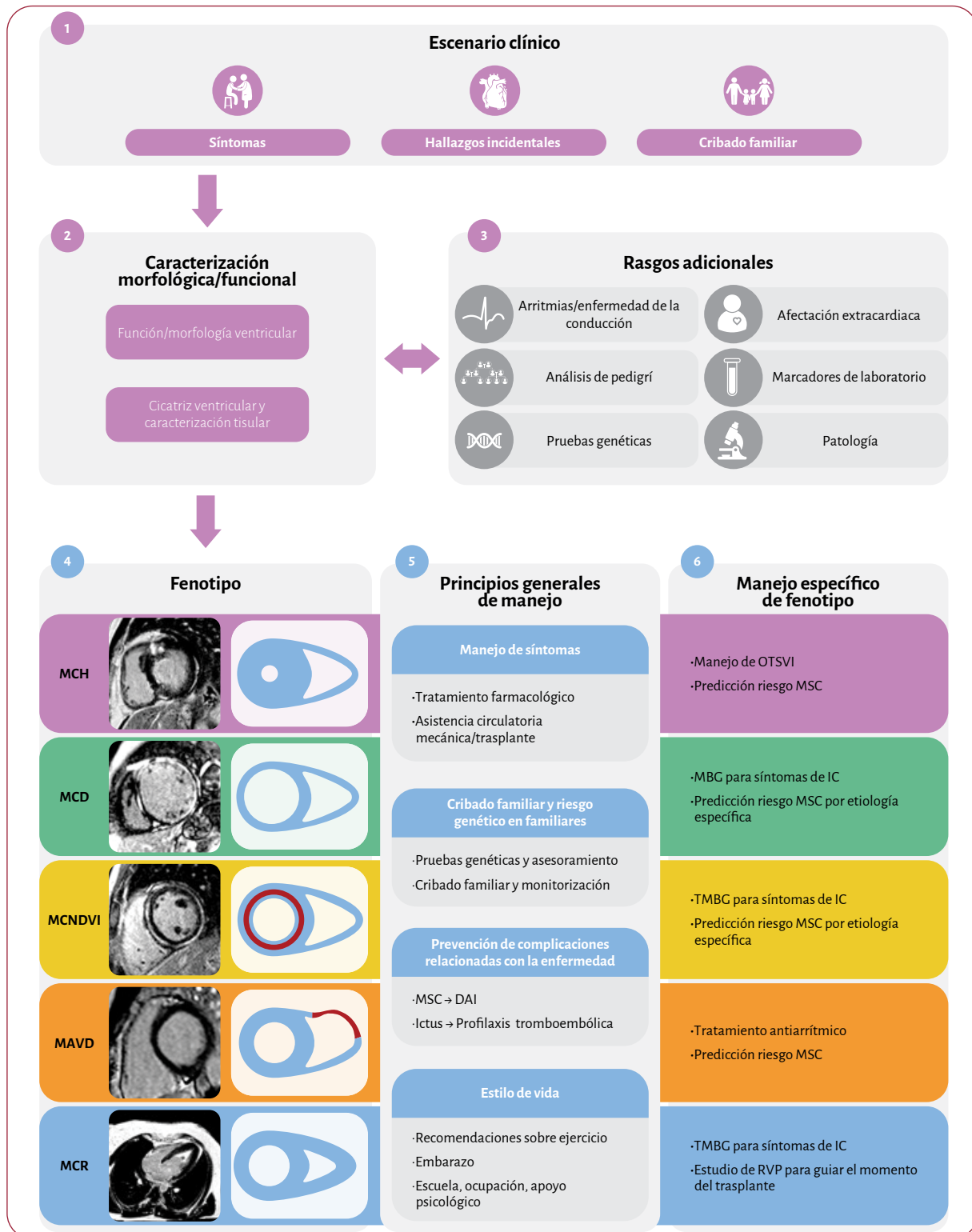


Figura 1. Ilustración central. Aspectos clave en la evaluación y manejo de las miocardiopatías. ACM, asistencia circulatoria mecánica; DAI, desfibrilador automático implantable; IC, insuficiencia cardíaca; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; MSC, muerte súbita cardíaca; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética cardíaca; RVP, resistencia vascular pulmonar; TMBG, tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica.

Si bien se reconoce el hecho de que los genes que codifican canales iónicos cardíacos pueden estar implicados en algunos pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD), trastornos de la conducción y arritmias, el Grupo de Trabajo opina que no hay suficiente evidencia

para considerar las canalopatías cardíacas como miocardiopatías, siguiendo el enfoque adoptado por otras guías recientes de la ESC.³

Los cambios más importantes en esta guía se relacionan con el grupo de afecciones incluidas bajo el término general

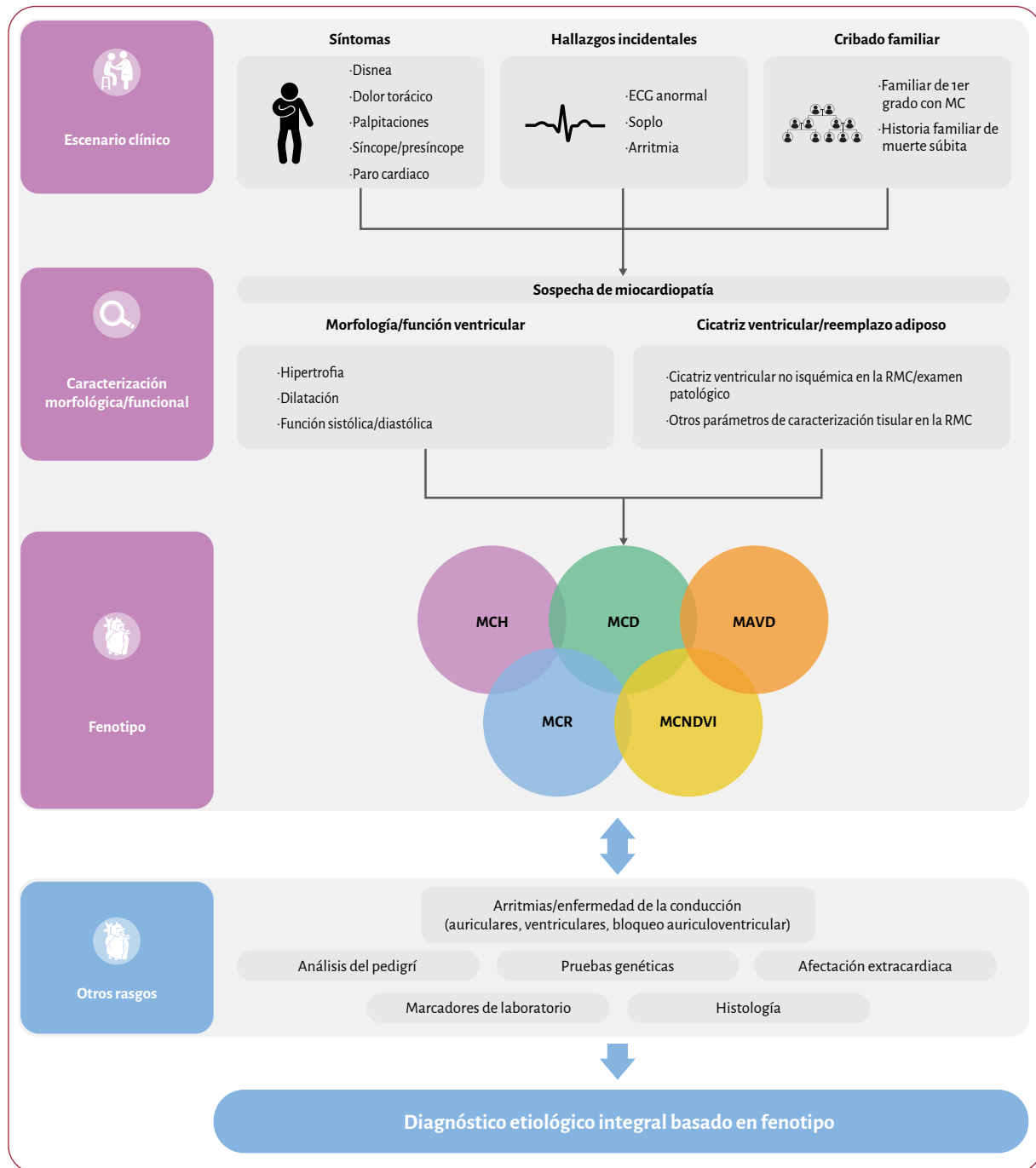


Figura 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico clínico de miocardiopatía. ECG, electrocardiograma; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MC, miocardiopatía; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; RMC, resonancia magnética cardíaca.

de “miocardiopatías arritmogénicas”. Este término se refiere a un grupo de afecciones que presentan anomalías estructurales y funcionales del miocardio (identificadas mediante imágenes cardíacas y/o investigación patológica macroscópica y microscópica) y arritmia ventricular. Esta nosología ha evolucionado en respuesta al reconocimiento de la superposición clínica y genética entre las miocardiopatías del ventrículo derecho (VD) y el VI, pero la falta de una definición ampliamente aceptada ha significado que el término abarque una gama extensa de patologías diversas y presenta una serie de inconsistencias y contradicciones cuando se aplica en un contexto clínico.⁴ El término “(displasia)/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo

derecho” (MAVD) fue utilizado originalmente por los médicos que descubrieron la enfermedad, en la era pregenética y pre-RMC, para describir una enfermedad nueva del músculo cardíaco que afecta predominantemente al VD, cuya manifestación clínica cardinal es la aparición de arritmias ventriculares malignas. Posteriormente, las investigaciones de autopsias, los estudios de correlación genotipo-fenotipo y el uso cada vez mayor de la RMC con contraste llevaron a la identificación del reemplazo fibroadiposo del miocardio como una característica fenotípica clave de la enfermedad que afecta el miocardio de ambos ventrículos, con una afectación del VI que puede incluso superar la gravedad de la afectación del VD. Esto ha llevado al

término general de miocardiopatía arritmogénica (MCA), que representa la evolución del término original de MAVD.⁵ De acuerdo con su enfoque general, el Grupo de Trabajo ha acordado resaltar la importancia vital de la arritmia como señal de alerta diagnóstica y marcador pronóstico en una variedad de fenotipos clínicos, pero no recomienda el uso del término MCA como un subtipo distinto de miocardiopatía, ya que carece de una definición morfológica o funcional consistente con el esquema de clasificación existente. Si bien se reconoce que “MCA” se ha utilizado históricamente como un término general que abarca diversos fenotipos clínicos, se espera que esta decisión ayude a resolver muchos de los argumentos circulares que actualmente aquejan al campo. El principio fundamental de esta guía es que la etiología es vital para el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía y que una descripción cuidadosa y consistente del fenotipo morfológico y funcional es un primer paso crucial en la vía del diagnóstico; no obstante, el diagnóstico final debería incluir idealmente la etiología además del fenotipo.^{6,7}

3.1. Definiciones

Una miocardiopatía se define como “un trastorno del miocardio en el cual el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias (EAC), hipertensión, valvulopatía o cardiopatía congénita (CPC) suficientes para causar la anomalía cardíaca”. Esta definición se aplica tanto a niños como a adultos y no incluye suposiciones *a priori* sobre la etiología (que puede ser familiar/genética o adquirida) o patología miocárdica. Si bien esta guía se centra en las miocardiopatías genéticas, el enfoque sistemático del diagnóstico a partir del fenotipo en la presentación (tal como se describe en la presente guía) permite a los médicos llegar a diagnósticos precisos que también pueden incluir causas no genéticas (p. ej., inflamatorias, tóxicas y enfermedades multisistémicas). Es importante señalar que las miocardiopatías pueden coexistir con enfermedades isquémicas, valvulares e hipertensivas y que la presencia de una no excluye la otra.

Tabla 3. Rasgos morfológicos y funcionales utilizados para describir los fenotipos de miocardiopatía

Rasgos morfológicos
Hipertrofia ventricular: izquierda y/o derecha
Dilatación ventricular: izquierda y/o derecha
Cicatriz ventricular no isquémica y otros rasgos en la caracterización del tejido miocárdico por resonancia magnética cardíaca
Rasgos funcionales
Disfunción sistólica ventricular (global, regional)
Disfunción diastólica ventricular (fisiología restrictiva)

Los rasgos morfológicos y funcionales utilizados para describir los fenotipos de miocardiopatía se muestran en la Tabla 3. La principal innovación es la inclusión específica de rasgos de caracterización tisular miocárdica, incluida la cicatrización ventricular no isquémica o el reemplazo adiposo, que pueden ocurrir con y sin dilatación ventricular, anomalías de la motilidad de la pared o disfunción sistólica o diastólica global. Es importante reconocer este fenotipo, ya que puede ser la única pista para el diagnóstico de una miocardiopatía y tiene un significado pronóstico que varía según la etiología subyacente.

La dilatación auricular (izquierda y/o derecha) es un hallazgo clínico adicional importante en la descripción fenotípica de las miocardiopatías. Se han descrito casos extremadamente raros, generalmente autosómicos recesivos, de miocardiopatía auricular dilatada pura⁸ que están fuera del alcance de esta guía.

3.2. Fenotipos de la miocardiopatía

3.2.1. Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define como el aumento del espesor o la masa de la pared del VI (con o sin hipertrofia del VD) que no se explica únicamente por anomalías de la carga.²

3.2.2. Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la presencia de dilatación del VI y disfunción sistólica global o regional que no se explica únicamente por anomalías de la carga (p. ej., hipertensión, valvulopatía, CPC) o EAC.² Muy raramente, la dilatación del VI puede ocurrir con fracción de eyección (FE) normal en ausencia de remodelado atlético u otros factores ambientales; esto no es en sí mismo una miocardiopatía, pero puede representar una manifestación temprana de MCD. El término preferido para esto es el de *dilatación aislada del ventrículo izquierdo*.

Puede haber dilatación y disfunción del VD, pero no son necesarias para el diagnóstico. Cuando la dilatación o las anomalías de la motilidad de la pared están confinadas al VD o se encuentran predominantemente en el VD, se debe considerar la posibilidad de una MAVD (véase el apartado 3.2.4).

3.2.3. Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo

Hasta ahora, la definición de MCD tenía una serie de limitaciones importantes, en particular la exclusión de trastornos genéticos y adquiridos que se manifiestan como fenotipos intermedios que no cumplen con las definiciones de enfermedad estándar a pesar de la presencia de miocardiopatía en las imágenes cardíacas o en el análisis tisular. En una declaración anterior de la ESC, este fenómeno inspiró la creación de una nueva categoría de enfermedad, la miocardiopatía hipocinética no dilatada.⁹ En la presente guía proponemos sustituir este término por el de miocardiopatía no dilatada del VI (MCNDVI), que puede caracterizarse además por la presencia o ausencia de disfunción sistólica (regional o global). La disfunción aislada del VI (regional o global) sin cicatrización también debe considerarse en esta categoría diagnóstica. El fenotipo de MCNDVI se define por la existencia de cicatrización no isquémica del VI o reemplazo adiposo independientemente de la presencia de anomalías globales o regionales de la motilidad de la pared, o por hipocinesia global aislada del VI sin cicatrización.

El fenotipo de MCNDVI incluirá sujetos que hasta ahora pueden haber sido descritos de manera variable como MCD (pero sin dilatación del VI), miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MAVI), MAVD izquierda dominante o MCD arritmogénica (que no suele cumplir los criterios diagnósticos para MAVD) (Figura 3). El sencillo ejemplo resuelto de la Figura 4 muestra cómo la identificación de un fenotipo de MCNDVI debería poner en marcha un enfoque multiparamétrico que conduzca a un diagnóstico etiológico específico, con implicaciones para el tratamiento clínico.

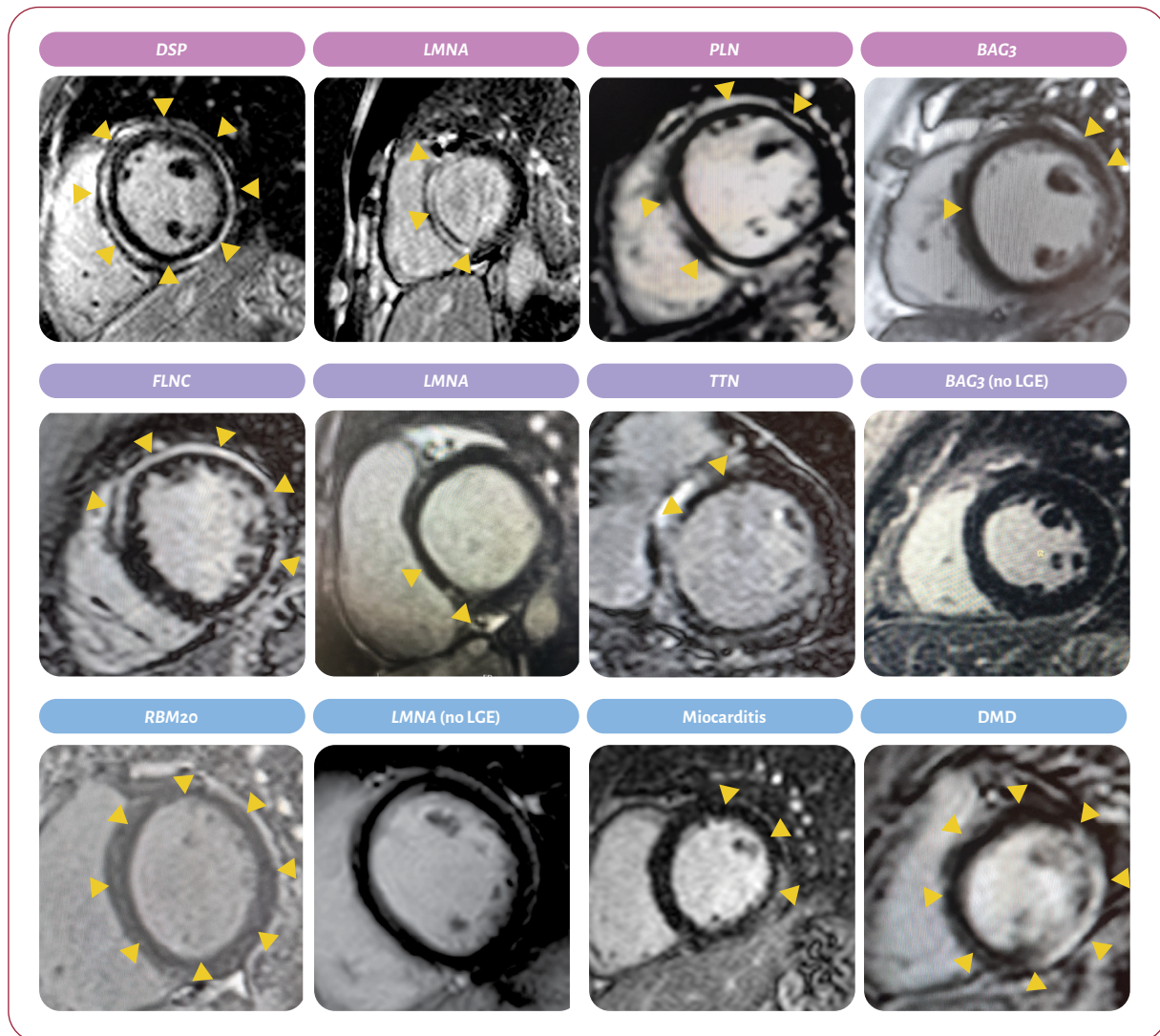


Figura 3. Ejemplos de fenotipos de miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo y sus correlatos etiológicos. BAG3, BAG cochaperona-3; DMD, distrofia muscular de Duchenne; DSP, desmoplaquina; FLNC, filamina C; LMNA, lamina A/C; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; PLN, fosfolambano; RBM20, proteína ligadora de ARN 20; RTG, realce tardío de gadolinio; TTN, titina. Distribución del RTG (punta de las flechas) en la MCNDVI y correlatos etiológicos. Los genotipos de desmoplaquina (DSP), filamina C (FLNC) y fosfolambano (PLN) muestran un patrón característico en forma de anillo subepicárdico, mientras que los genotipos de titina (TTN), BAG3 (BAG3), lamina A/C (LMNA), DMD, RBM20 y la miocarditis son más heterogéneos, pero con menos cicatriz (a veces sin cicatriz) y menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

3.2.4 Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) se define como la presencia de dilatación y/o disfunción predominantemente del VD en presencia de afectación histológica y/o anomalías electrocardiográficas de acuerdo con los criterios publicados.¹⁰

Durante décadas, la MAVD ha sido uno de los principales subtipos de miocardiopatía. Se ha definido de acuerdo con criterios de consenso publicados que comprenden la disfunción del VD (global o regional), anomalías histológicas en forma de reemplazo fibroadiposo de los cardiomiocitos, características electrocardiográficas, arritmia ventricular con origen en el VD y presencia de enfermedad familiar y/o variantes patogénicas en genes de proteínas desmosómicas.

Con el tiempo, el paradigma clínico de la MAVD ha pasado de centrarse en la enfermedad severa del VD y la arritmia ventricular

maligna a un concepto más amplio que incluye fenotipos ocultos o subclínicos y enfermedad biventricular o incluso dominante izquierda. Esto ha dado lugar a una plétora de nuevos términos, entre ellos “miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MAVI)”, “miocardiopatía dominante izquierda y derecha”, “miocardiopatía arritmogénica dilatada” y, más recientemente, el término general de “miocardiopatía arritmogénica”. El término MAVD se puede utilizar para describir la variante original en la que la dilatación ventricular o las anomalías de la motilidad de la pared se limitan predominantemente al VD, con o sin afectación del VI, y se pueden aplicar los criterios modificados del Grupo de Trabajo de 2010 para el diagnóstico de MAVD.¹⁰ La enfermedad predominante del VI también puede ocurrir en la misma familia;⁵ véase el apartado 7.3 para las recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento de este fenotipo.

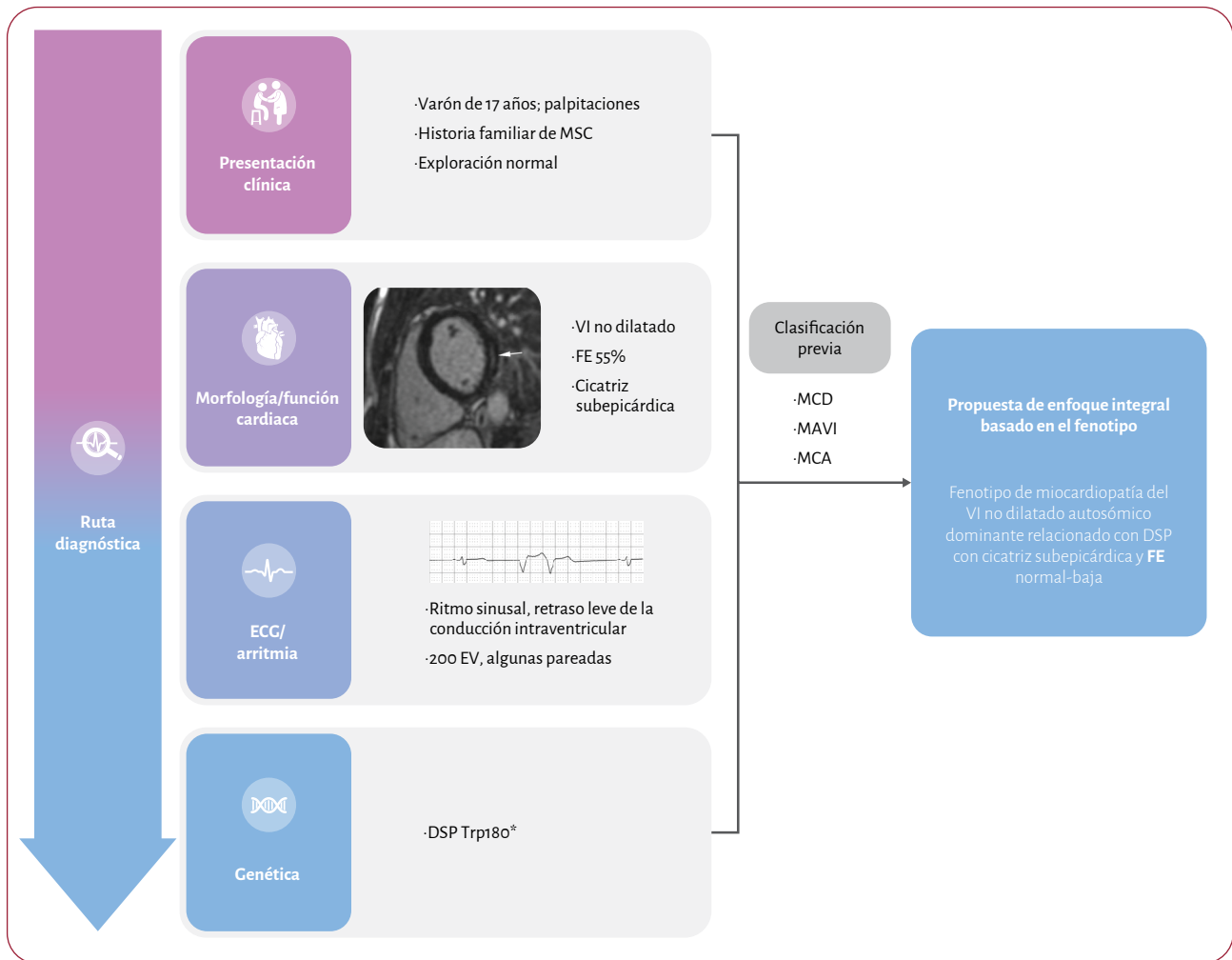


Figura 4. Ejemplo resuelto del fenotipo de miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo. ECG, electrocardiograma; DSP, desmoplaquina; EV, extrasístole ventricular; FE, fracción de eyección; MAVI, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo; MCA, miocardiopatía arritmogénica; MCD, miocardiopatía dilatada; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MSC, muerte súbita cardíaca; VI, ventrículo izquierdo. Ejemplo resuelto de fenotipo de MCNDVI que muestra cómo un enfoque multiparamétrico sistemático al fenotipo clínico, empezando por el reconocimiento de un fenotipo clínico e integrando la información fenotípica ampliada y el diagnóstico dirigido, incluidas las pruebas genéticas, puede servir para llegar a descripciones fenotípicas muy específicas que pueden resultar en planes personalizados de tratamiento. En este ejemplo resuelto, el diagnóstico se transforma desde una categorización simplista a un trastorno genético complejo caracterizado por cicatriz miocárdica y propensión a arritmia ventricular.

3.2.5 Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva (MCR) se define como una fisiopatología restrictiva del lado izquierdo y/o del VD en presencia de volúmenes diastólicos normales o reducidos (de uno o ambos ventrículos), volúmenes sistólicos normales o reducidos y espesor normal de la pared ventricular.²

La miocardiopatía restrictiva suele presentarse como un agrandamiento biauricular. La función sistólica del VI puede estar conservada, pero es raro que la contractilidad sea completamente normal. La fisiopatología restrictiva puede no estar presente a lo largo de la historia natural, sino solamente en una etapa inicial (con una evolución hacia una fase hipocinética-dilatada).¹¹ La fisiología restrictiva también puede ocurrir en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y dilatada en fase terminal; los términos preferidos son “miocardiopatía hipertrófica” o “miocardiopatía dilatada con fisiología restrictiva”. La fisiología ventricular restric-

tiva también puede ser causada por una patología endocárdica (fibrosis, fibroelastosis y trombosis) que altera la función diastólica.

3.3. Otros rasgos y síndromes asociados con fenotipos de miocardiopatía

3.3.1. Hipertrabeculación del ventrículo izquierdo (ventrículo izquierdo no compactado)

El término “ventrículo izquierdo no compactado” (VINC) se ha utilizado para describir un fenotipo ventricular caracterizado por trabéculas prominentes del VI y recesos intertrabeculares profundos. La pared del miocardio suele estar engrosada con una capa epicárdica delgada y compacta y una capa endocárdica más gruesa. En algunos pacientes, esta arquitectura trabecular anormal se asocia con dilatación del VI y disfunción

sistólica. La no compactación del VI suele ser un rasgo familiar y se asocia con variantes en múltiples genes, incluidos aquellos que codifican proteínas del sarcómero, el disco Z, el citoesqueleto y la envoltura nuclear.¹²⁻¹⁶

La no compactación del VI también se ha utilizado para describir un fenómeno adquirido y a veces transitorio de trabeculación excesiva del VI (p.ej., en deportistas, durante el embarazo o después de una actividad vigorosa)¹⁷⁻¹⁹ que debe reflejar una mayor prominencia de una arquitectura miocárdica por lo demás normal, dado que los cardiomiocitos están terminalmente diferenciados y no se pueden formar nuevas estructuras cardíacas.²⁰

El Grupo de Trabajo no considera que el VINC sea una miocardiopatía en el sentido general. Más bien, se considera un rasgo fenotípico que puede ocurrir de forma aislada o en asociación con otras anomalías del desarrollo, hipertrofia ventricular, dilatación y/o disfunción sistólica. Dada la falta de evidencia morfológica de la compactación ventricular en humanos,^{21,22} se recomienda el término “hipertrabeculación”, en lugar de VINC, particularmente cuando el fenómeno sea transitorio o de inicio en la edad adulta.

3.3.2. Síndrome de tako-tsubo

El síndrome de *ballooning* apical transitorio del VI, o síndrome de *tako-tsubo*, se caracteriza, en su variante más típica, por disfunción sistólica regional transitoria, dilatación y edema que afecta el ápex del VI y/o el ventrículo medio, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva en la angiografía coronaria.²³ Los pacientes presentan un inicio abrupto de dolor torácico similar a la angina y tienen una inversión difusa de la onda T (IOT), a veces precedida por una elevación del segmento ST y una elevación leve de las enzimas cardíacas. La mayoría de los casos descritos tiene lugar en mujeres posmenopáusicas. Los síntomas suelen ir precedidos por estrés emocional o físico. La concentración de norepinefrina está elevada en la mayoría de los pacientes y en algunos casos se ha descrito un gradiente de presión dinámico y transitorio en el tracto de salida. Generalmente la función VI se normaliza en un periodo de días a semanas y la recurrencia es rara. Se ha encontrado ocasionalmente el mismo tipo de disfunción miocárdica reversible en pacientes con hemorragia intracraneal u otros accidentes cerebrales agudos (aturdimiento miocárdico neurogénico).

El síndrome de *tako-tsubo* a veces se denomina *tako-tsubo* o miocardiopatía por estrés. Dada la naturaleza transitoria del fenómeno, el Grupo de Trabajo no recomienda su clasificación como miocardiopatía.

4. EPIDEMIOLOGÍA

Las miocardiopatías tienen una expresión variable a lo largo de la vida.²⁴ La distribución geográfica de las variantes genéticas influye en la prevalencia estimada en las diferentes poblaciones, etnias, regiones y países. La complejidad de los criterios diagnósticos de algunas enfermedades, como la MAVD, limita la evaluación de la verdadera prevalencia de la enfermedad en la población general. Además, los datos epidemiológicos poblacionales no se suelen recopilar de forma sistemática. Por ejemplo, recientemente se ha estimado que la prevalencia de

la MCD idiopática es casi 10 veces mayor basándose en varias estimaciones poblacionales y suposiciones indirectas sobre prevalencia de variantes genéticas asociadas con la enfermedad en poblaciones generales,²⁵ y usando criterios diagnósticos menos restrictivos.⁹

No hay datos específicos sobre la epidemiología del fenotipo de MCNDVI, pero los pacientes afectados han sido incluidos previamente en cohortes de MCD o MAVD, a partir de las cuales es posible hacer extrapolaciones. Las métricas epidemiológicas contemporáneas para las principales miocardiopatías se muestran en la Tabla 4. Se pueden encontrar más detalles sobre la epidemiología de las miocardiopatías en los datos complementarios del apartado 1.

Tabla 4. Métricas epidemiológicas clave en adultos y niños para los diferentes fenotipos de miocardiopatía

Fenotipo de miocardiopatía	Adultos	Niños
MCH	Prevalencia: 0.2% ²⁶⁻³³	Incidencia infantil: 0,0002-0,0005% ³⁴⁻³⁶ Prevalencia infantil: 0,0029% ³⁶
MCD	Prevalencia: 0.036-0.400% ^{25,37}	Incidencia infantil: 0.003-0.006% Prevalencia infantil: 0.026% ³⁶ Incidencia en la primera infancia: 0.038-0.046% ^{34-36,38}
MCNDVI	Por determinar	Por determinar
MAVD	Prevalencia: 0.078% ³⁹⁻⁴¹	Muy rara en la infancia; por determinar en niños más mayores y adolescentes
MCR	Rara	Incidencia infantil: 0.0003% ³⁴

MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI: miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva.

4.1. Poblaciones especiales

Recientemente se ha demostrado que varias formas de miocardiopatía que antes se consideraban secundarias a factores externos tienen contribuyentes genéticos, lo que ha dado lugar a la “teoría del segundo golpe”; por lo tanto, se debe tener en cuenta una etiología genética cuando se evalúan los antecedentes familiares y se consideran las pruebas genéticas.

- Las variantes truncadas del gen de la titina (*TTN*tv) representan una predisposición genética prevalente en la miocardiopatía alcohólica (presente en el 13,5% de los pacientes frente al 2,9% en los controles), ya que se asocian con una peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con MCD que consumen alcohol por encima de los niveles recomendados.⁴²
- Las variantes raras no reconocidas de genes asociados con miocardiopatía, particularmente *TTN*tv (en el 7,5% de los casos), parecen estar asociadas con un mayor riesgo de

miocardiopatía inducida por tratamiento oncológico en niños y adultos.⁴³

- Se han encontrado variantes truncadas raras en ocho genes en el 15% de las mujeres con miocardiopatía periparto (MCP), y dos tercios son *TTNtv* (10% de las pacientes frente al 1,4% de la población de referencia).^{44,45} Además, se han identificado otras variantes truncadas en los genes *DSP* (1%), *FLNC* (1%) y *BAG3* (0,2%).⁴⁵
- La enfermedad de Anderson-Fabry se encuentra en el 0,94% de los hombres y el 0,90% de las mujeres en programas de cribado cardíaco para hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en poblaciones seleccionadas y MCH.⁴⁶
- El cribado con gammagrafía ósea ha encontrado una alta prevalencia de amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR) en poblaciones específicas: 8% en estenosis aórtica grave, 12% en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEC) con HVI, 7% en HVI/MCH según la edad, y 7% en el síndrome del túnel carpiano intervenido quirúrgicamente (mayor prevalencia si es bilateral), principalmente para la forma nativa o salvaje.^{47,48}
- Se han identificado variantes causantes de enfermedades en genes implicados en MCD, MCNDVI y MAVD en el 8 al 22% de los adultos y niños que presentan miocarditis aguda.⁴⁹⁻⁵¹ Se ha observado que los sujetos con una presentación de miocarditis aguda y que tienen variantes del gen de la proteína desmosómica muestran mayores tasas de recurrencia de miocarditis y arritmia ventricular, en comparación con los pacientes con miocarditis sin una variante desmosómica identificada.⁵²

5. MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE

El diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía requieren una vía coordinada, sistemática e individualizada que brinde atención optimizada por parte de un equipo multidisciplinar y experto. Es fundamental que este enfoque no se dirija sólo al paciente individual, sino a la familia en su conjunto; los hallazgos clínicos en familiares son esenciales para comprender lo que le sucede al paciente, y viceversa.^{53,54}

5.1. Equipos multidisciplinarios de miocardiopatías

Los profesionales sanitarios se enfrentan a enfermedades que afectan al miocardio en muchos y variados contextos clínicos. Algunas pueden manifestarse por primera vez con un episodio agudo, incluida la muerte súbita e inexplicable, mientras que otras se presentan con síntomas progresivos o se detectan de manera incidental. Los pacientes con miocardiopatía también pueden tener manifestaciones extracardíacas (p. ej., neurológicas, neuromusculares, oftalmológicas, nefrológicas). La atención al paciente requiere la colaboración de diferentes especialidades.⁵⁵ La composición del equipo multidisciplinar dependerá de las necesidades del paciente y su familia y de la disponibilidad local de servicios (Figura 5). Los pacientes con necesidades complejas se benefician de un equipo multidisciplinar que incluya especialidades relevantes además del cardiólogo general, el médico de familia y la familia/cuidador. Además, la integración de la genética en los principales servicios de cardiología requiere experiencia de diferentes especialidades:

- Cardiólogos de adultos y pediátricos subespecializados en afecciones cardiogenéticas.

- Especialistas en imagen cardíaca (técnicos, cardiólogos, radiólogos), incluidos expertos en RMC.
- Enfermeros especialistas y/o asesores genéticos con habilidades en la evaluación de antecedentes familiares, la elaboración de genealogías y el manejo de pacientes/familias, particularmente cuando aumenta el número de disciplinas o la complejidad implicada en la atención del paciente/familia.
- Psicólogos clínicos para apoyo a los pacientes y sus familiares.
- Genetistas y bioinformáticos para interpretar los resultados de investigaciones genéticas.
- Patólogos expertos para interpretar los hallazgos de la biopsia endomiocárdica (BEM) y la autopsia de personas que mueren por una presunta afección cardíaca hereditaria. Los centros especializados en patología cardiovascular desempeñan un papel crucial en el diagnóstico por autopsia de la miocardiopatía cuando no se dispone de experiencia local.^{56,57}

Por último, se deben promover e integrar las asociaciones de pacientes en el proceso de atención sanitaria para enfermedades cardíacas raras y muy raras.

Un aspecto particularmente importante del enfoque multidisciplinar de la atención al paciente con miocardiopatías es la necesidad de una transición adecuada de la atención de los servicios pediátricos a los de adultos. Los niños con miocardiopatía genética generalmente necesitan un seguimiento cardíaco de por vida. La transición a la edad adulta, incluida la transferencia de la atención a los servicios de miocardiopatía para adultos, puede ser difícil tanto para el niño como para los padres. El proceso de transición debe incluir una preparación adecuada y oportuna y consultas conjuntas, teniendo en cuenta los deseos del niño y su nivel de comprensión e independencia en las diferentes etapas de la vida. La evidencia del campo de las CPC destaca la importancia de intervenciones específicas que puedan ayudar en el proceso de transición de la atención clínica, incluida una preparación adecuada y oportuna y las consultas conjuntas.^{58,59}

5.2. Coordinación entre los diferentes niveles de atención

Está muy recomendado realizar un enfoque de atención compartida entre los especialistas en miocardiopatía y los centros de cardiología general pediátrica y de adultos. Si bien las unidades de miocardiopatía de referencia son esenciales para casos complejos con dificultades de diagnóstico y/o tratamiento que requieren una experiencia que solo puede estar disponible en centros de gran volumen, los cardiólogos generales de adultos y pediátricos tienen un papel clave que desempeñar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con miocardiopatía (véase el apartado 9). Está muy recomendado seguir un enfoque compartido entre las unidades de miocardiopatía y los cardiólogos generales y cardiólogos pediátricos. Este enfoque puede facilitarse mediante la implementación del contacto telemático entre unidades y el uso de monitorización remota a los pacientes.⁶⁰ La creación de redes locales/regionales/nacionales/internacionales, como la *European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart* (ERN GUARD-Heart) (<https://guardheart.ern-net.eu>) permite a los médicos y profesionales de la salud compartir información sobre estas patologías, en beneficio de los pacientes con miocardiopatía.⁶¹



Figura 5. Atención multidisciplinaria de las miocardiopatías. ^aLa lista que se presenta no es exhaustiva y representa ejemplos de especialidades que suelen interaccionar en la atención de los pacientes con miocardiopatía.

Tabla 1 de recomendaciones. Recomendaciones para la prestación de servicio por equipos multidisciplinarios de miocardiopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que todos los pacientes con miocardiopatía y sus familiares tengan acceso a equipos multidisciplinarios con experiencia en el diagnóstico y manejo de miocardiopatías.	I	C
Se recomienda preparar con tiempo y adecuadamente una transición desde la atención pediátrica a la de adultos, incluidas las consultas conjuntas, en todos los adolescentes con miocardiopatía. ^{58,59}	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. LA RUTA DEL PACIENTE

El diagnóstico de miocardiopatía se basa en la identificación de anomalías miocárdicas estructurales y/o funcionales, incluida la fibrosis miocárdica, que no se explican únicamente por condicio-

nes de carga anormales o EAC. Sin embargo, los fenotipos de la enfermedad también pueden incluir manifestaciones arrítmicas y electrocardiográficas, anomalías morfológicas de las válvulas cardíacas y función microcirculatoria coronaria anormal. Como tema clave a lo largo de esta guía, el Grupo de Trabajo destaca la importancia de utilizar un enfoque sistemático para la identificación y evaluación de pacientes con sospecha de miocardiopatía. Para esto es fundamental la necesidad de que los médicos consideren el diagnóstico de miocardiopatía como la causa de varias presentaciones clínicas comunes en adultos y pediátricos. La identificación de un fenotipo de miocardiopatía es sólo el comienzo del proceso de diagnóstico y debe impulsar una búsqueda sistemática de la etiología subyacente, que puede ser genética o adquirida.

6.1. Presentación clínica

Los pacientes con miocardiopatía pueden acceder a los servicios de salud a través de varias vías. La derivación desde la atención primaria (p. ej., médicos generales y pediatras generales) puede estar desencadenada por síntomas (más comúnmente disnea, dolor torácico, palpitaciones, síncope) o hallazgos incidentales (p. ej., un

electrocardiograma [ECG] anormal en el contexto de una revisión médica en la escuela o el trabajo, o en evaluaciones previas a la participación en alguna actividad deportiva; la detección incidental de un soplo; o, cada vez más, la identificación del genotipo en primer término como resultado de hallazgos secundarios durante la investigación o la secuenciación clínica para otras indicaciones). En la atención secundaria y terciaria (cardiología general y cardiología pediátrica), los pacientes con miocardiopatía pueden acudir a la unidad de insuficiencia cardíaca (IC) con síntomas de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FELr), o fracción de eyección conservada (IC-FEc); a la unidad de arritmias con enfermedad de la conducción de aparición temprana, arritmia auricular o arritmia ventricular; o al servicio de urgencias con sospecha de miocarditis. Con frecuencia, los pacientes entran en la ruta de la miocardiopatía en atención primaria, secundaria o terciaria como resultado de un cribado familiar después del diagnóstico de miocardiopatía o de una muerte súbita de un familiar, y también pueden identificarse como parte del estudio diagnóstico de una enfermedad multiorgánica que se sabe que está asociada con afectación cardiovascular. Por lo tanto, los médicos en todos estos contextos deben considerar la posibilidad de que la miocardiopatía sea una causa, y utilizar un enfoque sistemático y orientado a la miocardiopatía para la evaluación clínica.

6.2. Estudio inicial

El enfoque orientado a la miocardiopatía se basa en la interpretación de los hallazgos clínicos e instrumentales para sospechar y, en última instancia, generar un diagnóstico etiológico basado en el fenotipo que permita guiar el tratamiento específico de la enfermedad.⁶² Este enfoque requiere un análisis deliberado de investigaciones multiparamétricas en el individuo y sus familiares y un análisis probabilístico integrado de las investigaciones clínicas. Es necesario volver a analizar los datos clínicos a medida que emerge nueva información; la información familiar puede proporcionar pistas importantes para el diagnóstico, debido a la expresión variable y la penetrancia incompleta de la mayoría de las miocardiopatías, y puede dar lugar a diferencias en los criterios de diagnóstico entre los probandos y los familiares. En este contexto, los familiares de personas con miocardiopatía pueden tener anomalías morfológicas y electrocardiográficas no diagnósticas que pueden indicar una expresión fenotípica leve y temprana de la enfermedad y pueden aumentar la precisión diagnóstica para predecir la enfermedad en poblaciones genotipadas. La identificación de pistas de diagnóstico, o señales de alerta, es un aspecto crucial del estudio inicial.

6.3. Enfoque sistemático para el diagnóstico de miocardiopatía

Se recomienda un enfoque multiparamétrico para la evaluación de pacientes con sospecha de miocardiopatía, con los objetivos de: (i) establecer y caracterizar la presencia de un fenotipo de miocardiopatía; e (ii) identificar el diagnóstico etiológico subyacente.⁶² Los médicos deben abordar a un paciente con sospecha de miocardiopatía utilizando una "mentalidad de miocardiopatía" (Figura 2):

- Utilizar imágenes multimodales para caracterizar el fenotipo e identificar la morfología ventricular anormal (p. ej., hipertrofia, dilatación) y la función (sistólica/diastólica, global/regional), y detectar anomalías en la caracterización tisular (p. ej., cicatriz miocárdica no isquémica y reemplazo con tejido adiposo).

- Utilizar una combinación de antecedentes personales y familiares, exámenes clínicos, electrocardiografía y resultados de laboratorio para lograr un diagnóstico etiológico, buscando signos y síntomas específicos y marcadores de laboratorio que sugieran un diagnóstico específico; la presencia de arritmia ventricular y auricular y enfermedad de la conducción para ayudar al diagnóstico, sugerir causas específicas y monitorizar la progresión de la enfermedad y la estratificación del riesgo; y pistas del árbol genealógico para sugerir patrones de herencia específicos e identificar familiares en riesgo. Este enfoque debería dar como resultado un diagnóstico oportuno y preciso que permita iniciar el tratamiento temprano de los síntomas y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Tabla 2 de recomendaciones. Recomendaciones para el estudio diagnóstico en miocardiopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con sospecha de miocardiopatía o miocardiopatía confirmada, se recomienda realizar una evaluación sistemática usando un enfoque multiparamétrico que incluya evaluación clínica, antecedentes familiares, ECG, monitorización Holter, pruebas de laboratorio e imagen multimodal. ⁶³	I	C
Se recomienda que todos los pacientes con sospecha de miocardiopatía se sometan a una evaluación de los antecedentes familiares para generar un árbol familiar de tres o cuatro generaciones que ayude al diagnóstico, proporcione pistas sobre la etiología subyacente, determine el patrón de herencia e identifique familiares en riesgo. ⁶⁴⁻⁶⁶	I	C

ECG, electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.4. Historia clínica y exploración

La edad es uno de los factores más importantes a tener en cuenta a la hora de considerar las posibles causas de miocardiopatía. Por ejemplo, los trastornos metabólicos hereditarios y los síndromes dismórficos congénitos son más comunes en recién nacidos y lactantes (véase el apartado 6.9.1) que en niños mayores o adultos, mientras que la amiloidosis por transtirretina de tipo silvestre (ATTRwt) es una enfermedad que afecta principalmente a adultos de más de 65 años (véase el apartado 7.6).

La construcción de un árbol genealógico de tres a cuatro generaciones ayuda a identificar formas mendelianas de herencia e identifica a otros miembros de la familia que pueden estar en riesgo de desarrollar enfermedades.⁶² Las características específicas a tener en cuenta en la historia familiar son las muertes prematuras (teniendo en cuenta que a veces las MSC pueden notificarse como muertes accidentales, p. ej., ahogamiento, accidente de tráfico inexplicable y, en raras ocasiones, síndromes de muerte fetal o muerte súbita del lactante), IC de causa desconocida, trasplante cardíaco, implantes de marcapasos y desfibriladores, y evidencia de enfermedades sistémicas (p. ej., accidente cerebrovascular a una edad temprana, debilidad muscular esquelética, disfunción renal, diabetes, sordera). La mayoría de las formas mendelianas de miocardiopatía son autosómicas dominantes y, por lo tanto, se caracterizan por la presencia de individuos afectados a lo largo de generaciones, con transmisión de padres de cualquier sexo (incluido de hombre a hombre) y un riesgo

Tabla 5. Ejemplos de patrones de herencia que deberían hacer sospechar etiologías genéticas específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía

Fenotipo de miocardiopatía		AD	AR	Ligado a X	Matrilineal
MCH	Sarcomérica	X			
	Anderson–Fabry			X	
	Danon			X	
	Amiloidosis TTR	X			
	RASopatía	X	(X)		
	Ataxia de Friedreich		X		
	Mitocondrial				
	ADN mitocondrial				X
	ADN nuclear	X	X	X	
MCH	LMNA	X			
	RBM2o	X			
	Sarcomérica	X			
	Distrofina			X	
	Emerina			X	
	Síndrome de Barth			X	
	Mitocondrial				
	ADN mitocondrial				X
	ADN nuclear	X	X	X	
MCNDVI	LMNA	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	PLN	X			
	TMEM43	X			
	RBM2o	X			
MAVD	PLN	X			
	Desmosómica	X	X		
	TMEM43	X			
MCR	Sarcomérica	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	BAG3	X			
	RASopatía	X	(X)		

AD, autosómico dominante; ADN, ácido desoxirribonucleico; AR, autosómico recesivo; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; RASopatías, desregulación de la vía de la proteína cinasa activada por RAS/mitógenos; TTR, transtirretina.

(x) indica la presencia de una correlación entre una miocardiopatía y un patrón de herencia.

del 50% de transmisión del alelo a la descendencia (aunque, debido a la penetrancia incompleta, la proporción de individuos afectados en un árbol genealógico individual será menor). Se debe sospechar herencia ligada al cromosoma X si los hombres son los individuos más gravemente afectados y no hay transmisión de hombre a hombre. La herencia autosómica recesiva, el patrón menos común, es probable cuando ambos padres del probando no están afectados y

son consanguíneos, aunque también pueden ocurrir miocardiopatías autosómicas recesivas graves en ausencia de consanguinidad familiar.^{67,68} Cuando las mujeres, pero no los hombres, transmiten la enfermedad a niños de ambos sexos, se deben considerar las variantes del ADN mitocondrial (Tabla 5). Es importante señalar que la ausencia de enfermedad familiar no excluye un origen genético (véase el apartado 6.8).

Tabla 6. Ejemplos de signos y síntomas que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía

Hallazgo	Fenotipo de miocardiopatía				
	MCH	MCD	MCNDVI	MAVD	MCR
Dificultad para el aprendizaje, retraso en el desarrollo	Enfermedades mitocondriales	Distrofinopatías			Síndrome de Noonan
	Síndrome de Noonan	Enfermedades mitocondriales			
	Enfermedad de Danon	Distrofia miotónica			
		Variantes <i>FKTN</i>			
Sordera neurosensorial	Enfermedades mitocondriales	Variantes de epicardina			
	NSML	Enfermedades mitocondriales			
Discapacidad visual	Enfermedades mitocondriales	<i>CRYAB</i>			
	ATTRv o AC-TTR hereditaria	Distrofia miotónica de tipo 2			
	Enfermedad de Danon				
	Enfermedad de Anderson–Fabry ^a				
Trastorno de la marcha	Ataxia de Friedreich	Distrofinopatías	Miopatías miofibrilares		
		Sarcoglicanopatías			
		Miopatías miofibrilares			
Miotonía		Distrofia miotónica			
Parestesia/anomalías sensoriales/dolor neuropático	Amiloidosis				Amiloidosis
	Enfermedad de Anderson–Fabry				
Síndrome del túnel carpiano	Amiloidosis por TTR				
Debilidad muscular	Enfermedades mitocondriales	Distrofinopatías	Laminopatías		Desminopatías
	Glucogenosis	Sarcoglicanopatías	Desminopatías		
	Variantes <i>FHL1</i>	Laminopatías			
		Distrofia miotónica			
		Desminopatías			
Ptosis palpebral	Enfermedades mitocondriales	Enfermedades mitocondriales			
		Distrofia miotónica			
Léntigos	NSML				
Angioqueratoma	Enfermedad de Anderson–Fabry				
Pigmentación cutánea y cicatrices		Hemocromatosis			
Queratoderma palmoplantar y pelo lanoso		Síndrome de Carvajal		Síndromes de Naxos y Carvajal	
		Variantes <i>DSP</i>	Variantes <i>DSP</i>	Variantes <i>DSP</i>	

AC-TTR, amiloidosis cardiaca por transtirretina; ATTRv, amiloidosis hereditaria por transtirretina; DSP, desmoplaquina; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; NSML, síndrome de Noonan con léntigos múltiples; TTR, transtirretina.

^aLa córnea verticillata, característica de la enfermedad de Anderson–Fabry, no produce discapacidad visual *per se*.

Los pacientes con miocardiopatía pueden experimentar disnea, dolor torácico, palpitaciones y síncope y/o presíncope, aunque muchos sujetos se quejan de pocos síntomas, o ninguno (véase el apartado 6.4 para la evaluación de los síntomas en los subtipos específicos de miocardiopatía). Una serie de síntomas no cardiacos actúa como indicadores de diagnósticos específicos (Tabla 6). De manera similar, la exploración física general puede proporcionar

pistas diagnósticas en pacientes con causas sindrómicas o metabólicas de miocardiopatía.⁶²

6.5. Electrocardiografía en reposo y ambulatoria

El ECG de 12 derivaciones en reposo suele ser la primera prueba que sugiere la posibilidad de una miocardiopatía. Aunque

Tabla 7. Ejemplos de características electrocardiográficas que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupados según el fenotipo de miocardiopatía

Fenotipo de miocardiopatía	Hallazgo	Enfermedades específicas a considerar
MCH	Intervalo PR corto/preexcitación	Glucogenosis Enfermedad de Danon Miocardiopatía <i>PRKAG2</i> Enfermedad de Anderson–Fabry Enfermedad mitocondrial
	Bloqueo AV	Amiloidosis Enfermedad de Anderson–Fabry (estadio tardío) Enfermedad de Danon Sarcoidosis Miocardiopatía <i>PRKAG2</i>
	HVI extrema	Enfermedad de Danon Glycogenosis (e.g. Pompe disease) Miocardiopatía <i>PRKAG2</i>
	Voltaje QRS bajo ^a	Amiloidosis Ataxia de Friedreich
	Eje QRS superior ("eje noroeste")	Síndrome de Noonan
	Ondas Q/patrón de pseudoinfarto	Amiloidosis
MCD	Bloqueo AV	Laminopatía Emery–Dreifuss 1 Miocarditis (enf. de Chagas, enf. de Lyme, difteria) Sarcoidosis Desminopatía Distrofia miotónica
	Amplitud de onda P baja	Emery–Dreifuss 1 y 2
	Parada auricular	Emery–Dreifuss 1 y 2
	Patrón de infarto posterolateral	Distrofinopatía Distrofia muscular de cinturas Sarcoidosis
	Amplitud QRS extremadamente baja	Variante <i>PLN</i>
MCNDVI	Bloqueo AV	Laminopatía Desminopatía
	Amplitud QRS extremadamente baja	Variante <i>PLN</i>
	Voltaje QRS bajo + BRD atípico	Variante desmosómica
MAVD	Inversión de onda T V1–V3 + retraso en la activación terminal +/- voltaje bajo de ventrículo derecho +/- BRD atípico	
MCR	Bloqueo AV	Desminopatía Amiloidosis

AV, auriculoventricular; BRD, bloqueo de rama derecha; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; *PKP2*, plakofilina 2; *PLN*, fosfolambano; *PRKAG2*, subunidad gamma 2 no catalítica de la proteína cinasa activada; QRS, ondas Q, R y S de un ECG.

^aEn ausencia de obesidad, derrame pericárdico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anomalías torácicas u otras causas que puedan causar voltaje bajo. Adaptado de Rapezzi *et al.*⁶²

el ECG puede ser normal en una pequeña proporción de individuos con miocardiopatía, las anomalías electrocardiográficas estándar son comunes en todos los subtipos de miocardiopatía y pueden aparecer muchos años antes del desarrollo de un fenotipo morfológico o funcional manifiesto, como en el caso de sujetos con genotipo positivo identificados durante el cribado familiar. Cuando se interpretan junto con los hallazgos de la ecocardiografía y la imagen por RMC, las características que normalmente indicarían otras afecciones, como la isquemia o el infarto de miocardio, pueden (con la edad en el momento del diagnóstico, el patrón de herencia y las características clínicas

asociadas) sugerir un diagnóstico subyacente o proporcionar pistas para el diagnóstico subyacente. Por esta razón, se recomienda el ECG en la primera visita clínica a todos los individuos con miocardiopatía conocida o con sospecha de miocardiopatía y debe repetirse siempre que haya un cambio en los síntomas en pacientes con un diagnóstico establecido. Aunque el ECG suele ser inespecífico, existen características particulares que pueden sugerir una determinada etiología o diagnóstico morfológico, incluido el bloqueo auriculoventricular (AV), el patrón de preexcitación ventricular, la distribución de las anomalías de la repolarización y los voltajes QRS altos o bajos (Tabla 7).

Tabla 8. Pruebas de laboratorio de primer nivel (que se realizarán en cada paciente) y de segundo nivel (que se realizarán en pacientes seleccionados tras la evaluación de un especialista para identificar etiologías específicas), agrupadas por el fenotipo de miocardiopatía.

Nivel	MCH	MCD	MCNDVI	MAVD	MCR
Primero	• CK • Función hepática • NT-proBNP^a • Proteinuria • Función renal • Troponina	• Calcio • CK • Ferritina • Recuento de células sanguíneas • Función hepática • NT-proBNP^a • Fosfato • Proteinuria • Función renal • Hierro sérico • Función tiroidea • Troponina • Vitamina D (niños)	• Calcio • CK • Proteína C-reactiva • Recuento de células sanguíneas • Función hepática • NT-proBNP^a • Fosfato • Proteinuria • Función renal • Troponina	• Proteína C-reactiva • Función hepática • NT-proBNP^a • Función renal • Troponina	• CK • Ferritina • Recuento de células sanguíneas • Función hepática • NT-proBNP^a • Proteinuria • Función renal • Enzima de conversión de la angiotensina sérica • Hierro sérico • Troponina • Inmunofijación de proteínas en plasma y orina, cadenas ligeras libres
Segundo	• Niveles de alfa-galactosidasa A (varones) y liso-Gb3 • Perfil de carnitina • Ácidos grasos libres • Inmunofijación y cadenas ligeras libres • Ácido láctico • Mioglobulinuria • Piruvato • PTH • Proteína en orina y plasma • Ácidos orgánicos en orina y aminoácidos en plasma	• Perfil de carnitina • Ácidos grasos libres • Ácido láctico • Autoanticuerpos séricos órgano-específicos y no órgano-específicos • Enzima de conversión de la angiotensina sérica • Tiamina • Serología vírica • Ácidos orgánicos en orina y aminoácidos en plasma	• Autoanticuerpos séricos órgano-específicos y no órgano-específicos • Serología vírica		• Autoanticuerpos séricos órgano-específicos y no órgano-específicos • Enzima de conversión de la angiotensina sérica

BNP, péptido natriurético cerebral; CK, creatinina cinasa; Gb3, globotriaosilceramida; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; NT-proBNP, fracción N terminal del propéptido natriurético cerebral; PTH, hormona paratiroidea.

^aAlternativamente, se puede considerar el BNP dependiendo de la disponibilidad local.

Los pacientes con miocardiopatía pueden solicitar una evaluación cardiológica debido a síntomas relacionados con una arritmia o documentación de una arritmia, incluidas bradiarritmias y taquiarritmias, que van desde extrasístoles auriculares/ventriculares sintomáticas hasta arritmias ventriculares potencialmente mortales. La frecuencia de arritmias detectadas durante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria está relacionada con la edad y es variable según los diferentes subtipos de miocardiopatía. Algunas arritmias son relativamente comunes en el contexto de la miocardiopatía (p. ej., la fibrilación auricular [FA] o las extrasístoles), mientras que otras pueden sugerir un diagnóstico específico. Por consiguiente, la monitorización del ECG es útil en la evaluación clínica inicial y a intervalos regulares para evaluar el riesgo de MSC y accidente cerebrovascular.

6.6. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio de rutina ayudan a detectar afecciones extracardíacas que causan o exacerban la disfunción ventricular (p. ej., enfermedad tiroidea, disfunción renal y diabetes mellitus) y disfunción orgánica secundaria en pacientes con IC grave. Los niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP), fracción N terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) se asocian con episodios cardiovasculares, IC y muerte, y pueden tener valor diagnóstico, pronóstico

y en el seguimiento terapéutico.⁶⁹ Se recomiendan análisis de sangre de rutina para detectar comorbilidades, incluidos hemograma completo, parámetros y electrolitos de la función renal y hepática, función tiroidea, glucosa en ayunas y glucohemoglobina (HbA1c) en todos los pacientes con síntomas de IC.⁶⁹ Una concentración de creatinina cinasa (CK) sérica persistentemente elevada puede sugerir la presencia de miopatía o trastornos neuromusculares, tales como distrofinopatías (p. ej., distrofia muscular de Becker o MCD ligada al cromosoma X), laminopatías, desminopatías o, con menos frecuencia, miopatía miofibrilar.⁶² Puede haber elevación de la concentración de proteína C reactiva en pacientes con MAVD y MCNDVI, sobre todo en el contexto de episodios recurrentes similares a miocarditis.⁷⁰ Los niveles séricos elevados de hierro y ferritina y la saturación alta de transferrina pueden sugerir un diagnóstico de hemocromatosis y debería poner en marcha un mayor refinamiento etiológico (primario *versus* secundario) basado en pruebas genéticas. La acidosis láctica, la mioglobulinuria y la leucocitopenia pueden sugerir enfermedades mitocondriales. En la Tabla 8 se muestra una lista de pruebas de laboratorio recomendadas en adultos y niños. Después de la evaluación de un especialista, a menudo se requieren pruebas adicionales en niños para detectar causas metabólicas raras, incluida la medición de lactato, piruvato, pH, ácido úrico, amoníaco, cetonas, ácidos grasos libres, perfil de carnitina, ácidos orgánicos en orina y aminoácidos (véase el apartado 6.9).

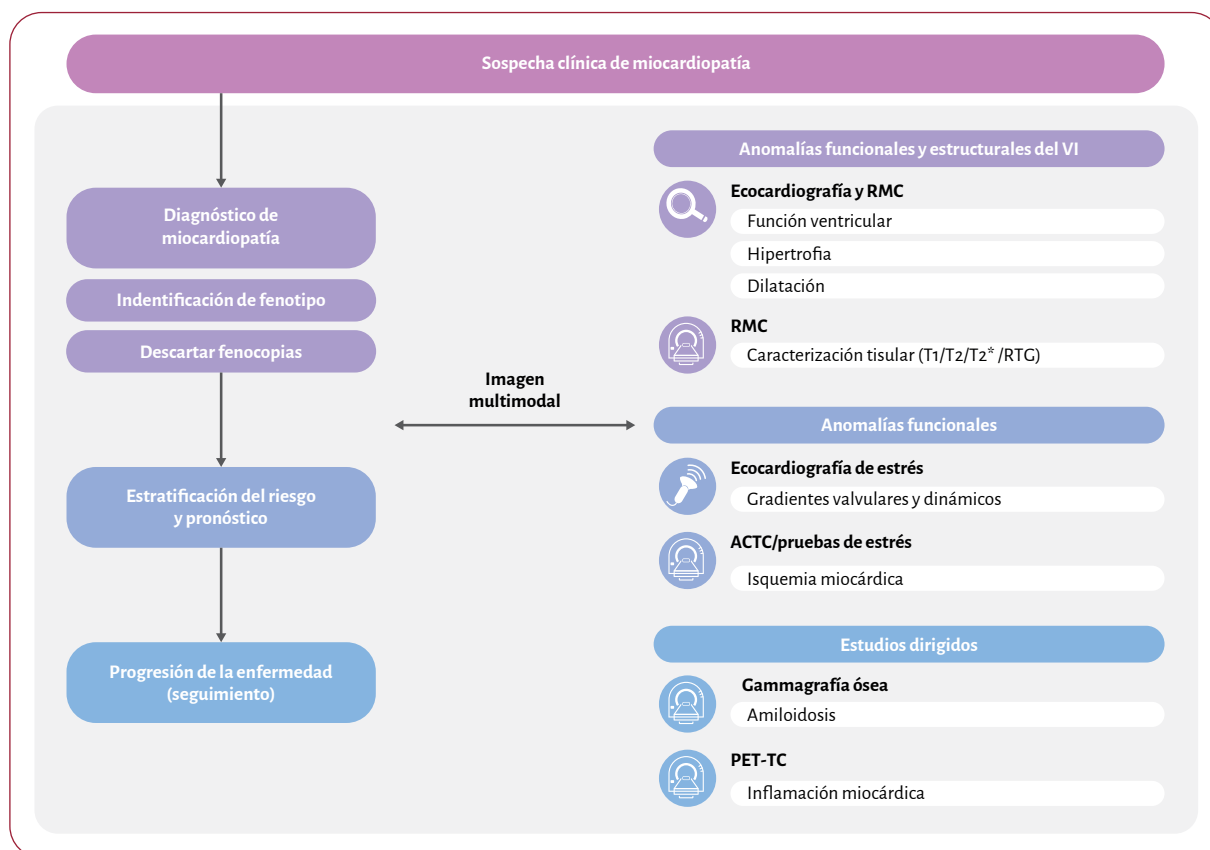


Figura 6. Proceso de imagen multimodal en miocardiopatías. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; PET, tomografía de emisión de positrones; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; VI, ventrículo izquierdo.

Tabla 3 de recomendaciones. Recomendaciones sobre pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las miocardiopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan pruebas de laboratorio de rutina (de primer nivel) ^c en todos los pacientes con sospecha de miocardiopatía o miocardiopatía confirmada, para evaluar la etiología, valorar la gravedad de la enfermedad y ayudar a detectar manifestaciones extracardíacas y disfunción orgánica secundaria.	I	C
Se deben considerar pruebas adicionales (de segundo nivel) ^c en pacientes con miocardiopatía y características extracardíacas, para ayudar a detectar causas metabólicas y sindrómicas después de la evaluación especializada.	Ila	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la Tabla 8.

6.7. Imagen multimodal

6.7.1. Consideraciones generales

Las modalidades de imagen no invasiva, incluidas la ecocardiografía, la imagen por RMC, la tomografía computarizada (TC) y las técnicas nucleares, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la gammagrafía, son el pilar sobre el que se

basa el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con miocardiopatías (Figura 6).^{1,71,72} Los médicos siempre deben considerar el rendimiento de los resultados sobre los que se puede actuar frente a los costes, ventajas y limitaciones de cada técnica, y la seguridad del paciente en cuanto a exposición a radiaciones ionizantes y medios de contraste. Deben existir algoritmos estandarizados para pasar jerárquicamente de pruebas más simples y económicas a pruebas más complejas y costosas. Es clave que se produzca un flujo bidireccional de información entre el médico y el operador de imágenes para maximizar la idoneidad de la prueba: los médicos deben formular y compartir hipótesis claras previas a la prueba, basadas en la información disponible, que permita ayudar a interpretar los hallazgos nuevos. El operador debe responder de manera similar, evaluando la probabilidad de diagnósticos alternativos y absteniéndose de diagnósticos que no sean compatibles o plausibles según el contexto clínico general.

6.7.2. Ecocardiografía

La naturaleza no invasiva y la amplia disponibilidad de la ecocardiografía la convierten en la principal herramienta de imagen, desde el diagnóstico inicial hasta el seguimiento. La ecocardiografía transtorácica (ETT) proporciona información relevante sobre la anatomía y función global y regional del VD y el VI, así como la función valvular y la presencia de obstrucción dinámica, hipertensión pulmonar o derrames pericárdicos.⁷¹⁻⁷³ Las imágenes de deformación miocárdica (*speckle tracking* o

Doppler tisular) con *strain* longitudinal global son un marcador más sensible que la FE para detectar disfunción ventricular sutil (p. ej., en miembros de la familia con genotipo positivo de MCH, MCD y MAVD^{72,74,75}), y pueden ayudar a discriminar entre diferentes etiologías de hipertrofia⁷⁶ (p. ej., amiloidosis, MCH y corazón de atleta). La dispersión mecánica es un marcador de falta de homogeneidad de la contracción y pone de relieve la presencia de cambios estructurales discretos que pueden pasar desapercibidos con otras modalidades de imagen.⁷⁷⁻⁸⁰ La ecocardiografía tridimensional evalúa de manera fiable los volúmenes de las cámaras cardíacas, pero requiere una ventana acústica adecuada. Se puede considerar la administración de contraste para una mejor delimitación endocárdica que permita identificar la presencia de hipertrabeculación, MCH apical o aneurismas apicales, y para excluir trombos. La ecocardiografía de estrés puede ser útil en pacientes seleccionados para evaluar la isquemia miocárdica y la ecocardiografía de esfuerzo es útil para identificar la OTSVI inducible en pacientes sintomáticos con MCH (véase apartado 7.1.1.3). La ecocardiografía transesofágica se limita a indicaciones seleccionadas, tales como la exclusión de trombos auriculares relacionados con la FA, dilucidación del mecanismo de insuficiencia mitral o planificación de intervenciones invasivas (p. ej., miectomía septal en la MCH).

Al medir las dimensiones cardíacas y el espesor de la pared en niños, es importante corregir el tamaño corporal mediante puntuaciones z (definidas como el número de desviaciones estándar de la media poblacional). Es importante remarcar que existen limitaciones inherentes al uso de las puntuaciones z en el diagnóstico de miocardiopatías, incluido el hecho de que hay mucha variabilidad en los valores normales publicados que dan como resultado una variación significativa en las puntuaciones z para el mismo paciente.⁸¹ Además, no existen valores normales para el espesor de la pared, excepto en el caso del tabique interventricular basal o la pared posterior. El Grupo de Trabajo recomienda utilizar los valores normales del consorcio *Pediatric Heart Network*.⁸²

Tabla 4 de recomendaciones. Recomendación para la evaluación ecocardiográfica en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una evaluación integral, en la evaluación inicial y durante el seguimiento, de las dimensiones cardíacas y la función sistólica (global y regional) y diastólica del VI y VD en todos los pacientes con miocardiopatía, para monitorizar la progresión de la enfermedad y ayudar a la estratificación y gestión del riesgo. ^{78,83-102}	I	B

VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.7.3. Resonancia magnética cardíaca

La imagen cardíaca por resonancia magnética combina las ventajas de ser una técnica no invasiva e independiente de la ventana acústica con la caracterización tisular. Esta última ventaja es par-

ticularmente importante en el diagnóstico de MCNDVI, MAVD, miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis y otras enfermedades inflamatorias, así como en la sobrecarga de hierro/hemocromatosis. La RMC es particularmente útil si la ecocardiografía proporciona una calidad de imagen deficiente. La evaluación inicial debe incluir rutinariamente secuencias cine, secuencias potenciadas en T2, mapeo T1 previo y posterior al contraste y realce tardío de gadolinio (RTG). Ante la sospecha de hemocromatosis se debe emplear el mapeo T2*. Los hallazgos de la RMC pueden proporcionar pistas etiológicas importantes (Figura 7) con posibles implicaciones terapéuticas (Tabla 9), y deben ser evaluados conjuntamente con los resultados genéticos y otras características clínicas por operadores experimentados en imágenes cardíacas y evaluación de miocardiopatías. La RMC de seguimiento seriada, cada 2 a 5 años, según la gravedad inicial y el curso clínico, puede ayudar a evaluar la progresión de la enfermedad, así como los beneficios del tratamiento (p. ej., evaluación del volumen extracelular [VEC] en la amiloidosis o del depósito de hierro en la hemocromatosis), y debe considerarse en todos los pacientes con miocardiopatía.

Tabla 9. Resultados frecuentemente encontrados en las imágenes multimodales sobre los que adoptar medidas

Parámetro/hallazgo	Acción
ACS en ecografía o RMC	Despertar sospecha de EAC concomitante, miocarditis, MAVD, MCNDVI o sarcoidosis
Disfunción sistólica en ecocardiografía o RMC	Evaluación del riesgo en MCD, MCNDVI y MAVD; evaluación de la eficacia del tratamiento
Medida del grosor de la pared en ecocardiografía o RMC	Diagnóstico de MCH (cuando la ecocardiografía no sea concluyente); estratificación del riesgo en MCH
Disfunción diastólica en ecocardiografía	Explicar los síntomas; evaluación de la eficacia del tratamiento
Tamaño de la aurícula izquierda en ecocardiografía	Predicción del riesgo de MSC en MCH; cribado sistemático para FA en caso de agrandamiento de la aurícula izquierda
OTSVI en MCH en ecocardiografía en reposo/de esfuerzo	Explicar los síntomas; guiar el manejo
Evaluación no invasiva de las presiones pulmonares	Explicar los síntomas; guiar el manejo
Caracterización tisular en RMC	Diagnóstico; evaluación del riesgo
Inflamación en RMC o PET con 18F-FDG	Diagnóstico; evaluación de la eficacia del tratamiento en miocardiopatías inflamatorias

18F-FDG, fluorodeoxiglucosa 18F; ACS, anomalías de la contractilidad segmentaria; EAC, enfermedad arterial coronaria; FA, fibrilación auricular; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MSC, muerte súbita cardíaca; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética cardíaca.

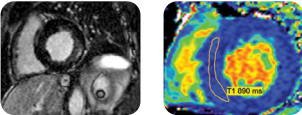
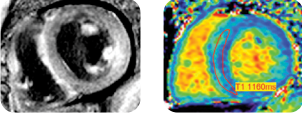
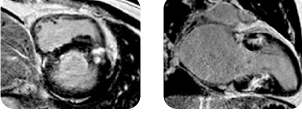
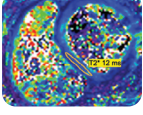
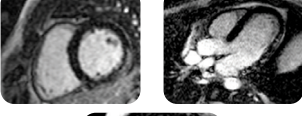
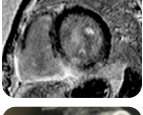
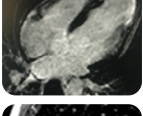
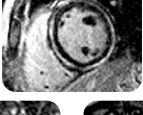
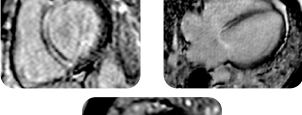
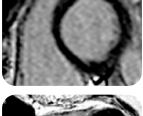
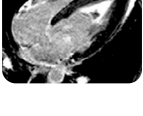
Fenotipo miocardiopatía	Hallazgo	Ejemplos RMC cardíaca	Enfermedad específica a considerar
MCH	RTG posterolateral e HVI concéntrica T1 nativo bajo		Enfermedad de Anderson-Fabry
	RTG subendocárdico difuso, T1 nativo alto		Amiloidosis
	Patrón parcheado intramiocárdico en zonas hipertróficas		MCH sarcomérica
MCD	T2 corto*		Hemocromatosis
	RTG subepicárdico		Post-miocarditis
	RTG epicárdico de pared lateral		Distrofinopatía
	RTG subepicárdico e intramiocárdico en el tabique basal +/- extensión a pared inferolateral y puntos de inserción del VD		Sarcoidosis
	RTG transmural apical		Enfermedad de Chagas
MCNDVI	Patrón RTG en forma de anillo y/o subepicárdico		Variantes DSP Variantes FLNC Variantes DES
	RTG intramiocárdico septal		Laminopatía
MAVD	Grasa y RTG (VD transmural + pared libre VI epicárdico-intramiocárdico)		Variantes desmosómicas
MCR	Obliteración apical parcial del VI o VD + RTG a nivel endocárdico		FEM/hipereosinofilia

Figura 7. Ejemplos de hallazgos en la caracterización tisular de imágenes de resonancia magnética cardíaca que deberían hacer sospechar etiologías específicas, agrupadas según el fenotipo de miocardiopatía. DES, desmina; DSP, desmoplaquina; FEM, fibrosis endomiocárdica; FLNC, filamina C; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Ejemplos de características de la caracterización tisular por RMC que deben hacer sospechar etiologías específicas (columna 4), agrupados según el fenotipo de miocardiopatía (columna 1). Las características de las imágenes por RMC (columna 3) corresponden a los hallazgos que se listan (columna 2).

6.7.3.1. Consideraciones especiales

- Las técnicas rápidas de RMC recientemente desarrolladas permiten realizar exploraciones sin anestesia general incluso en niños muy pequeños.¹⁰³ En niños (y adultos) que no pueden someterse a una RMC sin anestesia general, se deben considerar los riesgos y los beneficios relativos del procedimiento.
- Los artefactos de imagen causados por desfibriladores automáticos implantables (DAI) han representado una limitación en el pasado para obtener imágenes por RMC.^{104–110} Actualmente existen diversas soluciones para reducir los artefactos, incluida la reducción en la falta de homogeneidad, ajustes técnicos y el uso de secuencias especiales, que disminuyen la tasa de estudios no interpretables a uno de cada cinco.^{111,112} Por lo tanto, se puede considerar la RMC en pacientes con dispositivos condicionales y casi todos los dispositivos no condicionales siempre que se usen protocolos apropiados.¹¹³
- La fibrosis sistémica nefrogénica es una complicación rara descrita en pacientes con quelatos de gadolinio lineales inestables de primera generación y enfermedad renal grave.¹¹⁴ No obstante, los agentes de contraste a base de gadolinio se pueden administrar de forma segura en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada >30 mL/min/1,73 m², y la fibrosis sistémica nefrogénica es prácticamente inexistente con el uso de los nuevos contrastes de gadolinio lineales o macrocíclicos. Para los pacientes con insuficiencia renal grave, las nuevas modalidades de RMC y los procedimientos de mapeo, que son muy informativos y no requieren el uso de contraste, son particularmente valiosos para la evaluación de la enfermedad de Anderson-Fabry y la amiloidosis cardíaca.^{115–117}
- Generalmente no se recomienda el uso de contraste de gadolinio durante el embarazo debido a la posibilidad de efectos adversos en el feto y el recién nacido.¹¹⁸

Tabla 5 de recomendaciones. Recomendaciones para la indicación de resonancia magnética cardíaca en pacientes con miocardiopatía.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la RMC con contraste en la evaluación inicial de los pacientes con miocardiopatía. ^{10,90,116,119–143}	I	B
Se debe considerar la RMC con contraste en el seguimiento de los pacientes con miocardiopatía para monitorizar la progresión de la enfermedad y ayudar a la estratificación del riesgo y el manejo. ^{89,90,120–122,127,129,136–147}	IIa	C
Se debe considerar la RMC con contraste para el seguimiento seriado y la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con amiloidosis cardíaca, enfermedad de Anderson-Fabry, sarcoidosis, miocardiopatías inflamatorias y hemocromatosis con afectación cardíaca. ^{148–152}	IIa	C
En familias con miocardiopatía en las que se ha identificado una variante causante de la enfermedad, se debe considerar la RMC con contraste en los familiares con genotipo positivo/fenotipo negativo para ayudar al diagnóstico y detectar enfermedad temprana. ^{10,122,126,128,129,135–143,145,153–159}	IIa	B

Continúa

En casos de miocardiopatía familiar sin diagnóstico genético, se puede considerar la RMC con contraste en familiares con fenotipo negativo para ayudar al diagnóstico y detectar enfermedad temprana.^{10,128}

IIb

C

RMC, resonancia magnética cardíaca.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

6.7.4. Tomografía computarizada y técnicas de medicina nuclear

Otras modalidades de imagen, incluidas las técnicas basadas en medicina nuclear y TC, están indicadas en subconjuntos seleccionados de pacientes con miocardiopatía.^{160,161} Las indicaciones y la relación riesgo-beneficio deben evaluarse individualmente para cada paciente, teniendo en cuenta siempre aspectos de radioprotección, que son particularmente relevantes en los jóvenes. La medicina nuclear es especialmente útil en el diagnóstico etiológico de la amiloidosis cardíaca (véase apartado 7.7). El PET con 18FDG es útil en la identificación de inflamación miocárdica asociada con sarcoidosis activa y, potencialmente, en otras formas atípicas de miocarditis.^{162–164} Sin embargo, una exploración negativa no excluye la sarcoidosis en su forma inactiva. En pacientes con MCH, MCD y enfermedad de Anderson-Fabry, se ha utilizado PET con H¹⁵O o ¹³NH dipiridamol o regadenosón para evaluar la disfunción microvascular, un predictor importante de resultados adversos.¹⁶⁵ Sin embargo, esta prueba no tiene actualmente un papel en el diagnóstico etiológico (p. ej., para distinguir fenocopias) y se limita en gran medida a fines de investigación.

Las imágenes basadas en TC se utilizan principalmente en pacientes con sospecha de miocardiopatía para descartar EAC, ya sea como diagnóstico alternativo (p. ej., en individuos con fenotipos MCD, MCNDVI o MAVD) o como una comorbilidad que afecta las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad. En niños y adolescentes, la angiografía por TC puede ser útil para excluir malformaciones vasculares congénitas (p. ej., arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar [ALCAPA] o retorno venoso pulmonar anómalo). Las imágenes por TC estándar proporcionan información adicional sobre enfermedades pulmonares concomitantes (p. ej., sarcoidosis), enfermedades pericárdicas y deformidades de la pared torácica que afectan al corazón.

Tabla 6 de recomendaciones. Recomendaciones sobre tomografía computarizada e imagen nuclear

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la gammagrafía con trazador óseo DPD/PYP/HMDP en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca relacionada con TTR para ayudar al diagnóstico. ^{166–168}	I	B
Se debe considerar TC cardíaca con contraste en pacientes con sospecha de miocardiopatía que tengan imágenes ecocardiográficas inadecuadas y contraindicaciones para la RMC. ^{169,170}	IIa	C

Continúa

En pacientes con sospecha de miocardiopatía, se deben considerar las pruebas de imagen basadas en TC para excluir enfermedad arterial coronaria congénita o adquirida como causa de la anomalía miocárdica observada. ¹⁷¹	Ila	C
Se debe considerar la exploración por PET con 18F-FDG para el estudio diagnóstico de pacientes con miocardiopatía cuando haya sospecha de sarcoidosis cardíaca. ^{164,172,173}	Ila	C

18F-FDG, fluorodeoxiglucosa 18F; DPD, ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; HMDP, difosfonato de hidroximetileno; PYP, pirofosfato; RMC, resonancia magnética cardíaca; TC, tomografía computarizada; TTR, transtirretina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.7.5. Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica (BEM) con cuantificación inmunohistoquímica de células inflamatorias e identificación de genomas virales sigue siendo la técnica de referencia para la identificación de la inflamación cardíaca. Puede confirmar el diagnóstico de enfermedad autoinmune en pacientes con IC de causa desconocida y sospecha de miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, vasculitis y sarcoidosis. Se debe emplear la microscopía electrónica cuando exista sospecha de miocardiopatías de origen mitocondrial o por depósito. La BEM debe reservarse para situaciones específicas en las que los resultados de la prueba puedan afectar el tratamiento, después de realizar una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio. Es importante señalar que la BEM no está exenta de riesgos y debe ser realizada por equipos experimentados. Asimismo, el estudio diagnóstico de una biopsia debe hacerse por patólogos con experiencia en miocardiopatías.

Tabla 7 de recomendaciones. Recomendaciones para biopsia endomiocárdica en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar BEM en pacientes con sospecha de miocardiopatía para ayudar al diagnóstico y tratamiento cuando los resultados de otras investigaciones clínicas sugieran inflamación miocárdica, enfermedad infiltrativa o por depósito, que no puedan identificarse por otros medios. ¹⁷⁴⁻¹⁷⁷	Ila	C

BEM, biopsia endomiocárdica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.8. Pruebas genéticas y asesoramiento

6.8.1. Arquitectura genética

Las formas familiares de miocardiopatía muestran diversos patrones de herencia. Durante las últimas tres décadas, la identificación de los genes se ha centrado principalmente en los genes de enfermedades mendelianas (monogénicas) que suelen presentar una herencia autosómica dominante, aunque también se han observado otros patrones de herencia, incluidos los autosómicos recesivos, los ligados al cromosoma X y los mitocondriales (matrilineales) (Tabla 5). Los principales genes actualmente asociados con diferentes tipos

de miocardiopatías se enumeran en la Tabla 10. Las miocardiopatías se caracterizan por una marcada heterogeneidad genética y alélica, es decir, muchas variantes diferentes en muchos genes diferentes pueden causar el mismo fenotipo. Las variantes patogénicas raras asociadas con miocardiopatías a menudo exhiben fenómenos de penetrancia incompleta y relacionada con la edad, y una expresión variable.^{178,179} Es decir, no todos los individuos portadores de una variante causal manifiestan la enfermedad y, entre aquellos que la hacen, existen múltiples variantes, así como una gran variabilidad en la edad de aparición y la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, mientras que algunos individuos pueden tener una enfermedad grave que requiera un trasplante cardíaco a una edad temprana, otros pueden no verse afectados durante toda su vida o estar solo levemente afectados. Esta variabilidad podría deberse a la heterogeneidad entre las variantes causales, la contribución adicional de factores no genéticos (clínicos, ambientales) (p. ej., hipertensión en la MCH,¹⁸⁰ ejercicio en la MAVD¹⁸¹) y la herencia concomitante de factores genéticos adicionales, que pueden actuar exacerbando o atenuando el efecto de la principal variante genética mendeliana sobre el fenotipo. Esta es un área activa de investigación, y estudios recientes de asociación del genoma completo en pacientes con MCH han proporcionado pruebas sólidas del papel modulador de variantes genéticas comunes que tienen un efecto individual pequeño pero que de forma conjunta modulan los efectos de las variantes mendelianas (Figura 8).^{182,183}

Entre las diferentes miocardiopatías, la proporción de casos con un diagnóstico genético seguro (es decir, con la identificación de una variante genética mendeliana causal probable) es relativamente baja (aproximadamente 40% en la MCH¹²⁴ y 30% en la MCD¹⁸⁴⁻¹⁸⁶). Los estudios de asociación del genoma completo de las variantes comunes en MCH y MCD han proporcionado evidencia empírica de una herencia poligénica significativa en estas miocardiopatías.^{182,183,187} A diferencia de la herencia mendeliana, donde una única variante de gran efecto es la principal determinante de la susceptibilidad al trastorno, la herencia compleja se basa en la herencia simultánea de múltiples variantes de susceptibilidad. Aunque aún no se han estudiado sistemáticamente, además de las variantes comunes de efecto pequeño, también se espera que las variantes de efecto intermedio contribuyan a un patrón tan complejo de herencia.¹⁸⁸ Es probable que las miocardiopatías abarquen un continuo de complejidad genética, con formas mendelianas en un extremo, determinadas principalmente por la herencia de una variante genética ultra rara de gran efecto, y formas altamente poligénicas en el otro (ver Figura 8). Las variantes que contribuyen a la susceptibilidad a enfermedades en el contexto de una herencia compleja probablemente se superponen con las que modulan la penetrancia y la expresión de la enfermedad en la forma mendeliana.^{182,183}

6.8.2. Pruebas genéticas

Las pruebas genéticas de los genes causantes de miocardiopatía mendeliana se han convertido en un aspecto estándar del manejo clínico en las familias afectadas.³ Las pruebas de primera línea deben centrarse en genes fuertemente asociados con el fenotipo de presentación. Si las pruebas iniciales no revelan una causa, pero la sospecha de una causa monogénica sigue siendo alta, puede estar indicada una secuenciación o un análisis más extenso, dependiendo de la estructura familiar y otros factores. Una vez que se establece una causa genética en un miembro de la familia, los otros miembros de la familia pueden someterse a pruebas dirigidas únicamente a detectar la variante causal de la enfermedad.

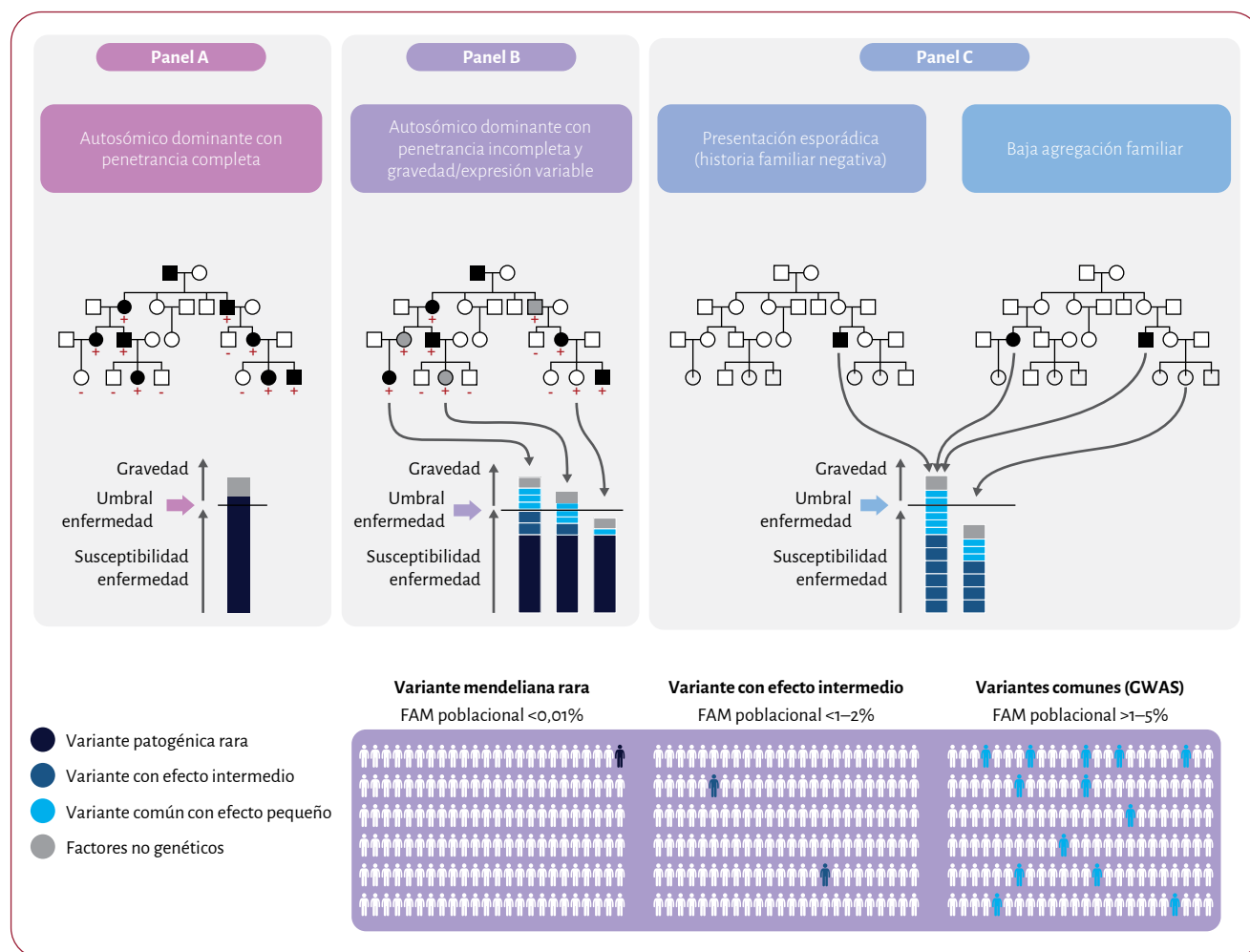


Figura 8. La arquitectura genética de las miocardiopatías. GWAS, estudios de asociación de genoma completo; FAM, frecuencia alélica menor. La miocardiopatía puede ser mendeliana, causada por variantes genéticas que son ultrarraras en la población general y tienen efectos grandes.

Estas variantes pueden mostrar una penetrancia completa; es decir, todos los sujetos de la familia portadores de la variante manifiestan la enfermedad (panel A). No obstante, las variantes individuales suelen ser insuficientes para provocar por sí solas un fenotipo de enfermedad, y su efecto está modulado por su herencia conjunta con factores genéticos moduladores y factores no genéticos (panel B). Además de aumentar la penetrancia de la enfermedad, estas variantes moduladoras también afectan la gravedad de la enfermedad (panel B). Se piensa que los factores genéticos moduladores comprenden variantes comunes con efectos individuales pequeños y variantes con efectos intermedios, que tienen una frecuencia poblacional y un efecto que se encuentra entre las variantes raras y las comunes. Algunos pacientes tienen una etiología más compleja (herencia no mendeliana/poligénica), en la que un número considerable de factores genéticos no mendelianos y factores no genéticos son necesarios para alcanzar el umbral de enfermedad (panel C). Estos pacientes muestran típicamente una presentación esporádica o presentan una agrupación familiar de la enfermedad menos pronunciada. Los árboles familiares muestran a los miembros de la familia varones (cuadrados) y mujeres (círculos) afectados (en negro), con fenotipo incompleto (en gris) o no afectados (en blanco). La presencia o ausencia de la variante de interés se muestra como “+” o “-”, respectivamente.

Se recomienda realizar pruebas genéticas en un sujeto con miocardiopatía (conocidas como pruebas de confirmación o pruebas diagnósticas) para su beneficio directo cuando sirvan para: (i) confirmar el diagnóstico; (ii) informar sobre el pronóstico; (iii) seleccionar el tratamiento; o (iv) establecer la gestión reproductiva. Las pruebas genéticas de un individuo afectado pueden estar indicadas, incluso si es poco probable que alteren su tratamiento, si hay familiares que puedan beneficiarse de las mismas, especialmente si los familiares van a ser inscritos en un programa de vigilancia longitudinal cuando la etiología genética no esté establecida y pueden ahorrarse esta carga si se realiza un diagnóstico genético en la familia (Tabla 11). Las pruebas también pueden ser útiles en contextos más amplios, incluso cuando no sean informativas para el manejo inmediato; por ejemplo,

un diagnóstico genético puede proporcionar un beneficio psicológico en un paciente que lucha por comprender su enfermedad.

Las pruebas genéticas en un familiar clínicamente no afectado de una persona con miocardiopatía pueden estar indicadas independientemente de la edad, incluso en niños muy pequeños, si se ha establecido un diagnóstico genético de confianza en el individuo afectado (conocidas como pruebas en cascada, pruebas predictivas o pruebas presintomáticas). Una vez que se ha identificado una variante patológica/probablemente patológica (P/PP) en un paciente índice después de investigaciones de genes de enfermedad relevantes asociados con el fenotipo específico, es posible ofrecer pruebas genéticas en cascada a familiares en riesgo de primer grado, incluido un asesoramiento genético previo a la prueba (véase apartado

6.8.3). En un escenario en el que ha fallecido un familiar de primer grado, también se debe considerar la evaluación de los familiares cercanos del individuo fallecido (es decir, familiares de segundo grado del paciente índice).

Los individuos que no presentan la variante familiar generalmente pueden ser dados de alta del seguimiento clínico; para aquellos que portan la variante familiar se les recomienda someterse a una evaluación clínica y, por lo general, a una vigilancia continua. Las pruebas en cascada no están indicadas cuando se identifica una variante de significado incierto en el probando.

La secuenciación también puede estar indicada para el análisis de segregación (en lugar de como prueba diagnóstica) para ayudar a la interpretación de una variante de significado incierto encontrada en un individuo afectado. Esto suele limitarse a individuos que están claramente afectados o cuando se quiere analizar si los padres son portadores de una variante *de novo*. El asesoramiento genético en esta circunstancia implicaría comunicar a los familiares que no se trata de una prueba diagnóstica, sino que sirve para esclarecer la patogenicidad de la variante incierta.

Finalmente, la evaluación de genes cardíacos para hallazgos secundarios cuando los datos se generan en el contexto de pruebas genéticas para otra indicación clínica (también conocidas como cribado oportunista) puede ser razonable cuando se conoce el balance riesgo-beneficio y el coste es razonable. Un cribado más amplio de la población también podría ser razonable cuando el balance riesgo-beneficio sea favorable. En la actualidad no hay datos suficientes para evaluar el balance riesgo-beneficio en cualquiera de estos contextos, y solo debería realizarse en un contexto de investigación. Es fundamental un asesoramiento genético cuidadoso para explicar detalladamente los beneficios y riesgos en este contexto. En la actualidad, hay muy pocos datos para evaluar este equilibrio, lo que representa una importante laguna en la evidencia. En Estados Unidos, el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica ha recomendado que se evalúen los genes asociados a la miocardiopatía para detectar hallazgos secundarios siempre que se realice una secuenciación clínica amplia, independientemente de la indicación inicial de la prueba.^{192,193} Actualmente no existe un consenso internacional sobre esta recomendación.

Tabla 10. Descripción general de genes asociados con miocardiopatías monogénicas no sindrómicas y su contribución relativa a diferentes fenotipos de miocardiopatías

Gen	Fenotipo de miocardiopatía					Fenotipo asociado
	MCH	MCD	MCNDVI	MAVD	MCR	
ABCC9	● ^a	○				^a Síndrome de Cantu
ACTA1	○					
ACTC1	●	●	●	○	●	
ACTN2 ^b	●	●	●			
ALPK3	●					
ANKRD1	○	○				
BAG3	● ^a	●●			●	^a Miopatía miofibrilar
CACNA1C	● ^c					^c Síndrome de Timothy
CACNB2	○					
CALR3	○					
CASQ2	○					
CAV3	● ^a					^a Caveolinopatía
CDH2				○		
COX15	● ^a					^a Síndrome de Leigh
CRYAB	● ^a					^a Cristalino de tipo alfa-B
CSRP3	●	○				

Continúa

CTF1						
CTNNA3						
DES						^c Desminopatía
DMD						^c DM progresiva ligada a X
DMPK						
DSC2						
DSG2						
DSP						
DTNA						
EYA4						
FHL1						^c DM de Emery–Dreifuss
FLNC						^c Miopatía miofibrilar
FHOD3						
FXN						^a Ataxia de Friedreich
GAA						^a Enfermedad de Pompe
GATA4						
GATAD1						
GLA						^c Enfermedad de Anderson–Fabry
HCN4						
ILK						
JPH2						
JUP						Enfermedad de Naxos (síndrome cardiocutáneo)
KCNQ1						
KLF10						
LAMA4						
LAMP2						^c Enfermedad de Danon
LDB3						^a Miopatía miofibrilar
LMNA						
LRRC10						

MIB1						
MYBPC3						
MYH6						
MYH7						
MYL2						
MYL3						
MYLK2						
MYOM1						
MYOZ2						
MYPN						
NEBL						
NEXN						
NKX2-5						
NNT						
NONO						
NPPA						
OBSCN						
PDLIM3						
PKP2						
PLEKHM2						
PLN ^b						
PRDM16						
PRKAG2	^c					^c Miocardiopatía PRKAG2
PSEN1						
PSEN2						
PTPN11	^c					^c Síndrome de Noonan
RAF1	^c					^c Síndrome de Noonan
RBM20						
RIT1	^c					^c Síndrome de Noonan

RYR2						
SCN5A						
SCCD						
SLC25A4	 ^a					^a Enfermedad mitocondrial
TAZ						
TBX5						
TBX20						
TCAP						
TGFB3						
TJP1						
TMEM43				 ^a		
TMEM70						
TMPO						
TNNC1						
TNNI3						
TNNI3K						
TNNT2						
TPM1						
TRIM63						
TTN						
TTR	 ^c					^c Amiloidosis por transtirretina
VCL						

DM, distrofia muscular; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva.

Basado en los esfuerzos de validación genética de ClinGen;^{189-191a} ooo: muy frecuente (>10% de los casos probados); oo: frecuente (1–10% de los casos probados); o: menos frecuente (<1% de los casos probados); círculos azules: evidencia definitiva/fuerte; círculos celestes: evidencia moderada; círculos blancos: poca evidencia, sin asociación o evidencia refutada/controvertida; celdas en blanco: sin clasificar; círculos grises: ha sido descrito (generalmente casos raros y esporádicos), pero no clasificado/evaluado por ClinGen. El rendimiento puede ser mayor en subgrupos con fenotipos más específicos, p. ej., el rendimiento de la prueba LMNA es mayor en grupos con MCD y enfermedad de la conducción. Como la MCNDVI es una descripción fenotípica nueva, los genes no han sido seleccionados formalmente para detectar asociaciones con este fenotipo. Los valores mostrados se basan en miocardiopatías relacionadas en las que se comprende el espectro fenotípico, para poder incluir la MCNDVI.

^a indica genes asociados con presentaciones sindrómicas que pueden incluir miocardiopatía como característica, pero donde no se espera que la miocardiopatía ocurra como la única característica o presentación del síndrome.

^bACTN2 y PLN pueden mostrar un cuadro fenotípico mixto que no encaje con las descripciones clásicas de miocardiopatía.

^c indica genes asociados con presentaciones sindrómicas que pueden incluir miocardiopatía como característica, y donde la miocardiopatía puede ser la única característica o presentación del síndrome. A veces se denominan genocopias. Pej., GLA se muestra como definitivo para la MCH, porque causa la enfermedad de Anderson-Fabry que puede presentarse con HVI, que cumple los criterios diagnósticos de MCH.

Tabla 11. Utilidad de los estudios genéticos en miocardiopatías

Para el paciente
• Diagnóstico: para el sujeto afectado, el diagnóstico de miocardiopatía se realiza principalmente sobre la base de una definición fenotípica de la enfermedad, sin hacer referencia a la etiología genética. Sin embargo, con un asesoramiento genético adecuado y reconociendo que el hallazgo solo será clínicamente viable cuando se encuentre una variante P/PP, las pruebas genéticas pueden ser valiosas para aclarar los casos límite (p. ej., cuando se observa HVI en el contexto de una hipertensión leve o controlada, pero el médico no puede distinguir con seguridad entre MCH sarcomérica temprana y una fenocopia hipertensiva). Las pruebas genéticas también pueden identificar genocopias: condiciones genéticas distintas que imitan una miocardiopatía particular. • Pronóstico: para un número cada vez mayor de afecciones, el diagnóstico genético puede proporcionar información pronóstica. P. ej., la MCD debida a variantes en LMNA tiene un pronóstico adverso que requiere una vigilancia más frecuente y cambios en los umbrales de decisión terapéutica, con un umbral más bajo para implantar un DAI en la prevención primaria. • Tratamiento: un diagnóstico genético puede estratificar directamente la elección del tratamiento. Además de las decisiones sobre el implante de un DAI en la prevención primaria, cada vez hay más tratamientos establecidos o que se están probando para un subtipo molecular específico de miocardiopatía. Además, con unas herramientas cada vez más sofisticadas para la manipulación del genoma, se anticipan nuevas olas de terapias destinadas a sustituir, alterar o eliminar genes y transcripciones anormales responsables de las miocardiopatías una vez que se establezca de forma precisa la etiología molecular en un paciente. • Asesoramiento reproductivo: un diagnóstico genético es útil para establecer el asesoramiento y el manejo reproductivo de un adulto afectado y/o los padres de un niño afectado, ya que permite ofrecer información de forma personalizada sobre el patrón de herencia y el riesgo de transmisión a los hijos, y abre la posibilidad de gestionar el riesgo; p.ej. mediante un diagnóstico prenatal o un diagnóstico genético preimplantacional.
Para los familiares
• Las miocardiopatías presentan una penetrancia incompleta y relacionada con la edad, con gran variabilidad, por lo que es muy difícil identificar clínicamente a aquellos familiares que no tienen riesgo de desarrollar la enfermedad. Una evaluación normal aislada tiene un valor limitado; los familiares sin miocardiopatía en la evaluación inicial pueden requerir vigilancia a largo plazo. Las pruebas genéticas pueden eliminar esta incertidumbre: un sujeto que no porta la variante genética responsable de la enfermedad en su familia puede ser tranquilizado y dado de alta sin vigilancia, mientras que un sujeto portador de una variante causante de enfermedad puede recibir un seguimiento estrecho y, potencialmente, un tratamiento precoz.

DAI, desfibrilador automático implantable; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; LMNA, lamina A/C; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; P/PP, patogénico/probablemente patogénico.

6.8.2.1. Miocardiopatías no mendelianas e implicaciones para las pruebas genéticas

El apartado anterior se ha centrado en las pruebas genéticas dirigidas a identificar formas monogénicas de miocardiopatía. El reconocimiento de que una proporción importante de miocardiopatías presenta una arquitectura genética más compleja tiene implicaciones importantes para el uso de las pruebas genéticas.

La ausencia de una variante monogénica que cause una enfermedad en las pruebas genéticas convencionales (es decir, la secuenciación de variantes raras de gran efecto) abre tres posibilidades: (i) hay una causa monogénica que no ha sido identificada (es decir, no detectada ni reconocida como causal por las pruebas actuales); (ii) la miocardiopatía no tiene una etiología genética; o (iii) la miocardiopatía es atribuible a los efectos de múltiples variantes de efecto individualmente menor (Figura 8). Algunos datos recientes sugieren que para muchas miocardiopatías, la ausencia de una variante causal rara en pruebas exhaustivas indica que es poco probable que la enfermedad tenga una etiología monogénica.^{182,183,194} Esto, a su vez, implica un patrón de herencia diferente, con un riesgo menor para los familiares de primer grado, de modo que es posible que no esté indicada la vigilancia continua cuando la evaluación clínica inicial sea tranquilizadora. El uso de pruebas genéticas para identificar familias en las que es poco probable que la enfermedad sea monogénica representa una aplicación nueva de las pruebas convencionales, aunque aún no se ha establecido su valor y se están recogiendo pruebas.

Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) (a veces conocidas como puntuaciones de riesgo genómico) son otra forma de prueba genética que, en el futuro, podría tener relevancia en el manejo de las miocardiopatías. En lugar de tratar de identificar una única variante genética responsable de la enfermedad, se evalúan muchas variantes en todo el genoma, cada una asociada con un pequeño efecto sobre el riesgo de enfermedad, y se calcula una puntuación

que representa el riesgo agregado.^{182,183,195–197} Hasta la fecha, no se ha demostrado el valor de una PRS en el tratamiento clínico de las miocardiopatías, y el acceso al asesoramiento genético es particularmente importante para transmitir los posibles riesgos e incertidumbres a los pacientes y sus familias.

6.8.2.2. Informes de pruebas genéticas e interpretación de variantes

Muchos laboratorios de diagnóstico genético utilizan un marco estandarizado para interpretar y emitir los informes con los resultados de las pruebas diagnósticas genéticas.^{3,198–200} Un resultado negativo en una prueba genética en un probando indica que no se ha encontrado ninguna variante causal en un gen conocido asociado a una enfermedad. Esto no significa necesariamente que el paciente no tenga una enfermedad genética, sino que más bien refleja nuestro conocimiento limitado de la arquitectura genética de las miocardiopatías hereditarias. Los aspectos relacionados con las pruebas genéticas, los métodos utilizados y la interpretación de las variantes se detallan en los datos complementarios, apartado 2, y en declaración de Consenso de Expertos de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA)/*Heart Rhythm Society* (HRS)/*Asia Pacific Heart Rhythm Society* (APHRS)/*Latin American Heart Rhythm Society* (LAHRS) sobre pruebas genéticas para las enfermedades cardíacas.³

6.8.3. Asesoramiento genético

El asesoramiento genético es un proceso que tiene como objetivo ayudar a los pacientes y sus familias a comprender y adaptarse al impacto médico, psicosocial y familiar de las enfermedades genéticas.^{201,202} Debe ser realizado por profesionales sanitarios con formación específica, como asesores genéticos, enfermeras genéticas, o genetistas clínicos/médicos, independientemente de si se está

considerando realizar pruebas genéticas. El asesoramiento genético puede incluir una discusión sobre los riesgos hereditarios, ofrecer información, incluida la necesidad de una evaluación clínica, realizar asesoramiento previo y posterior a las pruebas genéticas, revisar clasificaciones de variantes, obtener antecedentes familiares de tres generaciones y brindar apoyo psicosocial.²⁰³⁻²⁰⁵ Para los pacientes con un diagnóstico nuevo de miocardiopatía, puede haber dificultades para adaptarse a la vida si la enfermedad es hereditaria, aprender a vivir con un desfibrilador automático implantable (DAI) y trauma y duelo continuos para aquellos que han experimentado una MSC en un familiar joven. Por lo tanto, es fundamental prestar atención a las necesidades de apoyo psicológico de los pacientes (véase el apartado 6.12). De hecho, en el ámbito general, el asesoramiento genético puede mejorar el conocimiento, la memoria y el empoderamiento del paciente, aumentar la satisfacción con la toma de decisiones y reducir la ansiedad.²⁰⁶⁻²⁰⁹

6.8.3.1. Asesoramiento genético en niños

Hay cuestiones específicas que deben tenerse en cuenta cuando se trata de asesorar a los niños y sus familias y se considera realizar un cribado clínico y pruebas genéticas en cascada en esta población,^{75,210,211} (Tabla 12) y se requiere llevar a cabo un enfoque centrado en el paciente que tenga en cuenta las experiencias y los valores de la familia (Figura 9). El principio que rige sigue siendo que cualquier prueba, clínica o genética, debe redundar en el mejor interés del niño y tener un impacto en el manejo, el estilo de vida y/o las pruebas clínicas que están en curso.⁷⁵ Con un apoyo multidisciplinario adecuado en un entorno pediátrico, los resultados clínicos psicosociales en niños sometidos a cribado clínico y estudio genético en cascada no son diferentes a los de la población general.²¹²

Tabla 12. Cuestiones específicas a considerar en el asesoramiento de niños

Cuestiones específicas	Implicaciones
Autonomía	Competencia del niño para decidir sobre las pruebas
Consentimiento informado	Apropiado para la capacidad de comprensión del niño
Derecho a conocer/no conocer el resultado	Tener en cuenta los deseos del niño y la familia
Confidencialidad	Contexto de historia familiar
Penetrancia incompleta y relacionada con la edad	Los síntomas/características de la enfermedad pueden no ser aparentes durante muchos años
Estilo de vida	Escuela, deportes, ocupación laboral
Etapas de la vida y transición	Pasar de la educación primaria a la secundaria; transición a los servicios médicos para adultos

6.8.3.2. Asesoramiento genético previo y posterior a la prueba (probando)

Una pieza fundamental del asesoramiento genético es que debe realizarse junto con las pruebas genéticas (véase el apartado 6.8.2).³ Esto significa que debe debatirse antes de tomar la decisión de realizar las pruebas genéticas (discusión previa a la prueba) y en

el momento de la obtención de los resultados (discusión posterior a la prueba). Los puntos clave de debate durante el asesoramiento previo y posterior a la prueba se resumen en la Tabla 13.

6.8.3.3. Asesoramiento genético para pruebas en cascada

Una vez que se ha identificado una variante P/PP en un paciente índice después de análisis de genes relevantes de la enfermedad asociados con el fenotipo específico, es posible ofrecer pruebas genéticas en cascada a familiares de primer grado en riesgo, incluido el asesoramiento genético previo a la prueba (véase el apartado 6.8). En un escenario en el que el familiar de primer grado ha fallecido, también se debe considerar la evaluación de los familiares cercanos del individuo fallecido (es decir, familiares de segundo grado del paciente índice).

Tabla 13. Puntos clave de discusión del asesoramiento genético previo y posterior al estudio

Asesoramiento genético previo a la prueba	Historia familiar detallada
	Educación genética
	Proceso y logística de las pruebas genéticas e información del resultado
	Explicación de todos los posibles resultados clínicos
	Implicaciones para la atención médica
	Implicaciones sobre el estilo de vida, incluido el deporte, el ejercicio y la ocupación laboral
	Implicaciones para la familia
	Riesgo de reclasificación
	Hallazgos genéticos secundarios
	Posibles implicaciones para el seguro médico (dependiendo del país)
Asesoramiento genético posterior a la prueba	Exploración de los sentimientos y comprensión
	Apoyo psicosocial
	Resumen de los puntos clave de la sesión previa a la prueba
	Divulgación de los resultados
	Implicaciones específicas para la atención médica
	Implicaciones específicas para la familia y cómo abordar a los familiares
	Riesgo de reclasificación, plan para resolver el estado incierto de la variante, si corresponde
	Exploración de los sentimientos y comprensión
	Proporcionar información a los familiares sobre cómo pueden acceder al asesoramiento genético
	Ofrecer información sobre las opciones de las pruebas genéticas reproductivas para quienes tengan un diagnóstico genético.
	Apoyo psicosocial

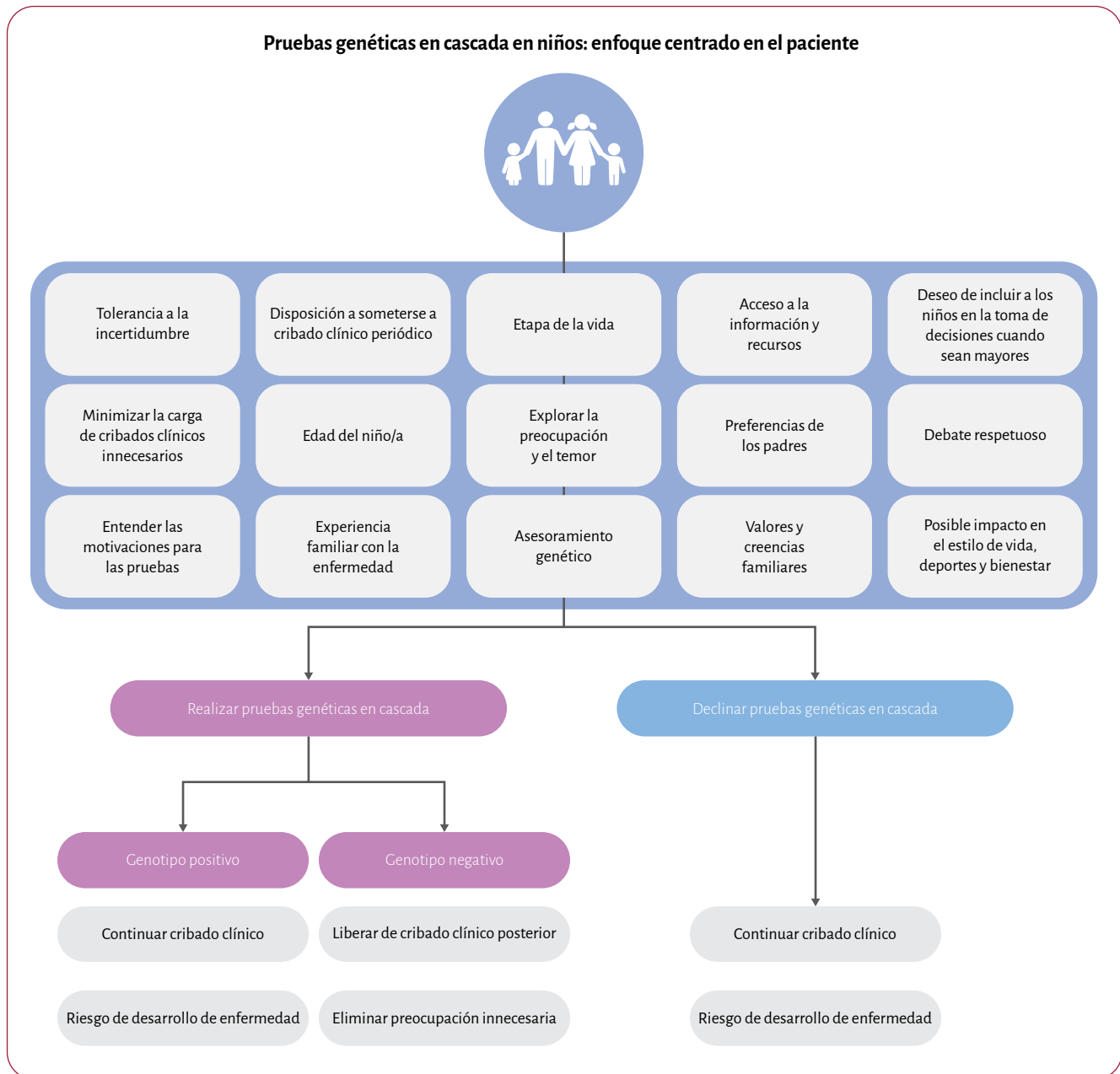


Figura 9. Un enfoque centrado en el paciente para el estudio genético en cascada en niños. Factores que se deben considerar al ayudar a las familias a decidir si realizar pruebas genéticas en cascada en los niños.

La asignación correcta del nivel de patogeneicidad de una variante es crucial para las pruebas genéticas en cascada. El uso inadecuado de pruebas genéticas en una familia puede introducir preocupación y miedos innecesarios, así como posibles daños relacionados con la mala interpretación de las variantes genéticas. Por lo tanto, las variantes deben ser clasificadas por un equipo multidisciplinario especializado en genética cardíaca con un nivel adecuado de experiencia. Reclasificar sistemáticamente las variantes identificadas y comunicarlo a las familias es crucial. Transmitir adecuadamente la importancia de las pruebas clínicas y genéticas de los familiares en riesgo suele depender de que el probando de la familia comprenda la información y la transmi-

ta a los familiares apropiados. Las barreras más frecuentes para una comunicación adecuada son las malas relaciones familiares, el sentimiento de culpa por transmitir una variante causal a los niños, y ciertos factores psicosociales como la angustia y la comprensión del resultado.^{214,215} A menudo, un paciente comunicará la información genética a sus familiares de forma selectiva, evaluando su capacidad para comprender y afrontar la información, la etapa vital en la que se encuentren y su estado de riesgo.²¹⁶ La escasa alfabetización sanitaria es una barrera importante para comunicar eficazmente la información sobre el riesgo genético a los familiares, lo que subraya la necesidad de utilizar recursos y mecanismos de apoyo específicos.²¹⁷

Tabla 14. Opciones e implicaciones prenatales y preimplantacionales

Cuestiones específicas	Implicaciones
Muestreo de vellosidades coriónicas	- Muestreo transcervical o transabdominal de la placenta entre las 10 y 14 semanas de embarazo. La tasa de pérdida fetal relacionada con el procedimiento es 0,2% aproximadamente.²²⁰ - Realizado en edad gestacional temprana; corto tiempo de respuesta de las pruebas.
Amniocentesis	La toma de muestra directa de líquido amniótico se realiza después de las 15 semanas de embarazo. La tasa de pérdida es 0,1% aproximadamente.²²⁰
Pruebas prenatales no invasivas	- Realizado para alteraciones de un solo gen. - ADN fetal sin células aislado de una muestra de plasma materno. - Se ofrece al comienzo del embarazo (aproximadamente la semana 9); el riesgo de aborto espontáneo no aumenta. - No está ampliamente disponible (método en desarrollo y, por lo tanto, no fácilmente disponible).
Diagnóstico genético preimplantacional	- Procedimiento de FIV con una tasa de éxito del 25 al 30% por transferencia embrionaria, aunque depende de la edad y la fertilidad de la madre, seguido de una biopsia y pruebas genéticas de una sola célula del embrión. - Riesgos de la FIV para la madre y los hijos, como nacimientos múltiples, parto prematuro y bajo peso al nacer, así como efectos sobre la salud emocional de quienes se someten al procedimiento. - La disponibilidad y los métodos difieren según los países.

FIV, fertilización *in vitro*.

6.8.3.4. Diagnóstico genético prenatal o preimplantacional

Se pueden ofrecer pruebas genéticas prenatales o pre-implantación a padres que hayan tenido un hijo afectado previamente con una miocardiopatía hereditaria debido a una o varias variantes patogénicas, o a parejas en las que uno o ambos miembros sean portadores de una variante patogénica (familiar) conocida. La decisión de realizar pruebas genéticas prenatales o preimplantacionales debe considerar un espectro de cuestiones relacionados con la enfermedad y los padres, incluidos los aspectos culturales, religiosos, legales y de disponibilidad.²¹⁸ Las opciones para el diagnóstico genético prenatal o preimplantacional deben debatirse como parte del proceso de asesoramiento genético en el momento adecuado. Si se planifica hacer un diagnóstico prenatal, éste debería llevarse a cabo lo suficientemente temprano como para brindarle a la paciente opciones con respecto a la continuidad del embarazo o la coordinación del embarazo, el parto y la atención neonatal.²¹⁹

Las opciones para el diagnóstico genético prenatal y preimplantacional se resumen en la Tabla 14. La mayoría de las opciones de las pruebas diagnósticas reproductivas son para embarazos establecidos, excepto en el diagnóstico genético preimplantacional que permite la implantación selectiva de embriones no afectados.

Tabla 8 de recomendaciones. Recomendaciones para el asesoramiento y estudio genético en miocardiopatías.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Asesoramiento genético		
Se recomienda el asesoramiento genético, proporcionado por un profesional de la salud debidamente capacitado y que incluya educación genética para la toma de decisiones y apoyo psicosocial, a las familias con una miocardiopatía heredada o presuntamente heredada, independientemente de si se están considerando o no pruebas genéticas. ^{204,206,208,209,221–224}	I	B
Se recomienda que las pruebas genéticas para miocardiopatía se realicen con acceso a un equipo multidisciplinar, que incluya personas con experiencia en metodología de pruebas genéticas, interpretación de variantes de secuencia y aplicación clínica de los resultados, generalmente en un servicio especializado en miocardiopatía o en un modelo en red con acceso a una experiencia equivalente. ^{222,224–226}	I	B
Se recomienda asesoramiento genético previo y posterior a la prueba en todas las personas que se sometan a pruebas genéticas para detectar una miocardiopatía. ^{204,208,227–236}	I	B
Si la familia va a realizar pruebas de diagnóstico prenatal, se recomienda hacerlo en las primeras etapas del embarazo, para permitir que se tomen decisiones relativas a la continuación o coordinación del embarazo.	I	C
Se debe considerar debatir sobre las opciones de las pruebas genéticas reproductivas con un profesional de la salud debidamente capacitado en todas las familias con un diagnóstico genético.	IIa	C
Pacientes índice		
Se recomiendan pruebas genéticas en los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de miocardiopatía cuando los resultados permitan el diagnóstico, pronóstico, estratificación terapéutica o manejo reproductivo del paciente, o cuando permitan el cribado genético en cascada de sus familiares que, de otro modo, serían incluidos en vigilancia a largo plazo. ^{227–231,237,238}	I	B
Se recomiendan pruebas genéticas para una persona fallecida con miocardiopatía identificada <i>postmortem</i> si el diagnóstico genético va a facilitar el tratamiento de los familiares supervivientes. ^{239–243}	I	C
Las pruebas genéticas pueden considerarse en pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de miocardiopatía cuando vayan a tener un beneficio neto para el paciente, considerando el impacto psicológico y la preferencia, incluso si no permiten el diagnóstico, pronóstico o estratificación terapéutica, ni el cribado genético en cascada de sus familiares.	IIb	C
Las pruebas genéticas pueden considerarse en pacientes con un fenotipo límite que no cumplan los criterios diagnósticos de miocardiopatía después de una evaluación detallada por parte de equipos de especialistas.	IIb	C

Continúa

Familiares		
Se recomienda ofrecer pruebas genéticas en cascada, con asesoramiento previo y posterior a la prueba, a familiares adultos en riesgo si se ha establecido un diagnóstico genético seguro (es decir, una variante P/PP) en un sujeto con miocardiopatía en la familia (comenzando con los familiares de primer grado, si están disponibles, y en cascada de forma secuencial). ^{204,227-232}	I	B
Se deben considerar las pruebas genéticas en cascada con asesoramiento previo y posterior a la prueba en familiares pediátricos en riesgo si se ha establecido un diagnóstico genético seguro (es decir, una variante P/PP) en un sujeto con miocardiopatía en la familia (comenzando con familiares de primer grado, si están disponibles, y en cascada secuencialmente), teniendo en cuenta la miocardiopatía subyacente, la edad esperada de aparición, la presentación en la familia y las consecuencias clínicas/legales. ^{233-236,244}	Ila	B
Se deben considerar las pruebas genéticas para detectar la presencia de una variante familiar de significado desconocido, generalmente en los padres y/o familiares afectados, que permita determinar si la variante se segrega con el fenotipo de miocardiopatía, si esto ayuda a que la variante se interprete con confianza.	Ila	C
No se recomiendan las pruebas genéticas diagnósticas en un familiar con fenotipo negativo de un paciente con miocardiopatía en ausencia de un diagnóstico genético seguro (es decir, una variante P/PP) en la familia.	III	C

P/PP, patogénico/probablemente patogénico.

*Clase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.9. Abordaje diagnóstico del paciente pediátrico

Las miocardiopatías en niños se han considerado tradicionalmente como entidades distintas de las miocardiopatías de los adolescentes y adultos, con una etiología, historia natural y tratamiento diferentes. Aunque son mucho más raras que en los adultos, los datos actuales demuestran que, después del primer año de vida, las miocardiopatías pediátricas son en la mayoría de los casos una parte del espectro de las enfermedades que se observan en los adolescentes y adultos.²⁴⁵ Dada su rareza, hay menos datos sobre su manejo y los resultados clínicos respecto a adultos, pero los grandes registros poblacionales y consorcios internacionales han proporcionado información importante sobre la presentación clínica, la historia natural y los resultados clínicos de las miocardiopatías en niños.²⁴⁵ Las miocardiopatías de inicio pediátrico suelen representar dos extremos opuestos del espectro de las enfermedades del músculo cardíaco: (i) enfermedad grave de aparición temprana, con progresión rápida y mal pronóstico, en consonancia con las presentaciones más graves en adultos; o (ii) expresión fenotípica temprana de fenotipos de miocardiopatía en adultos que se identifica cada vez más frecuentemente como resultado de pruebas de cribado familiar. Por esta razón, el Grupo de Trabajo destaca la necesidad de considerar las miocardiopatías en todos los grupos de edad como entidades patológicas únicas, con recomendaciones a lo largo de la guía aplicables a las poblaciones pediátricas y adultas, aceptando que la evidencia sobre la que se basan muchas de las recomendaciones es significativamente más limitada para los niños. Cuando existen diferencias relacionadas con la edad, éstas se destacan específicamente.

El enfoque general de las miocardiopatías en población pediátrica y adulta se basa en la edad de aparición, la presentación clínica y el fenotipo cardíaco y sistémico.²⁴⁶ Cuando se sospecha una enfermedad sindrómica o metabólica, se puede aplicar un enfoque paso a paso que tenga en cuenta la edad de aparición, la consanguineidad e historia familiar, la afectación cardíaca y sistémica, así como pruebas de ECG y de imagen, y se recomienda un diagnóstico de laboratorio para definir el fenotipo, la etiología y personalizar el manejo.²⁴⁷ Al igual que en los adultos, la presentación clínica varía, desde la ausencia de síntomas hasta la MSC como la primera y única manifestación.^{35,81,248,249}

6.9.1. Miocardiopatía infantil y de inicio en la primera infancia

Por el contrario, la etiología, la historia natural y los resultados clínicos de las miocardiopatías de inicio en lactantes (<1 año de edad) pueden ser significativamente diferentes a los observados en niños más mayores, adolescentes y adultos.

En las miocardiopatías infantiles y de inicio en la primera infancia, la presentación clínica, el fenotipo cardíaco y la etiología son los principales determinantes del manejo.² La presentación clínica grave en las miocardiopatías infantiles suele manejarse en unidades de cuidados intensivos o intermedios por neonatólogos y cardiólogos pediátricos, que son los que tratan la dificultad respiratoria y/o acidosis metabólica, y/o hipoglucemia y/o hipotonía.^{247,250-252} Es imprescindible realizar un enfoque clínico integral que tenga en cuenta tanto el fenotipo cardíaco como el sistémico (consanguineidad, dismorfismos o anomalías esqueléticas, retraso mental, hipotonía y debilidad muscular, hipoglucemia con o sin acidosis metabólica, aumento de CK y transaminasas, presencia de cetonas en orina, aciduria orgánica, acilcarnitina y perfiles de ácidos grasos libres y metabolismo del calcio y la vitamina D), con la participación de un equipo multidisciplinar (genetista y expertos en enfermedades metabólicas y neurológicas), para guiar el manejo cuando se presentan enfermedades reversibles o específicas (Figura 10).

En los lactantes con MCH, una vez excluidas las causas reversibles (diabetes materna²⁵³, síndrome gemelo-gemelo, uso de corticosteroides^{254,255}), es importante definir, junto con el patrón de hipertrofia (asimétrica, concéntrica, biventricular), la presencia de OTSVI, disfunción diastólica y/o sistólica^{1,256} y afectación del VD. La enfermedad sarcomérica de aparición temprana (incluidas las variantes dobles/compuestas) debe excluirse incluso en ausencia de antecedentes familiares de MCH y MSC; estos lactantes presentan síntomas graves de IC y la supervivencia más allá del primer año de vida es muy baja.²⁵⁷ En cambio, la presentación clínica con IC es rara en lactantes con enfermedad sarcomérica heterocigota en comparación con los síndromes de malformación o trastornos metabólicos, en los que la tasa de supervivencia es inferior al 90% y 70% al año, respectivamente.^{248,258,259} En bebés con MCH, la presencia de obstrucción del tracto de salida biventricular y ≥1 señal de alerta de síndrome neurocardiofaciocutáneo (dismorfismos, anomalías cutáneas, anomalías esqueléticas, etc.), debe hacer sospechar firmemente una RASopatía.²⁶⁰⁻²⁶³ La OTSVI grave en la MCH relacionada con RASopatías suele requerir dosis altas de betabloqueantes y, en algunos casos, miectomía septal.²⁶⁴⁻²⁶⁷ En los bebés con MCH, en la hipertrofia biventricular que suele presentarse con signos de IC y disfunción sistólica, y la presencia de ≥1 señal de alerta de enfermedad metabólica (hipotonía muscular, aumento de CK y transaminasas, consanguineidad o patrón de herencia matrilineal), es imprescindible excluir errores congénitos del metabolismo, incluida la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe), los defectos

de la oxidación de ácidos grasos y las alteraciones mitocondriales.²⁶⁸⁻²⁷² En bebés con enfermedad de Pompe, se ha demostrado que la terapia de reemplazo enzimático (TRE) revierte la HVI.^{269,273-275}

En bebés con MCD, se deben descartar las causas reversibles (es decir, raquitismo hipocalcémico dependiente de vitamina D) y la enfermedad coronaria (coartación aórtica y ALCAPA, que requieren tratamiento quirúrgico inmediato).^{249,276,277} La miocarditis viral también debe excluirse mediante pruebas no invasivas (es decir, pruebas de laboratorio) e investigaciones invasivas (BEM) en algunos casos seleccionados.^{278,279} Se deben excluir las causas neuromusculares (miocardiopatías relacionadas con distrofina y sarcoglicanos) en pacientes que presentan hipotonía muscular y aumento de CK, y se debe hacer un enfoque multidisciplinar que incluya a un neurólogo y expertos en enfermedades metabólicas.²⁸⁰⁻²⁸² Cuando un fenotipo de MCD se asocia con hipertrabeculación del VI, se deben considerar otras enfermedades mitocondriales/metabólicas, incluido el síndrome de Barth.²⁸³⁻²⁸⁵

La MCR aislada es rara en los lactantes, y es más frecuente encontrar un fenotipo mixto de MCR/MCH. Los casos familiares son frecuentes, particularmente en pacientes con un fenotipo MCR/MCH.²⁸⁶⁻²⁸⁹ Independientemente del fenotipo, generalmente se asocia con un mal pronóstico, aunque el fenotipo MCR/MCH tiene una supervivencia sin trasplante significativamente mejor que la MCR aislada.²⁸⁶

Los fenotipos de miocardiopatía arritmogénica del VD y miocardiopatía no dilatada del VI son muy raros en los lactantes y habitualmente corresponden a formas autosómicas recesivas asociadas con manifestaciones cutáneas (p. ej., enfermedad de Naxos y síndrome de Carvajal),²⁹⁰⁻²⁹² aunque esto puede reflejar una falta de cribado clínico sistemático para detectar afecciones en la primera infancia. Datos recientes sugieren que aproximadamente el 15% de los pacientes con MAVD tiene enfermedad de inicio pediátrico y que los pacientes pediátricos con MAVD presentan con mayor frecuencia un fenotipo grave y mayor riesgo de MSC.²⁹³ Cada vez más se detectan niños con fenotipos de MAVD y MCNDVI con presentaciones de miocarditis aguda.²⁹⁴⁻²⁹⁷

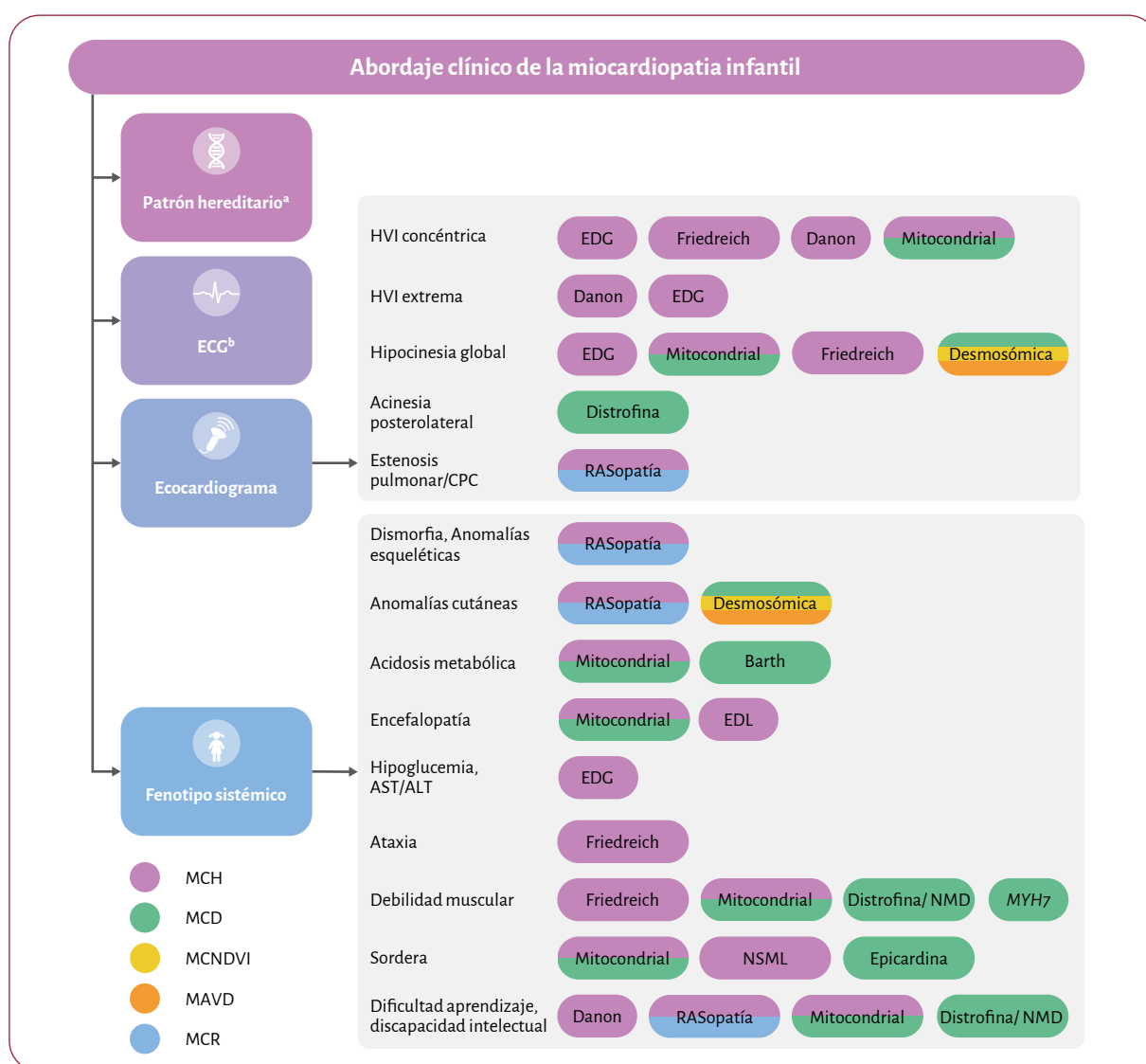


Figura 10. Abordaje clínico de la miocardiopatía infantil. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato transaminasa; CPC, cardiopatía congénita; ECG, electrocardiograma; EDG, enfermedades por depósito de glucógeno; EDL, enfermedades de depósito lisosomal; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; MYH7, cadena pesada de la miosina 7; NSML, síndrome de Noonan con léntigos múltiples. ^aVéase la Tabla 5. ^bVéase la Tabla 7.

6.10. Principios generales en el manejo de pacientes con miocardiopatía

6.10.1. Valoración de síntomas

Algunas personas con anomalías estructurales sutiles de miocardiopatía permanecen asintomáticas y tienen una esperanza de vida normal; no obstante, otras pueden desarrollar síntomas, a menudo muchos años después de la evidencia de enfermedad por ECG o pruebas de imagen. En los bebés, los síntomas y signos de IC incluyen taquipnea, mala alimentación, sudoración excesiva y retraso del crecimiento. Los niños mayores, los adolescentes y los adultos se quejan de fatiga y disnea, así como de dolor torácico, palpitaciones y síncope. Debido a que la clasificación de IC según la *New York Heart Association* (NYHA) no es aplicable a niños menores de 5 años, se ha adoptado la clasificación *Ross Heart Failure* para esta población infantil, aunque no ha sido validada con resultados clínicos.²⁹⁸ La ecocardiografía sistemática bidimensional (2D) y Doppler, la monitorización ECG ambulatoria y en reposo y la prueba de esfuerzo suelen ser suficientes para determinar la causa más probable de los síntomas. Se deben considerar pruebas adicionales (p. ej., TC coronario o angiografía coronaria, prueba de esfuerzo cardiopulmonar [PECP], estudio electrofisiológico, implante de un holter insertable) para investigar síntomas específicos de dolor torácico, síncope y palpitaciones, de acuerdo con la práctica clínica establecida y las guías.^{1,4,69,299–301} El cateterismo cardiaco para evaluar la función cardiaca derecha e izquierda y la resistencia de la arteria pulmonar, y la PECP con medición simultánea de los gases respiratorios, no es una parte estándar del estudio diagnóstico, pero sigue recomendándose en pacientes con síntomas graves de disfunción sistólica y/o diastólica del VI cuando no se conocen las presiones de llenado, o para aquellos que están siendo considerados para trasplante cardiaco o asistencia circulatoria mecánica.⁶⁹

6.10.2. Manejo de la insuficiencia cardiaca

El manejo clínico de la IC se describió en la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*.⁶⁹ En ese documento, las recomendaciones son generalmente independientes de la etiología de la IC e incluyen el tratamiento médico, dispositivos y asistencias VI (DAVI)/trasplante. Como tal, las recomendaciones terapéuticas deben considerarse genéricas y no específicas de las diferentes formas de miocardiopatía. Los tratamientos médicos para la IC-FER basados en los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECDA) de grandes cohortes, incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina (ARNI), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), serían aplicables principalmente a la MCD de causa genética, MCNDVI y otros fenotipos asociados con disfunción del VI (p. ej., MCH, MCR y MAVD en estadio terminal). En consecuencia, también serían aplicables, en general, las indicaciones para los dispositivos de terapia de resincronización cardiaca (TRC) y el trasplante cardiaco. Las recomendaciones para el tratamiento de la IC-FEC serían aplicables principalmente a la MCH no obstructiva, la MCR y la amiloidosis cardiaca. Se ha publicado una actualización específica en 2023.^{69a}

La respuesta individual a los tratamientos de IC puede no ser la misma para las diferentes causas genéticas específicas, como se

ha demostrado en varios estudios observacionales.^{302,303} Se están desarrollando consideraciones de manejo adicionales aplicables a subtipos específicos de miocardiopatía en adultos y niños y en contextos particulares, como el embarazo y genocopias metabólicas raras,³⁰⁴ que se analizan en los apartados específicos de miocardiopatía (véanse los apartados 7.6 y 8.2.2).

La amiloidosis cardiaca y algunas formas de MCR merecen una consideración especial con respecto al tratamiento de la IC. El control de líquidos y el mantenimiento de la euvolemia son fundamentales. Si hay síntomas de IC, se deben administrar diuréticos de asa, aunque la hipotensión ortostática puede causar intolerancia y la pérdida excesiva de líquidos puede empeorar los síntomas debido a la restricción (p. ej., en la MCH o la amiloidosis). No se ha determinado el papel de los betabloqueantes, los IECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA2) o los ARNI en el tratamiento de estos pacientes y es posible que no se toleren bien debido a la hipotensión.³⁰⁵ Además, la retirada de estos fármacos suele provocar una mejoría sintomática y debe tenerse en cuenta.

La IC con una FEVI >40-50% recuperada a partir de una IC-FER o IC-FELr (FEVI mejorada³⁰⁶) no se considera por separado en la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*, pero es particularmente importante en la MCD genética, ya que una proporción importante de pacientes con IC-FER o IC-FELr van a mejorar su FEVI con un tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica (TMBC).⁶⁹ Los pacientes y los médicos se enfrentan al dilema de si conviene continuar la farmacoterapia de por vida o suspenderla en algún momento. El estudio clínico TRED-HF (*Therapy withdrawal in REcovered Dilated cardiomyopathy—Heart Failure*) es el único ECDA que evaluó si la suspensión del TMBC es seguro. Los resultados mostraron que una gran proporción de los pacientes tenía disfunción recurrente del VI o IC, por lo que las recomendaciones actuales advierten contra la suspensión.³⁰⁷

6.10.2.1. Tratamiento médico preventivo de insuficiencia cardiaca en portadores asintomáticos/expresión temprana de la enfermedad

El tratamiento de la IC debe basarse en la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica* para IC-FER, IC-FELr e IC-FEC en pacientes con miocardiopatía y síntomas de IC.^{69,69a} La evidencia para las recomendaciones terapéuticas en los pacientes con disfunción asintomática del VI es escasa, lo que representa un desafío en el caso de las miocardiopatías de causa genética, en las que una proporción considerable de los pacientes son jóvenes asintomáticos o con síntomas leves, y donde los pacientes asintomáticos se suelen identificar mediante el cribado en cascada. Se ha demostrado que la medicación para la IC afecta el remodelado del VI en pacientes sintomáticos con disfunción del VI, por lo que los fármacos de primera línea para el tratamiento de la IC se pueden considerar también para el tratamiento de los pacientes con formas iniciales de MCD/MCNDVI para prevenir la progresión de la dilatación y la disfunción del VI (p. ej., IECA, ARA2, betabloqueantes y ARM, Clase IIb Nivel C). Los biomarcadores pueden ayudar a identificar pacientes presintomáticos que podrían beneficiarse de un bloqueo neurohormonal precoz.³⁰⁸ Todavía no se conoce el efecto de los fármacos usados para la IC sobre la prevención de la progresión hacia una enfermedad manifiesta en los portadores de variantes genéticas que causan MCD/MCNDVI. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico

controlado con placebo para probar la utilidad de candesartán en la prevención de la disfunción/dilatación del VI en este escenario (estudio EARLY-Gene; EudraCT: 2021-004577-30).

El tratamiento en otros pacientes afectados asintomáticos con diagnóstico de MCH, MAVD y MCR debe decidirse individualmente, ya que no se ha demostrado que la medicación afecte la expresión de la enfermedad.

No hay evidencia que respalde el uso de los fármacos actuales para la prevención del desarrollo de enfermedades en portadores no afectados. Es necesario realizar estudios controlados y aleatorizados para abordar el valor de los fármacos nuevos en este escenario.³⁰⁹

Los tratamientos para la IC que se administran a niños con miocardiopatías se basan en la evidencia obtenida en adultos o en datos procedentes de unos pocos estudios clínicos.³¹⁰ Los tratamientos para la IC que se usan habitualmente en la población pediátrica con disfunción del VI son IECA, betabloqueantes, diuréticos y antagonistas de la aldosterona. Los ARA2 son una alternativa a los IECA. Los primeros resultados del ensayo multicéntrico aleatorizado PANORAMA-HF y la posterior aprobación del uso de ARNI en niños por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) han allanado el camino para el uso de esta nueva clase de medicamentos en pacientes de 1 año de edad y mayores con IC sintomática y disfunción sistólica del VI. Las recomendaciones posológicas en niños más pequeños aún no se han establecido,³¹¹ pero se ha sugerido una dosis inicial de 1,6 mg/Kg titulada hasta un máximo de 3,1 mg/Kg en niños de menos de 40 Kg.³¹² Actualmente no se dispone de evidencia procedente de ensayos clínicos ni datos de eficacia para el uso de iSGLT-2 en niños.

6.10.2.2. Trasplante cardiaco

Se debe considerar el trasplante cardiaco ortotópico en pacientes con síntomas de moderados a graves refractarios al tratamiento (clase funcional III-IV de la NYHA) que cumplan con los criterios de elegibilidad estándar (ver *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*).⁶⁹ Esto puede incluir a pacientes con MCR y MCH con FEVI normal pero síntomas graves refractarios a la medicación (clase funcional III-IV de la NYHA) causados por una disfunción diastólica.³¹³⁻³¹⁶ En pacientes con arritmias ventriculares refractarias que no puedan ser atribuidas exclusivamente a una descompensación aguda en el contexto de una IC terminal, se requiere una evaluación integral de todas las opciones terapéuticas (es decir, farmacoterapia; ablación de la taquicardia ventricular [TV], incluyendo el acceso epicárdico si está indicado y es factible; denervación simpática cardiaca en pacientes con tormenta eléctrica y/o TV polimórfica refractaria o TV monomórfica rápida) antes de recomendar un trasplante cardiaco (véase el apartado 6.10.4).

Tabla 9 de recomendaciones. Recomendaciones para el trasplante cardiaco en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
El trasplante cardiaco ortotópico se recomienda para pacientes elegibles con miocardiopatía con insuficiencia cardiaca avanzada (clase funcional III-IV de la NYHA) o arritmia ventricular intratable refractaria a la terapia médica/invasiva/con dispositivos, que no tengan contraindicaciones absolutas. ³¹⁷⁻³¹⁹	I	C

NYHA, *New York Heart Association*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.10.2.3. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda

Debido a que hay un número creciente de pacientes con IC terminal y el número de donantes de órganos sigue siendo limitado, cada vez se utiliza más la asistencia circulatoria mecánica (ACM) con un DAVI o un dispositivo de asistencia biventricular como tratamiento puente al trasplante. La ACM a largo plazo también se debe considerar como terapia de destino en pacientes con miocardiopatía que tengan IC avanzada a pesar del tratamiento médico óptimo y que no son elegibles para trasplante.⁶⁹

Tabla 10 de recomendaciones. Recomendación para el tratamiento con dispositivo de asistencia ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la asistencia mecánica circulatoria en pacientes seleccionados con miocardiopatía que tengan insuficiencia cardiaca avanzada (clase funcional III-IV de la NYHA) a pesar de tratamiento farmacológico y dispositivo óptimos, que por lo demás sean aptos para un trasplante de corazón, con el fin de mejorar los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y la muerte prematura en espera del trasplante. ³²⁰⁻³²⁴	Ila	B
Se debe considerar la asistencia mecánica circulatoria en pacientes seleccionados con miocardiopatía que tengan insuficiencia cardiaca avanzada (clase funcional III-IV de la NYHA) a pesar de tratamiento farmacológico y dispositivo óptimos, que no sean elegibles para trasplante cardiaco u otras opciones quirúrgicas, y sin disfunción ventricular derecha grave, con el fin de reducir el riesgo de muerte y mejorar los síntomas. ^{321,325-330}	Ila	B

NYHA, *New York Heart Association*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.10.3. Manejo de las arritmias auriculares

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en todos los subtipos de miocardiopatías y se asocia con un riesgo aumentado de episodios cardioembólicos, IC y muerte.³³¹⁻³³³ Los datos obtenidos de 3208 pacientes adultos consecutivos del registro de miocardiopatías *EURObservational Research Programme* (EORP) han mostrado una prevalencia de FA del 28,2% al inicio y 31,1% durante el seguimiento,³³¹⁻³³³ aunque el porcentaje difiere entre los distintos tipos de miocardiopatía (véase la Tabla 15). En general, la incidencia anual en este registro fue del 3%.^{332,333} En pacientes con miocardiopatías, la presencia de FA se asocia con síntomas más graves, una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, y una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y muerte (por cualquier causa y por IC).^{332,334-336}

Tanto la *Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular* como la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica* recomiendan una atención integral y estructurada para facilitar el tratamiento recomendado por las guías. Se ha demostrado que el enfoque basado en *Atrial Fibrillation Better Care* (ABC) reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, infarto de miocardio y

mortalidad en la población general.^{337–361} Aunque este enfoque no se ha evaluado específicamente en pacientes con miocardiopatías, la IC estuvo presente en el 20% aproximadamente de los pacientes incluidos en los estudios y, cuando se especificó, la miocardiopatía estaba presente en el 5,5% al 6,5% aproximadamente. En particular, dos ECDA apoyan el enfoque basado en la atención integral.^{347,361} El estudio RACE 3, que integra los componentes de la vía ABC con la atención estructurada, ha demostrado una reducción de la carga de FA y un mejor control del ritmo entre 245 pacientes con FA persistente temprana e IC estable (119 aleatorizados a tratamiento dirigido y 126 a tratamiento convencional).³⁴⁷ El ensayo *Atrial Fibrillation App Trial* (mAFA-II), que ha incluido 714 pacientes con IC (21,5%), 54 con MCH (1,6%) y 105 con MCD (3,2%), ha demostrado la superioridad de la atención integral respaldada por tecnología móvil en la variable combinada de “accidente cerebrovascular isquémico/tromboembolismo sistémico, muerte y rehospitalización” (1,9% frente a 6,0%; *hazard ratio* [HR] 0,39; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22 a 0,67; $P < 0,001$) y tasas de rehospitalización (1,2% frente a 4,5%; HR 0,32; IC del 95%, 0,17 a 0,60; $P < 0,001$).³⁶¹ La adherencia a la tecnología sanitaria móvil después de 1 año de seguimiento fue buena y se asoció con una reducción de los resultados clínicos adversos.³⁶²

6.10.3.1. Anticoagulación

El riesgo tromboembólico varía en los diferentes fenotipos de miocardiopatía (consulte el apartado 7).^{332,363–367} La amiloidosis cardiaca, la MCH y la MCR³⁶⁸ se asocian con un riesgo particularmente elevado de accidente cerebrovascular.^{332,365,369,370} El registro EORP ha demostrado un peor pronóstico para la población con miocardiopatía y FA concurrente, con una incidencia anual de accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio (AIT) aproximadamente tres veces superior en el grupo de miocardiopatía con FA.^{332,334} Por lo tanto, es fundamental considerar la anticoagulación en los pacientes con cualquier tipo de FA o *flutter* auricular.

Es importante destacar que los pacientes con miocardiopatía y FA tienen más factores de riesgo cardioembólico, incluyendo mayor edad, clase NYHA más avanzada y más antecedentes de accidente cerebrovascular/AIT, hipertensión y diabetes mellitus, entre otros.^{332,333} El sistema de puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASc (IC o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes, accidente cerebrovascular (doble)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo [mujer]) no se ha probado específicamente en pacientes con miocardiopatías,³⁶⁹ y la evidencia retrospectiva sugiere que puede funcionar de manera subóptima con respecto a la predicción de accidente cerebrovascular en la MCH y la AC-TTR.^{334,365,371–374} Por esta razón, aunque no hay ECDA que evalúen el papel de la anticoagulación entre pacientes con MCH, dada la alta incidencia de accidente cerebrovascular se recomienda la anticoagulación profiláctica en todos los pacientes con MCH y FA.^{334,371,372,374} Las recomendaciones son similares para los pacientes con FA y MCR o amiloidosis cardiaca.³⁷⁵ En pacientes con MCD, MCNDVI o MAVD y FA, se recomienda la anticoagulación oral crónica de forma personalizada, teniendo en cuenta la puntuación CHA₂DS₂-VASc, según la *Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular*.³³⁶ La FA es un hallazgo raro en niños con miocardiopatías genéticas y no hay datos disponibles sobre la utilidad del sistema CHA₂DS₂-VASc o cualquier otra puntuación de estratificación de riesgo, ni

sobre el riesgo-beneficio de prescribir anticoagulación oral. No hay datos sobre la anticoagulación profiláctica a largo plazo en niños con MCD en ritmo sinusal.

En la población general, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son los preferidos para la prevención de los episodios tromboembólicos en pacientes con FA sin estenosis mitral grave y/o prótesis valvular mecánica, ya que tienen una eficacia similar a los antagonistas de la vitamina K (AVK) pero presentan un riesgo menor de hemorragia intracraneal.³⁷⁶ No hay resultados procedentes de estudios aleatorizados que comparen los ACOD con los AVK en pacientes con miocardiopatía, aunque los datos sugieren que pueden usarse de forma similar a la población general.^{373,374,377–380}

6.10.3.2. Control de la frecuencia cardiaca

Se debe considerar el control de la frecuencia en cualquier paciente con miocardiopatía que presente FA.³³⁶ Un control estricto de la frecuencia (frecuencia cardiaca en reposo <80 latidos por minuto [lpm] y frecuencia cardiaca durante el ejercicio moderado <110 lpm) no ha demostrado ningún beneficio sobre el control indulgente de la frecuencia (frecuencia cardiaca en reposo <110 lpm) en el estudio RACE II³⁸¹ y en el análisis agrupado de datos de los estudios RACE II y AFFIRM.³⁸² Sin embargo, sólo entre el 8 y el 12% de los pacientes tenía antecedentes de miocardiopatía (de tipo no especificado) en el ensayo RACE II, y sólo el 10% de los pacientes en RACE II y el 17% de los pacientes en el análisis agrupado de ambos estudios tenía antecedentes de hospitalización por IC o clase funcional NYHA II o III, respectivamente.^{381,382} No hay datos disponibles para los diferentes subtipos de miocardiopatía, pero los estudios observacionales sugieren que los niveles más altos de frecuencia cardiaca se asocian con peores resultados clínicos en pacientes con IC.^{383,384} Por consiguiente, la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica* considera que el control indulgente de la frecuencia cardiaca es aceptable como enfoque inicial, aunque se debe apuntar a una frecuencia más baja en caso de síntomas persistentes o sospecha de disfunción cardiaca inducida por taquicardia.⁶⁹

Se dispone de muy pocos datos sobre la elección del tratamiento farmacológico para el control de la frecuencia en pacientes con miocardiopatías. Los betabloqueantes son la opción preferida en pacientes con miocardiopatía dada su seguridad establecida desde hace mucho tiempo en presencia de disfunción del VI.^{385,386} La digoxina es una alternativa, particularmente en pacientes con contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes y en pacientes con FA que tengan síntomas de IC (ensayo RATE-AF), no habiendo mostrado diferencias en la calidad de vida (QoL) a los 6 meses en comparación con el bisoprolol.³⁸⁷ Cuando se administra digoxina, es necesario realizar una monitorización estrecha de la concentración plasmática del fármaco, ya que los datos observacionales sugieren una mortalidad más elevada en pacientes con FA, independientemente de la IC; el riesgo de muerte se ha relacionado con la concentración sérica de digoxina y ha sido mayor en pacientes con concentraciones $\geq 1,2$ ng/mL. Por el contrario, se ha observado una menor mortalidad con el tratamiento con betabloqueantes en pacientes con FA e IC concomitante. Los antagonistas del calcio (BCC) no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) sólo pueden usarse en pacientes con FEVI $\geq 40\%$.³³⁶

Tabla 15. Carga y manejo de la fibrilación auricular en miocardiopatías

Condición	Epidemiología de la FA		Manejo de la FA			
	Prevalencia	Incidencia anual	Anticoagulación	Control de la frecuencia a largo plazo	Control del ritmo a largo plazo	
MCH	17–39% ^{331–343,355,413,421–428}	2.8–4.8% ^{332,333,365}	Siempre (si no hay contraindicación) ^{371,429}	Betabloqueantes (preferible) Verapamilo o diltiazem (solo si la FEVI está conservada) Digoxina Ablación nodo AV + TRC o estimulación fisiológica ^{388–390}	Preferible el control del ritmo	Ablación ^{397,412,415,416,418,430–435}
MCD	25–49% ^{331–333,426,436,437} Relacionada con LMNA ^{438–441}	3.8–5.5% ^{332,333}	Según el riesgo cardioembólico (siempre que haya IC o FEVI reducida) ^c	Betabloqueantes (preferible) Digoxina Ablación nodo AV + TRC o estimulación fisiológica ^{388–390}	Preferible el control del ritmo en caso de síntomas y/o insuficiencia cardíaca o disfunción VI	Ablación
MCNDVI	39.2–43.1% ^{d,442–444}	4.4–12% ^{d,442,444,445}	Según el riesgo cardioembólico (siempre que haya IC o FEVI reducida)	Betabloqueantes (preferible) Digoxina Verapamilo o diltiazem (solo si FEVI ≥40%) Ablación nodo AV + TRC o estimulación fisiológica ^{388–390}	Preferible el control del ritmo en caso de síntomas y/o insuficiencia cardíaca o disfunción VI	Ablación ⁴⁴⁶
MAVD	9–30% ^{331–333,437,447–451}	2.1–2.8% ^{332,333}	Según el riesgo cardioembólico (siempre que haya IC o FEVI reducida) ^c	Betabloqueantes (preferible) Verapamilo o diltiazem (solo si FEVI ≥40%) Ablación nodo AV + TRC o estimulación fisiológica ^{388–390}	Preferible el control del ritmo en caso de síntomas y/o insuficiencia cardíaca o disfunción VI	Ablación
MCR	45–51% ^{331–333}	4.5–10.3% ^{332,333}	Siempre (si no hay contraindicación)	Betabloqueantes ^d (preferible) Digoxina ^f Verapamilo o diltiazem (solo si FEVI ≥40%) Ablación nodo AV + TRC o estimulación fisiológica ^{388–390}	Preferible el control del ritmo	Ablación
				Amiodarona, sotalol ^g	Amiodarona	No hay datos

AcICr, aclaramiento de creatinina; AV, aurículoventricular; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardíaca; IC-FEC, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; LMNA, lamina A/C; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; QRS, ondas Q, R, y S del ECG; TRC, terapia de resincronización cardíaca; VI, ventrículo izquierdo.

^aUsar con precaución ya que la evidencia sugiere que puede estar asociado con un aumento de la mortalidad por cualquier causa.⁴⁵²

^bLa dronedarona no está contraindicada en la hipertrofia VI pero no hay muchos estudios en MCH.

^cMCD relacionada con LMNA: aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares (8–22%).^{368,440}

^dExtrapolado de estudios que han descrito prevalencia e incidencia de FA en IC-FEC.

^eContraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica o FEVI reducida. No se debe usar con AcICr <35 mL/min/1.73 m² y hepatopatía significativa. Debe interrumpirse en caso de ensanchamiento QRS >25% por encima del valor basal y pacientes con bloqueo de rama izquierda o cualquier otro tipo de bloqueo de la conducción >120 ms. Usar con precaución en caso de anomalías de la conducción sinoauriculares/auriculoventriculares.

^fEn la amiloidosis cardíaca, betabloqueantes a dosis bajas y digoxina con precaución.^{453,454} Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos pueden empeorar la función sistólica del VI y la insuficiencia cardíaca.⁴⁵⁵

La ablación del nódulo AV es una alternativa en pacientes con mal control de la frecuencia ventricular a pesar del tratamiento médico que no sean elegibles para control del ritmo mediante ablación con catéter, o en pacientes con estimulación biventricular.³³⁶ En los pacientes con FA persistente sintomática (>6 meses) no elegibles para ablación de FA o en los que la ablación de FA ha fracasado, que presentan QRS estrecho y al menos un ingreso por IC, se ha demostrado que la ablación del nódulo AV en asociación con TRC es superior al control de la frecuencia con tratamiento farmacológico, reduciendo la variable combinada de muerte por IC, u hospitalización por IC, o empeoramiento de la IC,³⁸⁸ y la mortalidad por cualquier causa³⁸⁹ independientemente de la FE inicial (ensayo APAF-CRT). Es necesario explorar más a fondo si la estimulación del sistema de conducción es una (mejor) alternativa a la TRC; de momento solo existe un ensayo transversal de pequeño tamaño (ALTERNATIVE-AF) que ha comparado la estimulación del haz de His y la estimulación biventricular en 50 pacientes con FEVI $\leq 40\%$ con FA persistente sometidos a ablación del nódulo AV.³⁹⁰ En este estudio, ambos brazos mejoraron significativamente la FEVI a los 9 meses, con una superioridad pequeña pero estadísticamente significativa para el grupo de estimulación hisiana.^{69,336}

6.10.3.3. Control del ritmo cardiaco

La FA puede provocar una descompensación hemodinámica y clínica debido al acortamiento del tiempo de llenado diastólico en presencia de una frecuencia cardíaca rápida y la dependencia de la contracción auricular para el llenado del VI. Por lo tanto, es muy deseable mantener el ritmo sinusal y es preferible utilizar una estrategia de control del ritmo, especialmente cuando hay síntomas.

En cuanto al tratamiento farmacológico a largo plazo,³³⁶ los fármacos antiarrítmicos (FAA) han mostrado un éxito limitado en el mantenimiento del ritmo sinusal a lo largo del tiempo tanto en la población general como en pacientes con miocardiopatías.³⁹¹⁻³⁹³ se asocian con tasas altas de interrupción del tratamiento por intolerancia³⁹⁴ y, lo más importante, con efectos secundarios significativos, incluyendo efectos secundarios proarrítmicos y extra-cardíacos y, en algunos casos (sotalol y fármacos de clase IA, como quinidina y disopiramida), un aumento de la mortalidad.³⁹⁴ Como consecuencia, se recomienda tener precaución al utilizar fármacos antiarrítmicos en esta población. Hay muy pocos datos sobre el tratamiento antiarrítmico para el control específico de la FA en el contexto de las miocardiopatías genéticas distintas de la MCH. Es importante señalar el potencial proarrítmico de los fármacos antiarrítmicos de clase I, en particular cuando hay cardiopatía estructural significativa; por lo tanto, estos fármacos deben usarse con precaución. El tratamiento farmacológico antiarrítmico se ha limitado principalmente a la amiodarona o el sotalol, ya que no hay datos disponibles sobre otros antiarrítmicos como la dofetilida o la dronedarona. Es importante destacar que el sotalol no debe utilizarse en pacientes con IC-FER, HVI significativa, QT prolongado, asma, hipopotasemia o aclaramiento de creatinina (AclCr) <30 mL/min. Asimismo, se debe evitar la dronedarona en pacientes con IC descompensada reciente o FA permanente, ya que aumenta la mortalidad.^{395,396}

La ablación con catéter de FA es una alternativa segura y superior al tratamiento con FAA para mantener el ritmo sinusal, reducir los síntomas relacionados con la FA y mejorar la QoL, y puede considerarse una alternativa al tratamiento con FAA en prácticamente cualquier tipo y contexto de FA.^{336,397} En pacientes con FA y FEVI

normal, no se ha demostrado que la ablación con catéter reduzca la mortalidad total o los accidentes cerebrovasculares.³⁹⁸ En pacientes seleccionados con IC-FER,³⁹⁹⁻⁴⁰¹ la ablación ha demostrado reducir la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones, y se debe considerar como la opción de primera línea. En la población general con FA, el ensayo *Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial* (EAST-AFNET 4) aleatorizó a 2.789 pacientes con FA precoz y comorbilidades cardiovasculares asociadas a recibir una estrategia precoz de control del ritmo o un tratamiento convencional (28,6% con IC).⁴⁰² El estudio se detuvo prematuramente después de un seguimiento medio de 5,1 años por una menor aparición de la variable principal de muerte, accidente cerebrovascular u hospitalización por empeoramiento de la IC o síndrome coronario agudo en los pacientes del grupo de control precoz del ritmo frente a aquellos aleatorizados a tratamiento convencional. Un análisis preespecificado evaluó los efectos en pacientes con IC y mostró el beneficio del control precoz del ritmo en este subgrupo de pacientes,⁴⁰³ unos hallazgos que corroboraron los del ensayo CABANA.⁴⁰⁰ En pacientes con FA e IC, varios ECDA han demostrado que la ablación con catéter tiene mejores resultados clínicos que el tratamiento médico.^{399-401,404-409} Algunos estudios observacionales en pacientes con IC-FER también han sugerido mejores resultados en cuanto a ausencia de FA y mortalidad por cualquier causa,⁴¹⁰ pero es necesario hacer ECDA adecuados.

Se ha investigado el papel de la ablación con catéter en pacientes con miocardiopatías en varios registros, principalmente en pacientes con MCH.^{397,411-420} En general, se consigue un mantenimiento del control del ritmo en hasta dos tercios de los pacientes, aunque a menudo es necesario repetir los procedimientos o continuar con la medicación antiarrítmica.^{397,411,415-419} Los pacientes con miocardiopatías pueden tener un mayor riesgo de recurrencia de FA, sobre todo en presencia de remodelado/dilatación auricular.³⁹⁷

6.10.3.4. Comorbilidades y manejo de los factores de riesgo

Los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades también son más frecuentes en pacientes con miocardiopatías y FA. Éstos incluyen tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, valvulopatía, cardiopatía isquémica y anemia.^{332,334} Además, estos pacientes tienen un mayor índice de masa corporal y realizan menos actividad física que aquellos que no tienen FA.^{332,334} Estos factores de riesgo y comorbilidades están asociados con el riesgo de FA y sus complicaciones y, por lo tanto, deben identificarse y tratarse adecuadamente para prevenir la progresión de la FA y la aparición de resultados clínicos adversos.³³⁶

Tabla 11 de recomendaciones. Recomendación para el manejo de fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Anticoagulación		
Se recomienda la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en todos los pacientes con MCH o amiloidosis cardíaca y FA o flutter auricular (a menos que esté contraindicado). ^{332,365,369,371,373,378,413,427,428,456-464}	I	B

Continúa

Se recomienda la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en pacientes con MCD, MCNDVI o MAVD y FA o flutter auricular con una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 en hombres o ≥ 3 en mujeres. ⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁹	I	B
Se debe considerar la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en pacientes con MCR y FA o flutter auricular (a menos que esté contraindicado).	IIa	C
Se debe considerar la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en pacientes con MCD, MCNDVI o MAVD y FA o flutter auricular con una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc de 1 en hombres o de 2 en mujeres. ⁴⁷⁰⁻⁴⁷²	IIa	B
Control de síntomas de insuficiencia cardíaca		
Se recomienda la ablación con catéter de FA para el control del ritmo después de un FAA de clase I o III fallido o no tolerado para mejorar los síntomas de recurrencia de FA en pacientes con FA paroxística o persistente y miocardiopatía. ^{335,397-399,412,415-420,430-435,447,451,473-498}	I	B
Se recomienda la ablación con catéter de FA para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA y miocardiopatía cuando el componente inducido por taquicardia sea muy probable, independientemente del estado de sus síntomas. ^{405,407,408,499-501}	I	B
Se debe considerar el mantenimiento del ritmo sinusal en lugar del control de la frecuencia en una etapa temprana en pacientes con miocardiopatía y FA sin factores de riesgo importantes de recurrencia, independientemente de los síntomas. ⁴⁰²	IIa	C
Se debe considerar la ablación con catéter de FA como tratamiento de control del ritmo de primera línea para mejorar los síntomas en pacientes seleccionados con miocardiopatía y FA paroxística o persistente que no tengan factores de riesgo importantes de recurrencia, como alternativa a los FAA de clase I o III, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, el beneficio y riesgo. ^{392,393,480,502-506}	IIa	C
Se debe considerar la ablación con catéter de FA en pacientes seleccionados con miocardiopatía, FA e insuficiencia cardíaca y/o FEVI reducida para prevenir recurrencias de FA y mejorar la QoL, la FEVI y la supervivencia, y reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. ^{399-401,403-408,499-501}	IIa	B
Manejo de las comorbilidades y los factores de riesgo asociados		
Se recomienda modificar el estilo de vida poco saludable y tratar las enfermedades intercurrentes para reducir la carga de FA y la gravedad de los síntomas en pacientes con miocardiopatía. ^{347,508-513}	I	B

CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, accidente cerebrovascular (doble)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer) (puntuación); FA, fibrilación auricular; FAA, fármaco antiarrítmico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; QoL, calidad de vida; VI, ventricular izquierdo.

*Clase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.10.4. Manejo de las arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares, particularmente en forma de tormenta eléctrica y/o descargas repetidas del DAI, aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con miocardiopatías.²⁹⁹

La Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita proporciona recomendaciones detalladas sobre el tratamiento agudo y a largo plazo de las arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatías.²⁹⁹ Hay muy pocos datos sobre el tratamiento de las arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatías genéticas específicas. No obstante, se pueden destacar algunos conceptos generales:

- Se debe identificar y corregir cuando sea posible cualquier causa reversible y/o factor precipitante, como los desequilibrios electrolíticos, la isquemia, la hipoxemia o los fármacos.
- Se debe hacer un gran esfuerzo por intentar comprender la etiología (es decir, el mecanismo y el sustrato, y su relación con la miocardiopatía subyacente), ya que esto influirá en la elección del tratamiento.
- La terminación aguda de las arritmias ventriculares sostenidas se puede lograr con cardioversión eléctrica, FAA o marcapasos. La elección inicial del tratamiento dependerá de la tolerancia hemodinámica, la etiología subyacente y el perfil del paciente.
- En pacientes que presentan tormenta arrítmica, se recomienda una sedación de leve a moderada para aliviar el malestar psicológico y reducir el tono simpático. Si la tormenta arrítmica sigue siendo intratable a pesar del tratamiento antiarrítmico, se debe considerar la intubación/sedación profunda.
- En caso de arritmias ventriculares incesantes y tormentas arrítmicas que no responden a la medicación antiarrítmica, se recomienda la ablación con catéter. En casos refractarios o siempre que la ablación de TV no esté indicada o no esté disponible de inmediato, se puede considerar la modulación autónoma (es decir, bloqueo del ganglio estrellado o denervación simpática cardíaca, según el entorno) y/o ACM.
- En pacientes con miocardiopatías y arritmias ventriculares relacionadas con cicatrices, el arsenal terapéutico para la prevención a largo plazo de las arritmias ventriculares recurrentes incluye medicamentos antiarrítmicos (normalmente betabloqueantes, sotalol y amiodarona) y ablación con catéter (especialmente en la TV monomórfica sostenida o TV polimórfica desencadenada por un complejo ventricular prematuro de morfología similar). Se pueden considerar estrategias adicionales, realizadas por centros experimentados, dependiendo de las características del paciente y de la arritmia ventricular, incluida la neuromodulación aguda (bloqueo del ganglio estrellado y anestesia epidural torácica), neuromodulación crónica (denervación cardíaca simpática) y la ablación no invasiva de TV con radioterapia estereotáctica.⁵¹⁴⁻⁵²⁰ Actualmente hay pocos datos disponibles sobre la seguridad cardíaca y extracardíaca a largo plazo de la ablación no invasiva de TV con radioterapia estereotáctica, así como de la relación dosis-respuesta, por lo que su uso debe limitarse a casos compasivos o estudios clínicos prospectivos.

- El tratamiento agudo y crónico de los pacientes con miocardiopatía y arritmias ventriculares refractarias, particularmente en caso de disfunción ventricular concomitante de moderada a grave, deben implicar una evaluación integral por parte de un equipo cardíaco que incluya especialistas en miocardiopatía, electrofisiólogos con experiencia específica en ablación con catéter y neuromodulación, anestesiólogos y cirujanos cardíacos.

6.10.5. Tratamiento con dispositivos: desfibrilador automático implantable

Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) son eficaces para tratar arritmias ventriculares potencialmente letales y prevenir la MSC, pero también se asocian con complicaciones, especialmente en pacientes jóvenes que necesitarán reemplazar el dispositivo varias veces a lo largo de su vida. Los DAI reducen la mortalidad en los supervivientes de una parada cardíaca y en pacientes que han experimentado arritmias ventriculares sostenidas con compromiso hemodinámico.⁵²¹⁻⁵²³ Se recomienda un DAI en estos pacientes cuando la intención es aumentar la supervivencia; la decisión de implantar el dispositivo debe considerar la visión del paciente y su calidad de vida, así como la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte a corto plazo.

Las calculadoras de riesgo arrítmico pueden ser herramientas útiles para predecir el riesgo de MSC y, cuando estén disponibles, pueden proporcionar un beneficio clínico en comparación con un enfoque basado en factores de riesgo.⁵²⁴⁻⁵²⁶ La cuestión del umbral para el implante de un DAI puede ser una preocupación razonable ya que cada valor de corte conlleva un equilibrio entre implantar un DAI innecesario con sus posibles complicaciones y la posibilidad de sufrir una MSC sin protección. El peso relativo de estos eventos indeseables opuestos varía significativamente de una persona a otra y debería ser parte del proceso de toma de decisiones individualizado. En el apartado 7 se analizan las estrategias de estratificación del riesgo en cada miocardiopatía y el papel de los DAI en la prevención primaria.

La Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita brinda recomendaciones detalladas sobre la programación óptima del dispositivo y la prevención/tratamiento de terapias inapropiadas. El implante de dispositivos condicionales es razonable teniendo en cuenta la necesidad esperable de RMC durante el seguimiento. En los niños, se deben considerar DAI más simples (p. ej., monocamerales/bobina única o subcutáneos), considerando aspectos específicos sobre el tamaño/forma corporal y el crecimiento. Se ha demostrado que el chaleco desfibrilador detecta y trata con éxito las arritmias ventriculares.⁵²⁷ Sin embargo, los datos sobre su beneficio para la prevención primaria fuera de la fase temprana del infarto de miocardio (p. ej., miocarditis, MCPP, etc.) son escasos, por lo que en la actualidad no se puede hacer ninguna recomendación sobre su uso.

Tabla 12 de recomendaciones. Recomendaciones para el desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones generales		
Solo se recomienda implantar un DAI en pacientes que tengan una expectativa de supervivencia superior a 1 año con buena calidad.	I	C

Continúa

Se recomienda que el implante del DAI se guíe por una toma de decisiones compartida que:	I	C
• esté basado en la evidencia;		
• tenga en cuenta las preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales de una persona; y		
• garantice que la persona comprenda los beneficios, daños y posibles consecuencias de las diferentes opciones de tratamiento. ^c		
Antes de implantar un DAI se recomienda asesorar a los pacientes sobre el riesgo de descargas inapropiadas, las complicaciones del implante y las implicaciones sociales, ocupacionales y de conducción del dispositivo.	I	C
No se recomienda implantar un DAI en pacientes con arritmias ventriculares incesantes hasta que la arritmia ventricular esté controlada.	III	C
Prevención secundaria		
Se recomienda implantar un DAI: ^d		
• en pacientes con MCH, MCD y MAVD que han sobrevivido a una parada cardíaca debido a TV o FV, o que tengan arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico, en ausencia de causas reversibles. ⁵²⁸⁻⁵³⁴	I	B
• en pacientes con MCNDVI y MCR que han sobrevivido a una parada cardíaca debido a TV o FV, o que tengan arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico, en ausencia de causas reversibles.	I	C
Se debe considerar el implante de DAI en pacientes con miocardiopatía que presenten TV hemodinámicamente tolerada, en ausencia de causas reversibles.	Ila	C
Prevención primaria		
Se recomienda una estratificación integral del riesgo de MSC en todos los pacientes con miocardiopatía que no hayan sufrido una parada cardíaca previo o una arritmia ventricular sostenida en la evaluación inicial y en intervalos de 1 a 2 años, o siempre que se produzca un cambio en el estado clínico.	I	C
El uso de algoritmos/puntuaciones de MSC validados cuando estén disponibles, como ayuda para la toma de decisiones compartida sobre la posibilidad de implantar un DAI: ^e		
• se recomienda en pacientes con MCH. ^{81,525,535}	I	B
• se debe considerar en pacientes con MCD, MCNDVI y MAVD. ^{185,186,524,526,536-542}	Ila	B
Si un paciente con miocardiopatía requiere marcapasos, se debe considerar una estratificación integral del riesgo de MSC para evaluar la necesidad de implantar un DAI.	Ila	C
Elección del DAI		
Cuando esté indicado un DAI, se recomienda evaluar si el paciente podría beneficiarse de TRC. ⁵³³	I	A
Los desfibriladores subcutáneos deben considerarse como una alternativa a los desfibriladores endovenosos en pacientes con indicación de DAI cuando no se prevea terapia de estimulación para bradicardia, TRC o estimulación antitaquicardia. ⁵⁴³	Ila	B

Continúa

Se debe considerar un chaleco-desfibrilador en pacientes adultos con indicación de DAI en prevención secundaria que temporalmente no sean candidatos para un implante de DAI.	Ila	C
---	-----	---

DAI, desfibrilador automático implantable; FV, fibrilación ventricular; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; MSC, muerte súbita cardíaca; TRC, terapia de resincronización cardíaca; TV, taquicardia ventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa toma de decisiones compartida mejora enormemente con las ayudas diseñadas específicamente para asistir a los pacientes en el proceso de toma de decisiones, y por herramientas de apoyo a las decisiones más tradicionales dirigidas a los profesionales de la salud.

^dLa diferencia en el nivel de evidencia refleja los diferentes niveles de evidencia disponibles para los diversos fenotipos de miocardiopatía.

^eLa diferencia en la clase de recomendación refleja el diferente desempeño de los modelos disponibles para los diferentes fenotipos de miocardiopatía.

6.10.6. Seguimiento de rutina en pacientes con miocardiopatía

En general, los pacientes con miocardiopatía requieren un seguimiento de por vida para detectar cambios en los síntomas, el riesgo de eventos adversos, la función ventricular y el ritmo cardíaco.

La frecuencia del seguimiento está determinada por la gravedad de la enfermedad, la edad y los síntomas. Se debe realizar un examen clínico, que incluya ECG de 12 derivaciones y ETT, cada 1 a 2 años, o antes si los pacientes se quejan de nuevos síntomas. Se recomienda la electrocardiografía ambulatoria cada 1 a 2 años en la mayoría de los pacientes para detectar arritmias auriculares y ventriculares asintomáticas, y está indicada siempre que los pacientes que experimenten síncope o palpitaciones. Se debe considerar la evaluación por RMC cada 2 a 5 años o con más frecuencia en pacientes con enfermedad progresiva (véase el apartado 6.7.3). La PECP puede proporcionar evidencia objetiva de un empeoramiento de la enfermedad, pero solo es necesario realizarla cada 2 a 3 años, a menos que haya un cambio en los síntomas. La ergometría y las pruebas de esfuerzo en cinta rodante también pueden proporcionar información funcional valiosa en pacientes que no puedan realizar PECP.

Tabla 13 de recomendaciones. Recomendaciones para el seguimiento de rutina de pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que todos los pacientes clínicamente estables con miocardiopatía se sometan a un seguimiento de rutina mediante un enfoque multiparamétrico que incluya ECG y ecocardiografía cada 1 a 2 años.	I	C
Se recomienda la evaluación clínica con ECG e imagen multimodal en pacientes con miocardiopatía siempre que haya un cambio sustancial o inesperado en los síntomas.	I	C

ECG, electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.11. Cribado familiar y evaluación de seguimiento de los familiares

Se debe ofrecer cribado clínico con ECG e imagen cardíaca (ecocardiograma y/o RMC) a todos los familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatía. En las familias en las que se ha identificado una variante genética causal de la enfermedad, se deben ofrecer pruebas genéticas en cascada (véase el apartado 6.8.3). Los individuos que no son portadores de la variante familiar y que no tienen un fenotipo clínico pueden darse de alta, con la recomendación de solicitar una nueva evaluación si desarrollan síntomas o si surgen nuevos datos clínicamente relevantes en la familia. Aquellos familiares que portan la variante genética familiar deben someterse a una evaluación clínica periódica con ECG, imagen cardíaca multimodal y pruebas adicionales (p. ej., monitorización con Holter) guiadas según la edad, el fenotipo familiar y el genotipo (Figura 11). De manera similar, si no se ha identificado una causa genética de la enfermedad, ya sea porque las variantes P/PP están ausentes en el probando o porque no se han realizado pruebas genéticas, se recomienda el seguimiento clínico de todos los familiares de primer grado; en familias sin una variante conocida que cause la enfermedad, se debe ofrecer vigilancia clínica continua a los niños, debido que la penetrancia está relacionada con la edad, y también se debe ofrecer vigilancia continua a los familiares adultos dependiendo de los antecedentes familiares y otros factores. En familias donde solo hay un individuo afectado y no se ha identificado ninguna variante genética, la frecuencia y duración del seguimiento clínico pueden reducirse (ver Figura 11).

Generalmente, la frecuencia de la evaluación clínica cardíaca en los familiares se debe basar en el patrón de herencia, el riesgo de episodios en el sujeto afectado y los años de vida ajustados por calidad. También dependerá de la edad, el tipo de miocardiopatía y los antecedentes familiares (penetrancia, expresión fenotípica y riesgo de complicaciones en los familiares afectados).

Los estudios de penetrancia de la enfermedad han demostrado un patrón similar de forma sigmoidea de expresión fenotípica a lo largo de la vida en las familias con miocardiopatías genéticas confirmadas. La penetrancia durante la infancia es de aproximadamente el 5% durante la primera década de la vida, aumentando a 10-20% por década desde la segunda a la séptima décadas, después de lo cual la pendiente se aplan a 5-10% en las últimas décadas, aunque un 25% de los diagnósticos se pueden realizar en personas mayores de 65 años.⁵⁴⁴ La pendiente en la infancia y la edad adulta temprana puede ser más pronunciada (20% por década) y similar a la de la edad media para la MCH, donde el sexo masculino, las anomalías ECG sutiles y determinados genes son predictores de la expresión de la enfermedad durante el seguimiento.¹⁷⁸

Tabla 14 de recomendaciones. Recomendaciones para el cribado y seguimiento de familiares

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Después de las pruebas genéticas en cascada, se recomienda la evaluación clínica mediante un enfoque multiparamétrico que incluya ECG e imagen cardíaca y un seguimiento a largo plazo en familiares de primer grado que tengan la misma variante causante de enfermedad que el probando. ^{178,544,547}	I	B

Continúa

Después de las pruebas genéticas en cascada, se recomienda que los familiares de primer grado sin fenotipo que no tengan la misma variante causante de enfermedad que el probando sean dados de alta del seguimiento, con la recomendación de pedir una reevaluación si desarrollan síntomas o cuando aparezcan síntomas nuevos clínicamente relevantes en la familia.	I	C
Cuando no se identifique ninguna variante P/PP en el probando o no se realicen pruebas genéticas, se recomienda la evaluación clínica inicial utilizando un enfoque multiparamétrico, que incluya ECG e imagen cardíaca en los familiares de primer grado.	I	C
Cuando no se identifique ninguna variante P/PP en el probando o no se realicen pruebas genéticas, se debe considerar la evaluación clínica regular a largo plazo utilizando un enfoque multiparamétrico, que incluya ECG e imagen cardíaca en familiares de primer grado.	IIa	C
Durante el cribado en cascada, cuando un familiar de primer grado ha fallecido, se debe considerar la evaluación clínica de los familiares cercanos de la persona fallecida (es decir, familiares de segundo grado del paciente índice).	IIa	C

ECG, electrocardiograma; P/PP, patogénico/probablemente patogénico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

La penetrancia en la mayoría de las miocardiopatías es incompleta y alcanza entre el 70% y el 90% a la edad de 70 años en las familias con miocardiopatía.¹⁷⁸

Con algunas excepciones que utilizan los criterios de diagnóstico actuales, se ha demostrado que la penetrancia de la enfermedad en las mujeres se retrasa (está desplazada) 10 años en comparación con los hombres.^{178,545–548}

El cribado cardíaco debe hacerse en: (i) portadores de variantes genéticas P/PP asociadas con miocardiopatías; o (ii) en aquellos con enfermedad familiar demostrada, a los que se debe ofrecer desde la niñez hasta la vejez. La frecuencia de detección propuesta es cada 1 a 3 años con ECG y ecocardiografía (junto con otras pruebas adicionales cuando se considere apropiado) antes de los 60 años, y luego cada 3 a 5 años.

Estas recomendaciones se aplican a familias afectadas por miocardiopatía. Es probable que la penetrancia de variantes similares identificadas fuera de este contexto sea mucho menor; los beneficios y riesgos del cribado y la vigilancia están siendo evaluados.^{549–551}

6.11.1. Consideraciones especiales en el cribado familiar

Si el estudio exhaustivo del paciente índice con miocardiopatía (incluida prueba genética negativa) y los familiares de primer grado de familias informativas (es decir, con un árbol familiar lo

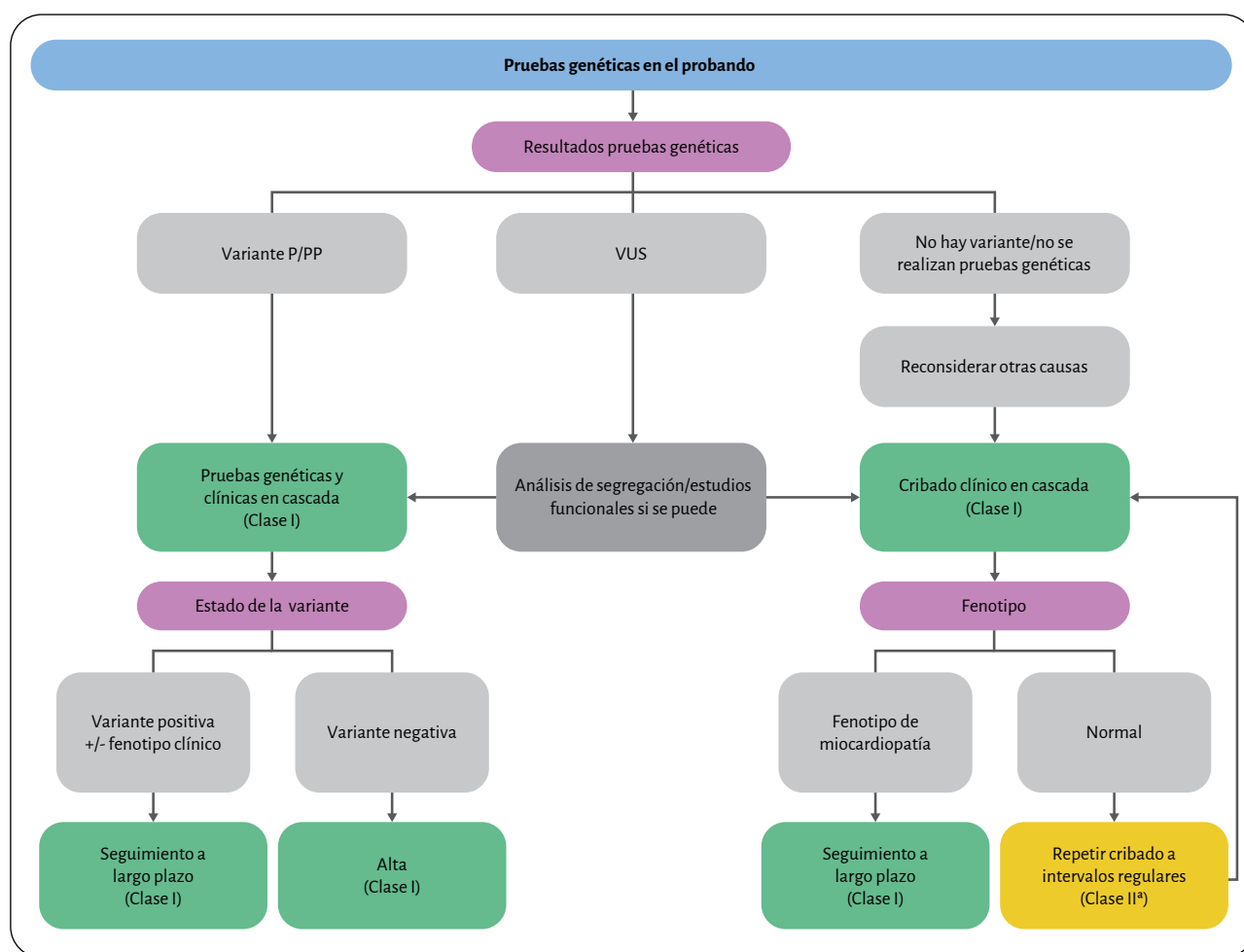


Figura 11. Algoritmo para el abordaje del cribado familiar y el seguimiento de los familiares. P/PP, patogénico/probablemente patogénico, VUS, variante genética de significado incierto. *Si no hay otros familiares afectados ni se identifica ninguna variante en las pruebas genéticas, considerar la posibilidad de finalizar antes el cribado clínico.

suficientemente grande) permite concluir que la miocardiopatía se presenta de forma aislada (es decir, el paciente índice es el único sujeto afectado), se podría considerar la terminación de la vigilancia periódica en los familiares de primer grado de ≥ 50 años de edad que tengan pruebas cardíacas normales.

Cuando sea probable o esté definitivamente establecido que el patrón de herencia no es autosómico dominante, se debe individualizar la evaluación periódica de los familiares, de forma que (i) los portadores heterocigotos de formas claramente recesivas de miocardiopatía podrían ser dados de alta; (ii) los portadores heterocigotos de enfermedades ligadas al cromosoma X pueden retrasar la evaluación cardíaca, ya que el fenotipo puede expresarse más adelante en la vida; y (iii) el seguimiento en familias con más de una variante probable o definitivamente patogénica (oligopoligenicidad) debe discutirse por parte del equipo de miocardiopatías.

6.12. Apoyo psicológico en pacientes con miocardiopatía y sus familiares

Adaptarse a un diagnóstico de miocardiopatía hereditaria puede plantear un desafío psicosocial. Esto incluye aceptar un nuevo diagnóstico, excluir la práctica de deportes competitivos o vivir con un

cierto riesgo de MSC.²⁰⁵ Si bien los estudios demuestran que los pacientes con miocardiopatías hereditarias se adaptan bien a convivir con un DAI, existe un subgrupo importante de pacientes que requiere un apoyo adicional.^{552–556} La decisión de implantar un DAI y convivir con el dispositivo también puede plantear desafíos psicológicos, especialmente en personas jóvenes o en aquellas que han experimentado múltiples descargas y/o tienen un funcionamiento psicosocial básico deficiente.^{553,554,557} La MSC de un familiar joven no sólo conduce a un duelo profundo, sino que uno de cada dos familiares desarrolla estrés postraumático o duelo prolongado durante un promedio de 6 años.⁵⁵⁸ El apoyo psicológico clínico para los pacientes y las familias afectados por miocardiopatías hereditarias es un aspecto importante de la atención por parte del equipo multidisciplinar y debe estar disponible cuando sea necesario.⁵⁵⁹ Los médicos deben ser conscientes del riesgo que conlleva tener resultados psicológicos deficientes, por lo que el umbral para la derivación debe ser bajo.

Los desafíos psicológicos para los pacientes y sus familiares se resumen en la Tabla 16. Si bien muchos pacientes y familiares se beneficiarán del asesoramiento psicosocial brindado por cualquiera de los profesionales de la salud, es importante resaltar que para algunos es necesario un tratamiento por parte de un profesional entrenado, como un psicólogo clínico.

Tabla 16. Consideraciones psicológicas

Grupo de pacientes	Consideraciones psicológicas
Diagnóstico nuevo	• Estigma asociado con las enfermedades cardiovasculares y la idea errónea de que solo afecta a las personas mayores. • El miedo a una muerte súbita cardíaca puede debilitar la confianza y crear ansiedad en torno al ejercicio. • Miedo al riesgo de herencia para otros familiares, especialmente los niños. • Confianza y autoeficacia para gestionar su enfermedad. • La experiencia directa con la enfermedad va a afectar las percepciones sobre el pronóstico.²¹¹
DAI	• La mayoría de los pacientes se adaptará bien a un DAI, aunque puede haber una disminución inicial en la calidad de vida relacionada con la salud y el bienestar psicológico que posteriormente se normaliza.^{552,560,561} • Hasta el 30% desarrollará ansiedad y/o síntomas de estrés postraumático y necesitará apoyo adicional.⁵⁶² • Aquellas personas jóvenes que experimentan múltiples descargas del DAI y/o tienen un funcionamiento psicológico inicial deficiente, presentan un riesgo mayor de sufrir pobres resultados psicológicos.^{553–555,561,563} • En los jóvenes, especialmente las mujeres, las preocupaciones sobre la imagen corporal pueden ser una consideración importante.⁵⁵⁴ • La toma de decisiones para aquellos a quienes se recomienda el uso de un DAI debe centrarse en el paciente e incluir un análisis equilibrado de los beneficios y los riesgos, y una atención cuidadosa a las preguntas e inquietudes.⁵⁶⁴
Restricciones en el ejercicio	• La inactividad física es un determinante importante de malos resultados de salud. • Puede reducir la calidad de vida relacionada con la salud de quienes tienen miedo de realizar incluso ejercicio de baja intensidad. • Los deportistas a quienes se recomienda reducir sus niveles de actividad pueden experimentar un profundo dolor y dificultad para adaptarse a este consejo.⁵⁶⁵ • Los debates centrados en el paciente y la atención cuidadosa a las inquietudes son fundamentales para ayudar a las personas a realizar cambios drásticos en su estilo de vida.^{566–568}
Historia familiar de MSC joven	• Las personas que experimentan MSC de un familiar joven tienen un riesgo significativo de tener un funcionamiento psicológico deficiente, incluido estrés postraumático y duelo prolongado.⁵⁵⁸ • El duelo es una respuesta normal a una pérdida. El duelo prolongado ocurre cuando el proceso de duelo se “estanca”.⁵⁶⁹ • Quienes presencian la muerte o descubren el cuerpo del difunto tienen un mayor riesgo de sufrir dificultades psicológicas.⁵⁵⁸ • Las madres de la persona fallecida tienen mayor ansiedad.⁵⁵⁸ • El apoyo psicológico para los miembros de la familia es una necesidad importante y a menudo no resuelta después de la MSC de una persona joven.^{570,571}
Niños y adolescentes	• El diagnóstico durante la infancia puede generar ansiedad, especialmente entre los padres. El acceso a recursos para apoyar cuestiones prácticas, como la información para las escuelas, es importante. • Atravesar la transición de la atención pediátrica a la de adultos puede ser un desafío para los niños y sus familias. • La toma de decisiones con respecto a las pruebas genéticas de niños asintomáticos a menudo puede beneficiarse de la inclusión de un psicólogo clínico que ofrezca apoyo durante la adaptación al resultado.

Enfermedad sintomática	- Las personas que controlan los síntomas probablemente percibirán un mayor impacto en su calidad de vida relacionada con la salud. Los factores que influyen en la autoeficacia afectarán la capacidad del paciente para controlar su enfermedad, incluida la adherencia a la medicación.⁵⁷² - La necesidad de una intervención importante, como un trasplante cardíaco, puede plantear importantes desafíos psicológicos, por lo que es fundamental contar con apoyo psicológico clínico.⁵⁷³
Pruebas genéticas	- A pesar de los posibles problemas de adaptación, la mayoría de los pacientes que se somete a pruebas genéticas no reportan malestar.⁵⁷⁴ - El asesoramiento genético debe cubrir cualquier preocupación o necesidad psicosocial.²⁰⁴ - Se debe brindar apoyo adicional a los pacientes para transmitir la información sobre el riesgo genético a los familiares en riesgo, según sea necesario.⁵⁷⁵

DAI, desfibrilador automático implantable; MSC, muerte súbita cardíaca.

Tabla 15 de recomendaciones. Recomendaciones para el soporte psicológico en pacientes y familiares con miocardiopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ofrecer apoyo psicológico por parte de un profesional de la salud debidamente capacitado a todas las personas que hayan experimentado la muerte súbita cardíaca prematura de un familiar con miocardiopatía. ^{558,570,571,576,577}	I	B
Se recomienda ofrecer apoyo psicológico por parte de un profesional de la salud debidamente capacitado a todas las personas con una miocardiopatía hereditaria que reciban un desfibrilador automático implantable. ^{552-556,561,563}	I	B
Se debe considerar el apoyo psicológico por parte de un profesional de la salud debidamente capacitado en todos los pacientes y familias con una miocardiopatía hereditaria y, en particular, para aquellos problemas descritos en el texto. ^c	Ila	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la Tabla 16.

6.13. La ruta del paciente

El enfoque sistemático y multiparamétrico para el diagnóstico y la evaluación de pacientes con sospecha de miocardiopatía descrito en este apartado permite a los médicos establecer la presencia de una miocardiopatía e identificar su etiología, y orienta el tratamiento de los síntomas y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Aunque muchos de los aspectos de la atención clínica y las recomendaciones que los acompañan son comunes a todos los fenotipos de miocardiopatía, llegar a un diagnóstico etiológico es clave para brindar un tratamiento específico de la enfermedad; esto se analiza en detalle en los apartados siguientes de esta guía (véase el apartado 7).

7. FENOTIPOS ESPECÍFICOS DE MIOCARDIOPATÍA

7.1. Miocardiopatía hipertrófica

Las Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica proporcionan recomendaciones detalladas sobre la evaluación y el tratamiento de los pacientes con MCH.¹ El objetivo de la presente guía es proporcionar una actualización específica del documento de 2014, destacando aspectos novedosos sobre

estas recomendaciones tanto en adultos como en niños. En los datos complementarios, Tabla S1, se aportan más detalles que respaldan estas recomendaciones.

7.1.1. Diagnóstico

7.1.1.1. Criterios diagnósticos

Adultos: en un adulto, la MCH se define por un espesor de la pared del VI ≥ 15 mm en cualquier segmento miocárdico que no se explica únicamente por las condiciones de carga. Los grados menores de engrosamiento de la pared (13 a 14 mm) requieren la evaluación de otras características, incluyendo los antecedentes familiares, hallazgos genéticos y anomalías ECG.

Niños: el diagnóstico de MCH requiere un espesor de la pared del VI superior a 2 desviaciones estándar por encima de la media prevista (puntuación $z > 2$).⁵⁷⁸

Familiares: el diagnóstico clínico de MCH en familiares adultos de primer grado de pacientes con enfermedad inequívoca se basa en la presencia de un espesor de la pared del VI ≥ 13 mm. En niños familiares de primer grado con una puntuación $z < 2$, la presencia de anomalías morfológicas o anomalías ECG debería despertar la sospecha, pero no constituyen un diagnóstico en sí mismos de MCH.

7.1.1.2. Estudio diagnóstico

El estudio diagnóstico inicial para la MCH incluye los antecedentes personales y familiares, exploración física, estudio ECG, imagen cardíaca y pruebas de laboratorio de primera línea, tal como se describe en el apartado 6.

7.1.1.3. Ecocardiografía

Debido a que se puede encontrar un aumento del espesor de la pared ventricular en cualquier ubicación (incluido el VD), la presencia, distribución y severidad de la hipertrofia deben documentarse utilizando un protocolo estandarizado con imágenes transversales obtenidas a partir de varias proyecciones.⁵⁷⁹ La Tabla 17 resume las principales características de imagen que se deben evaluar en pacientes con sospecha de MCH o MCH confirmada. Varias características de imagen pueden apuntar a un diagnóstico específico (Tabla 18 y apartado 6).⁶²

La identificación de OTSVI es importante en el tratamiento de los síntomas y la evaluación del riesgo de MSC (véase el apartado 7.1.5). En todos los pacientes se recomienda realizar un ecocardiografía bidimensional y Doppler durante una maniobra de Valsalva en posición sentada y semisupina, y posteriormente de pie si no

se provoca gradiente (Figura 12).^{587,588} Se recomienda la ecocardiografía de esfuerzo en pacientes *sintomáticos* cuando las maniobras realizadas en la cabecera del paciente no logran inducir una OTSVI ≥ 50 mmHg. No se aconseja la provocación farmacológica con dobutamina, ya que no es fisiológica y puede ser mal tolerada.

Tabla 16 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En todos los pacientes con MCH, se recomienda realizar durante la evaluación inicial ecocardiografía transtorácica 2D y Doppler, en reposo y durante la maniobra de Valsalva, en posición sentada y semisupina y, posteriormente, de pie si no se provoca gradiente, para detectar OTSVI. ^{84,86,365,525,584,587,589-594}	I	B
En pacientes sintomáticos con MCH y un gradiente máximo instantáneo del tracto de salida del VI en reposo o provocado ^c inferior a 50 mmHg, se recomienda la ecocardiografía 2D y Doppler durante el ejercicio en posición de pie, sentada (cuando sea posible) o semisupina para detectar OTSVI inducible e insuficiencia mitral inducida por ejercicio. ^{588,595-598}	I	B
Se debe considerar la ecocardiografía transesofágica en pacientes con MCH y OTSVI si el mecanismo de obstrucción no está claro, cuando se evalúa el aparato de la válvula mitral antes de un procedimiento de reducción septal, o cuando se sospecha insuficiencia mitral severa causada por anomalías valvulares intrínsecas. ⁵⁹⁹⁻⁶⁰²	Ila	C

Continúa

En pacientes sintomáticos con MCH y estudios de imagen cardíaca no invasiva no concluyentes, se puede considerar el cateterismo cardíaco izquierdo y derecho para evaluar la gravedad de la OTSVI y medir las presiones de llenado del VI.⁶⁰³

IIb

C

2D, bidimensional; MCH, miocardiopatía hipertrófica; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cProvocación con maniobra de Valsalva, ponerse de pie o nitrato oral.

7.1.1.4. Resonancia magnética cardíaca

Se recomienda realizar RMC en pacientes con MCH durante la evaluación inicial (las recomendaciones generales se describen en el apartado 6.7.3 y en la Tabla 5 de recomendaciones). Las imágenes por RMC pueden ser particularmente útiles en pacientes con sospecha de hipertrofia apical o de la pared lateral o aneurisma apical del VI. La Tabla 17 resume las principales características a evaluar.

El realce tardío de gadolinio (RTG) está presente en 65% de los pacientes (rango 33-84%), típicamente en forma de patrón parchado medioventricular en las áreas de hipertrofia y en los puntos de inserción anterior y posterior del VD.⁶⁰⁴ El RTG no es habitual en segmentos no hipertróficos, excepto en las etapas avanzadas de la enfermedad, cuando es común observar RTG en todo el espesor asociado a adelgazamiento de la pared.⁶⁰⁴ El RTG puede estar asociado con aumento de la rigidez miocárdica y remodelado adverso del VI, y la extensión del RTG se asocia con una mayor incidencia de anomalías regionales de la motilidad

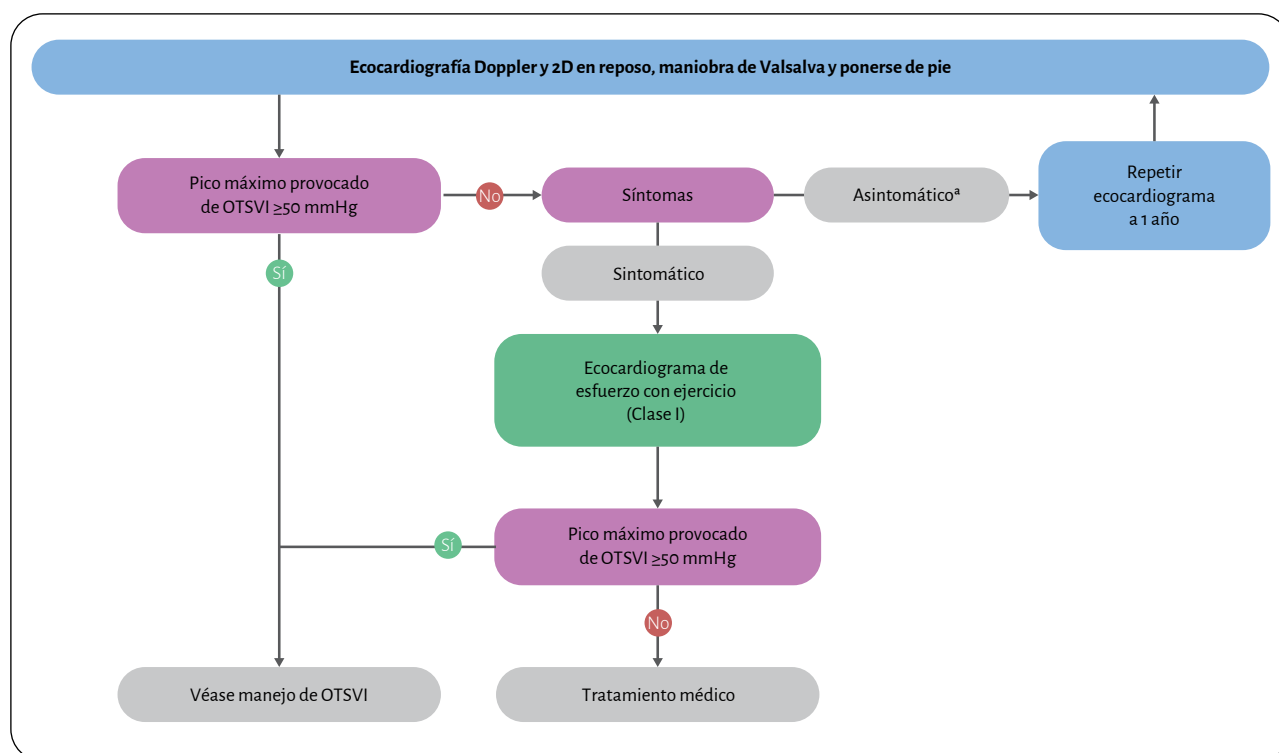


Figura 12. Protocolo para la evaluación y el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. 2D, bidimensional; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. ^aLa ecocardiografía de estrés con esfuerzo se puede considerar en pacientes individuales cuando la presencia de un gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo sea relevante para el asesoramiento sobre el estilo de vida y las decisiones sobre el tratamiento médico.

de la pared. El RTG varía considerablemente dependiendo del método de cuantificación utilizado, pero la técnica de 2 desviaciones estándar es la única validada frente a la necropsia.⁶⁰⁵

Aunque la RMC rara vez distingue las causas de la MCH únicamente por sus propiedades magnéticas, la distribución y la gravedad de la afectación intersticial pueden, en contexto, sugerir diagnósticos específicos (véase el apartado 6). La ausencia de fibrosis puede ser útil para diferenciar la MCH de la adaptación fisiológica presente en los deportistas, pero el RTG puede estar ausente en personas con MCH, particularmente en sujetos jóvenes y aquellos con enfermedad leve.

Tabla 17 de recomendaciones. Recomendación adicional para la evaluación con resonancia magnética cardiovascular en miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar la RMC con contraste antes de ASA o miectomía para evaluar la extensión y distribución de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica. ^{606,607}	IIb	C

ASA, ablación septal con alcohol; RMC, resonancia magnética cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 17. Evaluación por imagen en miocardiopatía hipertrófica

Elemento a evaluar	Modalidad de imagen principal	Comentarios
Grosor de la pared VI	ECO/RMC	- Todos los segmentos del VI desde la base hasta el ápex se examinan al final de la diástole, preferiblemente en la vista de eje corto 2D, asegurándose de que el espesor de la pared se registre en los niveles mitral, VI medio y apical. - La RMC es superior en la detección de hipertrofia apical y anterolateral del VI, aneurismas⁵⁸⁰ y trombos,⁵⁸¹ y es más sensible en la detección de marcadores sutiles de enfermedad en pacientes con variantes genéticas sarcoméricas (p. ej., criptas miocárdicas, anomalías de músculos papilares).^{159,582,583}
Función sistólica (global y regional)	ECO/RMC	- La fracción de eyección es una medida subóptima del rendimiento sistólico del VI cuando hay hipertrofia. - Las velocidades miocárdicas Doppler y los parámetros de deformación (<i>strain</i> y <i>strain rate</i>) suelen estar reducidos en la zona hipertrófica a pesar de una FE normal, y pueden ser anormales antes de que se desarrolle el aumento del espesor de la pared en pacientes genéticamente afectados.
Función diastólica	ECO	El examen de rutina debe incluir una evaluación del flujo transmitral, imágenes Doppler tisular, velocidades del flujo de las venas pulmonares, presión sistólica de la arteria pulmonar y tamaño/volumen de la AI.
Válvula mitral	ECO	Valorar la presencia y el grado de SAM e insuficiencia mitral. La presencia de un chorro de regurgitación mitral con dirección central o anterior debe hacer sospechar una anomalía intrínseca/primaria de la válvula mitral y obligar a una evaluación adicional.
TSVI	ECO	Véase la Figura 12.
Dimensiones de la AI	ECO/RMC	- Proporciona información pronóstica importante.^{365,525,584} - Los mecanismos más comunes de dilatación de la AI son la insuficiencia mitral relacionada con el SAM y las presiones elevadas de llenado del VI.
Fibrosis miocárdica/RTG	RMC	La distribución y gravedad de la expansión intersticial pueden sugerir diagnósticos específicos. La enfermedad de Anderson-Fabry se caracteriza por una reducción de la señal T1 sin contraste y la presencia de RTG posterolateral.^{134,155} En la amiloidosis cardíaca, a menudo hay RTG global, subendocárdico o segmentario y un patrón altamente específico de cinética de gadolinio a nivel miocárdico y sanguíneo causado por señales T1 miocárdicas y sanguíneas similares.^{585,586}

2D, bidimensional; AI, aurícula izquierda; ECO, ecocardiografía; FE, fracción de eyección; SAM, movimiento sistólico anterior; MSC, muerte súbita cardíaca; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; TSVI, tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI, ventricular izquierdo.

Tabla 18. Características ecocardiográficas que sugieren etiologías específicas en miocardiopatía hipertrófica

Hallazgo	Enfermedades específicas a considerar
Aumento del espesor del tabique interauricular	Amiloidosis
Aumento del espesor de las válvulas AV	Amiloidosis; enfermedad de Anderson-Fabry
Aumento del espesor de la pared libre del VD	Amiloidosis, miocarditis, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de Noonan y trastornos relacionados
Derrame pericárdico leve a moderado	Amiloidosis, miocarditis/miopericarditis
Aspecto en vidrio deslustrado del miocardio ventricular en ecocardiografía 2D	Amiloidosis

Continúa

HVI concéntrica	Enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Anderson–Fabry, variantes PRKAG2, ataxia de Friedreich
HVI concéntrica extrema (espesor de pared ≥ 30 mm)	Enfermedad de Danon, enfermedad de Pompe
Hipoquinesia VI global (con o sin dilatación VI)	Enfermedad mitocondrial, amiloidosis cardíaca por TTR, variantes PRKAG2, enfermedad de Danon, miocarditis, MCH sarcomérica avanzada, enfermedad de Anderson–Fabry, ataxia de Friedreich
OTSVD	Enfermedad de Noonan y trastornos asociados
Patrón de conservación apical en imágenes de deformación longitudinal	Amiloidosis

2D, bidimensional; AV, auriculoventricular; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MCH, miocardiopatía hipertrófica; OTSVD, obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho; PRKAG2, subunidad gamma 2 no catalítica de la proteína cinasa activada; TTR, transtirretina; VD, ventricular derecho; VI, ventricular izquierdo.

Modificado de Rapezzi *et al.*⁶²

7.1.1.5. Imagen nuclear

La principal contribución clínica de las imágenes nucleares en la MCH es la detección de amiloidosis cardíaca por TTR (véase el apartado 7.7). Las recomendaciones sobre la utilidad de la gammagrafía ósea y el TC cardíaco se describen en el apartado 6.7.4.

7.1.2. Pruebas genéticas y cribado familiar

La MCH se hereda como un rasgo genético mendeliano en la mitad de los casos aproximadamente. En tales casos, la herencia es principalmente autosómica dominante, es decir, con un riesgo de transmisión a la descendencia del 50%.⁶⁰⁸ Los casos aparentemente esporádicos pueden tener una causa monogénica, ya sea debido a la penetrancia incompleta de una variante heredada de uno de los padres o a variantes *de novo* que no proceden de los padres o, con menos frecuencia, por herencia autosómica recesiva. En aquellos que se someten a pruebas genéticas, se identifica una única variante como causa de la enfermedad entre el 40 % y el 60 % de los casos, aunque estos datos varían según la cohorte estudiada.¹²⁴ La probabilidad de encontrar una variante causal es mayor en pacientes jóvenes con enfermedad familiar y más baja en pacientes mayores y sujetos con características no clásicas. Se han desarrollado sistemas de puntuación basados en el fenotipo para predecir el rendimiento genético en la MCH y pueden usarse para priorizar las pruebas genéticas cuando los recursos sean limitados.^{609,610} Los genes con evidencia definitiva de asociación con MCH se resumen en la Tabla 10. Es probable que subyazca una etiología más compleja en el subgrupo de pacientes caracterizado por presentar una variante monogénica no conocida, sin antecedentes familiares de enfermedad, a menudo de más edad, más frecuentemente de sexo masculino, con antecedentes de hipertensión y con menor riesgo de eventos cardiovasculares importantes.^{238,611,612}

Menos del 5% de los pacientes adultos con MCH, y hasta el 25% de los niños con MCH, tendrán una variante causal de la enfermedad en un gen que se sabe que simula el fenotipo de la MCH. Estas genocopias pueden tener diferencias clínicamente importantes, como riesgos de herencia alterados y otras opciones de manejo y tratamiento. La etiología de la MCH en la infancia es más heterogénea que la observada en poblaciones adultas e incluye errores congénitos del metabolismo, síndromes de malformación y trastornos neuromusculares.^{613–615} No obstante, la mayoría de los casos de MCH en la infancia son causados por variantes en genes cardíacos de proteínas sarcómeras, heredados como rasgos autosómicos dominantes.^{616,617} La prevalencia

relativa de las diferentes etiologías de MCH varía según la edad: la MCH relacionada con errores congénitos del metabolismo y síndromes de malformación se diagnostica con mayor frecuencia en los primeros 2 años de vida, mientras que la MCH debida a errores congénitos del metabolismo y trastornos neuromusculares (p. ej., ataxia de Friedreich) se presenta con mayor frecuencia en la adolescencia.^{613–615} Fuera de la infancia, las variantes genéticas de la proteína sarcomérica son responsables del 55 al 75% de los casos de MCH de inicio en la niñez,^{616–619} e incluso en la infancia, las enfermedades sarcoméricas están presentes hasta en 40% de los casos.^{616,620} Aunque más raramente, los errores congénitos del metabolismo y los síndromes de malformación también pueden presentarse por primera vez en niños mayores y adolescentes (véase el apartado 7.6).⁶¹⁴

Es esencial realizar un estudio diagnóstico exhaustivo e integral para confirmar la MCH de inicio en la infancia, identificar la etiología subyacente y guiar el tratamiento (véase el apartado 6).

Las recomendaciones para el cribado clínico, el asesoramiento genético y las pruebas se describen en los apartados 6.8.3 y 6.11, respectivamente.

7.1.3. Valoración de síntomas

La mayoría de las personas con MCH son asintomáticas y tienen una esperanza de vida normal, pero algunas desarrollan síntomas, a menudo muchos años después de la aparición de evidencias ECG o ecocardiográficas de HVI. La evaluación de los síntomas en pacientes con miocardiopatías se describe en el apartado 6.4. La evaluación de la OTSVI, como se describe en la Figura 12, debe ser parte de la evaluación de rutina de todos los pacientes sintomáticos.

7.1.4. Manejo de los síntomas y las complicaciones

En ausencia de suficientes estudios clínicos aleatorizados,^{621–623} el tratamiento farmacológico se administra principalmente de forma empírica para mejorar la capacidad funcional y reducir los síntomas. En pacientes sintomáticos con OTSVI, el objetivo es mejorar los síntomas mediante el uso de fármacos, cirugía o ablación septal con alcohol. El manejo de los pacientes sintomáticos sin OTSVI se centra en el tratamiento de las arritmias, la reducción de las presiones de llenado del VI y el tratamiento de la angina. Los pacientes con disfunción sistólica o diastólica progresiva del VI refractaria al tratamiento médico pueden ser candidatos a un trasplante cardíaco (Figura 13).

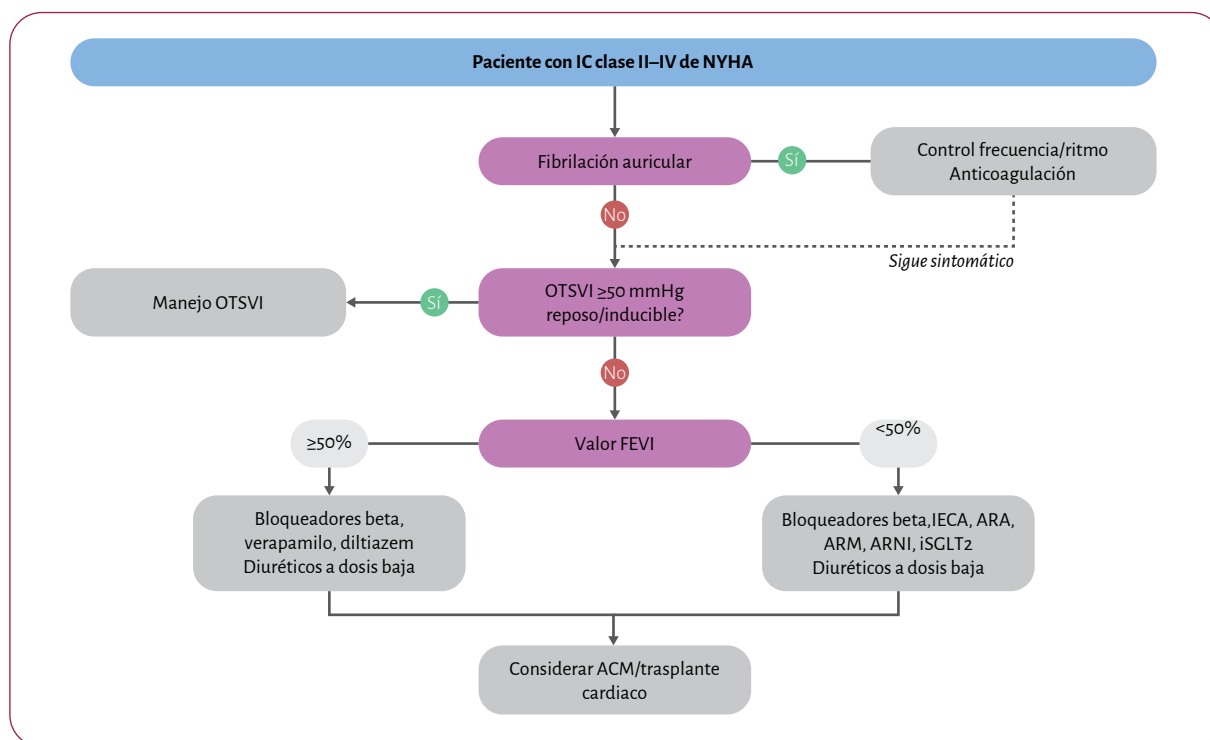


Figura 13. Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en miocardiopatía hipertrófica. ACM, asistencia circulatoria mecánica; ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ARM, antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI, inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA, New York Heart Association; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; iSGLT2, inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

7.1.4.1. Manejo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Por convención, la presencia de OTSVI se define como un gradiente Doppler instantáneo máximo en el tracto de salida del VI de ≥ 30 mmHg, aunque en general el umbral para el tratamiento invasivo es ≥ 50 mmHg (es decir, el umbral en el que los modelos teóricos que examinan la relación entre el gradiente y el volumen sistólico predicen un efecto hemodinámicamente significativo).^{587,624,625} La mayoría de los pacientes con un gradiente máximo en reposo o provocado en el tracto de salida del VI < 50 mmHg deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones para MCH no obstructiva, pero, en un número muy pequeño de casos seleccionados con gradientes en el tracto de salida del VI entre 30 y 50 mmHg y sin otra causa obvia de síntomas, se puede considerar la reducción invasiva del gradiente, aunque no hay datos suficientes que respalden esta recomendación en este grupo de pacientes. La mayoría de los pacientes asintomáticos con OTSVI no requiere tratamiento aunque en un número muy pequeño de casos seleccionados se puede considerar el tratamiento farmacológico para reducir las presiones del VI.^{626,627}

7.1.4.1.1. Medidas generales. Todos los pacientes con OTSVI deben evitar la deshidratación y el consumo excesivo de alcohol, y se debe fomentar la pérdida de peso. Los vasodilatadores arteriales y venosos, incluidos los nitratos y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, pueden exacerbar la OTSVI y deben evitarse siempre que sea posible (véase el apartado 12.2).⁶²⁶ La FA de nueva aparición o mal controlada puede exacerbar los síntomas causados por la OTSVI y debe tratarse restaurando rápidamente el ritmo sinusal o mediante control de la frecuencia ventricular.⁶²⁸

Tabla 18 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (medidas generales)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Si es posible, se debe considerar evitar la digoxina y los vasodilatadores arteriales y venosos, incluidos los nitratos y los inhibidores de la fosfodiesterasa, en pacientes con OTSVI en reposo o inducible. ^{626,627}	Ila	C
Se debe considerar la restauración del ritmo sinusal o el control adecuado de la frecuencia antes del tratamiento invasivo de la OTSVI en pacientes con FA de nueva aparición o mal controlada. ^{629,630}	Ila	C

FA, fibrilación auricular; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.1.4.1.2. Tratamiento farmacológico. La Figura 14 describe el manejo de la OTSVI en pacientes con MCH. Por consenso, los pacientes con OTSVI sintomática han sido tratados inicialmente con betabloqueantes no vasodilatadores titulados hasta la dosis máxima tolerada, pero hay muy pocos estudios que comparen los betabloqueantes de forma individual. Un pequeño estudio clínico reciente, aleatorizado y controlado con placebo, ha demostrado una reducción de la OTSVI en reposo y en esfuerzo, y una mejoría en los síntomas y la calidad de vida con el tratamiento con metoprolol.⁶³¹

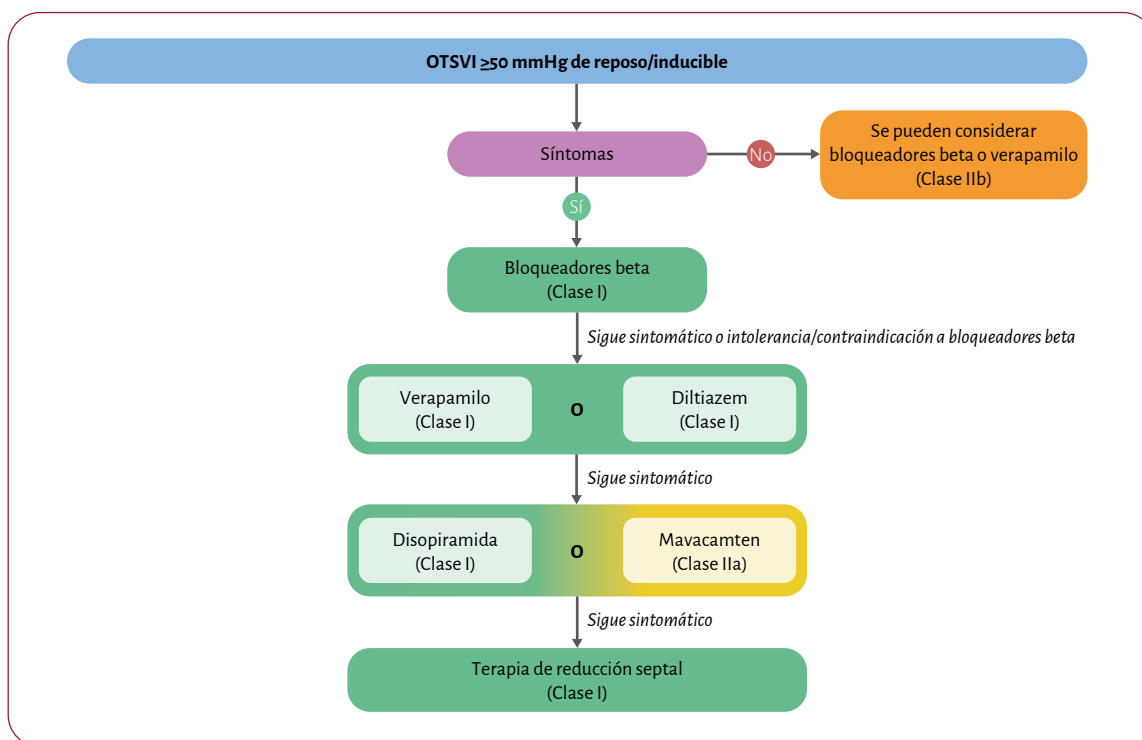


Figura 14. Diagrama de flujo sobre el manejo de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. OTSVI, obstrucción de salida del ventrículo izquierdo.

Si los betabloqueantes por sí solos no son efectivos, se puede agregar disopiramida, titulada hasta la dosis máxima tolerada (generalmente de 400 a 600 mg/día).⁶³²⁻⁶³⁴ Este FAA de clase IA puede suprimir el gradiente de presión en el tracto de salida del VI basal y mejorar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional con un riesgo bajo de efectos proarrítmicos y sin aumentar el riesgo de MSC.^{632,633} Los efectos secundarios anticolinérgicos que suponen una limitación de la dosis incluyen la sequedad en los ojos y la boca, dificultad para orinar o retención urinaria y estreñimiento.^{632,633,635} Se debe monitorizar el intervalo QTc durante el aumento de la dosis; si se superan los 500 ms hay que disminuir la dosis. Se debe evitar la disopiramida en pacientes con glaucoma, en hombres con prostatismo y en pacientes que tomen otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, como amiodarona y sotalol. La disopiramida se puede utilizar en combinación con verapamilo.⁶³³

Se puede utilizar verapamilo (dosis inicial de 40 mg tres veces al día hasta un máximo de 480 mg al día) cuando los betabloqueantes estén contraindicados o sean ineficaces pero, según algunos datos, se debe utilizar con precaución en pacientes con obstrucción grave (≥ 100 mmHg) o presiones sistólicas elevadas de la arteria pulmonar, ya que puede provocar edema pulmonar.⁶³⁶ La administración oral a corto plazo puede mejorar la capacidad de ejercicio, aliviar los síntomas y normalizar o mejorar el llenado diastólico del VI sin alterar la función sistólica.⁶³⁷⁻⁶⁴⁰ Se han descrito resultados similares para el diltiazem (dosis inicial de 60 mg tres veces al día hasta un máximo de 360 mg al día)⁶⁴¹ y se debe considerar su administración en pacientes que sean intolerantes o tengan contraindicaciones a los betabloqueantes y al verapamilo.

Se pueden utilizar con precaución los diuréticos de asa o tiazídicos a dosis bajas para mejorar la disnea asociada con la OTSVI, pero es importante evitar la hipovolemia.

Inhibidores de la miosina ATPasa cardíaca. El mavacamten es el primer inhibidor de la miosina adenosina trifosfatasa (ATPasa) cardíaca que actúa reduciendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina, disminuyendo de esta forma la contractilidad y mejorando el estado energético del miocardio. En el reciente ensayo clínico EXPLORER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy), el tratamiento con mavacamten redujo el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) y mejoró la capacidad de ejercicio en comparación con placebo en pacientes con MCH y OTSVI sintomática (clase funcional II-III de la NYHA y FE >55%); el 27% de los pacientes tratados con mavacamten tuvo una reducción del gradiente del TSVI a <30 mmHg y mejoró a clase funcional I de la NYHA.⁶²² El fármaco fue bien tolerado y tiene un buen perfil de seguridad; sólo un pequeño subgrupo de pacientes desarrolló disfunción sistólica transitoria del VI, que se resolvió después de la interrupción temporal del tratamiento. Un segundo estudio (A Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy [VALOR-HCM]) en pacientes adultos con MCH obstructiva remitidos para terapia de reducción septal (TRS) debido a síntomas intratables, demostró que el tratamiento con mavacamten reducía significativamente la proporción de pacientes que cumplían los criterios para TRS a las 16 y 32 semanas.^{642,643} Algunos subestudios pequeños de RMC y ecocardiografía sugieren que mavacamten también puede producir un remodelado miocárdico beneficioso, disminuyendo la masa miocárdica, el espesor de la pared del VI y el volumen de la aurícula izquierda.⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶ El aficamten, el siguiente inhibidor de la miosina cardíaca en su clase, también ha demostrado ser capaz de reducir significativamente los gradientes del TSVI y la concentración de NT-proBNP en pacientes adultos con MCH obstructiva sintomática, según los resultados de un estudio reciente en fase

II, aleatorizado y controlado con placebo (*Randomized Evaluation of Dosing With CK-3773274 in Obstructive Outflow Disease in HCM* [REDWOOD-HCM]).⁶⁴⁷

En ausencia de una comparación directa, el Grupo de Trabajo no puede recomendar el uso de inhibidores de la miosina ATPasa cardíaca como tratamiento médico de primera línea, pero considera que la evidencia es lo suficientemente sólida como para respaldar la recomendación de su uso como segunda opción cuando el tratamiento médico óptimo con betabloqueantes, antagonistas del calcio y/o disopiramida sea ineficaz o mal tolerado. A falta de evidencia que indique lo contrario, los inhibidores de la miosina ATPasa cardíaca no deben usarse con disopiramida, pero pueden coadministrarse con betabloqueantes o antagonistas del calcio. Se debe monitorizar el aumento de la medicación hasta una dosis máxima de 15 mg, de acuerdo con las recomendaciones autorizadas, mediante ecocardiografía. En pacientes con contraindicaciones o sensibilidad conocida a los betabloqueantes, antagonistas del calcio y disopiramida, los inhibidores de la miosina ATPasa cardíaca pueden usarse como monoterapia.

Tabla 19 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento médico de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan los betabloqueantes no vasodilatadores, titulados hasta la dosis máxima tolerada, como tratamiento de primera línea para mejorar los síntomas en pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^c . ^{631-633,648-650}	I	B
Se recomienda verapamil o diltiazem, titulados hasta la dosis máxima tolerada, para mejorar los síntomas en pacientes sintomáticos con OTSVI en reposo o provocada ^c que sean intolerantes o tengan contraindicaciones para los betabloqueantes. ^{633,637-641}	I	B
Se recomienda la disopiramida ^d , titulada hasta la dosis máxima tolerada, además de un betabloqueante (o, si no es posible, verapamil o diltiazem) para mejorar los síntomas en pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^c . ⁶³²⁻⁶³⁴	I	B
Se debe considerar el inhibidor de la miosina de la ATPasa cardíaca (mavacamten), ajustado a la dosis máxima tolerada con vigilancia ecocardiográfica de la FEVI, además de un betabloqueante (o, si no es posible, verapamil o diltiazem), para mejorar los síntomas en pacientes adultos con OTSVI en reposo o provocada ^c . ^{622,642-646}	IIa	A
Se debe considerar el inhibidor de la miosina de la ATPasa cardíaca (mavacamten), titulado hasta la dosis máxima tolerada con vigilancia ecocardiográfica de la FEVI, como monoterapia en pacientes adultos sintomáticos con OTSVI en reposo o provocada ^c (ejercicio o maniobra de Valsalva) que sean intolerantes o tengan contraindicaciones para los betabloqueantes, el verapamil/diltiazem o la disopiramida. ^{622,644-646}	IIa	B
Se deben considerar los betabloqueantes y los vasoconstrictores orales o i.v. en pacientes con OTSVI inducible ^e grave que se presenten con hipotensión y edema pulmonar agudo que no responde a la administración de líquidos. ⁶²⁷	IIa	C

Continúa

Se puede considerar la disopiramida, titulada hasta la dosis máxima tolerada, como monoterapia en pacientes que sean intolerantes o tengan contraindicaciones para los betabloqueantes y el verapamil/diltiazem, para mejorar los síntomas en pacientes con OTSVI en reposo o provocada ^c . ⁶³²	IIb	C
Se pueden considerar los betabloqueantes o el verapamil en pacientes asintomáticos seleccionados con OTSVI en reposo o provocada ^c para reducir las presiones del VI. ^{623,639}	IIb	C
Se puede considerar el uso cauteloso de diuréticos a dosis bajas en la OTSVI sintomática para mejorar la disnea de esfuerzo.	IIb	C

ATPasa, trifosfatasa de adenosina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; i.v., intravenoso; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cProvocación con la maniobra de Valsalva, ejercicio en posición erguida o nitratos orales si no se puede hacer ejercicio.

^dSe debe controlar el intervalo QTc durante el ajuste ascendente de disopiramida y reducir la dosis si se superan los 500 ms.

7.1.4.1.3. *Tratamiento invasivo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (terapia de reducción septal).* No hay datos que respalden el uso de procedimientos invasivos para reducir la OTSVI en pacientes asintomáticos, independientemente de su gravedad. Sin embargo, algunos datos retrospectivos sugieren que los sujetos con gradientes altos del TSVI, incluso si son mínimamente sintomáticos, tienen una mortalidad más alta que aquellos que no tienen gradientes claramente elevados.⁶⁵¹ El retraso en la TRS puede tener un impacto en los resultados clínicos a largo plazo, sobre todo si han transcurrido más de 5 años desde la detección inicial del gradiente, incluso cuando se consigue mejorar con éxito los síntomas y el gradiente. Las intervenciones más precoces pueden estar asociadas con tasas menores de complicaciones y un mejor pronóstico.⁶⁵²

Se debe considerar el tratamiento invasivo (TRS) para reducir la OTSVI en pacientes con un gradiente igual o superior a 50 mmHg, síntomas graves (clase funcional III-IV de la NYHA) y/o síncope recurrente por esfuerzo o inexplicable a pesar de un tratamiento farmacológico a la máxima dosis tolerada. El tratamiento invasivo también puede ser una opción si se realiza en centros con experiencia y tasas bajas demostrables de complicaciones en pacientes con síntomas leves (clase II de la NYHA) refractarios al tratamiento médico, que tengan un gradiente en reposo o máximo provocado igual o superior a 50 mmHg (ejercicio o Valsalva) y una insuficiencia mitral relacionada con el movimiento sistólico anterior moderada o grave, FA o dilatación auricular izquierda de moderada a grave.⁶⁵³

Cirugía. El procedimiento quirúrgico que se realiza con más frecuencia para tratar la OTSVI es la miectomía del tabique ventricular, en la que se crea un canal rectangular que se extiende distalmente más allá del punto de contacto entre la valva mitral y el septo, por debajo de la válvula aórtica.⁶⁵⁴ Esto elimina o reduce sustancialmente los gradientes del TSVI en más del 90% de los casos, alivia la insuficiencia mitral relacionada con el movimiento sistólico anterior y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. El beneficio sintomático a largo plazo se logra en más del 80% de los pacientes, con una supervivencia a largo plazo comparable a la de la población general.⁶⁵⁵⁻⁶⁶⁵ Los determinantes preoperatorios de un buen pronóstico a largo plazo son: edad inferior a los 50 años, tamaño auricular izquierdo por debajo de 46 mm, ausencia de FA y sexo masculino.⁶⁶³

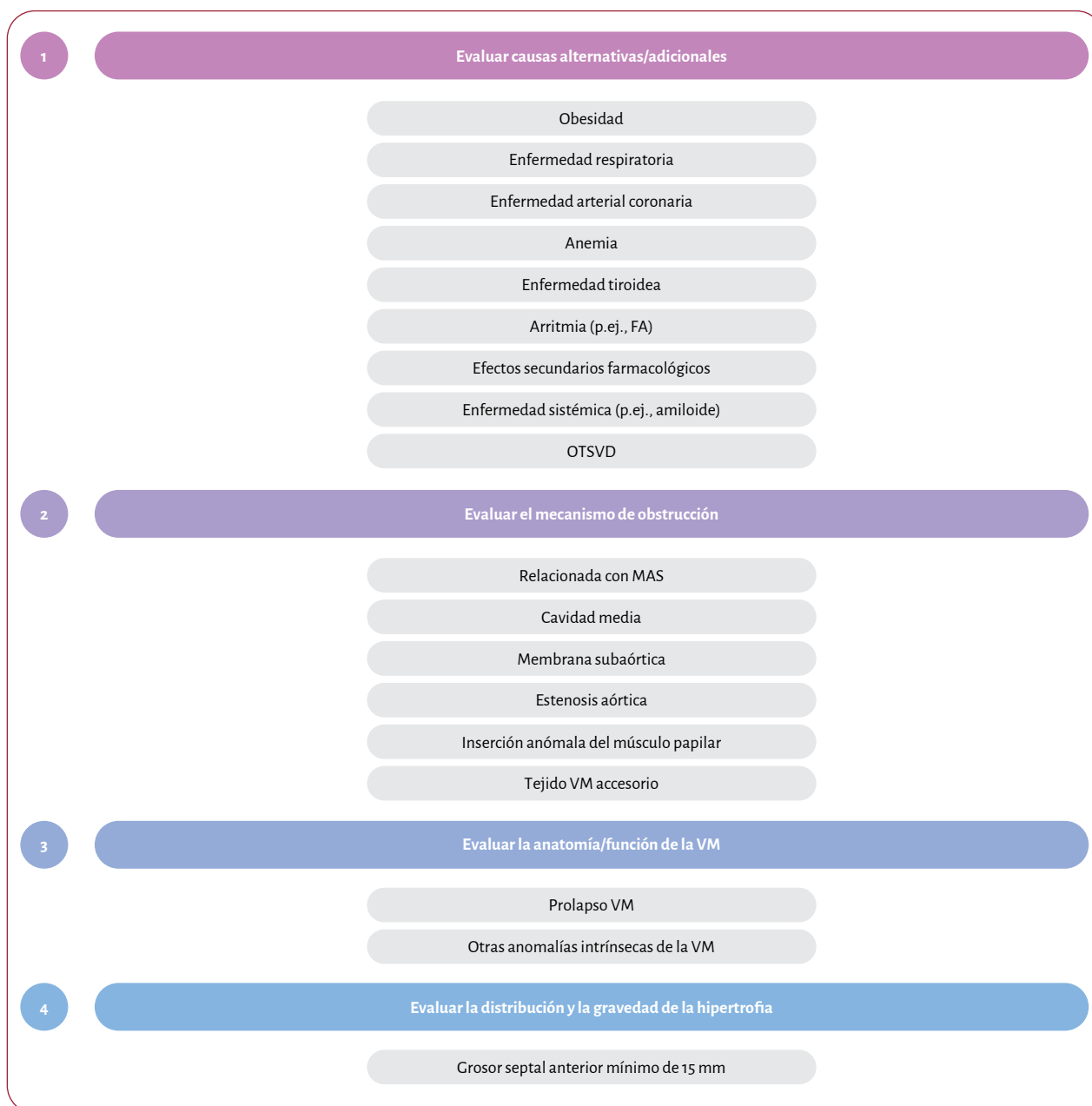


Figura 15. Lista de verificación previa a la evaluación de pacientes considerados para tratamiento invasivo de reducción septal. FA, fibrilación auricular; MAS, movimiento anterior sistólico; OTSVD, obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho; VM, válvula mitral.

Las principales complicaciones quirúrgicas son el bloqueo del nodo AV, bloqueo de rama izquierda (BRI), comunicación interventricular e insuficiencia aórtica, aunque su frecuencia es baja (excepto el BRI) en los centros experimentados que realizan la intervención guiados por ecocardiografía transesofágica intraoperatoria.^{662,666,667} Cuando coexiste una obstrucción medio-ventricular, la miectomía estándar se puede extender distalmente hasta el ventrículo medio alrededor de la base de los músculos papilares; no obstante, hay pocos datos disponibles sobre la eficacia y los resultados a largo plazo de este abordaje.⁶⁶⁸

En pacientes con enfermedad de la válvula mitral intrínseca/primaria o alargamiento marcado de la valva mitral y/o insuficiencia mitral de moderada a grave, la miectomía septal se puede combinar con la reparación o sustitución de la válvula mitral.⁶⁶⁹⁻⁶⁷⁵ En pacien-

tes con FA, se puede realizar una ablación concomitante mediante el procedimiento de Cox-Maze.⁶⁷⁶ En bebés y niños muy pequeños, el procedimiento de Konno modificado puede ser una alternativa a la miectomía cuando el anillo aórtico sea demasiado pequeño.⁶⁷⁷

Ablación septal con alcohol (ASA). En centros experimentados se usa la inyección selectiva de alcohol en una arteria perforante septal para crear una cicatriz septal localizada, con resultados similares a la cirugía en cuanto a la reducción del gradiente, mejoría de los síntomas y capacidad de ejercicio, incluso en adultos más jóvenes.⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁵ En muchos centros, la ASA se ha convertido en la principal modalidad de terapia de reducción septal. La principal complicación no mortal es el bloqueo AV que ocurre entre 7 y 20% de los pacientes; la mortalidad del procedimiento es menor que la miectomía aislada.^{679-683,686,687}

Debido a la variabilidad en el flujo sanguíneo septal, es esencial realizar una ecocardiografía miocárdica con contraste antes de la inyección de alcohol. Generalmente no se recomienda la inyección de grandes volúmenes de alcohol en múltiples ramas septales (con el objetivo de reducir el gradiente), ya que puede asociarse con un riesgo elevado de complicaciones y episodios arrítmicos.⁶⁸⁸

Se han descrito métodos alternativos en un pequeño número de pacientes, incluidas las técnicas sin ASA (rotores,^{689,690} partículas de espuma de alcohol polivinílico,⁶⁹¹ cianoacrilato⁶⁹²) y ablación endocavitaria e intramuscular directa (radiofrecuencia, crioterapia).^{693,694} Estos métodos alternativos no se han comparado directamente con otras terapias de reducción septal y no se dispone de datos sobre resultados clínicos/seguridad a largo plazo. La ablación septal con alcohol y los métodos alternativos no deben usarse en niños con MCH fuera de un contexto experimental, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia a mediano y largo plazo.

Cirugía frente a ablación septal con alcohol. Debido a las características anatómicas específicas del TSVI y la válvula mitral, algunos pacientes con MCH serán candidatos más adecuados para la miectomía septal que para la ASA. Los equipos multidisciplinares experimentados son los que deben evaluar a todos los pacientes antes de la intervención, ya que la morbilidad y la mortalidad dependen en gran medida del nivel de experiencia del centro (véase el apartado 9).^{687,695,696} En la Figura 15 se muestra un resumen de los puntos clave de la evaluación preoperatoria.

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen la cirugía frente a la ASA, aunque los resultados de varios meta-análisis han demostrado que ambos procedimientos mejoran el estado funcional con una mortalidad similar durante la intervención.⁶⁹⁷⁻⁷⁰³ La ASA se asocia con un mayor riesgo de bloqueo AV, que requiere marcapasos de forma permanente y produce mayores gradientes residuales del TSVI.⁶⁹⁷⁻⁷⁰² El riesgo de bloqueo AV después de la cirugía y la ASA es mayor en pacientes que tienen trastorno de conducción preexistente, y se ha recomendado la estimulación profiláctica permanente antes de la intervención,⁷⁰⁴ aunque algunos datos recientes sugieren que el resultado clínico a largo plazo de los pacientes sometidos a ASA a los que se les implanta un marcapasos permanente es similar al de aquellos a los que no se les implanta el marcapasos.⁷⁰⁵ Se ha descrito una repetición de ASA o el procedimiento de miectomía en 7 a 20% de los pacientes después de la ASA, una cifra que es superior a la descrita tras la miectomía quirúrgica.⁷⁰² La ablación septal puede ser menos eficaz en pacientes con hipertrofia muy grave (≥ 30 mm), aunque hay pocos datos sistemáticos al respecto.⁷⁰⁶ En general, el riesgo de comunicación interventricular después de una miectomía septal es muy pequeño, aunque puede ser mayor en pacientes con una hipertrofia leve (≤ 16 mm) en el punto de contacto entre la valva mitral y el tabique. Este riesgo es extremadamente raro con la ASA, pero en tales casos también se pueden considerar métodos alternativos, como la estimulación bicameral o la reparación/sustitución de la válvula mitral.⁷⁰⁷

Tabla 20 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento de reducción septal

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar la TRS por operadores experimentados que trabajen como parte de un equipo multidisciplinar experto en el manejo de la MCH. ^{664,665,687,695,696,708-710}	I	C
Se recomienda TRS para mejorar los síntomas en pacientes con un gradiente TSVI en reposo o máximo provocado de ≥ 50 mmHg que se encuentren en clase funcional III-IV de NYHA/Ross, a pesar de un tratamiento médico máximo tolerado. ⁶⁹⁷⁻⁷⁰²	I	B
Se recomienda la miectomía septal, en lugar de la ASA, en niños con indicación de TRS, así como en pacientes adultos con indicación de TRS y otras lesiones que requieran intervención quirúrgica (p. ej., anomalías de la válvula mitral). ⁶⁷³	I	C
Se debe considerar TRS en pacientes con síncope recurrente de esfuerzo causado por un gradiente del TSVI en reposo o máximo provocado ≥ 50 mmHg a pesar de un tratamiento médico óptimo. ^{686,711-713}	IIa	C
Se debe considerar la reparación o la sustitución de la válvula mitral en pacientes sintomáticos con un gradiente del TSVI en reposo o máximo provocado ≥ 50 mmHg e insuficiencia mitral de moderada a severa que no pueda corregirse solo con TRS. ^{661,669-672,714}	IIa	C
Se debe considerar la reparación de la válvula mitral en pacientes con un gradiente del TSVI en reposo o máximo provocado ≥ 50 mmHg cuando haya insuficiencia mitral de moderada a severa después de una miectomía aislada.	IIa	C
Se puede considerar TRS en centros experimentados con tasas bajas demostrables de complicaciones asociadas con el procedimiento en pacientes con síntomas leves (clase funcional II de la NYHA) refractarios al tratamiento médico que tengan un gradiente en reposo o máximo provocado (ejercicio o maniobra de Valsalva) de ≥ 50 mmHg y: • insuficiencia mitral relacionada con SAM moderada a severa; o • FA; o • dilatación auricular izquierda de moderada a severa. ^{653,715}	IIb	C
Se puede considerar la sustitución de la válvula mitral en pacientes con un gradiente del TSVI en reposo o máximo provocado ≥ 50 mmHg cuando haya insuficiencia mitral de moderada a severa después de una miectomía aislada. ^{661,674,714,716,661,674,714,716}	IIb	C
Se puede considerar la ablación quirúrgica de la FA y/o los procedimientos de oclusión de la orejuela auricular izquierda durante la miectomía septal en pacientes con MCH y FA sintomática. ^{717,718}	IIb	C

ASA, ablación septal con alcohol; FA, fibrilación auricular; MAS, movimiento anterior sistólico; MCH, miocardiopatía hipertrófica; NYHA, New York Heart Association; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; TRS, terapia de reducción septal; TSVI, tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Estimulación bicameral. Tres estudios pequeños, aleatorizados y controlados con placebo sobre estimulación bicameral, y varios estudios observacionales a largo plazo, incluido un estudio pediátrico, han descrito una reducción en los gradientes del TSVI y una mejoría variable en los síntomas y la calidad de vida con la estimulación bicameral.⁷¹⁹⁻⁷²⁴ Una revisión Cochrane concluyó que los datos sobre los beneficios de la estimulación se basan en medidas fisiológicas y carecen de información sobre variables clínicamente relevantes.⁷²⁵

Tabla 21 de recomendaciones. Recomendaciones para las indicaciones de estimulación cardíaca en pacientes con obstrucción

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar la estimulación AV secuencial, con un intervalo AV óptimo para reducir el gradiente del tracto de salida del VI o facilitar el tratamiento médico con betabloqueantes y/o verapamil, en pacientes seleccionados con OTSVI en reposo o inducible ≥ 50 mmHg, ritmo sinusal y síntomas refractarios al tratamiento farmacológico, que tengan contraindicaciones para ASA o miectomía septal o presenten un riesgo alto de desarrollar bloqueo cardíaco después de ASA o miectomía septal. ^{633,719-724}	IIb	C
En pacientes con OTSVI en reposo o inducible ≥ 50 mmHg, ritmo sinusal y síntomas refractarios al tratamiento farmacológico que tengan indicación de DAI, se puede considerar un DAI bicameral (en lugar de un dispositivo monocameral) para reducir el gradiente del tracto de salida del VI o facilitar el tratamiento médico con betabloqueantes y/o verapamil. ^{633,719-724,726}	IIb	C

ASA, ablación septal con alcohol; AV, auriculoventricular; DAI, desfibrilador automático implantable; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Obstrucción medioventricular y aneurismas apicales. La obstrucción medioventricular del VI ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes con MCH.^{727,728} Los pacientes con obstrucción medioventricular tienden a ser muy sintomáticos y, en varios estudios, han mostrado tener un riesgo más elevado de IC progresiva y MSC.⁷²⁷⁻⁷²⁹ Aproximadamente el 25% de los pacientes también tiene un aneurisma apical del VI (véase el apartado 7.1.5).^{580,727,728,730} Los pacientes con obstrucción medioventricular del VI se deben tratar con dosis altas de betabloqueantes, verapamil o diltiazem, pero la respuesta suele ser subóptima. Según la experiencia de algunos centros individuales, la obstrucción medioventricular puede aliviarse mediante miectomía transaórtica, un abordaje transapical o incisiones transaórticas y transapicales combinadas, con buenos resultados a corto plazo pero con una supervivencia incierta a largo plazo.^{731,732}

Los aneurismas apicales del VI por sí solos raramente requieren tratamiento. Unos pocos pacientes desarrollan TV monomórfica relacionada con cicatrices apicales adyacentes que pueden ser susceptibles de mapeo y ablación (véase el apartado 7.1.5).^{730,733} En raras ocasiones, hay trombos presentes dentro del aneurisma, y deben tratarse con anticoagulación oral a largo plazo.^{734,735} También se puede considerar la anticoagulación en pacientes con MCH y aneurismas apicales en ausencia de trombos documentados.^{736,737}

7.1.4.2. Manejo de los síntomas en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

7.1.4.2.1. Insuficiencia cardíaca y dolor torácico. El tratamiento de la IC en pacientes sin OTSVI debe seguir las recomendaciones de la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, resumidas en el apartado 6.10.2. El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir las presiones diastólicas del VI y mejorar el llenado del VI disminuyendo la frecuencia cardíaca con betabloqueantes, verapamil o diltiazem (idealmente monitorizados mediante registros de ECG ambulatorios), y los diuréticos de asa usados con precaución. Se debe considerar el tratamiento con betabloqueantes o antagonistas del calcio en los pacientes que presenten episodios de tipo anginoso prolongados o de esfuerzo, incluso en ausencia de OTSVI en reposo o inducible, o EAC obstructiva. En ausencia de OTSVI, se puede considerar utilizar nitratos orales con precaución. También se puede considerar la ranolazina para mejorar los síntomas en pacientes con dolor torácico de tipo anginoso en los que no haya evidencia de OTSVI.^{738,739}

Tabla 22 de recomendaciones. Recomendaciones para el dolor torácico de esfuerzo en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se deben considerar los betabloqueantes y los antagonistas del calcio (verapamil o diltiazem) para mejorar los síntomas en pacientes con dolor torácico similar a angina, incluso en ausencia de OTSVI o EAC obstructiva. ⁷⁴⁰⁻⁷⁴⁴	IIa	C
Se puede considerar los nitratos orales para mejorar los síntomas en pacientes con dolor torácico similar a angina, incluso en ausencia de EAC obstructiva, si no hay OTSVI.	IIb	C
Se puede considerar ranolazina para mejorar los síntomas en pacientes con dolor torácico similar a angina incluso en ausencia de OTSVI o EAC obstructiva. ^{738,739}	IIb	C

EAC, enfermedad arterial coronaria; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.1.4.2.2. Tratamiento de resincronización cardíaca. A veces existe heterogeneidad regional de la contracción y relajación del VI en los pacientes con MCH; la presencia de disincronía del VI puede ser un marcador de mal pronóstico.⁷⁴⁵ Hay pocos datos disponibles sobre el impacto de la TRC en los síntomas, la función del VI y el pronóstico de los pacientes con MCH no obstructiva, pero han aparecido algunas evidencias nuevas desde la publicación de las Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica.^{746,747} Un estudio pequeño ha utilizado un diseño cruzado ciego de estimulación biventricular frente a sham (estimulación simulada) y un análisis preespecificado, estratificado por los cambios en el volumen telediastólico del VI (VTDVI) inducidos por el ejercicio al inicio del estudio.⁷⁴⁸ La estimulación biventricular se asoció con aumentos significativos en el VTDVI y el volumen sistólico en los pacientes que tenían una reducción en el VTDVI durante el ejercicio antes de la estimulación (consistente con el alivio de la interacción ventricular diastólica). Esto se tradujo en una mejoría en el consumo máximo

de oxígeno (VO_2) (1,4 ml/Kg/min) y en la puntuación sobre la QoL.⁷⁴⁸ En conjunto, estas observaciones sugieren que puede haber respuestas sintomáticas a la TRC en pacientes individuales, aunque no están asociadas con cambios consistentes en la FEVI o evidencia de una reducción en la progresión a IC terminal.

La Guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización recomienda utilizar criterios estándar para la TRC en pacientes con MCH.⁷²⁴ El Grupo de Trabajo los considera de poca utilidad en la MCH, ya que las características únicas de esta patología hacen que los pacientes con deterioro sistólico rara vez tengan una FEVI igual o inferior a 35%. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo reconoce que es un área que requiere más investigación y propone seguir un enfoque más pragmático, en el que la TRC pueda considerarse en pacientes individuales sintomáticos con deterioro del VI (FEVI <50%) que cumplan con los criterios ECG actuales de la ESC (BRI, QRS 130-149 ms). La terapia de resincronización cardíaca también podría considerarse en pacientes con MCH y función sistólica alterada que requieran un marcapasos permanente.⁷⁴⁶ De acuerdo con la Guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización, el Grupo de Trabajo no las ha incluido como recomendaciones específicas, dada la limitada base de evidencia disponible.

7.1.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía hipertrofica

La mayor parte de las series contemporáneas de pacientes adultos con MCH describen una incidencia anual de muerte cardiovascular del 1 al 2%; las principales causas de muerte son la MSC, la IC y la tromboembolia.⁷⁴⁹ El episodio arritmico mortal más frecuente es la fibrilación ventricular (FV) espontánea, pero también se ha descrito el bloqueo AV y la actividad eléctrica sin pulso.^{532,750-754} En niños con MCH, aunque los estudios iniciales de cohortes pequeñas y altamente seleccionadas describían unas tasas de MSC de hasta el 10 % por año,⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁷ la MSC está en el rango de 1,2-1,5% por año, según los datos más recientes de estudios poblacionales amplios.^{81,535,758} Si bien son mucho más bajas de lo que se pensaba anteriormente, todavía son más del 50% superiores a las de poblaciones adultas con MCH. La MSC es muy rara antes de los 6 años de edad.^{81,759}

La estimación del riesgo de MSC es una parte integral del manejo clínico. En la Tabla 19 se muestran las características clínicas que se asocian con un mayor riesgo de MSC y que se han utilizado en guías anteriores para el cálculo del riesgo.

Tabla 19. Principales características clínicas asociadas con un mayor riesgo de muerte súbita

Factor de riesgo	Comentario
Edad	- El efecto de la edad sobre la MSC se ha examinado en varios estudios^{86,525,584,760-764} y en dos de ellos se ha mostrado una asociación significativa, con un riesgo mayor de MSC en pacientes más jóvenes.^{525,584} - Algunos factores de riesgo parecen ser más importantes en pacientes más jóvenes, en particular la TVNS,⁷⁶⁵ la HVI grave,⁷⁶⁶ y el síncope de causa desconocida.⁵⁸⁴ - La muerte súbita cardíaca es muy rara en menores de 6 años,^{535,767} y hay algunos datos que sugieren un pico de MSC en la MCH infantil entre los 9 y 15 años;⁷⁵⁷ sin embargo, la asociación entre la edad en el momento del diagnóstico y el riesgo de MSC en la MCH infantil sigue sin estar clara.
TVNS	- La TVNS (definida como ≥ 3 latidos ventriculares consecutivos a ≥ 120 lpm con una duración < 30 s) ocurre en 20 a 30 % de los pacientes durante la monitorización ECG ambulatoria y es un predictor independiente de muerte súbita.^{81,525,535,590,764,765,768-773} - No hay evidencia de que la frecuencia, duración o tasa de TVNS influya en el riesgo de MSC.^{765,774} - La TVNS que ocurre durante o inmediatamente después del ejercicio es muy rara, pero puede estar asociada con un alto riesgo de MSC.⁷⁶⁸
Grosor máximo de la pared del VI	- La gravedad y extensión de la HVI medida por ETT se asocia con el riesgo de MSC.^{81,535,592,593,763,765,770-772,775-780} - Varios estudios han demostrado el mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes que tienen un espesor máximo de pared de ≥ 30 mm; no obstante, hay pocos datos en pacientes con hipertrofia extrema (≥ 35 mm).^{525,592,763,765,769,781-784}
Historia familiar de muerte súbita cardíaca a edad precoz	- Si bien las definiciones varían,^{525,592,762,782} una historia familiar de MSC se considera clínicamente relevante cuando uno o más familiares de primer grado han muerto repentinamente a una edad < 40 años con o sin un diagnóstico de MCH, o cuando la MSC se ha producido en un familiar de primer grado a cualquier edad con un diagnóstico establecido de MCH. - Los antecedentes familiares de MSC no parecen ser un factor de riesgo independiente de MSC en la MCH infantil.^{81,535} Esto puede deberse a una mayor prevalencia de variantes <i>de novo</i> en la MCH infantil, la inclusión de enfermedades no sarcoméricas y/o la infranotificación de antecedentes familiares en las cohortes pediátricas.
Síncope	- El síncope es común en pacientes con MCH, pero es difícil de evaluar, ya que tiene múltiples causas.⁷⁸⁵ - El síncope no neuromediado que sigue siendo de causa desconocida después de la investigación se asocia con un mayor riesgo de MSC.^{81,525,535,584,590,755,761,768,769,781,786-788} - Los episodios que ocurren dentro de los 6 meses posteriores a la evaluación pueden ser mejores predictores de MSC.⁵⁸⁴
Diámetro de la AI	Varios estudios han descrito una asociación positiva entre el tamaño de la AI y la MSC.^{81,525,535,584,772,789} No hay datos sobre la asociación entre la MSC y el área o volumen de la AI. La medición del tamaño de la AI también es importante para evaluar el riesgo de FA (véase el apartado 6.10.3).
Obstrucción del tracto de salida del VI	- Varios estudios han descrito una asociación significativa entre la OTSVI y el riesgo de MSC.^{86,525,590,762,768,790} Quedan varias preguntas sin respuesta, incluida la importancia pronóstica de la OTSVI inducible y el impacto del tratamiento (médico o invasivo) en la MSC. - En la MCH infantil, hay datos contradictorios sobre la asociación entre OTSVI y el riesgo de MSC.^{81,535,772,777}

AI, aurícula izquierda; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; FA, fibrilación auricular; lpm, latidos por minuto; MCH, miocardiopatía hipertrofica; MSC, muerte súbita cardíaca; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; VI, ventrículo izquierdo.

7.1.5.1. Aneurismas apicales del ventrículo izquierdo

Los aneurismas apicales del VI se definen como un segmento disquinético o akinético con discreto adelgazamiento del grosor en la porción más distal del VI y a menudo se asocian con un gradiente medioventricular. Su prevalencia en pacientes no seleccionados no se conoce, aunque se ha descrito que es un 3% entre los pacientes incluidos en el *Hypertrophic Cardiomyopathy Registry* (HCMR).¹²⁴ Las primeras descripciones de aneurismas apicales del VI en la MCH sugirieron una asociación con la taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS)⁷³⁰ (que es relativamente rara en la MCH) y varios estudios han sugerido que son un marcador útil de riesgo de MSC.^{580,728,736,737,791,792} Con base a esto, los aneurismas del VI se han incluido recientemente en la guía 2020 de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) de MCH como un factor importante de riesgo independiente de MSC y se han considerado como una indicación única razonable para implantar un DAI.⁷⁹³ En una revisión de esta guía, se evaluaron los datos de dos estudios publicados y un metanálisis (véase el material complementario y la Tabla S2). Todos estos estudios fueron retrospectivos y el número absoluto de episodios es demasiado pequeño para evaluar el valor predictivo independiente de los aneurismas apicales. En dos series pequeñas que describieron un subgrupo seleccionado de pacientes con MCH con obstrucción ventricular media, no hubo aumento en la incidencia de MSC. En la única serie que proporciona un análisis detallado de los episodios de MSC, la mayoría eran intervenciones apropiadas con DAI para TV monomórfica, lo que sugiere un sesgo de inclusión significativo.⁷³⁷ Finalmente, es importante señalar que una gran proporción de sujetos con episodios de MSC tenía otros marcadores de riesgo importantes, incluida una arritmia ventricular sostenida previa. De acuerdo con estos datos, el Grupo de Trabajo recomienda que las decisiones individualizadas sobre el uso de DAI se basen en factores de riesgo bien establecidos y no únicamente en la presencia de un aneurisma apical del VI.

7.1.5.2. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Un pequeño número de estudios retrospectivos y dos registros más grandes han examinado la relación entre el pronóstico en pacientes con MCH y la disfunción sistólica del VI (definida normalmente por una FEVI inferior al 50%) (véanse los datos complementarios y la Tabla S3). Todos los estudios muestran consistentemente una mayor tasa de episodios de MSC en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), que oscila entre el 7 y el 20% en comparación con la de pacientes con función sistólica del VI normal. No obstante, no se ha investigado el valor independiente y adicional de la DSVI en comparación con las herramientas actuales de estratificación de riesgo. Sólo existe un modelo multivariante que investiga la relación independiente de la DSVI con el riesgo de episodios de MSC, pero el número de variables que ha incluido es pequeño (edad, sexo y tiempo de seguimiento).³¹⁵ Al igual que con otros marcadores de riesgo propuestos recientemente para la MCH, el Grupo de Trabajo mantiene su recomendación de calcular el riesgo de MSC utilizando las herramientas HCM-SCD Risk y HCM Risk-Kids, y posteriormente considerar la presencia de una FEVI inferior al 50% en la toma de decisiones compartida sobre el implante profiláctico de DAI, teniendo presente que no hay datos sólidos sobre su impacto en el pronóstico.

7.1.5.3. Realce tardío de gadolinio en la imagen por resonancia magnética cardíaca

En las Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, el grado de RTG en la RMC se consideró útil para predecir la mortalidad cardiovascular, pero en aquel momento los datos eran insuficientes para respaldar el uso de RTG en la predicción del riesgo de MSC. Desde entonces, han aparecido otros estudios (véanse los datos complementarios y la Tabla S1). En conjunto, los datos muestran que el RTG es habitual y que, cuando es extenso (expresado como porcentaje de la masa del VI), se asocia con un aumento del riesgo de MSC y otros episodios, particularmente en presencia de otros marcadores de gravedad de la enfermedad, incluido el deterioro sistólico del VI. Un metanálisis de casi 3.000 pacientes de varios estudios sugiere que la presencia de RTG se asocia con un riesgo 2,32 veces mayor de MS/ MSC abortada/descarga apropiada del DAI, y un aumento de 2,1 veces de la mortalidad por cualquier causa.⁷⁹⁴ Se ha sugerido que la adición de LGE al algoritmo actual de muerte súbita de la AHA/ACC o al modelo de riesgo de MCH-SCD mejora la estratificación de los pacientes que, de otro modo, se consideran de riesgo bajo o intermedio.⁷⁹³

Al igual que en 2014, sigue habiendo aspectos dudosos; entre ellos, los inevitables factores de confusión de los estudios retrospectivos que sesgan hacia pacientes de riesgo alto o pacientes remitidos específicamente para miectomía septal. También sigue existiendo cierto debate sobre los métodos utilizados para cuantificar el RTG con la técnica de 2 desviaciones estándar, el único que está validado frente a la necropsia.⁶⁰⁵ En las series de RMC retrospectivas también se describen tasas relativamente altas de eventos, lo que sugiere que no son representativas del amplio espectro de la enfermedad. En el HCMR (*Hypertrophic Cardiomyopathy Registry*), un estudio prospectivo de RMC en 2755 pacientes, el RTG estuvo presente en el 50% de los pacientes según criterios visuales y el 60% según el criterio de presencia de más de 6 señales de MSC, pero solo el 2% de los pacientes tenía RTG superior al 15% de la masa del VI.¹²⁴ En el informe más reciente de este registro se han producido 24 muertes por cualquier causa tras un seguimiento medio de 33,5 ± 12,4 meses (mediana de 36 meses, con un rango de 1 a 64 meses); no se describe la relación con el RTG.⁷⁹⁵ Hay muy pocos datos sobre el papel (superior o inferior) de la RMC en relación con los algoritmos de riesgo validados en cuanto a la predicción del riesgo de MSC en niños con MCH.^{796,797}

En definitiva, el Grupo de Trabajo mantiene la recomendación de calcular el riesgo de MSC utilizando las calculadoras de riesgo de MCH-SCD. Para los pacientes que se encuentren en la categoría de riesgo bajo a intermedio, se puede utilizar la presencia de RTG extenso (≥ 15%) en la toma de decisiones compartida con el paciente sobre la opción de implantar un DAI de forma profiláctica, teniendo en cuenta la falta de datos sólidos en cuanto al impacto que tiene la cuantificación de fibrosis en las estimaciones de riesgo personalizadas generadas por las calculadoras de riesgo MCH-SCD.

7.1.5.4. Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio

Aproximadamente un tercio de los pacientes adultos con MCH tiene una respuesta anormal de la presión arterial sistólica al ejercicio, caracterizada por hipotensión progresiva o falta de aumento de la presión arterial sistólica causada por una caída inapropiada de la resistencia vascular sistémica y una baja reserva de gasto cardíaco.^{798,799} Se han usado varias definiciones de respuesta anormal de la presión arterial en pacientes con MCH;^{590,765,768,782} para el propósito de esta guía, una respuesta anormal de la presión arterial se define como la

falta de aumento de la presión sistólica en al menos 20 mmHg desde el reposo hasta el ejercicio máximo, o una caída de más de 20 mmHg desde la presión máxima.^{590,765,768,782,800}

La respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio puede estar asociada con un mayor riesgo de MSC en pacientes adultos ≤ 40 años, pero tiene un valor predictivo positivo bajo y se desconoce su importancia pronóstica en pacientes de más de 40 años; algunos datos recientes sugieren que, aunque puede estar relacionada con un aumento de la mortalidad general normalmente por IC, no se asocia de forma consistente con un riesgo mayor de arritmia ventricular o MSC.^{800,801} No hay evidencias que sugieran que la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio se asocie con un riesgo mayor de MSC en niños con MCH.⁸⁰² Por consiguiente, el Grupo de Trabajo no recomienda el uso de una respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio como una indicación para el implante de un DAI en prevención primaria de pacientes con una categoría de riesgo bajo o intermedio.

7.1.5.5. Variantes sarcoméricas

Un pequeño número de estudios ha explorado el valor pronóstico de las variantes sarcoméricas en la MCH. A pesar de los intentos iniciales de clasificar las variantes como “malignas” o “benignas”,^{803–807} ningún estudio ha demostrado un papel independiente para variantes sarcoméricas específicas en la predicción del riesgo de MSC. Las variantes inicialmente clasificadas como “malignas” o “benignas” pueden tener una expresión fenotípica muy diferente, incluso en miembros de la misma familia,^{808–810} y como las variantes se encuentran a menudo en familias individuales, la evaluación de sus implicaciones pronósticas es difícil. De manera similar, si bien se ha sugerido que la presencia de múltiples variantes sarcoméricas en un individuo está asociada con un peor pronóstico,^{608,811–813} esta asociación no se ha podido demostrar de forma consistente en otras cohortes.^{807,814–816} Estudios recientes han evaluado el posible papel pronóstico de la presencia de cualquier variante sarcomérica. El más grande de ellos, que comprende 2763 pacientes, ha demostrado un impacto estadísticamente significativo sobre el pronóstico general en los portadores de la variante sarcomérica frente a los que no la tenían, pero no se ha evaluado su asociación con la MSC.²³⁸ Un estudio más pequeño de 512 probandos y 114 familiares, de los cuales 327 tenían una variante sarcomérica causal de la enfermedad, ha sugerido que la presencia de una variante patogénica se asocia de forma independiente con la mortalidad por cualquier causa, cardiovascular y por IC, así como con la MSC o la MSC abortada (HR 2,88; IC del 95 %, 1,23–6,71).⁸¹⁷ Los pacientes con una variante sarcomérica eran más jóvenes y tenían más probabilidad de sufrir TVNS, síncope y OTSVI, pero no hubo significación estadística en la asociación de la variante con la MSC (HR 2,44; IC del 95 %, 0,99–6,01; $P = 0,052$) después de ajustar por ≥ 2 factores de riesgo clínico importantes. Queda por demostrar el papel de las variantes sarcoméricas como predictor de MSC independientemente de los modelos de predicción de riesgo de MSC (p. ej., HCM Risk-SCD y HCM Risk-Kids). De acuerdo con los datos disponibles, el Grupo de Trabajo no recomienda utilizar el criterio de la presencia de variantes sarcoméricas para guiar las decisiones sobre el implante de un DAI en la prevención primaria de personas con una puntuación de riesgo de MSC baja o intermedia.

7.1.5.6. Prevención de la muerte súbita cardíaca

No existen datos controlados y aleatorizados que respalden el uso de FAA para la prevención de la MSC en la MCH. La amiodarona se

ha asociado con una menor incidencia de MSC en un pequeño estudio observacional de pacientes con TVNS en monitorización Holter, pero los datos observacionales sugieren que la amiodarona no suele prevenir la MSC.^{818,819} La disopiramida no parece tener un impacto significativo en el riesgo de MSC.⁶³² Sin embargo, se recomienda el uso de betabloqueantes y/o amiodarona en pacientes con un DAI que continúen teniendo arritmias ventriculares sintomáticas, FA paroxística o descargas recurrentes a pesar del tratamiento óptimo y la reprogramación del dispositivo.⁸²⁰

No existen ensayos aleatorizados ni modelos de predicción prospectivos estadísticamente validados que puedan usarse para guiar el implante de un DAI en pacientes con MCH. Por el contrario, las recomendaciones se basan en estudios de cohortes retrospectivos y observacionales que han determinado la relación entre las características clínicas y el pronóstico. Las Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica han recomendado un modelo de predicción de riesgo de MCH-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd), que proporciona un cálculo de riesgo cuantitativo e individualizado utilizando un enfoque fenotípico mejorado.⁵²⁵ Desde entonces, este enfoque ha sido validado en cohortes independientes y los resultados de un meta-análisis de los datos publicados para prevención de la MSC, relevantes para evaluar la utilidad de las Guías ESC de 2014 sobre diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, han demostrado que los cálculos agrupados concuerdan con el riesgo de MSC observado en pacientes designados como de alto o bajo riesgo.^{821–824} En los niños, la estratificación del riesgo de MSC se ha basado tradicionalmente en factores de riesgo extrapolados de adultos con MCH, pero este enfoque no identifica los factores de riesgo en los niños con mayor riesgo de sufrir MSC. En 2019, se desarrolló el primer modelo de riesgo pediátrico específico validado para MSC (HCM Risk-Kids; <https://hcmriskkids.org/>) utilizando un enfoque similar al HCM Risk-SCD,^{81,825} y desde entonces ha sido validado de forma independiente y externa.^{535,797,826} También se ha desarrollado un modelo de predicción de riesgo pediátrico (herramienta PRIMaCY Childhood HCM Sudden Cardiac Death Risk Prediction), utilizando parámetros clínicos parecidos, que tiene una precisión similar al HCM Risk-Kids (<https://primacy.shinyapps.io/calculator/>).⁵³⁵

En esta actualización, el Grupo de Trabajo mantiene el principio de cálculo de riesgo usando la herramienta validada HCM Risk-SCD como primer paso en la prevención de MSC en pacientes de 16 años o más, y recomienda el uso de una puntuación de riesgo validada (p. ej. herramienta HCM Risk-Kids) para niños y adolescentes de menos de 16 años. Esto contrasta con la Guía AHA/ACC de 2020 para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con miocardiopatía hipertrófica,⁷⁹³ en la que la herramienta se considera una ayuda para un proceso de toma de decisiones compartido para el implante de un DAI en pacientes con marcadores de riesgo clínico. Este enfoque de la AHA/ACC refleja, en parte, la preocupación que genera la dependencia de una herramienta de riesgo que no tiene en cuenta la percepción individual del paciente y la aceptación de umbrales predeterminados para la intervención médica, y la omisión de marcadores de riesgo clínico como el deterioro sistólico del VI del modelo HCM Risk-SCD.

El Grupo de Trabajo reconoce los desafíos que comporta la definición de umbrales universales para un riesgo aceptable, pero considera que confiar en una estimación no cuantificada del riesgo no ayuda a resolver este dilema. En cambio, el Grupo de Trabajo recomienda una toma de decisiones compartida más abierta y basada en datos del mundo real, así como en preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales. Se reconocen las lagunas en la evidencia y se deben compartir con los pacientes. De manera similar, se deben debatir

los riesgos que compiten con la enfermedad (IC, accidente cerebrovascular) y con la edad y la comorbilidad, así como las complicaciones relacionadas con el dispositivo.^{726,827,828} El Grupo de Trabajo aboga por el desarrollo de ayudas mejoradas para la toma de decisiones diseñadas específicamente para los sujetos receptores de la atención médica, así como herramientas más tradicionales de apoyo a las decisiones dirigidas a los profesionales de la salud.

La Figura 16 resume las recomendaciones para el implante de un DAI en prevención primaria de la MCH en cada categoría de riesgo. Éstas tienen en cuenta no solo el riesgo estadístico absoluto, sino también la edad y la salud general del paciente, los factores socioeconómicos y el impacto psicológico del tratamiento. Las reco-

mendaciones pretenden ser lo suficientemente flexibles como para tener en cuenta escenarios que no estén cubiertos por los modelos HCM Risk-SCD o HCM Risk-Kids. Estos modelos no deben usarse en deportistas de élite ni en personas con enfermedades metabólicas/infiltrativas (p. ej., enfermedad de Anderson-Fabry) y síndromes (p. ej., síndrome de Noonan). Los modelos no utilizan gradientes del TSVI inducidos por el ejercicio y no han sido validados antes y después de la miectomía. El modelo HCM Risk-SCD se ha validado en un estudio de pacientes adultos después de la ASA,⁸²⁹ y un estudio reciente ha sugerido que la HVI severa y la OTSVI residual se asocian con un riesgo aumentado de MSC después de la ASA, con una estadística C modesta de 0,68.⁸³⁰

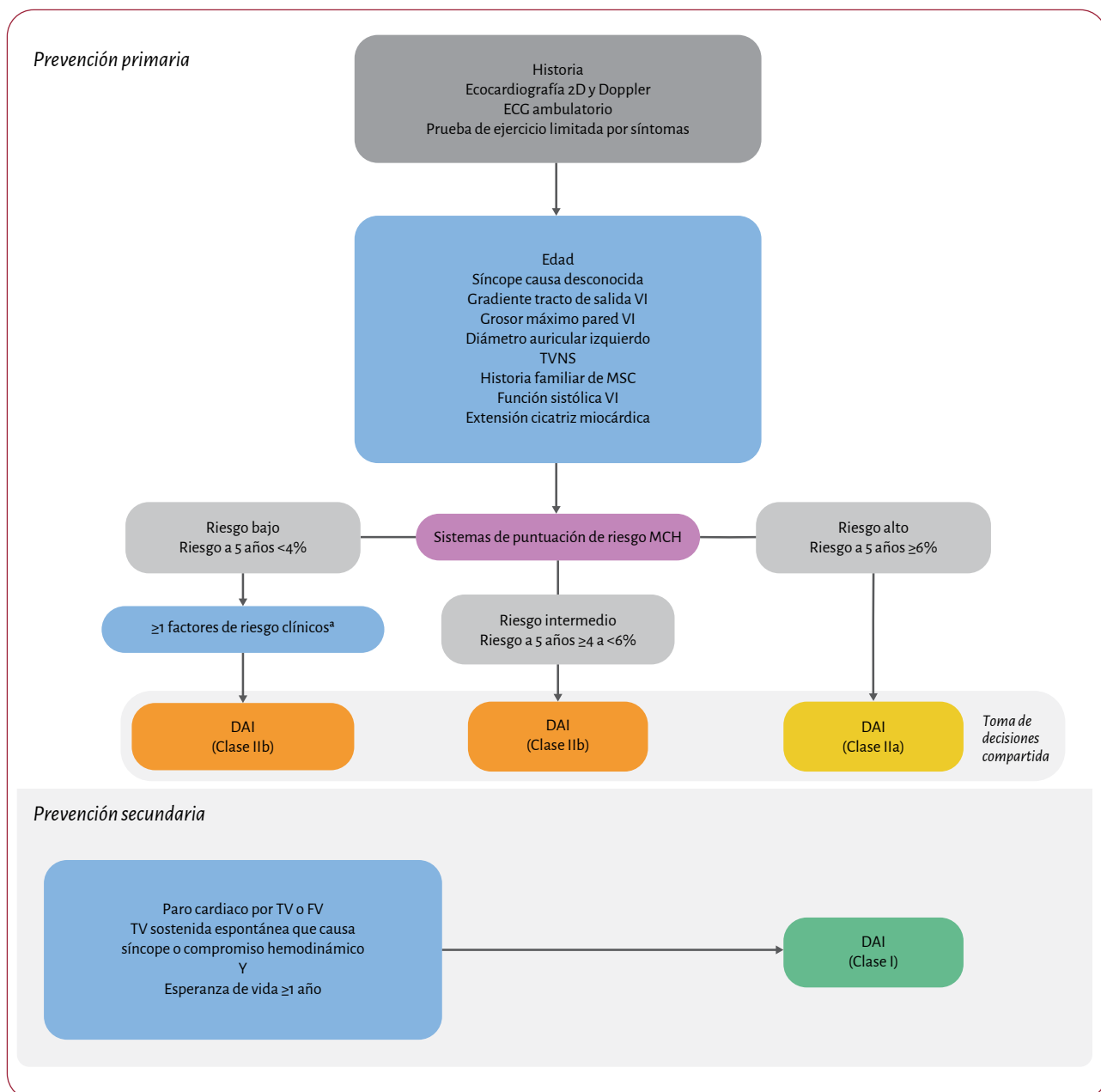


Figura 16. Diagrama de flujo para el implante de un desfibrilador automático en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

2D, bidimensional; RMC, resonancia magnética cardíaca; ECG, electrocardiograma; MCH, miocardiopatía hipertrófica; DAI, desfibrilador automático implantable; RTG, realce tardío de gadolinio; VI, ventricular izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; MSC, muerte súbita cardíaca; FV, fibrilación ventricular; TV, taquicardia ventricular. *Factores de riesgo clínicos: RTG extenso (>15%) en RMC; FEVI <50%.

Tabla 23 de recomendaciones. Recomendaciones adicionales para la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Prevención secundaria		
Se recomienda el implante de un DAI en pacientes que han sobrevivido a una parada cardíaca por TV o FV, o que presenten TV espontánea sostenida con compromiso hemodinámico. ^{532,534,726,831,832}	I	B
Prevención primaria		
Se recomienda usar la calculadora HCM Risk-SCD en prevención primaria para calcular el riesgo de muerte súbita a 5 años en pacientes ≥ 16 años. ^{525,821-824}	I	B
Se recomienda usar modelos de predicción de riesgo específicos pediátricos validados (p. ej., HCM Risk-Kids) en prevención primaria para calcular el riesgo de muerte súbita a los 5 años en pacientes < 16 años. ^{81,833}	I	B
Se recomienda evaluar el riesgo de MSC a 5 años en la primera visita y reevaluarlo a intervalos de 1 a 2 años o siempre que haya un cambio en el estado clínico. ⁵²⁵	I	B
Se debe considerar implantar un DAI en pacientes con un riesgo estimado de muerte súbita a 5 años de $\geq 6\%$, después de una evaluación clínica detallada que considere: (i) el riesgo de complicaciones durante toda la vida; (ii) el riesgo competitivo de mortalidad por la enfermedad y las comorbilidades; Y (iii) el impacto del DAI en el estilo de vida, el estatus socioeconómico y la salud psicológica. ^{81,521,525,726,832,833}	IIa	B
En pacientes con aneurismas apicales del VI, las decisiones sobre el DAI para la prevención primaria deberían basarse en una evaluación del riesgo utilizando el sistema HCM Risk-SCD o una herramienta validada de predicción de riesgo pediátrico (p. ej., HCM Risk-Kids), y no únicamente en la presencia del aneurisma. ^{580,728,737,791,792}	IIa	B
Se puede considerar implantar un DAI en pacientes individuales con un riesgo estimado de muerte súbita a 5 años de entre $\geq 4\%$ y $< 6\%$, después de una evaluación clínica detallada que tenga en cuenta el riesgo de complicaciones a lo largo de la vida y el impacto del DAI en el estilo de vida, estatus socioeconómico y salud psicológica. ^{81,521,525,726,832,833}	IIb	B
Para los pacientes que se encuentran en la categoría de riesgo bajo ($< 4\%$ de riesgo estimado de muerte súbita a 5 años), se puede considerar la presencia de RTG extenso ($\geq 15\%$) en RMC para la toma de decisiones compartida con los pacientes sobre el implante profiláctico de un DAI, reconociendo la falta de datos sólidos que demuestren el impacto de la cuantificación de la fibrosis en los cálculos de riesgo personalizados generados por HCM Risk-SCD o un modelo pediátrico validado (p. ej., HCM Risk-Kids). ^{141,796,797,834-841}	IIb	B
Para los pacientes que se encuentran en la categoría de riesgo bajo ($< 4\%$ de riesgo estimado de muerte súbita a 5 años), se puede considerar la presencia de una FEVI $< 50\%$ para la toma de decisiones compartida con los pacientes sobre el implante profiláctico de un DAI, reconociendo la falta de datos sólidos que demuestren el impacto de la disfunción sistólica en los cálculos de riesgo personalizados generados por HCM Risk-SCD o un modelo pediátrico validado (p. ej., HCM Risk-Kids). ^{89,315,841-844}	IIb	B

DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV, fibrilación ventricular; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MSC, muerte súbita cardíaca; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; TV, taquicardia ventricular; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.2. Miocardiopatía dilatada

7.2.1. Diagnóstico

7.2.1.1. Caso índice

La miocardiopatía dilatada se define por la presencia de dilatación del VI y disfunción sistólica no explicadas únicamente por condiciones de carga anormales o EAC. La dilatación del VI se define por las dimensiones o volúmenes telediastólicos del VI > 2 puntuaciones z por encima de los valores medios poblacionales corregidos por tamaño corporal, sexo y/o edad. Para los adultos, esto representa un diámetro diastólico final del VI > 58 mm en hombres y > 52 en mujeres y un índice VTDVI de ≥ 75 ml/m² en hombres y ≥ 62 ml/m² en mujeres por ecocardiografía.^{9,845,846} La disfunción sistólica global del VI se define por una FEVI inferior al 50%.⁹

7.2.1.2. Familiares

Las pruebas clínicas en familiares a menudo revelan anomalías leves no diagnósticas que se superponen con la variación normal o imitan cambios observados en otras enfermedades más comunes, como la hipertensión y la obesidad. En este contexto, la presencia de dilatación aislada del VI con función sistólica conservada o en presencia de una variante causal familiar es suficiente para un diagnóstico de MCD en un familiar. Otras anomalías electrocardiográficas o de imagen en un contexto de antecedentes familiares de MCD son sugestivas de enfermedad y justifican un seguimiento estrecho.^{9,75,817} En ausencia de información genética concluyente en una familia, la MCD se considera familiar si: (i) uno o más familiares de primer o segundo grado tienen MCD; o (ii) se ha producido una MSC inexplicable en un familiar de primer grado a cualquier edad con un diagnóstico establecido de MCD.

7.2.1.3. Estudio diagnóstico

Los elementos clave del estudio diagnóstico para todos los pacientes con MCD se describen en el apartado 6 e incluyen: antecedentes clínicos y familiares, pruebas de laboratorio, ECG, Holter, imagen cardíaca y pruebas genéticas. La ecocardiografía es fundamental para el diagnóstico y la RMC proporciona información morfológica y pronóstica más detallada. También se deben considerar pruebas de laboratorio adicionales, prueba de esfuerzo, BEM, TC cardíaco y cateterismo, como se detalla en el apartado 6.

7.2.1.4. Ecocardiografía

Se recomienda la ETT integral para todos los pacientes con MCD, ya que proporciona toda la información relevante sobre la anatomía y función VI global y regional, hemodinámica, valvulopatía cardíaca, función del corazón derecho, presión pulmonar, geometría auricular y características asociadas.⁷¹ Las técnicas ecocardiográficas avanzadas (Doppler tisular e imágenes de deformación miocárdica [*speckle tracking*]) pueden permitir la detección precoz de disfunción miocárdica subclínica en situaciones específicas (p. ej., portadores genéticos de MCD, receptores de quimioterapia cardiotoxica conocida).^{71,74}

Se puede considerar el uso de agentes de contraste para obtener una mejor delimitación endocárdica, representar mejor la posible hipertrabeculación o excluir trombos intraventriculares. La ecocardiografía transesofágica rara vez es necesaria, excepto cuando hay trombos auriculares en pacientes con FA, o para evaluar la función valvular y guiar el tratamiento transcáteter en pacientes con insuficiencia mitral o tricuspídea secundaria concomitante.

7.2.1.5. Resonancia magnética cardíaca

La RMC proporciona información adicional sobre la caracterización tisular en pacientes con MCD, incluida la presencia de edema miocárdico, que puede sugerir una causa inflamatoria o miocarditis, e imágenes con RTG, que permiten determinar la presencia y extensión de la fibrosis, así como su distribución, lo que a su vez puede ayudar a excluir un infarto de miocardio y apuntar hacia etiologías específicas (p. ej., una distribución subepicárdica en las formas post-miocarditis, parcheada en la sarcoidosis, inferolateral extensa en las distrofinopatías, septal medioventricular en portadores de LMNA y en anillo en portadores de variantes truncadas en *DSP* y *FLNC*) (véase el apartado 7.3).^{71,847} La distribución y extensión del RTG tiene valor pronóstico tanto para las arritmias como para determinar la gravedad de la IC.^{137,848} Las secuencias potenciadas en T2* permiten detectar el depósito de hierro en el miocardio, que es útil para el diagnóstico de la hemocromatosis.⁷¹

7.2.1.6. Medicina nuclear

Las imágenes con radionucleótidos tienen poca utilidad en la MCD. La medición de la captación de 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) mediante PET, con un patrón de captación de FDG focal o focal-sobre-difusa, especialmente si hay una captación anormal concomitante de 18F-FDG-PET en tejidos extracardíacos, puede ser útil en caso de sospecha de sarcoidosis cardíaca.⁸⁴⁹

7.2.2. Pruebas genéticas y cribado familiar

La etiología de la MCD es muy heterogénea e incluye causas hereditarias (genéticas/familiares) y adquiridas.^{9,545,850,851} Las causas

directas de MCD pueden ser variantes genéticas patógenas, toxinas, autoinmunidad, infecciones, enfermedades por depósito y taquiarritmias. Las variantes genéticas monogénicas que causan MCD son muy heterogéneas e implican muchos genes y vías diversas. Además, sólo el 30-40% de los casos de MCD son atribuibles a variantes patogénicas raras, con una contribución sustancial de las variantes poligénicas/común en esta población. Además, los modificadores de la enfermedad pueden desempeñar un papel en la aceleración del fenotipo de la MCD.^{7,9,850} Esto incluye condiciones capaces de agravar o desencadenar la MCD, incluidos los factores epigenéticos y modificadores adquiridos, como el embarazo, la hipertensión, el consumo excesivo de alcohol y otros tóxicos.⁴²⁻⁴⁴ Es importante considerar la interacción entre las causas genéticas y adquiridas durante el estudio diagnóstico. La identificación de una causa adquirida no excluye una variante genética causal subyacente, mientras que esta última puede requerir una causa adquirida adicional y/o un modificador de la enfermedad para manifestarse. Dentro de los genes que pueden causar MCD, hay genes fuertemente asociados con la MCD clásica que se han comisionado recientemente,¹⁸⁹ y también otros clásicamente asociados con MAVD pero que muy comúnmente pueden presentarse con dilatación del VI y disfunción predominante del VI. Además, los genes descritos en el contexto de hipertrabeculación/no compactación del VI (p. ej., *NKX2.5* y *PRDM16*), o que pueden causar MCD con o sin afectación esquelética (como *DMD* o *EMD*), también deben considerarse genes asociados a la MCD y examinarse, sobre todo cuando el fenotipo sea concordante. Las causas genéticas y adquiridas más comunes de MCD se muestran en las Tablas 10 y 20. Anteriormente se han publicado listas detalladas de causas de MCD.^{9,852}

7.2.2.1. Pruebas genéticas

Las variantes genéticas causantes de enfermedad ocurren hasta en el 40% de los pacientes con MCD en cohortes contemporáneas,^{185,186,853,854} y entre el 10 y el 15% en la MCD inducida por quimioterapia, MCD alcohólica o MCD periparto.⁴²⁻⁴⁴ Aunque la prevalencia de variantes genéticas es mayor en la MCD familiar, las variantes genéticas causales también se identifican en más del 20 % de los casos de MCD no familiar.^{185,854,855} Encontrar una variante genética causal de enfermedad en un paciente con MCD permite una mejor predicción del resultado clínico y la progresión de la enfermedad, y puede contribuir a las indicaciones para el implante de un DAI, ayudar en el asesoramiento genético y poner en marcha el cribado de los familiares. Además, las pruebas genéticas en la MCD tienen implicaciones a largo plazo en términos de coste-efectividad, al identificar a los miembros de la familia en riesgo con genotipos positivos y, por lo tanto, reducir el número de familiares que requieren un seguimiento clínico continuado.²²⁹ Por lo tanto, las pruebas genéticas pueden ser beneficiosas en todos los pacientes con MCD, incluidos los niños,^{856,857} y aquellos con MCD inducida por alcohol/quimioterapia y periparto. Cuando los recursos son limitados, se puede considerar el uso de sistemas de puntuación diseñados para identificar pacientes con MCD con una probabilidad elevada de tener un genotipo positivo (p. ej., la puntuación Madrid de genotipo de MCD [<https://madridDCMscore.com>]), con el fin de priorizar las pruebas genéticas.⁸⁵⁸ Es importante tener en cuenta que la edad no debe ser un factor limitante a la hora de decidir qué pacientes con MCD deben someterse a pruebas genéticas.^{185,858,859}

Tabla 20. Causas no genéticas de miocardiopatía dilatada

Infección (postmiocarditis)	
Viral (enterovirus, adenovirus, ecovirus, herpes virus, parvovirus B19, VIH, SARS-CoV-2, etc.)	
Bacteriana (enfermedad de Lyme)	
Micobacteriana	
Fúngica	
Parasitaria (enfermedad de Chagas)	
Tóxicos y sobrecarga	
Alcohol (etanol)	
Cocaína, anfetaminas, éxtasis	
Cobalto	
Esteroides anabólicos/androgénicos	
Hematocromatosis y otras causas de sobrecarga de hierro	
Endocrinología	
Hipo- e hipertiroidismo	
Enfermedad de Cushing/Addison	
Feocromocitoma	
Acromegalia	
Diabetes mellitus	
Deficiencias nutricionales	
Deficiencia de selenio	
Deficiencia de tiamina (Beri-Beri)	
Deficiencia de zinc y cobre	
Deficiencia de carnitina	
Desequilibrios electrolíticos	
Hipocalcemia	
Hipofosfatemia	
Periparto	
Enfermedades autoinmunes	
Miocarditis de células gigantes	
Inflamatoria (confirmada por biopsia, miocarditis no infecciosa)	
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis	
Lupus eritematoso sistémico	
Sarcoidosis	
Artritis reumatoide	
Enfermedad celiaca	
Cirrosis biliar primaria	
Miastenia gravis	
Pénfigo penfigoide	
Enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	
Polimiositis/dermatomiositis	
Artritis reactiva	
Fármacos	
Fármacos antineoplásicos	Antraciclinas, antimetabolitos, agentes alquilantes, Taxol, agentes hipometilantes, anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosin quinasa, agentes inmunomoduladores
Fármacos psiquiátricos	Clozapina, olanzapina; clorpromazina, risperidona, Litio, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos
Otros fármacos	Ácido transretinoico, antirretrovirales, fenotiazidas

SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Las recomendaciones para la detección clínica, el asesoramiento genético y las pruebas se describen en los apartados 6.8.3 y 6.11. Se debe considerar realizar una evaluación más detallada de los trastornos de conducción o las arritmias, que pueden ser una presentación temprana de ciertos subtipos genéticos de MCD, en el contexto de ciertas variantes genéticas (p. ej., LMNA, EMD, DES). La RMC también debe considerarse en familiares con función cardíaca normal que sean portadores de variantes genéticas causales asociadas con un riesgo más elevado de MSC (p. ej., FLNC, DES, DSP, PLN, LMNA, TMEM43, RMB20). Si no hay otros familiares con MCD, aparte del probando, la evaluación periódica de los familiares de primer grado debe seguir los mismos intervalos según la edad (véase el apartado 6.11); se puede considerar la terminación de la vigilancia periódica cuando no se haya identificado una variante genética en los familiares de primer grado de ≥ 50 años con ECG y pruebas de imagen cardíacas normales.

7.2.3. Valoración de síntomas

Los pacientes con MCD suelen desarrollar síntomas de IC, aunque esto puede ocurrir muchos años después de la aparición de las anomalías ECG o ecocardiográficas. La evaluación de los síntomas en pacientes con miocardiopatías se describe en el apartado 6.10.1.

7.2.4. Manejo

El tratamiento clínico de la IC y otras manifestaciones de MCD se ha descrito en la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica*, la *Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular* y la *Guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización*.^{69,336,724} En estas guías, las recomendaciones son generalmente independientes de la etiología de la IC, la FA y otras presentaciones clínicas. Como tal, aunque resumen conjuntos de datos y ensayos grandes y sólidos, las recomendaciones sobre tratamiento deben considerarse genéricas y no específicas de las diferentes formas de MCD genética. No obstante, debido a que apenas hay cohortes grandes de MCD genética con características genéticas uniformes, hay muy pocos ECDA sobre miocardiopatías que tengan una potencia estadística adecuada. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo recomienda aplicar la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica*, que contiene pautas de tratamiento para pacientes con signos y síntomas de IC, para el manejo de los síntomas de los pacientes con MCD.⁶⁹ Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes asintomáticos con disfunción o dilatación del VI son escasas, lo que representa una dificultad añadida en el manejo de la MCD genética, donde una proporción considerable de los pacientes son jóvenes asintomáticos o con síntomas leves, y donde los pacientes asintomáticos se descubren con frecuencia a partir de un cribado en cascada. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de los síntomas de IC en pacientes con miocardiopatías se describen en el apartado 6.10.2.

7.2.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía dilatada

Predecir la MSC es uno de los retos de la atención clínica de los pacientes con MCD. Los DAI son eficaces para tratar arritmias ventriculares potencialmente letales y prevenir la MSC, pero también se asocian con complicaciones, especialmente en pacientes jóvenes,

que necesitarán sustituir el dispositivo varias veces a lo largo de su vida (véase el apartado 6.10.5).

7.2.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardíaca

Los DAI reducen la mortalidad en los supervivientes de una parada cardíaca y en los pacientes que han experimentado arritmias ventriculares sintomáticas sostenidas con compromiso hemodinámico.⁵³¹ Se recomienda un DAI en estos pacientes cuando la intención es aumentar la supervivencia; la decisión de implantar el dispositivo debe tener en cuenta las preferencias del paciente y su calidad de vida, así como la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte durante el año siguiente.

7.2.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardíaca

Los ECDA disponibles que examinan la utilidad de los DAI para prevenir la MSC y mejorar la supervivencia solo han incluido pacientes con FEVI $\leq 35\%$, con resultados contradictorios. Si bien uno de los estudios clínicos que incluyó pacientes con IC sintomática, tanto isquémica como no isquémica, mostró una reducción de la mortalidad,⁸⁶⁰ los ensayos que solo han incluido pacientes sin EAC no han demostrado una mejoría significativa del riesgo general de mortalidad, a pesar de que los DAI se asociaron con una reducción absoluta de la MSC; el análisis de subgrupos sugirió un beneficio de supervivencia en pacientes ≤ 70 años.^{861,862} Sin embargo, en un metanálisis reciente de estudios que examinaron el efecto de los DAI en la MCD, se ha observado un beneficio de supervivencia, aunque el efecto fue modesto en comparación con los pacientes con EAC y FEVI $\leq 35\%$.⁸⁶³

Aunque se ha descrito que la FEVI $\leq 35\%$ es un marcador de riesgo independiente de muerte cardíaca y muerte por cualquier causa en la MCD, otros datos indican que tiene una capacidad modesta para identificar a los pacientes con MCD con mayor riesgo de muerte súbita, lo que sugiere que se deben tener en cuenta otros factores a la hora de decidir si conviene implantar un DAI en una enfermedad que tiene una heterogeneidad etiológica tan importante. Estudios recientes de historia natural sugieren que el fenotipo desempeña un papel en el riesgo de MSC, y que los pacientes que albergan variantes causantes de enfermedad en los genes *PLN*, *DSP*, *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43* y *RBM20* tienen una tasa significativamente superior de eventos arrítmicos mayores que los pacientes con otras causas de MCD, independientemente de la FEVI.^{440,542,864–870} Un estudio retrospectivo reciente con 1161 sujetos con MCD ha demostrado que los pacientes con MCD y variantes genéticas P/PP tienen una peor evolución clínica y una mayor tasa de eventos arrítmicos mayores en comparación con los pacientes con MCD y genotipo negativo, sobre todo en el caso de MCD y FEVI $\leq 35\%$.¹⁸⁵ El estudio también ha descrito un riesgo superior de episodios arrítmicos mayores en pacientes con MCD afectados por ciertas variantes genóticas, independientemente de la FEVI. Los genes asociados con un mayor riesgo arrítmico incluyeron genes que codifican la envoltura nuclear (*LMNA*, *EMD*, *TMEM43*), genes desmosómicos (*DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *PKP2*) y ciertas proteínas del citoesqueleto.¹⁸⁵ En conjunto, estos datos sugieren que los pacientes con MCD portadores de variantes genéticas de alto riesgo (*LMNA*, *EMD*, *TMEM43*, *DSP*, *RBM20*, *PLN*, variantes de truncamiento de *FLNC*) deben ser considerados como pacientes con antecedentes genéticos de alto riesgo para MSC y se debe valorar el implante de un DAI como prevención primaria para valores umbrales de FEVI superiores al 35%, particularmente en presencia de factores de riesgo adicionales (p. ej., TVNS, aumento

de extrasístoles ventriculares, sexo masculino, RTG significativo, variante genética específica). Para algunos genotipos de alto riesgo (p. ej., *LMNA* [<https://lmna-risk-vta.fr>]⁵⁴¹) o, en el caso de *PLN*, específicos de variante (variante p.Arg14del [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/])⁵⁴² se han desarrollado puntuaciones de predicción de riesgo que tienen en cuenta las características genóticas y otras características fenotípicas. Cuando dichas puntuaciones estén disponibles, se deben utilizar para guiar la decisión de implantar un DAI en prevención primaria (Figura 17). Como se analiza en el apartado 7.1.5, el Grupo de Trabajo reconoce la dificultad que conlleva la definición de umbrales universales para un nivel de riesgo aceptable en los diferentes fenotipos de miocardiopatía, pero considera que es razonable un enfoque similar al adoptado en la estratificación del riesgo para la MCH. Aunque la *Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita* ha sugerido un umbral de riesgo más alto (10 % a los 5 años) para guiar el implante de un DAI en la prevención primaria de los pacientes con MCD y variantes de *LMNA*,³ este Grupo de Trabajo recomienda una toma de decisiones más abierta y compartida, basada en datos del mundo real, así como en las preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales. Se deben compartir las lagunas en la evidencia con los pacientes, y se debe debatir sobre los riesgos competitivos relacionados con la enfermedad (IC, accidente cerebrovascular) y con la edad y la comorbilidad, así como las complicaciones relacionadas con el dispositivo. De acuerdo con esta visión, un estudio reciente que ha validado la calculadora VTA de riesgo de *LMNA* ha sobreestimado el riesgo arrítmico cuando se utilizaba un umbral de riesgo $\geq 7\%$ a los 5 años (especificidad 26%, estadística C 0,85), a pesar de tener una alta sensibilidad.⁸⁷¹

Es importante destacar que otros datos sugieren que otros genotipos (p. ej., las variantes de truncamiento de *TTN*) se asocian con una recuperación de la FEVI con los criterios estándar de IC de la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica*.^{185,867,872}

En pacientes con MCD que no tengan un genotipo de alto riesgo y cuya FEVI sea superior al 35%, la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica, determinada por RTG en imágenes de RMC, puede ser útil para la estratificación del riesgo.^{873,874} Se observa RTG en 25% al 35 % de los pacientes con MCD, y es un marcador importante del riesgo de mortalidad por cualquier causa y arritmias ventriculares, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos. Un estudio prospectivo reciente con 1020 pacientes con MCD y una mediana de seguimiento de 5,2 años, ha demostrado que la fibrosis miocárdica tuvo un valor pronóstico fuerte e incremental para predecir la MSC, mientras que la FEVI $\leq 35\%$ no se asoció con MSC.¹³⁸ En otro estudio se desarrolló una calculadora de riesgo que, entre otras cosas, incorporaba la presencia de RTG de las imágenes de RMC⁵⁴⁰, aunque esto aún no ha sido validado externamente. Hay al menos dos ensayos clínicos en curso, que también incluyen pacientes con MCD, sobre tratamiento con DAI según la presencia de fibrosis en las imágenes de RMC (NCT04558723 y NCT03993730). En opinión de este Grupo de Trabajo, el nivel de evidencia existente puede respaldar el uso de RTG para guiar el implante de un DAI en subgrupos de pacientes con MCD (Figura 17). Otros factores de riesgo, como el síncope o la presencia de TVNS y la carga de extrasístoles ventriculares, también pueden ayudar a guiar la decisión de implantar un DAI. Actualmente no hay datos que respalden un umbral específico para la carga de extrasístoles ventriculares, y esto dependerá del genotipo subyacente y otros factores clínicos.^{542,867,872} En pacientes con síncope

de causa desconocida, la estimulación eléctrica programada (EEP) puede proporcionar información adicional sobre la causa subyacente.⁸⁷⁵ No hay datos definitivos que respalden el uso rutinario de EEP para la estratificación del riesgo en la prevención primaria de pacientes con MCD, pero puede ser beneficioso para pacientes con MCD y distrofia miotónica que tengan una indicación independiente de estudio electrofisiológico para evaluar los trastornos de la conducción,⁸⁷⁶ aunque el valor clínico de este enfoque no se ha demostrado de manera consistente.⁸⁷⁷

Tabla 24 de recomendaciones. Recomendaciones para el implante de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía dilatada

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Prevención secundaria		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCD que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica. ^{530,531,884}	I	B
Prevención primaria		
Se debe considerar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad cualquier causa en pacientes con MCD, insuficiencia cardíaca sintomática y FEVI ≤35 % a pesar de un TMO de más de 3 meses de duración. ^{861,885}	IIa	A
Se debe considerar el genotipo del paciente en la estimación del riesgo de MSC en la MCD. ^{185,186,869,886}	IIa	B
Se debe considerar un DAI en pacientes con MCD con un genotipo asociado con alto riesgo de MSC y FEVI >35%, cuando haya otros factores de riesgo adicionales (véase la Tabla 21). ^{541,542,867,869,873,878,881,886}	IIa	C
Se puede considerar un DAI en pacientes seleccionados con MCD con un genotipo asociado con riesgo alto de MSC y FEVI >35% que no tengan otros factores de riesgo adicionales (véase la Tabla 21). ^{869,873,881,886}	IIb	C
Se puede considerar un DAI en pacientes con MCD sin un genotipo asociado con riesgo alto de MSC y FEVI >35 % cuando haya otros factores de riesgo adicionales. ^{138,873,874}	IIb	C

DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD, miocardiopatía dilatada; MSC, muerte súbita cardíaca; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; TMO, tratamiento médico óptimo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cOtros factores de riesgo adicionales son síncope y RTG en la RMC.

7.3. Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo

7.3.1. Diagnóstico

7.3.1.1. Caso índice

El fenotipo de MCNDVI se define por la presencia de fibrosis no isquémica del VI o reemplazo adiposo en ausencia de dilatación del VI, con o sin anomalías globales o regionales de la motilidad de

la pared, o hipoquinesia global aislada del VI sin fibrosis (evaluada por la presencia de RTG en la RMC) que no se explica únicamente por condiciones de carga anormales (hipertensión, enfermedad valvular) o EAC. La disfunción sistólica global del VI se define por una FEVI anormal (es decir, inferior al 50%).⁹

Tabla 21. Genotipos de alto riesgo y predictores asociados de muerte súbita

Gen	Tasa anual de MSC	Predictores de MSC
<i>LMNA</i> ^{185,186,438,541,865,878,879}	5–10%	Riesgo estimado a 5 años de arritmia potencialmente mortal mediante la puntuación de riesgo <i>LMNA</i> (https://lmna-risk-vta.fr)
Variantes truncadas de <i>FLNC</i> ^{866,867,880}	5–10%	RTG en RMC FEVI < 45%
<i>TMEM43</i> ^{868,881}	5–10%	Sexo masculino Sexo femenino y alguno de los siguientes: FEVI <45%, TVNS, RTG en RMC, >200 LEV en Holter de 24h
<i>PLN</i> ^{542,882,883}	3–5%	Riesgo estimado a 5 años de arritmia potencialmente mortal mediante la puntuación de riesgo <i>PLN</i> (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/) FEVI < 45% RTG en RMC TVNS
<i>DSP</i> ^{185,186}	3–5%	RTG en RMC FEVI < 45%
<i>RBM20</i> ⁸⁶⁹	3–5%	RTG en RMC FEVI < 45%

DSP, desmoplaquina; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *FLNC*, filamina C; LEV, latidos ectópicos ventriculares; *LMNA*, lamina A/C; MSC, muerte súbita cardíaca; *PLN*, fosfolambano; *RBM*, proteína ligadora de ARN 20; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

7.3.1.2. Familiares

Las pruebas clínicas en los familiares pueden revelar anomalías no diagnósticas. En este contexto, la presencia de disfunción sistólica global o regional del VI, u otras anomalías electrocardiográficas (p. ej., alteración de la repolarización, bajos voltajes de QRS, extrasístoles ventriculares frecuentes >500 por 24 h] o TVNS) en un familiar de primer grado de un sujeto con MCNDVI (o un familiar de primer grado con MCNDVI comprobado mediante autopsia) es altamente sugestivo de MCNDVI y justifica un seguimiento estrecho.

En ausencia de información genética concluyente en la familia, la MCNDVI debe considerarse familiar si uno o más familiares de primer o segundo grado tienen MCNDVI, o cuando se ha producido una muerte súbita en un familiar de primer grado a cualquier edad con un diagnóstico establecido de MCNDVI. También se debe sospechar enfermedad familiar si un familiar de primer grado tiene MSC antes de los 50 años de edad y los hallazgos de la autopsia sugieren un fenotipo de MCNDVI.

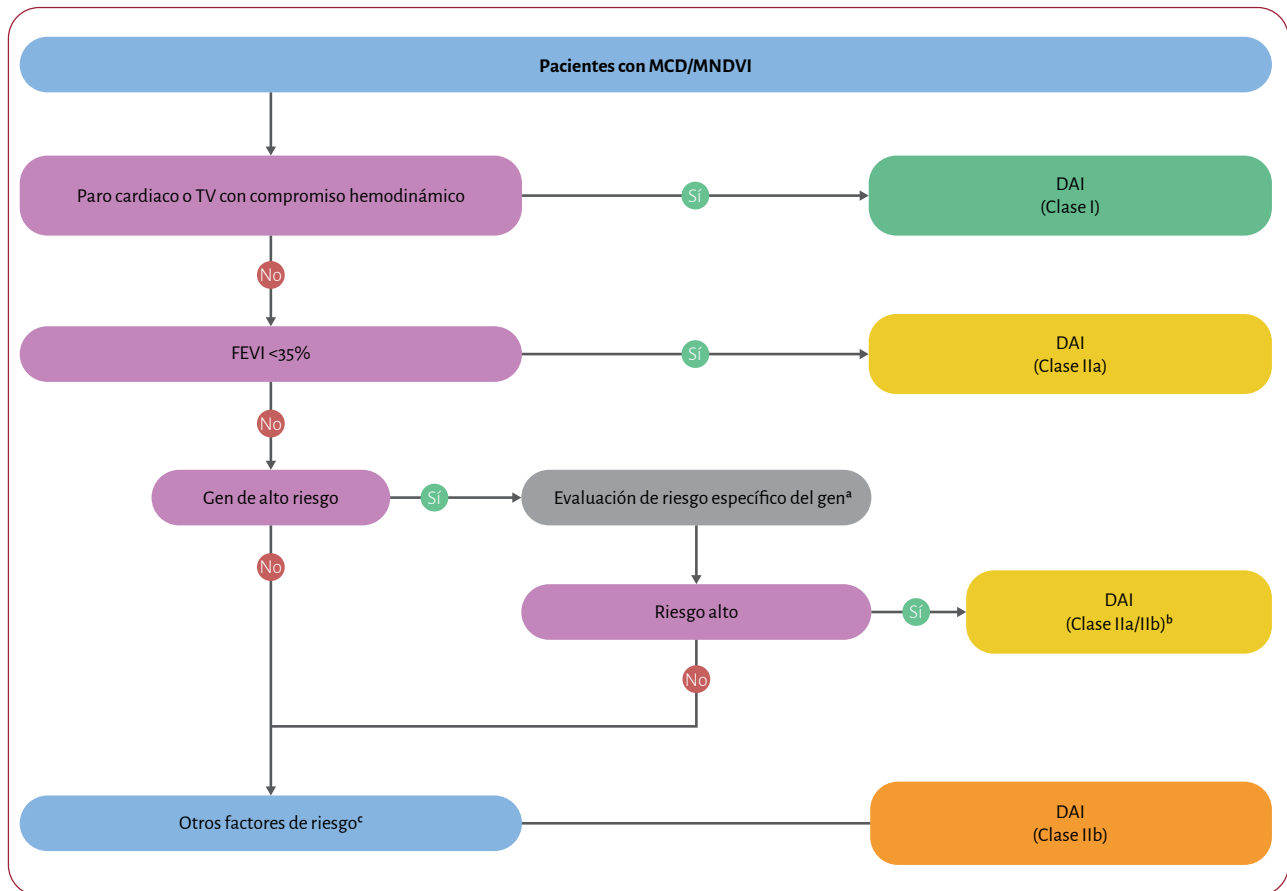


Figura 17. Implante de desfibriladores automáticos en pacientes con miocardiopatía dilatada o miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo. DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EV, extrasístoles ventriculares; MCD, miocardiopatía dilatada; MCNDVI, miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTC, realce tardío de gadolinio; TV, taquicardia ventricular. ^aVéase la *Tabla 21*. ^bLa fuerza de la recomendación depende del gen y del contexto. ^cOtros factores de riesgo adicionales son el síncope y la presencia de RTC en la RMC.

7.3.1.3. Estudio diagnóstico

En el apartado 6 se describen los elementos clave del estudio diagnóstico para todos los pacientes con MCNDVI, que incluyen historia clínica, pruebas de laboratorio, Holter e imagen cardíaca, y pruebas genéticas.

La ecocardiografía y la RMC son fundamentales para el diagnóstico. También se puede considerar realizar otras pruebas de laboratorio, prueba de esfuerzo, BEM y cateterismo cardíaco (véase el apartado 6).

7.3.1.4. Características electrocardiográficas

En el apartado 6.5 se describen las recomendaciones sobre las pruebas ECG ambulatorias y en reposo, que son de particular importancia en pacientes con MCNDVI, ya que determinadas características específicas pueden indicar la causa genética subyacente. El intervalo PR prolongado o el bloqueo AV son frecuentes en las causas neuromusculares de MCNDVI y la sarcoidosis. Las laminopatías se caracterizan por un intervalo PR prolongado, FA y extrasistolia ventricular, y con frecuencia muestran un bajo voltaje en las derivaciones precordiales.⁸⁸⁷ Las anomalías de la despolarización, como el bajo voltaje de QRS, también son un hallazgo común en la MCNDVI causada por variantes de los genes *DSP* y *PLN*.⁵⁴² La monitorización

ambulatoria del ECG es útil en pacientes con MCNDVI para revelar arritmias supraventriculares y ventriculares o bradicardias debidas al bloqueo de la conducción AV, y se recomienda al menos una vez al año o cuando haya un cambio en el estado clínico. En algunos pacientes con MCNDVI que tengan un riesgo elevado de desarrollar trastorno de la conducción y/o arritmias (p. ej., pacientes con laminopatías, enfermedades neuromusculares y portadores de variantes truncadas de *PLN* y *FLNC*), se puede considerar hacer una monitorización Holter con más frecuencia.

Tabla 25 de recomendaciones. Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización ambulatoria del ECG en pacientes con MCNDVI anualmente o cuando haya un cambio en el estado clínico, para ayudar en el manejo y en la estratificación del riesgo.	I	C

ECG, electrocardiograma; MCNDVI: miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.3.1.5. Ecocardiografía

Se recomienda la ETT integral para todos los pacientes con MCNDVI, ya que proporciona toda la información relevante sobre la anatomía, función y hemodinámica global y regional del VI, valvulopatía, función del corazón derecho, presión pulmonar, geometría auricular y otras características.^{71,73} Las técnicas ecocardiográficas avanzadas (incluidas las imágenes de deformación mediante Doppler tisular y el *speckle tracking*) pueden permitir la detección temprana de la disfunción miocárdica subclínica en situaciones específicas (p. ej., portadores genéticos de MCNDVI).^{71,74}

7.3.1.6. Resonancia magnética cardíaca

La RMC con RTG es la modalidad de imagen más importante en la MCNDVI, ya que permite confirmar la presencia de fibrosis miocárdica no isquémica, que es esencial para el diagnóstico en la mayoría de los casos. La RMC también puede ser útil para detectar la presencia de edema miocárdico, que puede sugerir una etiología inflamatoria o miocarditis, y para describir la extensión y el patrón de distribución de la fibrosis. Esto puede proporcionar pistas sobre la etiología subyacente (p. ej., una distribución subepicárdica en las formas post-miocarditis, parcheada en la sarcoidosis, inferolateral extensa en las distrofinopatías, septal medioventricular en portadores de LMNA y en anillo en portadores de variantes de truncamiento en DSP y FLNC)⁷¹ y tiene valor pronóstico adicional tanto para las arritmias como para la gravedad de la IC.^{137,848}

7.3.1.7. Medicina nuclear

Las imágenes con radionucleótidos tienen poca utilidad en la MCNDVI. La medición de la captación de 18F-FDG mediante PET, con un patrón de captación de FDG focal o focal-sobre-difusa, especialmente si hay una captación anormal concomitante de 18F-FDG-PET en tejidos extracardíacos, puede ser útil en caso de sospecha de sarcoidosis cardíaca.⁸⁴⁹ También se ha descrito la captación cardíaca aislada en pacientes con MCNDVI causada por variantes de DSP.⁸⁸⁸

7.3.1.8. Biopsia endomiocárdica

La BEM con cuantificación inmunohistoquímica de células inflamatorias sigue siendo el patrón de oro para la identificación de la inflamación cardíaca. Puede confirmar el diagnóstico de enfermedad autoinmune en pacientes con IC de causa desconocida y sospecha de miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, vasculitis y sarcoidosis. En centros con experiencia, la BEM guiada por mapeo de voltaje electroanatómico puede mejorar el rendimiento diagnóstico de MCNDVI.⁸⁸⁹ Es importante evaluar los riesgos y beneficios de la BEM; este procedimiento se debe reservar para situaciones específicas donde sus resultados puedan afectar el diagnóstico o el tratamiento (véase el apartado 6.7.5).

7.3.2. Pruebas genéticas

Los genes más comúnmente implicados en la MCNDVI son DSP, FLNC (variantes de truncamiento), DES, LMNA o PLN, pero existe una superposición sustancial con los antecedentes genéticos tanto de MCD como de MAVD (Tabla 10). Las variantes en desmoplauina (DSP), en particular, causan una forma única de mio-

cardiopatía con una alta prevalencia de fibrosis del VI y episodios inflamatorios miocárdicos.⁸⁶⁴

La identificación de una variante genética P/PP en un paciente con MCNDVI permite una mejor predicción del resultado clínico y de la progresión de la enfermedad, puede contribuir a la decisión para el implante de un DAI, informa el asesoramiento genético y permite realizar el cribado de familiares (véase el apartado 6.8.3). Por lo tanto, se recomienda la realización de pruebas genéticas en todos los pacientes con MCNDVI.

Las recomendaciones para el despistaje clínico, el asesoramiento genético y las pruebas se describen en los apartados 6.8.3 y 6.11. La evaluación de trastornos de la conducción, de arritmias auricular y ventricular es de particular importancia en pacientes con MCNDVI, ya que a menudo pueden ser características fenotípicas tempranas. Hay muy pocos datos sobre la historia natural de los portadores de variantes con fenotipo negativo, o sobre el rendimiento clínico de la detección en cascada familiar en la MCNDVI, pero los estudios transversales sugieren que la penetrancia aumenta con la edad.⁹ Por consiguiente, se recomienda una evaluación preventiva a largo plazo en los familiares de primer grado.

7.3.3. Valoración de síntomas

La mayoría de los pacientes con MCNDVI están asintomáticos, pero algunos desarrollan síntomas relacionados con arritmias o trastornos de la conducción (p. ej., síncope, palpitaciones) o IC diastólica (p. ej., disnea). En algunos pacientes, la presentación inicial puede ser una arritmia ventricular sostenida, paro cardíaco o MSC. La evaluación de los síntomas en pacientes con miocardiopatías se describe en el apartado 6.10.1.

7.3.4. Manejo

El manejo clínico de la IC y otras manifestaciones de la MCNDVI (taquiarritmia auricular, trastorno de la conducción) se describen en la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, la Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, la Guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización y la Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita^{69,299,336,724} y se analizan en el apartado 6.10.2. de la presente guía.

7.3.5. Prevención de muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo

La predicción y prevención de la MSC es la piedra angular de la atención clínica de los pacientes con MCNDVI.

7.3.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardíaca

Al igual que en otros subtipos de miocardiopatía, se recomienda el implante de un DAI en supervivientes de un paro cardíaco y en pacientes que han experimentado arritmias ventriculares sostenidas con compromiso hemodinámico.⁵³¹ La decisión de del implante de un DAI debe tener en cuenta las preferencias del paciente y su calidad de vida, así como la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte en un plazo de 1 año.

7.3.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardiaca

No hay ningún ECDA que haya examinado la utilidad de los DAI para prevenir la MSC en pacientes con disfunción del VI leve o moderada. Las recomendaciones para el implante de un DAI en pacientes con MCD y FEVI <35 % se analizan en el apartado 6.10.2 y se aplican también a los pacientes con MCNDVI y FEVI <35 %. No obstante, la mayoría de los pacientes con MCNDVI tiene una función sistólica del VI normal o levemente alterada. Gran parte de los datos sobre la historia natural y la predicción del riesgo en la MCNDVI se derivan de cohortes que incluyen pacientes con MCD o con MAVD (véanse los apartados 7.2 y 7.4) y, por lo tanto, hay muy pocos datos sobre pacientes con MCNDVI. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que el genotipo es un determinante importante del riesgo de MSC, y los pacientes que albergan variantes en los genes *PLN*, *TMEM43*, *DES*, *DSP*, *LMNA*, *FLNC* (variantes truncadas) y *RBM20* tienen una tasa significativamente superior de episodios arrítmicos importantes comparados con otras causas, independientemente de la FEVI.^{440,542,864-869} Para algunos genotipos de alto riesgo (p. ej., *LMNA* [<https://lmna-risk-vta.fr>]⁵⁴¹), se han desarrollado sistemas de puntuación de predicción de riesgo específicos de gen (o, en el caso de la variante p.Arg14del de *PLN*, específicos de variante [https://pln-riskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/])⁵⁴² que tienen en cuenta las características genotípicas y características fenotípicas adicionales. Cuando dichas puntuaciones estén disponibles, se deben utilizar para guiar la decisión de implantar un DAI en prevención primaria (Figura 12). Como se analiza en los apartados 7.1.5 y 7.2.5, el Grupo de Trabajo reconoce la dificultad que conlleva la definición de umbrales universales para un nivel de riesgo aceptable en los diferentes fenotipos de miocardiopatía, pero considera que es razonable un enfoque similar al adoptado en la estratificación del riesgo para la MCH. Aunque la *Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardiaca súbita* ha sugerido un umbral de riesgo más alto (10 % a los 5 años) para guiar el implante de un DAI en la prevención primaria de los pacientes con MCNDVI y variantes de *LMNA*,³ este Grupo de Trabajo recomienda una toma de decisiones más abierta y compartida basada en datos del mundo real, así como en las preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales. Se deben compartir las lagunas en la evidencia con los pacientes, y se debe debatir sobre los riesgos competitivos relacionados con la enfermedad (IC, accidente cerebrovascular), con la edad y la comorbilidad, así como las complicaciones relacionadas con el dispositivo.

Hay muy pocos datos para guiar la estratificación del riesgo en pacientes con MCNDVI sin una variante genética etiológica conocida, pero sobre la base de la evidencia publicada, este Grupo de Trabajo sugiere que puede ser razonable considerar el implante de un DAI como prevención primaria en pacientes con TVNS, antecedentes familiares de MSC o RTG significativo. Otros factores de riesgo, como la carga de extrasístoles ventriculares, también pueden ayudar a guiar la decisión de implantar un DAI, pero actualmente no hay datos que respalden un umbral específico para la carga de extrasístoles ventriculares, y esto dependerá del genotipo subyacente y otros factores clínicos.^{542,867,872} En pacientes con síncope de causa desconocida, la EEP puede proporcionar información adicional sobre la causa subyacente.⁸⁷⁵ No hay datos definitivos que respalden el uso regular de EEP para la estratificación del riesgo en la prevención primaria de pacientes con MCNDVI, pero puede ser beneficioso para pacientes con MCNDVI y distrofia miotónica que tengan una indicación independiente para el

estudio electrofisiológico con el fin de evaluar trastornos de la conducción,⁸⁷⁶ aunque el valor clínico de este enfoque no se ha demostrado de manera consistente.⁸⁷⁷

Dado el solapamiento con la MCD y los datos disponibles y en línea con la *Guía ESC 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardiaca súbita*, el Grupo de Trabajo ha acordado que las recomendaciones para implantar un DAI en prevención primaria de la MCNDVI deben ser las mismas que para la MCD (Figura 17), aunque el nivel de evidencia es necesariamente inferior.

Tabla 26 de recomendaciones. Recomendaciones para el implante de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Prevención secundaria		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCNDVI que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	C
Prevención primaria		
Se debe considerar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCNDVI, síntomas de insuficiencia cardiaca y FEVI ≤35 % a pesar de un TMO de más de 3 meses de duración. ^{861,885}	IIa	A
Se debe considerar el genotipo del paciente en la estimación del riesgo de MSC en la MCNDVI.	IIa	C
Se debe considerar un DAI en pacientes con MCNDVI con un genotipo asociado con riesgo alto de MSC y FEVI >35%, cuando haya otros factores de riesgo adicionales (véase la Tabla 21). ^{185,186,438,541,542,865-869,878-883}	IIa	C
Se puede considerar un DAI en pacientes seleccionados con MCNDVI con un genotipo asociado con riesgo alto de MSC y FEVI >35 % que no tengan otros factores de riesgo adicionales (véase la Tabla 21).	IIb	C
Se puede considerar un DAI en pacientes con MCNDVI sin un genotipo asociado con riesgo alto de MSC y FEVI >35%, cuando haya otros factores de riesgo adicionales. ^c	IIb	C

DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCNDVI: miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MSC, muerte súbita cardiaca; TMO, tratamiento médico óptimo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cOtros factores de riesgo adicionales incluyen síncope y RTG en la RMC.

7.4. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

7.4.1. Diagnóstico

7.4.1.1. Caso índice

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) se caracteriza estructuralmente por una atrofia miocárdica progresiva con reemplazo fibroadiposo en el miocardio del VD.⁸⁹⁰

También puede haber lesiones en el miocardio del VI; además, puede coexistir en la misma familia una enfermedad predominante del VI. La MAVD suele manifestarse entre la segunda y la cuarta década de la vida.⁸⁹¹ Los hombres se encuentran afectados con más frecuencia que las mujeres, y se ha demostrado que la penetrancia aumenta con la edad, mostrando una alta variabilidad clínica y genética.

Se debe sospechar un diagnóstico de MAVD en adolescentes o adultos jóvenes con palpitaciones, síncope o muerte súbita abortada. Las extrasístoles ventriculares o TV frecuentes con morfología de BRI son las presentaciones clínicas más comunes. La presencia de IOT en derivaciones precordiales derechas (V1-V3) en las pruebas ECG de rutina también debe despertar la sospecha de MAVD.^{10,892} Otros cambios ECG menos frecuentes son los voltajes bajos del QRS en las derivaciones periféricas y un retraso en la activación terminal en las derivaciones precordiales derechas.⁸⁹³ La dilatación del VD en la ecocardiografía 2D también es una causa frecuente de derivación de los pacientes. Las presentaciones menos comunes son la IC del VD o biventricular que puede imitar la MCD o la MCNDVI.⁸⁹⁴ Se cree que los pacientes con múltiples variantes desarrollan un fenotipo más grave, y los pacientes con una variante DSP o DSG2 son más propensos a desarrollar IC.^{895,896}

En niños y adultos jóvenes, el síncope, las palpitaciones y las arritmias ventriculares también son síntomas habituales de presentación clínica.⁸⁹⁷ No obstante, también aparece con frecuencia dolor torácico, cambios dinámicos del segmento ST- onda T en el ECG basal de 12 derivaciones y liberación de enzimas miocárdicas en un contexto de arterias coronarias normales, por lo que se debe hacer un diagnóstico diferencial con miocarditis o infarto agudo de miocardio.⁸⁹⁸

7.4.1.2. Familiares

Las pruebas clínicas en familiares a menudo revelan anomalías no diagnósticas. En este contexto, la presencia de disfunción sistólica global o regional del VD, o anomalías ECG adicionales (p. ej., anomalías de la repolarización, duración prolongada de la activación terminal, voltajes bajos del QRS, extrasístoles ventriculares frecuentes [>500 por 24 h] o TVNS) en un familiar de primer grado de un sujeto con MAVD (o un familiar de primer grado con MAVD comprobado por autopsia) es altamente sugestivo de MAVD y justifica un seguimiento estrecho.

7.4.1.3. Evaluación diagnóstica

Los elementos clave de la evaluación diagnóstica para todos los pacientes con MAVD están definidos por los criterios diagnósticos utilizados para la identificación de los sujetos afectados. Los criterios para el diagnóstico de MAVD publicados por Marcus y cols. en 2010 y revisados por el Grupo de Trabajo se han utilizado para el diagnóstico de MAVD durante más de una década.¹⁰ Más recientemente, los criterios de Padua han ofrecido una iteración actualizada para incluir la afectación del VI, aunque estos criterios todavía no se han validado externamente.⁵ Los elementos clave de la evaluación diagnóstica incluyen ECG, monitorización Holter, imágenes cardíacas, pruebas genéticas y, en circunstancias específicas, BEM.^{4,10,892} También se debe considerar realizar otras pruebas de laboratorio, pruebas de esfuerzo y cateterismo cardíaco, tal y como se detalla en el apartado 6.

7.4.1.4. Electrocardiografía y monitorización Holter

Las anomalías de la repolarización y despolarización, así como las arritmias, son clave para el diagnóstico de MAVD.⁵ La utilidad diagnóstica de los potenciales tardíos en el electrocardiograma de señal promediada (SAECG) ha sido cuestionada en pacientes con MAVD por su baja sensibilidad y especificidad.^{5,899} Se ha observado que las ondas epsilon a menudo se sobrediagnostican y que, incluso, no hay un acuerdo entre los expertos sobre su presencia.⁹⁰⁰ Además, se ha demostrado que ocurren cuando hay enfermedades estructurales graves y, por lo tanto, su valor diagnóstico es menor.^{900,901} Por consiguiente, las ondas epsilon y la SAECC deben usarse con precaución con fines diagnósticos.

Tabla 27 de recomendaciones. Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización ambulatoria anual del ECG en pacientes con MAVD para ayudar al diagnóstico, el tratamiento y la estratificación del riesgo. ⁹⁰²	I	C

ECG, electrocardiograma; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.4.1.5. Ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca

Se recomienda una evaluación integral por imagen cardíaca para todos los pacientes con MAVD.^{71,73} Las alteraciones estructurales y funcionales evaluadas mediante ecocardiografía y RMC son clave para el diagnóstico de MAVD.¹⁰ La característica fundamental es la presencia de anomalías de la motilidad de la pared, como la acinesia, discinesia o abultamiento del VD, y lo que determina el rendimiento diagnóstico es el nivel de dilatación o disfunción del VD (criterios mayores y menores). Se debe considerar la RMC como la prueba de primera línea para la evaluación de las anomalías estructurales y funcionales del VD, ya que ha demostrado una sensibilidad superior.¹⁰ La RMC con contraste es la única herramienta que permite detectar la afectación del VI, que de otro modo permanece subestimada al aplicar los criterios del Grupo de Trabajo de 2010. La caracterización tisular mediante RMC, o indirectamente mediante mapeo de voltaje electroanatómico, puede mostrar signos de reemplazo fibroadiposo, que puede estar presente en cualquiera de los ventrículos.^{889,903,904}

7.4.1.6. Biopsia endomiocárdica

El diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de MAVD debe incluir los procesos inflamatorios que afectan al VD, como la miocarditis y la sarcoidosis. En algunos casos, especialmente cuando se trata de probandos con una forma esporádica, la BEM puede ser útil para descartar miocarditis y sarcoidosis.^{72,892,905} La BEM también puede ser útil en pacientes seleccionados en los que la evaluación no invasiva no sea concluyente.^{4,72} En algunos casos seleccionados, se puede considerar la BEM guiada por mapeo electroanatómico de voltaje, especialmente en caso de una RMC negativa.⁹⁰⁶

7.4.1.7. Medicina nuclear

La medición de la captación de 18F-FDG mediante PET, con patrones de captación de FDG focal o focal-difusa, puede ser útil en caso de sospecha de sarcoidosis cardíaca.⁸⁴⁹ Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con MAVD también pueden mostrar captación miocárdica de 18F-FDG en el PET.^{888,907} Por lo tanto, las imágenes con radionucleóticos tienen una utilidad limitada en la MAVD, a menos que haya una captación anormal concomitante de 18F-FDG-PET en tejidos extracardíacos u otras características clínicas que sugieran sarcoidosis cardíaca.^{904,908}

7.4.1.8. Fenocopias de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Ante la sospecha de MAVD, se debe realizar un enfoque sistemático para la investigación de las fenocopias. El diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de MAVD incluye miocarditis, sarcoidosis, infarto del VD, MCD, enfermedad de Chagas, hipertensión pulmonar y CPC con sobrecarga de volumen (p. ej., anomalía de Ebstein, comunicación interauricular y retorno venoso anómalo parcial, comunicación izquierda-derecha y agenesia pericárdica).^{909,910} Las fenocopias de la enfermedad también incluyen enfermedades no estructurales. De hecho, uno de los principales dilemas diagnósticos es distinguir la MAVD de la TV idiopática del tracto de salida del VD, ya que esta última suele ser benigna.⁴ La naturaleza idiopática de la TV está respaldada por la ausencia de antecedentes familiares, un ECG basal de 12 derivaciones normal, una estructura ventricular normal mediante pruebas de imagen cardíaca y mapeo electroanatómico, una morfología única de TV y la no inducibilidad en la estimulación ventricular programada.

En los deportistas de alto rendimiento, se debe considerar el diagnóstico diferencial con la adaptación fisiológica al entrenamiento.⁹¹¹ El agrandamiento del VD, las anomalías del ECG y las arritmias reflejan el aumento de la carga hemodinámica durante el ejercicio. Si bien la disfunción sistólica global del VD y/o las anomalías de la contractilidad segmentaria, como protuberancias o aneurismas, son más compatibles con el diagnóstico de MAVD, la ausencia de cambios estructurales evidentes del VD, extrasístoles ventriculares frecuentes o inversión de las ondas T en las derivaciones precordiales derechas respaldan una naturaleza benigna (el llamado corazón de atleta).^{72,912,913}

7.4.2. Pruebas genéticas y cribado familiar

Los genes subyacentes a la MAVD codifican principalmente proteínas del desmosoma cardíaco: placofilina-2 (*PKP2*), desmoplaquina (*DSP*), desmogleína-2 (*DSG2*), desmocollina-2 (*DSC2*) y plakoglobina (*JUP*). Además de los genes desmosómicos, también se han descrito variantes P/PP en otros genes, incluidos *DES*,⁹¹⁴ *TMEM*^{43,915} y *PLN*.^{190,882} Se pueden identificar variantes P/PP en hasta el 60% de los pacientes con diagnóstico de MAVD.²³⁰ Dada la importancia diagnóstica de las pruebas genéticas en la MAVD, es importante que la patogeneidad de las variantes genéticas se reevalúe con frecuencia.⁹¹⁶ El patrón de herencia de la MAVD en la mayoría de las familias es autosómico dominante. La penetrancia de la enfermedad en portadores genéticos depende de la edad, el género y la actividad física.^{892,917}

Las recomendaciones para el cribado clínico, el asesoramiento genético y las pruebas se describen en los apartados 6.8.3 y 6.11. La evaluación cardíaca debe adaptarse al riesgo particular de complicaciones en la familia. Generalmente se recomienda una evaluación cada 1-2 años, que incluye ECG, ecocardiografía y Holter/ECG para los familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad. Se debe considerar la RMC en la evaluación inicial.

7.4.3. Valoración de síntomas

Los pacientes con MAVD suelen experimentar palpitaciones y pueden desarrollar síntomas de IC, aunque esto puede ocurrir muchos años después de la aparición de las anomalías iniciales. La evaluación de los síntomas en pacientes con miocardiopatías se describe en el apartado 6.10.1.

7.4.4. Manejo

El objetivo del tratamiento clínico de la MAVD se basa en la mejoría de los síntomas, la reducción del ritmo de progresión de la enfermedad y la prevención de complicaciones. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de las arritmias auriculares y los síntomas de IC en pacientes con miocardiopatías se describen en los apartados 6.10.2 y 6.10.3.

7.4.4.1. Tratamiento antiarrítmico

Los betabloqueantes son la primera opción para reducir la carga arrítmica mediante una reducción del tono adrenérgico, particularmente durante el ejercicio. La titulación hasta la dosis máxima tolerada se ha asociado con una mejora en la supervivencia por arritmias ventriculares importantes en los estudios observacionales retrospectivos.⁹¹⁸

La amiodarona se utiliza a menudo cuando los betabloqueantes no logran controlar las arritmias.^{917,919,920} Sin embargo, debe usarse con precaución para el tratamiento a largo plazo de las arritmias ventriculares, especialmente en pacientes jóvenes. El sotalol se ha utilizado durante muchos años, pero la evidencia sobre su eficacia sigue siendo limitada y contradictoria.^{921,922} Se debe considerar la flecainida cuando el tratamiento con un solo fármaco no consigue controlar los síntomas relacionados con la arritmia en pacientes con MAVD, o cuando los efectos secundarios autonómicos limitan el uso de los betabloqueantes.^{923,924} La experiencia con otros antiarrítmicos (dofetilida, ranolazina) se limita a series de casos muy pequeñas.^{919,923}

Una proporción de pacientes requiere procedimientos arrítmicos invasivos y/o implante de un DAI. Se puede recomendar un abordaje endocárdico y/o epicárdico complejo guiado por mapeo electroanatómico tridimensional (3D), pero con una alta tasa de recurrencia (30 a 50% en centros experimentados).^{919,925-927} También se ha utilizado la denervación simpática.⁹²⁸ Estos procedimientos no confieren una protección adecuada contra la MSC, pero pueden ser muy útiles para reducir la carga de TV y el riesgo de tormenta eléctrica.⁹¹⁷ La interrupción del ejercicio físico intenso ha demostrado ser beneficioso para retrasar el ritmo de progresión de la enfermedad y reducir la carga de arritmia ventricular.^{917,919}

Tabla 28 de recomendaciones. Recomendaciones para el tratamiento antiarrítmico de pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con betabloqueante en pacientes con MAVD con EV, TVNS y TV. ⁹²⁰⁻⁹²²	I	C
Se debe considerar la amiodarona cuando el tratamiento crónico con betabloqueante no logre controlar los síntomas relacionados con la arritmia en los pacientes con MAVD. ^{921,922}	IIa	C
Se debe considerar la flecainida además de los betabloqueantes cuando el tratamiento con un solo fármaco no logre controlar los síntomas relacionados con la arritmia en los pacientes con MAVD. ^{923,924}	IIa	C
Se debe considerar la ablación con catéter con disponibilidad para abordaje epicárdico guiado por mapeo electroanatómico 3D de la TV en pacientes con MAVD que tengan TV incesante o descargas frecuentes y apropiadas de DAI para la TV a pesar del tratamiento farmacológico con betabloqueante. ^{925,929-934}	IIa	C

3D, tridimensional; DAI, desfibrilador automático implantable; EV, extrasístoles ventriculares; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.4.5. Prevención de muerte súbita cardiaca en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La MAVD se caracteriza por su alta propensión a las arritmias ventriculares y a la MSC.⁹¹⁹ Aunque se estima que es una enfermedad rara, aparece consistentemente como una de las causas más comunes de MSC en los registros de todo el mundo.⁹³⁵⁻⁹³⁷ La MSC parece ser más prevalente en deportistas jóvenes afectados por la enfermedad.^{935,938}

7.4.5.1. Prevención secundaria de muerte súbita cardiaca

Los DAI reducen la mortalidad en los supervivientes de un paro cardíaco y en pacientes que han experimentado arritmias ventriculares sintomáticas sostenidas.⁵³¹ Se recomienda un DAI en estos pacientes cuando la intención es aumentar la supervivencia. La decisión de implantar un DAI debe tener en cuenta las preferencias del paciente y su calidad de vida, así como la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte en el plazo de 1 año.

7.4.5.2. Prevención primaria de muerte súbita cardiaca

La mayor parte de la evidencia actual sobre los resultados clínicos de los pacientes con MAVD y sus predictores se limitan a estudios retrospectivos de cohortes observacionales que suelen ser de pequeño tamaño.⁹³⁹ Por lo tanto, el número de predictores clínicos que pueden estudiarse utilizando modelos multivariados es muy limitado y, en la mayoría de casos, no es posible comparar los estudios entre sí. A partir de una revisión sistemática y un metanálisis de 18 estudios, se ha demostrado que el riesgo promedio de arritmia ventricular oscila entre 3,7 y 10,6% por año, y que el sexo masculino, la disfunción del VD y la TV/FV sostenida o no sosteni-

da previa predicen consistentemente el riesgo de arritmias ventriculares en los pacientes con MAVD.⁹³⁹

El primer esfuerzo integral para ofrecer una estratificación del riesgo en el contexto de la toma de decisiones para el implante de un DAI en la MAVD/displasia se realizó en 2015 en una declaración internacional de consenso (2015 *International Task Force consensus statement* [ITFC]), donde se hicieron unas recomendaciones de acuerdo con la presencia de factores de riesgo que caracterizarían el nivel de riesgo individual de cada paciente.⁹¹⁹ Un estudio de seguimiento (n=365) ofreció una modificación del enfoque del Grupo de trabajo Internacional que resultó en una mejor discriminación.⁹⁴⁰ La guía AHA/ACC/HRS de 2017 *para el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte súbita cardíaca*⁹⁴¹ y la declaración de consenso de expertos de la HRS de 2019 *sobre evaluación, estratificación del riesgo y tratamiento de la miocardiopatía arritmogénica*⁴ también han ofrecido enfoques alternativos. Se ha desarrollado un modelo de predicción de riesgos a partir de una colaboración multicéntrica (n = 528) que tiene en cuenta el género, la edad, el síncope reciente, TVNS, el recuento de extrasístoles ventriculares, el número de derivaciones con IOT y la fracción de eyección del ventrículo derecho (FVVD) como predictores para proporcionar un cálculo individualizado del riesgo de arritmias ventriculares sostenidas en pacientes con MAVD (arvcrisk.com).⁵³⁹

Un estudio (n = 617) que comparó los enfoques anteriores para estratificar el riesgo en pacientes reveló que la estrategia modificada del ITFC es la que proporciona mayor beneficio neto, hasta un riesgo estimado del 25% a 5 años, mientras que la estrategia de AHA y HRS funcionan mejor en pacientes con un riesgo estimado a 5 años >25%.⁵³⁸ En el mismo estudio, se ha calculado el umbral óptimo en un riesgo estimado del 12,5% a 5 años, por encima del cual el modelo de predicción tiene el mejor rendimiento. A partir de una comparación externa (n = 140) de los diferentes niveles de riesgo de MAVD mostró que el mayor beneficio neto se observó con un umbral del 10 %, utilizando la calculadora de riesgo de MAVD de 2019.⁵³⁶ En el mismo estudio, el valor umbral del 10 % fue superior a los enfoques HRS e ITFC.⁵³⁶ Otro estudio de validación externa (n = 128) de modelo de riesgo de MAVD de 2019 mostró que, aunque la capacidad de discriminación es excelente (índice c 0,84), el modelo parece sobrestimar significativamente el riesgo de los pacientes por debajo del umbral de riesgo de 50% a 5 años.⁵³⁷ Recientemente, se ha emitido una corrección a la calculadora de riesgo MAVD de 2019.⁵³⁹ Se han publicado dos grandes estudios de validación externa de la calculadora de riesgo MAVD actualizada de 2019, lo que sugiere una buena capacidad discriminatoria, aunque el último estudio ha revelado una sobreestimación del riesgo.^{524,526} Esto genera preocupaciones con respecto a la precisión del modelo en su capacidad para ofrecer una predicción individualizada que podría ayudar a informar a los pacientes en la toma de decisiones; sin embargo, puede seguir teniendo utilidad gracias a su excelente capacidad discriminatoria. Además, un estudio ha sugerido que la calculadora de riesgo MAVD actualizada de 2019 funciona mejor en pacientes con PKP2, y que su rendimiento es inferior en sujetos con genes negativos.⁵²⁴

Por lo tanto, se recomienda una combinación de todos estos enfoques para individualizar la cuantificación del riesgo y ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y beneficios que conlleva implantar un DAI. La decisión final debe tomarse junto con el paciente, considerando otros riesgos competitivos y la tolerancia al riesgo del paciente. Como se analiza en el apartado 7.1.5, el Grupo de Trabajo reconoce la dificultad que conlleva la definición de umbrales universales para un

riesgo aceptable en los diferentes fenotipos de miocardiopatía, pero considera razonable usar un enfoque similar al adoptado en la estratificación del riesgo para MCH y MCD y MCNDVI. En este contexto, el Grupo de Trabajo recomienda la toma de decisiones compartida basada en datos del mundo real, así como en las preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales. Se deben compartir las lagunas en la evidencia con los pacientes y se deben debatir los riesgos relacionados con la enfermedad (IC, accidente cerebrovascular), con la edad y la comorbilidad, así como con las complicaciones del dispositivo. El enfoque sugerido se resume en la Figura 18.

Se sabe que los pacientes con MAVD sufren TV sostenida que puede ser bien tolerada sin provocar muerte súbita. Se ha demostrado que el uso de intervenciones apropiadas con DAI como variable surrogada de MSC sobreestima la MSC⁹⁴². Teniendo en cuenta que en la mayoría de los centros una proporción elevada de pacientes con MAVD se les va a implantar un DAI, la estratificación del riesgo de MSC en estos pacientes es muy difícil. Se han realizado esfuerzos para abordar esto en varios estudios,^{522,523,943-947} en los que la variable de interés es la TV rápida (>250 lpm) en lugar de cualquier tipo de TV sostenida. El mayor de estos estudios (n = 864) ha llevado al desarrollo de un sistema de puntuación independiente para la predicción de TV inestable/FV.⁹⁴⁵ Debido a la falta de estudios de validación externa, no hay información suficiente para respaldar la aplicabilidad de esta puntuación fuera de sus cohortes de desarrollo. Además, tampoco hay evidencias sobre el umbral específico de la tasa de TV y su rendimiento para predecir la MSC sigue sin definirse. Aunque es probable que las TV sostenidas más lentas *per se* no pongan en peligro la vida, sigue sin conocerse con qué frecuencia degenerarían a TV más rápidas o FV. Por lo tanto, es razonable sugerir que a todos los pacientes en riesgo de cualquier arritmia ventricular sostenida se les debe ofrecer el implante de un DAI en prevención primaria.

El papel de la EEP en la estratificación del riesgo de los pacientes con MAVD no está bien definido, particularmente en los sujetos asintomáticos.^{523,939} Sin embargo, la práctica actual sugiere que la inducibilidad de la TVMS en la EEP podría tener valor en pacientes con síntomas consistentes con arritmia ventricular sostenida, un concepto que está respaldado en la presente guía.³

Tabla 29 de recomendaciones. Recomendaciones para la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Prevención secundaria		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MAVD que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica. ^{939,943,944,948,949}	I	A
Se debe considerar un DAI en pacientes con MAVD que hayan sufrido una TV hemodinámicamente bien tolerada. ^{522,939,943-945,948-950}	IIa	B
Prevención primaria		
Se deben considerar las características de alto riesgo ^c para ayudar en la toma de decisiones individualizadas para el implante de DAI en pacientes con MAVD. ^{538,939}	IIa	B

Continúa

Se debe considerar la calculadora de riesgo de MAVD de 2019 actualizada para ayudar en la toma de decisiones individualizadas para el implante de DAI en pacientes con MAVD.^{d,524,526,536-539}

IIa

B

DAI, desfibrilador automático implantable; EEP, estimulación eléctrica programada; FEVD, fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TV, taquicardia ventricular; TVMS, taquicardia ventricular monomórfica sostenida; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCaracterísticas de riesgo alto: síncope arritmico, TVNS, FEVD <40%, FEVI <45%, TVMS en la EEP.

^dVéase el texto para los detalles de las diferencias específicas de los genes en el desempeño de la calculadora de riesgo de MAVD de 2019 actualizada.

7.5. Miocardiopatía restrictiva

7.5.1. Diagnóstico

Los pacientes con MCR manifiestan signos y síntomas típicos de IC-FEC.³⁰⁶ El enfoque sistemático para el diagnóstico debe incluir un examen clínico, ECG, ecocardiografía y RMC.⁹⁵¹ En la exploración física se puede observar signos de un pulso venoso yugular prominente. En las fases avanzadas, el volumen del pulso es bajo, el volumen sistólico disminuye y la frecuencia cardíaca puede aumentar. La hepatomegalia, la ascitis y el edema periférico son frecuentes en pacientes descompensados. La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica de referencia; se han descrito previamente los criterios para diagnosticar y clasificar la disfunción diastólica.^{951,952} Es importante destacar que el grado de disfunción diastólica en los pacientes con MCR sólo es verdaderamente restrictiva en las etapas avanzadas y la mayoría de los pacientes muestra grados más leves de deterioro diastólico en el momento del diagnóstico.⁹⁵¹ Se debe realizar cateterismo cuando el diagnóstico sea dudoso y para ayudar en la evaluación y planificación del trasplante cardíaco.⁹⁵³ La RMC distingue la MCR de la pericarditis constrictiva, proporciona información sobre la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica y contribuye a diferenciar las enfermedades metabólicas de las inflamatorias.^{951,954} La BEM es una herramienta diagnóstica de precisión en las cardiodesminopatías restrictivas,⁹⁵⁵ la sobrecarga miocárdica de hierro, tanto la intramiocítica de la hemocromatosis⁹⁵⁶ como la mitocondrial de la miocardiopatía de la ataxia de Friedreich,⁹⁵⁷ la cistinosis,⁹⁵⁸ la calcificación arterial generalizada de la infancia,^{955,959} y las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).^{960,961} La fenotipificación profunda en los probandos debe ir más allá de los rasgos cardíacos y explorar las manifestaciones extracardíacas en las enfermedades sindrómicas y la MCR asociada con trastornos neuromusculares (véase el apartado 6).⁹⁶²

7.5.2. Pruebas genéticas

Cuando es de origen genético, la MCR se suele presentar como un trastorno autosómico dominante y, con menor frecuencia, autosómico recesivo o esporádico. Los genes asociados con la MCR codifican proteínas estructurales y reguladoras del sarcómero y filamentos intermedios del citoesqueleto (Tabla 10). Aunque todos los genes principales del sarcómero pueden causar MCR,⁹⁶³ el gen más frecuente es el *TNNI3*, que codifica la troponina I de filamento fino.⁹⁶⁴ Otros genes menos frecuentes son *TNNI2*, *ACTC1*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *TPM1*, *MYPN*, *MYL3*, y *MYL2*. La MCR puede asociarse con una acumulación intramiocítica de proteínas con un plegamiento

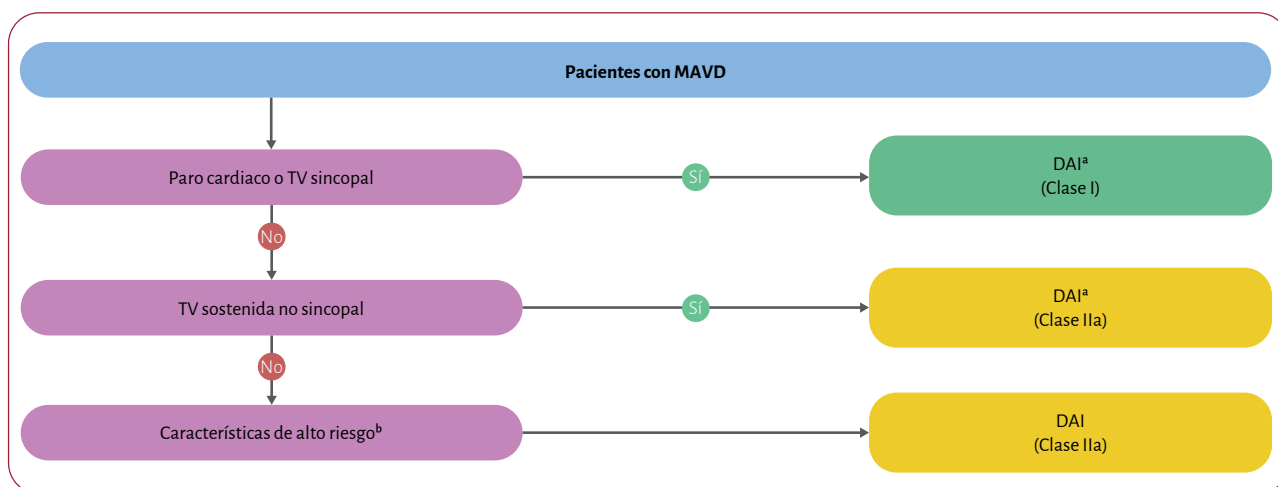


Figura 18. Algoritmo para abordar la toma de decisiones sobre el implante de un desfibrilador automático en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. DAI, desfibrilador automático implantable; EEP, estimulación eléctrica programada; FEVD, fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TV, taquicardia ventricular; TVMS, taquicardia ventricular monomórfica sostenida; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida. ^aLos médicos deben intentar controlar la arritmia ventricular con tratamientos antiarrítmicos farmacológicos o invasivos además de ofrecer un DAI. ^bLas características de alto riesgo se definen como síncope cardíaco, TVNS, FEVD inferior a 40%, FEVI inferior a 45%, TVMS durante la EEP o según la calculadora de riesgo de MAVD actualizada de 2019.⁵³⁹

defectuoso, una característica que se demuestra cada vez más en portadores de variantes en *DES*, *FLNC* y *BAG3*. Estas enfermedades tienen implicaciones importantes en cuanto al pronóstico y la toma de decisiones, tanto en niños como en adultos. La MCR también puede ocurrir en sujetos con antecedentes familiares de MCH²⁸⁹ o MCD.⁹⁶⁵ El hecho de que pueda haber diferentes fenotipos de miocardiopatía dentro de las familias sugiere una respuesta variable a la variante genética, e implica factores más allá de la variante específica en el tipo de manifestación clínica final de la enfermedad.⁹⁶⁶ Las enfermedades infiltrativas hereditarias también pueden causar MCR, la más común de las cuales es la amiloidosis causada por variantes patogénicas del gen *TTR*, aunque generalmente ocurre en presencia de HVI (véase el apartado 7.7).

7.5.3. Valoración de síntomas

Los pacientes con MCR suelen desarrollar síntomas de IC, aunque esto puede ocurrir algunos años después de la aparición de las anomalías iniciales. La evaluación de los síntomas en pacientes con miocardiopatías se describe en el apartado 6.10.1.

7.5.4. Manejo

La administración de medicamentos para la IC y el implante de dispositivos, incluido un dispositivo de asistencia ventricular como tratamiento puente hacia el trasplante cardíaco, se guía por los síntomas y el fenotipo y gravedad de la IC,⁹⁶⁷ y se describe en el apartado 6.10.2. El diagnóstico de precisión (fenotipo y causa) es clave para la planificación del trasplante cardíaco, ya que garantiza la exclusión de todas las fenocopias genéticas y adquiridas que puedan ser susceptibles de tratamiento alternativo. La prevención del trasplante cardíaco en los pacientes con MCR que reciben tratamientos alternativos es un objetivo importante para todos los pacientes adultos y pediátricos con MCR.

El diagnóstico preciso también es esencial para las fenocopias genéticas con tratamientos diana disponibles: el ERT para la enfermedad de Anderson-Fabry o glucogenosis como la enfermedad de Pompe; la flebotomía terapéutica para la hemocromatosis; tratamientos inmunosupresores para la sarcoidosis; nuevos medicamentos biológicos para las enfermedades sistémicas (p. Ej., enfermedades autoinmunes con afectación cardíaca que pueden revertirse o estabilizarse mediante el tratamiento de la propia enfermedad); y la eliminación de las causas tóxicas (véase la Figura 19 y los datos complementarios, Tabla S4). Hoy en día, el diagnóstico de precisión es esencial, debido a la creciente disponibilidad de tratamientos y herramientas de diagnóstico específicos para excluir genocopias y fenocopias.

La MCR es la que se asocia con el peor pronóstico de todos los fenotipos de miocardiopatías. Los datos de supervivencia se limitan a pequeñas ventanas de observación. El pronóstico de la MCR depende en gran medida de la fisiología restrictiva, independientemente de la causa subyacente.⁹⁶⁸⁻⁹⁷¹ Más del 50% de los niños con MCR tiene riesgo de muerte (incluida la MSC) o de trasplante poco después del diagnóstico. Las características clínicas supuestamente asociadas con un mayor riesgo de muerte o trasplante incluyen: síntomas de IC, función sistólica del VI reducida, aumento del tamaño de la aurícula izquierda, síncope, isquemia y deterioro de la función diastólica del VI en la ecocardiografía.^{286,969,972,973} Hasta el 75% de los pacientes que sobreviven presenta IC, y el resultado es la muerte o el trasplante cardíaco a los pocos años del diagnóstico.^{968,969} La resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada está presente en hasta el 40% de los niños con MCR, y puede aumentar rápidamente incluso en ausencia de otros cambios clínicos, lo que tiene un impacto en la idoneidad y el momento del trasplante cardíaco.⁹⁵³ Por lo tanto, se recomienda realizar un cateterismo cardíaco con evaluación de la RVP en todos los niños en el momento del diagnóstico y cada 6 a 12 meses.⁹⁵³ En los pacientes adultos con MCR genética, la principal causa de muerte es la IC (más del 40%), con una tasa de supervivencia a 5 años de 50%, aproximadamente, en cohortes que incluyen pacientes con MCH y fisiología restrictiva.⁶¹⁶

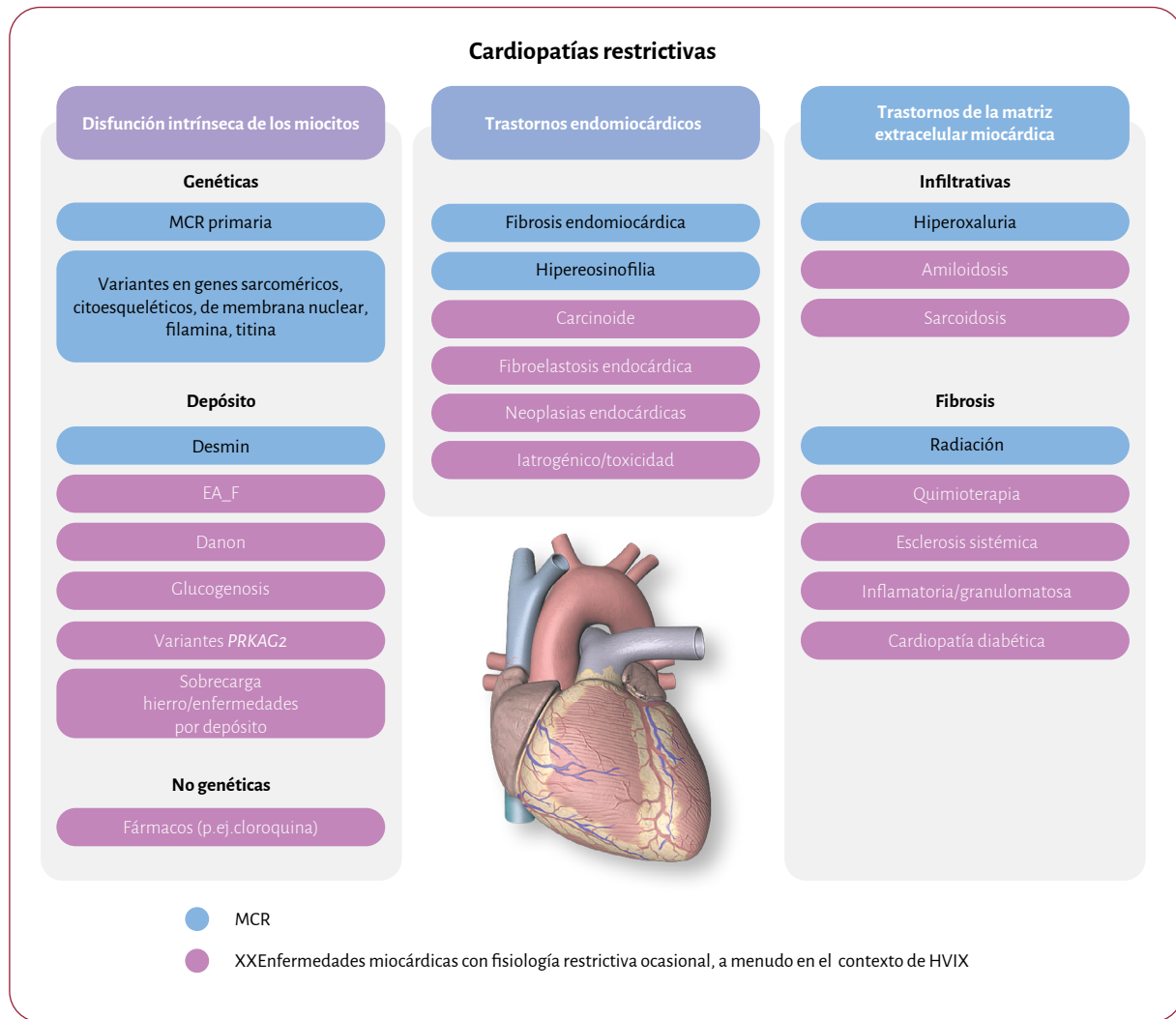


Figura 19. Espectro de enfermedades cardíacas restrictivas. EA-F, enfermedad de Anderson–Fabry; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MCR, miocardiopatía restrictiva; PRKAG2, subunidad gamma 2 no catalítica de la proteína cinasa activada por AMP. Para un espectro más detallado de la miocardiopatía restrictiva, véase la Tabla S4 de los datos complementarios.

Tabla 30 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de pacientes con miocardiopatía restrictiva

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda utilizar imágenes multimodales para diferenciar la MCR de la MCH o la MCD con fisiología restrictiva.	I	C
Se recomienda realizar pruebas diagnósticas basales cardíacas y no cardíacas para evaluar la afectación del sistema neuromuscular u otros trastornos sindrómicos.	I	C
Se recomienda el cateterismo cardíaco en todos los niños con MCR para medir las presiones de la arteria pulmonar y la RVP en el momento del diagnóstico, y a intervalos de 6 a 12 meses para evaluar el cambio en la RVP. ⁹⁵³	I	B
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCR que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	C
Se debe considerar la biopsia endomiocárdica en pacientes con MCR para excluir diagnósticos específicos (sobrecarga de hierro, enfermedades por depósito, citopatías mitocondriales, amiloidosis y enfermedades granulomatosas del miocardio) y para diagnosticar enfermedad miofibrilar restrictiva causada por variantes de desmina.	IIa	C
Se puede considerar el implante de un DAI en niños con MCR que tengan evidencia de isquemia miocárdica y síncope. ⁹⁶⁹	IIb	C

DAI, desfibrilador automático implantable; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCR, miocardiopatía restrictiva; RVP, resistencia vascular pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.6. Miocardiopatías metabólicas y sindrómicas

Se escapa de los objetivos de esta guía el proporcionar una revisión y recomendaciones detalladas sobre las genocopias y fenocopias específicas de cada miocardiopatía. En lugar de ello, el Grupo de Trabajo remite al lector al documento de consenso de expertos publicado en nombre del Grupo de Trabajo de la ESC sobre enfermedades miocárdicas y pericárdicas (p. ej., la enfermedad de Anderson-Fabry y la amiloidosis).^{370,375,974} En este apartado se destacan únicamente los aspectos más importantes relacionados con el diagnóstico y el manejo. La Tabla 22 resume las características clínicas y el tratamiento de las miocardiopatías sindrómicas y metabólicas.

7.6.1. Enfermedad de Anderson-Fabry

7.6.1.1. Definición

La enfermedad de Anderson-Fabry es un error congénito del metabolismo en el que una enzima deficiente o ausente, la alfa-galactosidasa A (α -Gal A), debido a una variante genética patogénica en el gen *GLA*, provoca el depósito de algunos productos de degradación celular, principalmente el globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas de los pacientes afectados.⁹⁷⁵ Este depósito anómalo causa disfunción celular por sí mismo y activa las vías de hipertrofia celular, comunes a otras causas de MCH, así como la inflamación y la activación del sistema inmunitario.⁹⁷⁶ Es un trastorno multisistémico que afecta especialmente al corazón, los riñones y el cerebro.⁹⁷⁵ Se hereda ligado al cromosoma X; por lo tanto, los hombres siempre se ven afectados, mientras que la afectación en los órganos de las mujeres se suele desarrollar más tardíamente, aunque puede llegar a ser similar a la de los hombres debido al fenómeno de lionización.^{977,978}

Se pueden distinguir dos fenotipos de Anderson-Fabry, según el género, los fenómenos de lionización y la variante genética patogénica.^{976,979}

- Un fenotipo clínico grave, conocido como Anderson-Fabry 'clásico', caracterizado por una actividad de α -Gal A ausente o severamente reducida (<1% de la media normal), una marcada acumulación de Gb3 y la aparición de síntomas en la infancia o la adolescencia, seguidos de síntomas progresivos. La insuficiencia multiorgánica se observa con mayor frecuencia en hombres (aunque no exclusivamente) sin actividad enzimática residual.
- Un fenotipo de Anderson-Fabry "no clásico" o fenotipo de inicio tardío con afectación sistémica incompleta, que se observa tanto en hombres como en mujeres, con cierto nivel de actividad enzimática residual y que en la mayoría de los casos se manifiesta como afectación cardíaca aislada.

7.6.1.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial

Se debe sospechar la enfermedad de Anderson-Fabry en pacientes con HVI, y con señales de alerta cardíacas y extracardíacas adicionales (véase la Tabla 23) (Figura 20). El diagnóstico se establece mediante la evaluación de la actividad de α -GalA y la medición de liso-Gb3 en pacientes masculinos; en las mujeres, generalmente se requieren pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico. Es poco probable que se observe HVI grave (>15 mm) en pacientes de menos de 20 años de edad.⁹⁸⁰ En niños y adolescentes, el diagnóstico se realiza en base a los antecedentes familiares o la presencia de otros síntomas extracardíacos, pero generalmente la HVI manifiesta no está presente.⁹⁸¹

7.6.1.3. Curso clínico, resultados y estratificación del riesgo

La afectación cardiovascular suele manifestarse como HVI, fibrosis miocárdica, inflamación, IC y arritmias, que limitan la calidad de vida y son la principal causa de muerte. El seguimiento clínico es esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y requiere un enfoque multidisciplinar.⁹⁸⁰

Tabla 22. Características clínicas y manejo de las miocardiopatías metabólicas y sindrómicas

Señales de alarma clínicas	Diagnóstico	Causa específica	Equipo multidisciplinar	Manejo
Rasgos faciales anormales Criptorquidia Estenosis valvular pulmonar Cardiopatía congénita Eje derecho extremo Desviación en el ECG Linfangiectasia Diátesis hemorrágica Manchas <i>café au lait</i> Léntigos Retraso en el crecimiento Sordera neurosensorial	Panel de pruebas NGS para RASopatía	Síndrome de Noonan Síndrome de Costello Síndrome cardio-facio-cutáneo Síndrome de Noonan con múltiples lentigos	Cardiólogo Genetista Endocrinólogo Pediatra Dermatólogo Radiólogo	Betabloqueante/BCC Manejo selectivo de la OTSVD/ valvuloplastia pulmonar Estratificación del riesgo de MSC
Intervalo PR corto Etapa terminal, hipocinética MCH Bloqueo AV (Síndrome de Kearns-Sayre) Acidosis láctica Sordera neurosensorial Neutropenia (síndrome de Barth) Diabetes Lesiones similares a ictus en la IRM cerebral)	Panel de pruebas NGS para ADNmt y ADN nuclear Biopsia muscular esquelética/ biopsia endomiocárdica	Síndrome de MELAS Síndrome de MERRF Síndrome de Leigh Otras enfermedades mitocondriales Trastornos de la beta oxidación	Cardiólogo Neurólogo Endocrinólogo Pediatra Experto en metabolismo Radiólogo	Evitar fármacos o situaciones estresantes Trastornos de la beta oxidación: manejo nutricional, evitar el ayuno, tratamiento agresivo durante el aumento del estrés metabólico Suplementos de carnitina (casos seleccionados)

Hepatomegalia Aumento de aminotransferasas Retraso de los hitos del desarrollo motor Hipotonía Intervalo PR corto Criterios ECG de HVI extrema	Cribado: actividad GAA en ECP o Dosificación de leucocitos/ Glc4 Confirmación diagnóstica: actividad de ácido alfa-glucosidasa realizada en fibroblastos cutáneos (método preferido) o biopsia muscular	Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe)	Cardiólogo Pediatra general/ neonatólogo Gastroenterólogo Especialista en enfermedades neuromusculares	Tratamiento enzimático sustitutivo
Intervalo PR corto HVI masiva Miopatía esquelética Aumento de CK sérica Discapacidad intelectual Herencia ligada a X	NGS o pruebas diana para variantes <i>LAMP-2</i>	Enfermedad de Danon	Cardiólogo Especialista en enfermedades neuromusculares Neumólogo Especialista en insuficiencia cardíaca avanzada	No hay tratamiento
Intervalo PR corto Fibrilación auricular de inicio temprano Bloqueo AV Aumento de CK sérica Patrón de herencia autosómico dominante	NGS o pruebas diana para <i>PRKAG2</i>	Síndrome <i>PRKAG2</i>	Cardiólogo Especialista en enfermedades neuromusculares	No hay tratamiento
Ataxia progresiva de las extremidades Diabetes mellitus <i>Pes cavus</i> T1 nativo reducido en imágenes de RMC	NGS para expansión bialélica de repeticiones GAA en el gen <i>FXN</i>	Ataxia de Friedreich	Cardiólogo Neurólogo Endocrinólogo Cirujano ortopédico Especialista en enfermedades neuromusculares	No hay tratamiento específico
Síndrome del túnel carpiano bilateral Estenosis del canal lumbar Disfunción autonómica Neuropatía periférica Patrón de conservación apical Cociente fracción de eyección/ <i>strain</i> >5 Ondas Q de pseudonecrosis Voltajes ECG bajos O Cadena monoclonal positiva en suero u orina en la inmunofijación	Gammaografía DPD/ HMDP Tc99 Cadena ligera libre/ inmunofijación en suero y orina Biopsia endomiocárdica	Amiloidosis cardíaca (AL o AC-TTR) (véase el apartado 7.7)	Cardiólogo Neurólogo Nefrólogo Hematólogo (amiloidosis AL) Oftalmólogo	Tafamidis Patisirán ^a Inotersén ^a (AC-TTR) O Quimioterapia específica (amiloidosis AL)
Síntomas gastrointestinales Angioqueratoma Córnea <i>verticillata</i> Enfermedad renal crónica Proteinuria Hipoacusia neurosensorial Accidentes cerebrovasculares/AIT Dolor neuropático Patrón de herencia ligado a X Intervalo PR corto T1 nativo reducido en imágenes de RMC	Cribado en varones: dosificación Gb3 lisosomal Cribado en mujeres/ confirmación diagnóstica: pruebas genéticas para variantes <i>GLA</i>	Enfermedad de Anderson–Fabry	Cardiólogo Nefrólogo Neurólogo Oftalmólogo Audiólogo Gastroenterólogo Dermatólogo	Tratamiento enzimático sustitutivo (agalsidasa alfa/beta) Migalastat
Miopatía esquelética Patrón de pseudonecrosis posterolateral Acinesia inferolateral o posterolateral	Pruebas genéticas para distrofinopatías	DMD	Neurólogo Cardiólogo Neumólogo Especialista en enfermedades neuromusculares	Esteroides (prednisona o deflazacort)
Miopatía esquelética Bloqueo AV Fibrilación auricular prematura Arritmias ventriculares malignas	Pruebas NGS	Miocardiopatía LMNA Distrofia muscular de Emery–Dreifuss	Cardiólogo Neurólogo	Prevención del riesgo de MSC Marcapasos si está indicado
Linfadenopatía hiliar bilateral Infiltrados pulmonares Uveitis Afectación gastrointestinal Bloqueo AV de alto grado EV frecuentes Tabique interventricular basal adelgazado RTG extenso en la imagen de RMC	PET con 18F-FDG Biopsia endomiocárdica Biopsia pulmonar	Sarcoidosis	Cardiólogo Neumólogo Neurólogo Gastroenterólogo	Esteroides Fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides

Transfusiones previas Hepatopatía crónica Pigmentación cutánea Diabetes Hipogonadismo hipogonadotrópico Ferritina elevada Bloqueo AV	Estado férrico Recuento de células sanguíneas totales Disminución de los valores de T2* en la imagen por RMC Prueba genética para <i>HFE</i> , <i>HJV</i> , receptor de hepcidina, ferroportina, gen <i>HAMP</i> Frotis de sangre periférica Electroforesis de hemoglobina Pruebas genéticas para hemoglobinopatías hereditarias	Miocardiopatía por sobrecarga de hierro	Cardiólogo Hematólogo Endocrinólogo Pediatra Gastroenterólogo	Fármacos quelantes de hierro Flebotomía
--	--	---	---	--

18F-FDG, fluorodesoxiglucosa 18F; AC-TTR, amiloidosis cardiaca por transtirretina; ADNmt, ADN mitocondrial; AIT, accidente isquémico transitorio; AL, amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal; AV, auriculoventricular; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; CK, creatinina cinasa; DMD, distrofia muscular de Duchenne; DPD, ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ECC, electrocardiograma; ECP, estimulación cerebral profunda; Gb3, globotriaosilceramida; HMDP, difosfonato de hidroximetileno; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IRM, imagen por resonancia magnética; EV, extrasístoles ventriculares; LMNA, lamina A/C; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MELAS, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a accidentes cerebrovasculares (síndrome); MERRF, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas; MSC, muerte súbita cardiaca; NGS, secuenciación de última generación; OTSVD, obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho; PRKAG2, subunidad gamma 2 no catalítica de la proteína cinasa activada; RMC, resonancia magnética cardiaca; RTG, realce tardío de gadolinio.

*Patisirán e inotersén aprobados para el tratamiento de la polineuropatía familiar con/sin miocardiopatía.

Tabla 23. Signos de alarma de la enfermedad de Anderson-Fabry

Señales de alarma extracardíacas	
No hay transmisión de varón a varón en los antecedentes familiares	
Afectación renal (diálisis, trasplante renal) o HVI en familiares	
Dolor neuropático	
Angioqueratomas	
Albuminuria	
Córnea <i>verticillata</i>	
Hipohidrosis, intolerancia al frío/calor y al ejercicio	
Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal no específico, estreñimiento, diarrea)	
Pérdida de pelo (progresiva o súbita), <i>tinnitus</i> , vértigo	
Señales de alarma cardíacas	
ECG	Intervalo PQ corto en pacientes jóvenes
	Bloqueos auriculoventriculares en pacientes adultos
	Bradicardia
	Incompetencia cronotrópica
	HVI
Ecocardiografía	HVI con función sistólica normal
	Hipertrofia de los músculos papilares
	Engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica con insuficiencia leve a moderada
	<i>Strain</i> longitudinal global reducido
RMC	Realce tardío de gadolinio basal-inferolateral
	T1 nativo bajo (precaución con la "pseudonormalización" en áreas afectadas por fibrosis)
	T2 focal/global alto
Laboratorio	Troponina de alta sensibilidad elevada NT-proBNP elevado

ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP, fracción N terminal del péptido natriurético cerebral; RMC, resonancia magnética cardiaca.

7.6.1.4. Manejo

Las estrategias terapéuticas específicas, incluido el ERT o la chaperona farmacológica, tienen una eficacia limitada en los casos avanzados con daño orgánico irreversible, por lo que el inicio precoz es importante. El ERT está indicado en todos los pacientes sintomáticos con enfermedad clásica, incluidos los niños, ante los primeros signos de afectación orgánica.⁹⁷⁴ Las estrategias terapéuticas actualmente en desarrollo incluyen ERT de segunda generación, tratamientos de reducción de sustratos y terapias génicas y de RNAm.⁹⁸⁰

7.6.2. RASopatías

7.6.2.1. Definición

Las RASopatías constituyen un grupo de síndromes multisistémicos causados por variantes en la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos RAS (RAS-MAPK),^{984–986} e incluyen el síndrome de Noonan,^{987–989} el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple,^{990,991} el síndrome de Costello^{992,993} y el síndrome cardiofaciocutáneo.^{994–996}

7.6.2.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial

Se debe sospechar la presencia de una RASopatía subyacente en el caso de MCH que se desarrolla en lactantes y en niños, y que se presenta junto con con CPC^{262,263,991,997–1000} o anomalías extracardíacas (véase la Tabla 22). Se recomienda realizar pruebas genéticas para el diagnóstico cuando haya características fenotípicas. En comparación con la MCH sarcomérica, la MCH asociada a RASopatía (RAS-MCH) se diagnostica a una edad más temprana,^{261,999} y tiene una mayor prevalencia y gravedad de obstrucción izquierda o biventricular,^{258,262,1001} así como tasas más altas de hospitalizaciones tempranas por IC o necesidad de procedimientos intervencionistas o quirúrgicos.²⁵⁸ La estenosis pulmonar es la CPC más comúnmente asociada, con una prevalencia que oscila entre el 25% y el 70%, y unos resultados desfavorables para la valvuloplastia pulmonar.^{256,1002–1004}

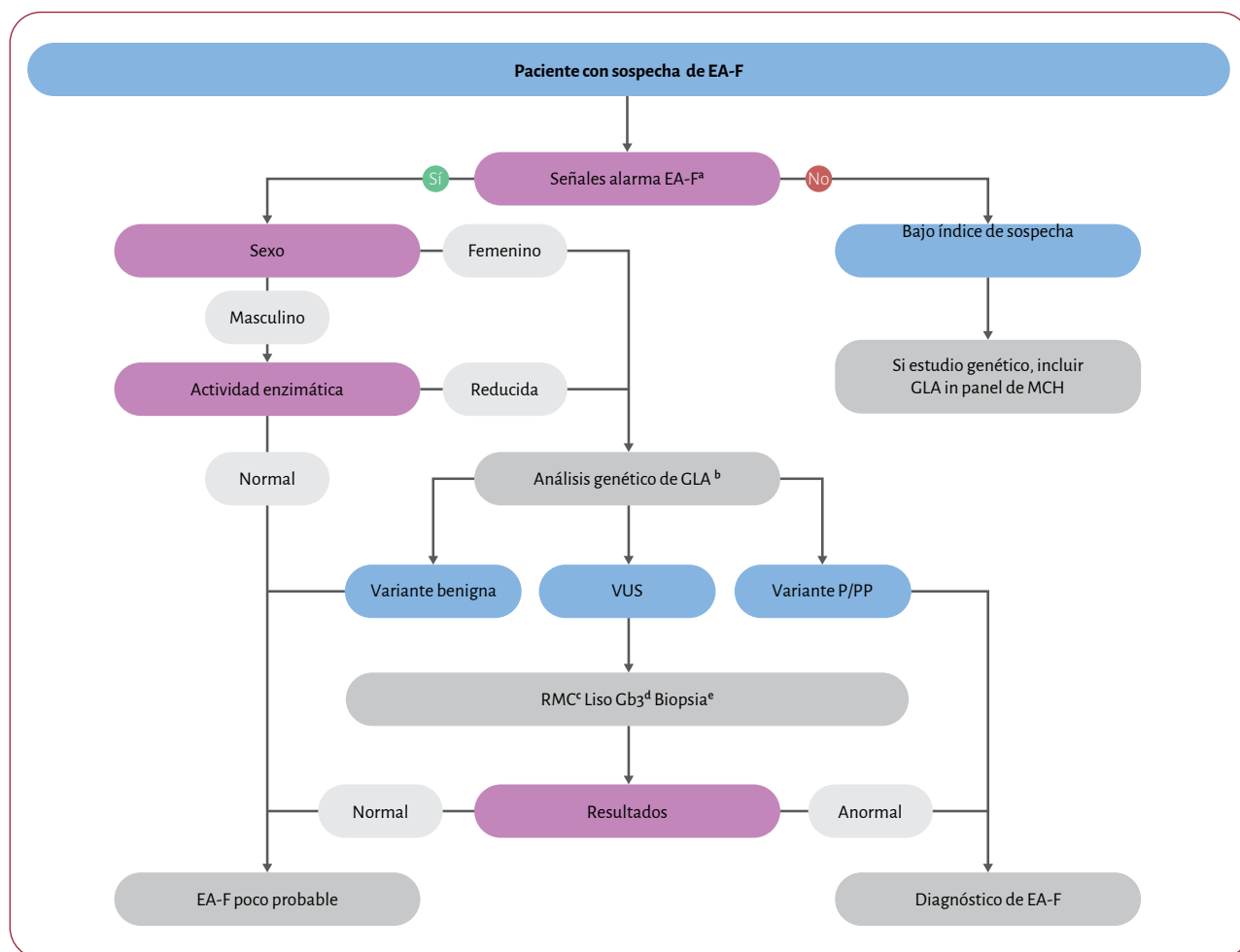


Figura 20. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Anderson-Fabry. α -Gal A, alfa-galactosidasa A; EA-F, enfermedad de Anderson-Fabry;

LisoGb3, globotriaosilesfingosina; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MCH, miocardiopatía hipertrófica; P/PP, patogénico/probablemente patogénico; RMC, resonancia magnética cardíaca; VUS, variante genética de significado incierto. ^aVéase la Tabla 23. ^bEl análisis genético debe incluir el estudio de posibles deleciones de gran tamaño o variaciones en el número de copias no detectadas por el método de Sanger. ^cEl hallazgo de un aumento de Gb3 en plasma y/o orina, o lisoGb3 en plasma y sus análogos en la evaluación de pacientes de ambos sexos con VUS y actividad α -Gal A normal (en mujeres) o disminuida, proporciona información diagnóstica adicional, pero el papel de los biomarcadores en este tipo de pacientes está pendiente de validación. ^dLos valores T1 nativos bajos refuerzan o generan sospecha de enfermedad de Anderson-Fabry. Los valores T1 nativos normales no excluyen la enfermedad, ya que casi nunca se observan en pacientes no tratados con HVI leve (sobre todo mujeres), o en la enfermedad avanzada debido a pseudonormalización. ^eSe recomienda la biopsia endomiocárdica, pero se podría realizar en otros órganos afectados, como los riñones y la piel. Debe ser evaluada por patólogos expertos e incluir siempre estudios de microscopía electrónica para detectar cuerpos lamelares e inclusiones intracelulares. Es interesante señalar que algunos fármacos pueden producir fosfolipidosis con una acumulación intracelular de fosfolípidos en distintos órganos que pueden imitar los cuerpos de cebra observados en la microscopía electrónica.^{982,983}

7.6.2.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo de muerte súbita

Los datos de la cohorte del *North American Pediatric Cardiomyopathy Registry*¹⁰⁰⁵ muestran tasas de supervivencia más bajas en los pacientes con RAS-MCH en comparación con la MCH no sindrómica, particularmente en pacientes que han sido diagnosticados antes del primer año de vida. Los factores de riesgo específicos para la MSC son controvertidos y pueden incluir el grado de hipertrofia del VI, el intervalo QTc prolongado, la puntuación de riesgo ECG para MCH⁷⁷¹ y una puntuación HCM Risk-Kids superior al 6%.^{81,826}

7.6.2.4. Manejo

Los betabloqueantes no vasodilatadores deben ajustarse hasta la dosis máxima tolerada en pacientes con RAS-MCH, sobre todo en caso de obstrucción biventricular grave.^{248,1002,1006–1008} Los bloqueadores de los canales de calcio pueden considerarse como una opción de segunda línea en pacientes mayores de 6 meses de edad cuando el tratamiento con los betabloqueantes sea ineficaz o no se tolere.^{267,639} Se puede considerar la miectomía quirúrgica y el trasplante cardíaco ortotópico en centros de gran volumen después de una evaluación multidisciplinar por parte del equipo cardíaco.^{265,266,1009–1011} La valvuloplastia pulmonar puede considerarse en niños y lactantes con obstrucción grave del tracto de salida del VD (OTSVD).^{1012–1015}

7.6.3. Ataxia de Friedreich

7.6.3.1. Definición

La ataxia de Friedreich es un trastorno autosómico recesivo causado por una expansión repetida de tripletes GAA homocigotos en el gen frataxina (FTX),¹⁰¹⁶⁻¹⁰¹⁹ que produce MCH, síntomas neuromusculares progresivos y manifestaciones extracardiacas, incluida diabetes mellitus.^{1016,1020,1021}

7.6.3.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial

Aunque se han propuesto varios criterios diagnósticos para sospechar la ataxia de Friedreich,^{1022,1023} el diagnóstico se basa en pruebas genéticas con identificación de expansión bicoalélica de GAA en el primer intrón del gen FTX o heterocigosis compuesta.^{1024,1025}

La afectación cardiovascular generalmente se manifiesta como MCH no obstructiva, con progresión de la enfermedad en la etapa terminal a fases hipocinéticas y con la reserva de perfusión alterada,¹⁰²⁶ lo que conduce a IC avanzada y muerte.^{248,1005,1027-1029} No parece haber una relación específica entre el grado de afectación neurológica y el fenotipo cardíaco.^{248,1005,1027-1029,1005,1027-1030,1030} El depósito de hierro mitocondrial es la característica patológica de la enfermedad.¹⁰³¹

7.6.3.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo

Se suelen detectar arritmias supraventriculares, especialmente FA.¹⁰²⁷ A pesar de la falta de estudios longitudinales de seguimiento a largo plazo, el riesgo de arritmias ventriculares y MSC parece bajo en comparación con la MCH sarcomérica.^{1027,1032,1033} El grupo de estudio *Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome* (MICONOS)¹⁰³⁴ ha propuesto dividir en estadios la afectación cardíaca basándose en la FEVI y el espesor de la pared telediastólica. Se han propuesto como factores pronósticos negativos la extensión de la IOT en el ECG, la FEVI, el espesor de la pared posterior telediastólica del VI, la fibrosis en la RMC y la hs-TnT.¹⁰³⁵

7.6.3.4. Manejo

Actualmente no existe ningún tratamiento específico disponible para la ataxia de Friedreich. El tratamiento con idebenona, un análogo de la coenzima Q10, mostró potencial para mejorar la masa del VI y los resultados cardíacos en estudios abiertos,¹⁰³⁶ sin embargo, en cuatro ECDA¹⁰³⁷⁻¹⁰⁴⁰ no se ha obtenido ningún beneficio significativo en los resultados cardíacos o neurológicos con este tratamiento.

7.6.4. Enfermedades por depósito de glucógeno

7.6.4.1. Definición

Las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG) representan un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, que incluyen la enfermedad de Pompe de inicio infantil (EDG, tipo IIa), la enfermedad de Danon (EDG, tipo IIb) y la enfermedad PRKAG2.²⁷²

7.6.4.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial

A pesar de la amplia heterogeneidad clínica, la EDG IIa aparece típicamente en los primeros meses de vida y se caracteriza

por la presencia de hipotonía, retraso del crecimiento, debilidad muscular generalizada y MCH grave no obstructiva con patrón concéntrico, seguido de miocardiopatía hipocinética terminal, generalmente entre los primeros meses y el año de vida.^{259,268,1041,1042}

Otras pistas diagnósticas de las EDG son la presencia de un intervalo PR corto y voltajes ECG elevados.^{1042,1043} Se debe sospechar el síndrome PRKAG2 en un contexto de transmisión autosómica dominante y asociación con el sistema de enfermedades de la conducción, que incluyen preexcitación ventricular, síndrome del seno enfermo, FA, bloqueo AV, retrasos de la conducción intra-ventricular o bloqueos sinoauriculares.¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁷ La existencia de un patrón de herencia ligado al cromosoma X es típico de la enfermedad de Danon (EDG IIb). Se ha detectado miopatía esquelética, asociada con discapacidad intelectual, afectación retiniana y preexcitación ventricular en los hombres afectados por la enfermedad de Danon, mientras que las mujeres afectadas pueden mostrar un fenotipo cardíaco aislado.¹⁰⁴⁸⁻¹⁰⁵²

7.6.4.3. Curso clínico, manejo y estratificación del riesgo

En ausencia de intervención terapéutica, la enfermedad de Pompe tiene un mal pronóstico, principalmente debido a IC terminal.²⁶⁸⁻¹⁰⁴¹ Recientemente, los resultados de un gran registro europeo multicéntrico han demostrado que la enfermedad de Danon tiene un fenotipo maligno, pero no hay datos suficientes para identificar los factores de riesgo candidatos para la muerte súbita.¹⁰⁴⁹ La MSC ocurre en casi el 10% de los pacientes con el síndrome PRKAG2, principalmente como consecuencia de bloqueo AV avanzado, taquicardia supraventricular degenerada a FV o hipertrofia masiva.^{1044,1053,1054}

7.6.4.4. Manejo

Se recomienda el tratamiento enzimático sustitutivo (ERT) en pacientes con EDG IIa.^{269,274,275,1055,1056} Hasta la fecha, no existen tratamientos etiológicos aprobados para el síndrome PRKAG2 y la enfermedad de Danon. En el apartado 6.10. se incluye el tratamiento de la IC, el tratamiento antiarrítmico y las indicaciones para el implante de dispositivos.

7.7. Amiloidosis

Está fuera del alcance de esta guía proporcionar recomendaciones específicas para la evaluación y el tratamiento de la amiloidosis cardíaca. En lugar de ello, el Grupo de Trabajo remite al lector al documento de consenso de expertos publicado en nombre del Grupo de Trabajo de la ESC de 2021 de enfermedades miocárdicas y pericárdicas sobre el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca.³⁷⁵ En este apartado se destacan únicamente los aspectos fundamentales del diagnóstico y el tratamiento.

7.7.1. Definición

La amiloidosis cardíaca se caracteriza por el depósito extracelular de proteínas mal plegadas en el miocardio ventricular, con la propiedad histológica patognomónica de mostrar birrefringencia verde cuando se observa bajo luz polarizada cruzada después de teñir con rojo Congo.³⁷⁵

Aunque en el pasado se ha considerado como una enfermedad rara, los datos obtenidos en la última década sugieren que la amiloidosis cardíaca está subestimada como causa de enfermedades o

síndromes cardíacos habituales, como la IC-FEC, la estenosis aórtica o la HVI de causa desconocida, sobre todo en personas mayores.¹⁰⁵⁷⁻¹⁰⁵⁹ Aunque se han descrito nueve tipos diferentes de amiloidosis cardíaca, la mayoría de los casos corresponden a amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal (AL) o amiloidosis por transtirretina (ATTR), ya sea en su forma hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt).³⁷⁵ La forma ATTRwt, que se asocia con el envejecimiento, se considera actualmente la forma más frecuente de amiloidosis cardíaca en todo el mundo.

7.7.2. Diagnóstico, estudio clínico y diagnóstico diferencial

Se debe sospechar amiloidosis cardíaca en pacientes con aumento del grosor de la pared del VI en presencia de señales de alerta cardíacas o extracardíacas y/o en situaciones clínicas específicas, tal como se detalla en la Figura 21, especialmente en pacientes mayores de 65 años de edad.³⁷⁵

La amiloidosis cardíaca se puede diagnosticar utilizando criterios de diagnóstico invasivos y no invasivos.³⁷⁵ Los criterios de diagnóstico invasivos se aplican a todas las formas de amiloidosis cardíaca, mientras que los criterios no invasivos solo se aceptan para AC-TTR. Los criterios invasivos incluyen la demostración de fibrillas de amiloide dentro del tejido cardíaco o, alternativamente, la demostración de depósitos de amiloide en una biopsia extracardíaca acompañada de características de amiloidosis cardíaca en la ecocardiografía o la RMC.³⁷⁵ Los criterios no invasivos incluyen hallazgos típicos de la ecocardiografía/RMC combinados con captación miocárdica de radiotrazador en gammagrafía de grado 2 o 3 en gammagrafía planar y de emisión de fotón único (SPECT) con 99m-technecio-pirofosfato (99mTc-PYP) o ácido 3,3-difosfeno-1,2-propanodicarboxílico (DPD) o difosfonato de hidroximetileno (HMDP) y la exclusión de una discrasia clonal mediante todas las pruebas siguientes: ensayo de cadenas ligeras libres en suero y electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación.¹⁶⁸

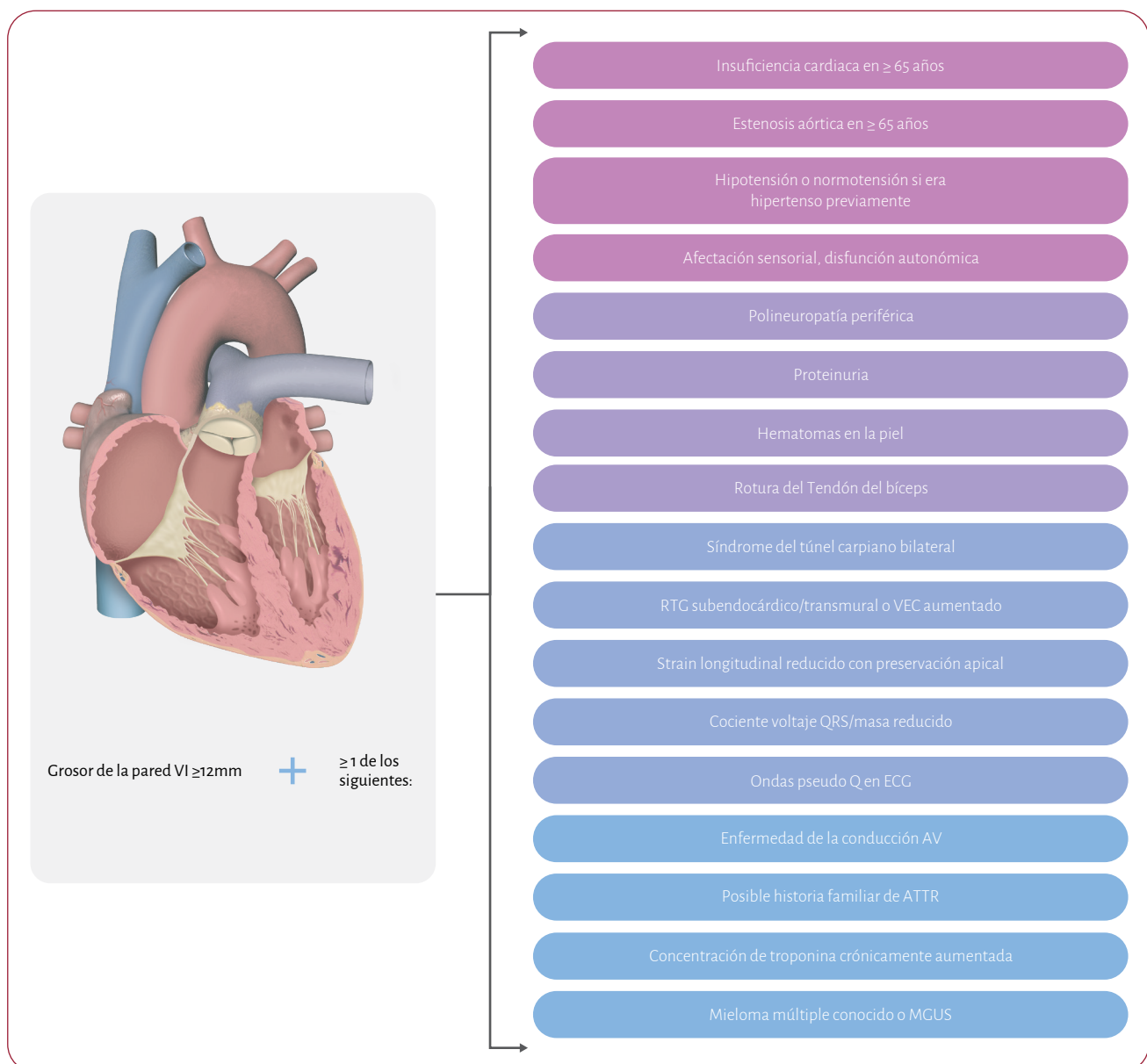


Figura 21. Cribado para amiloidosis cardíaca. ATTR, amiloidosis por transtirretina; AV, auriculoventricular; ECG, electrocardiograma; MGUS, gammapatía monoclonal de significado incierto; RTG, realce tardío de gadolinio; VEC, volumen extracelular.

Se debe considerar el SPECT para reducir el número de clasificaciones erróneas.¹⁰⁶⁰ En algunos casos raros puede haber gammagrafías falsas negativas asociadas con ciertos genotipos ATTRv; los falsos positivos pueden deberse a AL, infarto de miocardio reciente o uso prolongado de cloroquina.³⁷⁰ Por lo tanto, la gammagrafía planar y el SPECT, junto con la evaluación de proteínas monoclonales, seguida de RMC y/o biopsia cardíaca/extracardiaca cuando sea necesario, permite un diagnóstico apropiado en pacientes con signos/síntomas sugestivos, tal como se describe en la Figura 22.³⁷⁵ No obstante, la gammagrafía DPD/PYP/HMDP no puede distinguir entre AC-TTR de tipo *wild-type* (adquirido) y mutado y, por lo tanto, se requieren pruebas genéticas de TTR. Es importante señalar que las pruebas genéticas de TTR se recomiendan en todos los pacientes con miocardiopatía amiloide por transtirretina (MC-ATTR) independientemente de su edad, ya que el 5% de los pacientes con MC-ATTR de 70 años o más (y el 10% en las mujeres) tiene ATTRv.^{375,1061}

7.7.3. Curso clínico y estratificación del riesgo

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad progresiva con malos resultados si no se trata. La amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras se

asocia con una progresión más rápida de la IC y un pronóstico peor que la AC-TTR.^{1058,1062,1063} Afortunadamente, el pronóstico de la amiloidosis AL ha mejorado significativamente con la introducción de terapias muy efectivas capaces de reducir drásticamente la producción de las cadenas ligeras cardiotóxicas.¹⁰⁶⁴ El pronóstico en AC-TTR depende de la variante, el grado de afectación cardíaca y el fenotipo neurológico.¹⁰⁶⁵⁻¹⁰⁶⁸ Se han desarrollado varios sistemas multiparamétricos de clasificación por estadios basados en biomarcadores para AL^{1069,1070} y AC-TTR¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁸ (véanse los datos complementarios, Tabla S5).

7.7.4. Manejo

El manejo de la amiloidosis cardíaca incluye el tratamiento y la prevención de las complicaciones y la detención o el retraso del depósito de amiloide mediante un tratamiento específico.^{375,1071} No hay evidencia que respalde el uso del tratamiento estándar para la IC, que a menudo no se tolera bien, aparte de los diuréticos (véase el apartado 6.10.2).^{1072,1073}

La historia natural de la amiloidosis cardíaca asocia trastornos de la conducción eléctrica con bradicardia sintomática y bloqueo AV avanzado.^{375,1074,1075} El umbral clínico para la indicación

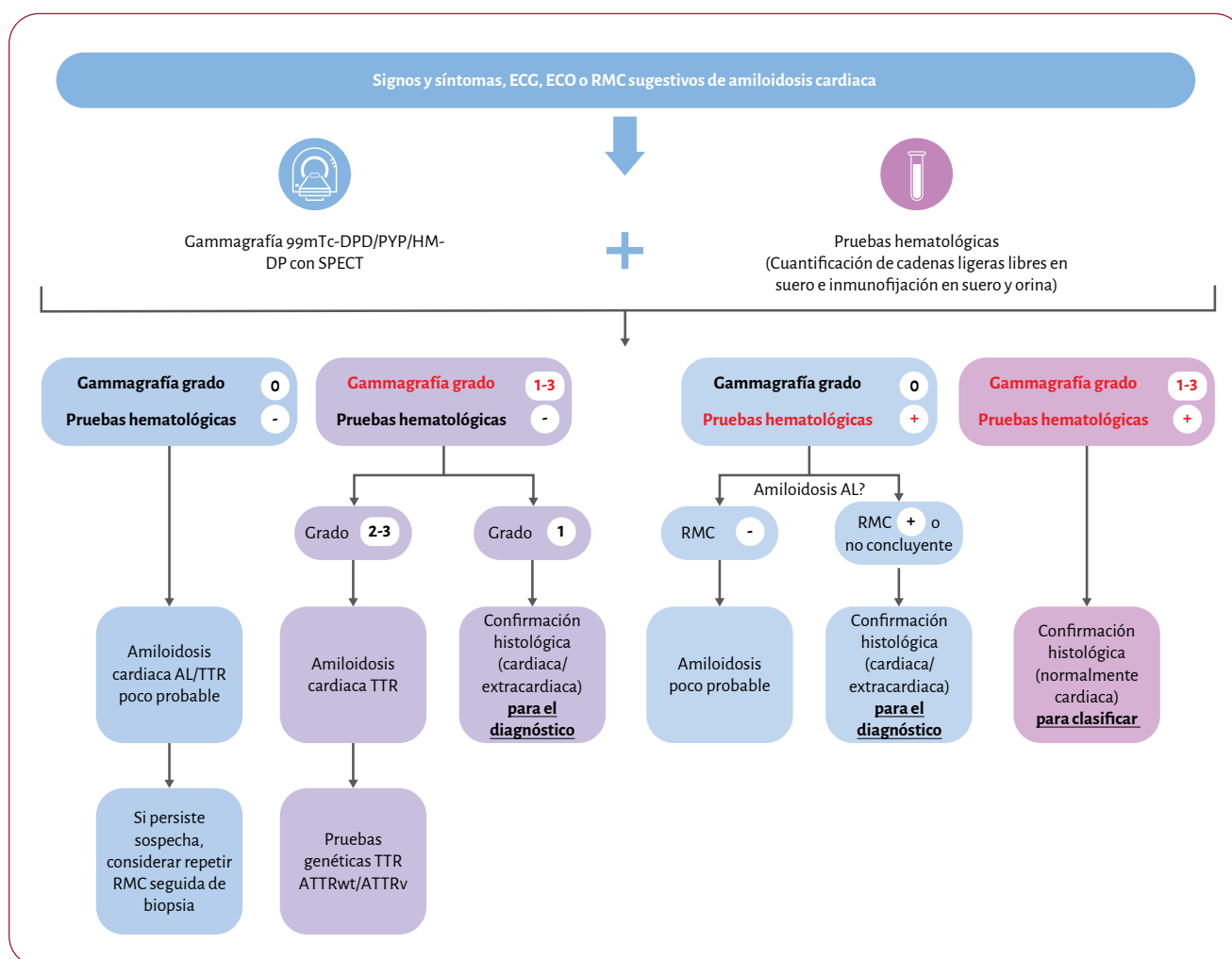


Figura 22. Diagnóstico de amiloidosis cardíaca. AL, amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal; ATTR, amiloidosis por transtirretina; ATTRv, amiloidosis hereditaria por transtirretina; ATTRwt, amiloidosis por transtirretina de genotipo natural o adquirida; DPD, ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ECG, electrocardiograma; ECO, ecocardiografía; HMDP, difosfonato de hidroximetileno; PYP, pirofosfato; RMC, resonancia magnética cardíaca; TTR, transtirretina.

de marcapasos debe ser bajo, a medida que la enfermedad progresa; el implante del dispositivo permite una respuesta de frecuencia adaptada al ejercicio y al ajuste de la medicación.^{375,1074} El papel del DAI en la amiloidosis cardíaca para la prevención de la MSC no se conoce bien, y los datos disponibles no respaldan su uso en la prevención primaria.^{1076,1077}

7.7.4.1. Tratamientos específicos

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca AL se basa en el tratamiento del problema hematológico subyacente con quimioterapia o trasplante autólogo de células madre.¹⁰⁶⁴

La estabilización de la transtirretina y la reducción de su producción son la base del tratamiento de la amiloidosis cardíaca TTR. El tafamidis redujo la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones cardiovasculares en la AC-TTR, y el mayor efecto se ha logrado en pacientes en clase funcional I y II de la NYHA.¹⁰⁷⁸ Se están llevando a cabo estudios con otros agentes estabilizadores y moléculas que reducen la producción de TTR.^{1078a}

8. OTRAS RECOMENDACIONES

8.1. Deportes

8.1.1. Beneficios cardiovasculares del ejercicio

La actividad física regular y el ejercicio sistemático confieren diversos beneficios cardiovasculares, psicológicos y de calidad de vida. Al reducir los factores de riesgo para la aterosclerosis, como la obesidad y la resistencia a la insulina,¹⁰⁷⁹ la hipertensión¹⁰⁸⁰ y la hiperlipidemia,¹⁰⁸¹ la actividad física regular se asocia con una reducción de hasta un 50 % en el riesgo de sufrir un evento adverso por enfermedad coronaria en personas de mediana edad y mayores.^{1082,1083} Las personas que hacen ejercicio regularmente viven entre 5 y 7 años más que las personas sedentarias,¹⁰⁸⁴ y tienen un riesgo menor de sufrir accidentes cerebrovasculares¹⁰⁸⁵ y ciertos tipos de neoplasias malignas.¹⁰⁸⁵⁻¹⁰⁸⁷ Estos beneficios, que puedan ser obtenidos tardíamente en la vida, también se aplican a las personas con enfermedad cardiovascular establecida. Para conocer la definición de los niveles de intensidad del ejercicio, véanse los datos complementarios, Tabla S6.

8.1.2. Muerte súbita cardíaca relacionada con el ejercicio y antecedentes sobre las recomendaciones de ejercicio en pacientes con miocardiopatía

El ejercicio riguroso puede desencadenar infarto de miocardio y arritmias fatales en personas con enfermedad cardiovascular subyacente.¹⁰⁸⁸⁻¹⁰⁹¹ Superpuesto al sustrato patológico de la enfermedad, el ejercicio puede inducir un paro cardíaco repentino por fuerzas mecánicas de cizallamiento dentro de las arterias coronarias, los efectos provocados por la concentración elevada de catecolaminas circulantes, el aumento de las condiciones de carga cardíaca, el aumento de la temperatura central, los cambios de los electrolitos y alteraciones del equilibrio ácido-base.

Las miocardiopatías son la principal causa de MSC relacionada con el ejercicio en las personas jóvenes del mundo occidental.^{40,1092-1095} El vínculo establecido entre el ejercicio y la MSC por miocardiopatía y el hallazgo de que, en algunos fenotipos de miocardiopatía, el ejerci-

cio puede acelerar el progreso de la enfermedad subyacente, ha dado como resultado unas recomendaciones restrictivas de ejercicio en todos los pacientes afectados, independientemente de la patología, la gravedad de la enfermedad, el estado sintomático, el perfil de riesgo general o las intervenciones terapéuticas previas, incluido el DAI.¹⁰⁹⁶⁻¹⁰⁹⁸ Como consecuencia de ello, los pacientes con miocardiopatía a menudo llevan un estilo de vida relativamente sedentario por miedo a una posible MSC, y acumulan factores de riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica, que confieren un peor pronóstico.^{1099-1102,1096,1097}

8.1.3. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía hipertrófica

Datos preclínicos¹¹⁰³ y clínicos recientes sugieren que el ejercicio moderado puede ser beneficioso y seguro en pacientes con MCH.¹⁰⁹⁸⁻¹¹⁰² La información sobre la cantidad de ejercicio vigoroso que puede considerarse segura todavía es limitada, pero la morfología y la fisiopatología heterogénea de la MCH indica que algunas personas son capaces de realizar ejercicio de alta intensidad, incluidos los deportes competitivos.⁷⁶⁰ La mayoría de los deportistas que se ejercitan de forma intensa tienen una hipertrofia leve del VI, con VI de tamaño normal o agrandado, función diastólica normal y sin evidencia de OTSVI.^{1104, 1105} Los datos disponibles actualmente indican que se puede considerar la práctica de ejercicio de alta intensidad y deportes competitivos en un grupo selecto de pacientes, predominantemente adultos que tengan una morfología leve y un perfil de riesgo bajo.¹¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁸ Sin embargo, los estudios que examinan el efecto del ejercicio vigoroso o el deporte competitivo de intensidad de moderada a alta sobre la historia natural de la MCH no se han diseñado para abordar esta cuestión, ni han tenido la potencia estadística adecuada, y tienen problemas potenciales de sesgo de selección. A pesar de esto, en base a la evidencia emergente, el Grupo de Trabajo ha acordado adoptar un enfoque comparativamente liberal, defendiendo que, después de una selección adecuada, algunos sujetos con un perfil de riesgo bajo pueden realizar ejercicio vigoroso y deportes competitivos de alta intensidad después de someterse a una evaluación integral por parte de expertos y debatirlo de forma compartida, resaltando la naturaleza impredecible de la MSC relacionada con el ejercicio en la MCH. No se recomiendan las disciplinas deportivas en las que el síncope pueda provocar lesiones accidentales mortales o peligro para otras personas.

Los pacientes con genotipo positivo/fenotipo negativo pueden practicar todos los deportes competitivos; sin embargo, se recomienda una evaluación anual para detectar el desarrollo de características fenotípicas de enfermedad.¹¹⁰⁹

8.1.4. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La MAVD es una causa reconocida de MSC relacionada con el ejercicio en individuos jóvenes asintomáticos,^{40,890} y parece ser debida al estiramiento ventricular que conduce al desprendimiento de miocitos, con posterior inflamación y reemplazo fibroadiposo en el miocardio ventricular. Pueden ocurrir las arritmias fatales durante el proceso inflamatorio o debido a una cicatriz miocárdica. Además, hay datos que sugieren que el ejercicio de alta intensidad se asocia con la aceleración del fenotipo de la enfermedad en individuos con MAVD, incluidos aquellos con genotipo positivo/fenotipo negativo, especialmente los portadores de variantes de PKP2.^{181,1110-1114} Además,

se ha demostrado que la restricción del ejercicio mejora los resultados clínicos en pacientes con MAVD.^{40,1111,1115-1117} A partir de estas evidencias, el Grupo de Trabajo recomienda no realizar ejercicio intenso o deportes competitivos en personas con MAVD, siguiendo un proceso de toma de decisiones compartido. La evidencia sobre el impacto del ejercicio en individuos con genotipo positivo/fenotipo negativo es más limitada. En estos casos, el Grupo de Trabajo recomienda un enfoque prudente en el contexto de una toma de decisiones compartida a la hora de debatir la participación en deportes competitivos. La actividad física de leve a moderada durante un máximo de 150 minutos a la semana se considera segura y se recomienda en personas con fenotipo negativo.¹¹¹⁸

8.1.5. Recomendaciones de ejercicio en la miocardiopatía dilatada y no dilatada del ventrículo izquierdo

Existe evidencia de que el ejercicio moderado en pacientes con MCD tratados de manera óptima mejora la capacidad funcional, la función ventricular y la calidad de vida;¹¹¹⁹ no obstante, el ejercicio intenso y los deportes competitivos también pueden desencadenar arritmias fatales en la MCD y la MCNDVI.^{1093,1120-1122}

En general, las personas asintomáticas con MCD y MCNDVI deben abstenerse de la práctica de deportes competitivos o de ejercicios recreativos asociados con un esfuerzo de intensidad moderada o alta. Solamente un grupo selecto de sujetos asintomáticos con MCD y MCNDVI, con función VI ligeramente deteriorada pero sin arritmias inducidas por el ejercicio ni fibrosis miocárdica significativa, puede participar en la mayoría de los deportes competitivos.

Aunque se desconoce la historia natural de la mayoría de las variantes patogénicas capaces de causar MCD y MCNDVI, sería razonable permitir el ejercicio intenso y los deportes competitivos en sujetos portadores de variantes patogénicas que no tengan características manifiestas de MCD o MCNDV. Sin embargo, se debe prestar especial atención a las personas con variantes patogénicas en genes que están asociados con un mayor riesgo de arritmias potencialmente mortales, como las variantes *lamina A/C*^{181,1123} o *TMEM43*,⁴³ para las cuales existe evidencia emergente de que el ejercicio puede tener un efecto adverso sobre la función cardíaca y aumentar el riesgo de arritmias potencialmente mortales. No se conoce bien el impacto del ejercicio vigoroso en los pacientes con variantes patogénicas en otros genes de alto riesgo, como las variantes de *filamina C*¹¹¹² que exhiben fenotipos de MCD o MCNDVI; no obstante, hay que ser prudente a la hora de extrapolar nuestro conocimiento sobre el efecto del ejercicio en algunos fenotipos de MAVD y MCD.

Tabla 31 de recomendaciones. Recomendaciones de ejercicio para pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Todas las miocardiopatías		
Se recomienda ejercicio regular de intensidad baja a moderada en todas las personas con miocardiopatía capaces de practicarlo.	I	C
Se recomienda una evaluación individualizada del riesgo para la prescripción de ejercicio en todos los pacientes con miocardiopatía.	I	C

Continúa

MCH		
Se debe considerar el ejercicio de alta intensidad y el deporte competitivo en personas con genotipo positivo/fenotipo negativo que deseen practicarlo. ¹¹²⁴	Ila	C
Se puede considerar el ejercicio de alta intensidad y el deporte competitivo en sujetos asintomáticos de riesgo bajo con miocardiopatía hipertrófica morfológicamente leve, en ausencia de obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo en reposo o inducible y de arritmias ventriculares complejas inducidas por el ejercicio. ^{1107,1113,1125,1126}	Ilb	B
No se recomienda el ejercicio de alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en personas de alto riesgo, ni aquellas con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y arritmias ventriculares complejas inducidas por el ejercicio.	III	C
MAVD		
Se puede considerar evitar el ejercicio de alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en personas con genotipo positivo/fenotipo negativo de familias con MAVD. ^{1111,1116,1117}	Ilb	C
No se recomienda el ejercicio de intensidad moderada y/o alta, incluido el deporte competitivo, en personas con MAVD. ^{181,1111-1114}	III	B
MCD y MCNDVI		
Se debe considerar el ejercicio de intensidad moderada y alta en individuos con genotipo positivo/fenotipo negativo (con la excepción de variantes patogénicas en <i>LMNA</i> y <i>TMEM43</i>) que deseen practicarlo. ¹¹²³	Ila	C
Se puede considerar el ejercicio de alta intensidad y el deporte competitivo en un grupo selecto de sujetos asintomáticos y tratados de manera óptima que tengan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$, en ausencia de arritmias complejas inducidas por el ejercicio.	Ilb	C
Se puede considerar el ejercicio de intensidad moderada en sujetos asintomáticos y tratados de manera óptima que tengan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 40 a 49%, en ausencia de arritmias complejas inducidas por el ejercicio.	Ilb	C
No se recomienda el ejercicio de alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en personas sintomáticas, o aquellas con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, arritmias inducidas por el ejercicio o variantes patogénicas en <i>LMNA</i> o <i>TMEM43</i> .	III	C

LMNA, lamina A/C; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI: miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; *TMEM43*, proteína transmembrana 43.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase el apartado 7.1.5. para la evaluación del riesgo en la MCH.

8.2. Aspectos relacionados con la reproducción

El embarazo y el post-parto son periodos de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en mujeres con miocardiopatía.¹¹²⁷⁻¹¹³⁰ La miocardiopatía también puede diagnosticarse por primera vez durante el embarazo o surgir durante el embarazo, como la MCP.¹¹³¹

El riesgo asociado con el embarazo en una paciente con miocardiopatía se calcula utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada (OMSm).¹¹³⁰ El embarazo está contraindicado en mujeres de clase IV según la OMSm, incluidas las pacientes con FE inferior al 30%, clase funcional III-IV de la NYHA o MCPP previa con deterioro persistente de la función del VI.

8.2.1. Anticoncepción, fertilización in vitro tratamiento hormonal

Está indicado el asesoramiento sobre métodos anticonceptivos seguros y eficaces a todas las mujeres en edad fértil. Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol son los que tienen un mayor riesgo de trombosis¹¹³² y no se recomiendan en mujeres con un riesgo alto de enfermedad tromboembólica. Los anticonceptivos que sólo contienen progestina pueden ser una alternativa, ya que tienen poco o ningún efecto sobre los factores de coagulación, la presión arterial y los niveles de lípidos. Los implantes anticonceptivos reversibles de acción prolongada a base de levonorgestrel o los dispositivos intrauterinos son los anticonceptivos más seguros y eficaces, y tienen pocos efectos secundarios que afecten a las miocardiopatías.

La procreación asistida médicamente añade riesgos adicionales de los propios del embarazo; la superovulación es protrombótica y puede complicarse con el síndrome de hiperestimulación ovárica, provocando cambios significativos en el balance hídrico y un riesgo aún mayor de trombosis. Se debe considerar cuidadosamente la estimulación hormonal en mujeres con enfermedad de clase III según la OMSm (TV o MCH) o que estén anticoaguladas.

8.2.2. Manejo del embarazo

8.2.2.1. Antes del embarazo

Las pacientes con una miocardiopatía conocida y en riesgo de desarrollar una miocardiopatía deben recibir asesoramiento previo al embarazo por parte de un equipo multidisciplinar: el equipo cardíaco del embarazo. Se debe debatir el riesgo individual de la mujer durante el embarazo utilizando la clasificación de la OMS, además de analizar la probabilidad de transmisión de la enfermedad a la descendencia y cómo reducir el riesgo transgeneracional de transmitir la enfermedad.

Para estimar el riesgo individual, se debe realizar, como mínimo, un ECG, una ecocardiografía y una prueba de esfuerzo. Se deben debatir diversos aspectos con la mujer, incluido el pronóstico a largo plazo, el tratamiento farmacológico, los potenciales riesgos maternos y resultados, y los planes para la atención durante el embarazo y el parto.

8.2.2.2. Embarazo

En mujeres con enfermedad de clase II–III, III y IV según la OMSm (incluidas mujeres con MCH, TV y FE inferior al 35%), el tratamiento durante el embarazo y el parto se debe realizar en un centro con experiencia por un equipo multidisciplinar: el equipo cardíaco del embarazo, que debe incluir cardiólogos con experiencia en miocardiopatías y arritmias, obstetras y anestelistas. Dependiendo de cada caso individual, se pueden incluir otros especialistas (genetista, cirujano cardio-torácico, cardiólogo pediátrico, especialista en medicina fetal, neonatólogo, etc.). Se debe trazar un

plan de parto que incluya los detalles de la inducción, la gestión del trabajo de parto y el parto, así como la vigilancia post-parto.

8.2.2.3. Momento y tipo de parto

Se debe personalizar el momento y el modo de parto según el tipo de miocardiopatía, la función ventricular, la clase funcional NYHA, el riesgo arrítmico y el riesgo tromboembólico. El parto vaginal se asocia con menos pérdida de sangre y menor riesgo de infección, trombosis venosa y embolia que la cesárea, y se debe recomendar para la mayoría de mujeres. Se debe considerar la cesárea para indicaciones obstétricas, pacientes con obstrucción grave del tracto de salida o en casos de IC aguda/intratable grave, riesgo alto de arritmia y pacientes que estén tomando anticoagulación oral en el momento del parto.¹¹³⁰ Durante el parto, las pacientes con miocardiopatía deben ser monitorizadas de forma individualizada.

8.2.2.4. Post-parto

El período post-parto se asocia con cambios hemodinámicos significativos y desplazamientos de líquidos, particularmente en las primeras 24 a 48 h después del parto, lo que puede precipitar una IC. Por lo tanto, la monitorización hemodinámica debe mantenerse durante al menos 24-48 h en pacientes de riesgo. La mayoría de los fármacos pasan a la leche y, por tanto, la lactancia materna estaría contraindicada (véase el apartado 8.2.2.5).

8.2.2.5. Tratamiento farmacológico: aspectos generales

El tratamiento farmacológico en mujeres embarazadas debe ser el mismo que en pacientes no embarazadas, evitando los fármacos contraindicados durante el embarazo, como los IECA, los ARA II y los inhibidores de la renina.¹¹³⁰ El primer trimestre se asocia con el mayor riesgo teratogénico. Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico lo más tarde posible en el embarazo y con la dosis eficaz más baja. La exposición a medicamentos en etapas posteriores del embarazo puede conferir efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo fetal. Se recomienda verificar los datos del medicamento y de seguridad antes de iniciar un tratamiento nuevo durante el embarazo; véase la Tabla 7 de la *Guía ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo*.¹¹³⁰ De esta lista, los antiarrítmicos se pueden resumir de la siguiente manera:

- Bien tolerados: sotalol, verapamilo oral.
- Si bien los beneficios y riesgos deben evaluarse en cada caso, a menudo se puede continuar con los siguientes medicamentos si existe una indicación clara de uso durante el embarazo: bisoprolol, carvedilol, digoxina, diltiazem (posibles efectos teratogénicos), disopiramida (contracciones uterinas), flecaínida, lidocaína, metoprolol, nadolol, propranolol, verapamilo, quinidina.
- Datos insuficientes: ivabradina, mexiletina, propafenona, vernakalant.
- Contraindicados: amiodarona, atenolol, dronedarona, IECA, ARA II, inhibidores de la renina y espironolactona.¹¹³⁰

El tratamiento en curso con betabloqueantes para una miocardiopatía debe continuarse durante el embarazo, con una vigilancia estrecha del crecimiento fetal. Después del parto, se recomienda la monitorización del ritmo cardíaco del recién nacido durante 48 h. El uso de betabloqueantes y anticoagulantes

durante el embarazo se describe en la *Guía ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo*.¹¹³⁰

El uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) en el primer trimestre produce embriopatía (defectos en las extremidades, hipoplasia nasal) en el 0,6 al 10% de los casos.^{1133,1134} Por el contrario, la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) no atraviesan la placenta; por lo tanto, la sustitución de AVK por HNF o HBPM en las semanas 6 a 12 elimina prácticamente el riesgo de embriopatía. Este riesgo también depende de la dosis (0,45 a 0,9% con dosis bajas de warfarina). Está contraindicado el parto vaginal mientras la madre toma AVK, debido al riesgo de hemorragia intracranial fetal. Todos los regímenes farmacológicos producen complicaciones hemorrágicas en la madre, pero la incidencia es menor con AVK que con HBPM/HNF durante todo el embarazo.¹¹³⁰

Se debe continuar con AVK hasta que se logre el embarazo, y se debe considerar proseguir el tratamiento durante todo el embarazo cuando la dosis sea baja (véase la Tabla 7 de la *Guía ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo*¹¹³⁰). El valor objetivo de la razón internacional normalizada (INR) debe elegirse de acuerdo con las indicaciones actuales, con un seguimiento semanal o bisemanal. En pacientes adecuadas, se recomienda el autocontrol de INR. Alternativamente, dependiendo de la indicación, se puede considerar un cambio a HBPM entre las semanas 6 y 12, bajo control estricto en aquellas pacientes que tengan un requerimiento de dosis baja. Cuando se requiera una dosis más alta de AVK, se debe suspender el tratamiento con AVK entre las semanas 6 y 12 y sustituirlo por dosis i.v. ajustadas de HNF o HBPM, dos veces al día, con ajuste de dosis según los niveles máximos de anti-Xa (para la HBPM).

En caso de parto con cesárea planificada en mujeres anticoaguladas (sin incluir portadoras de válvulas mecánicas), la dosis terapéutica de HBPM puede simplemente omitirse durante las 24 horas previas a la cirugía. Si el parto debe realizarse antes, la actividad anti-Xa podría guiar el momento del procedimiento.

Terapia antiarrítmica en el embarazo distinta a la medicación. Idealmente, el implante de un DAI y la ablación con catéter se deben considerar antes del embarazo en pacientes con riesgo alto de arritmias ventriculares, para evitar las intervenciones durante el embarazo.¹¹³⁵ Si está indicado un DAI durante el embarazo, el implante se debe realizar más allá de las 8 semanas de gestación y con protección radiológica¹¹³⁶, y se debe sopesar la indicación frente a la poca experiencia disponible. En pacientes embarazadas portadoras de un DAI, se recomienda el interrogatorio de rutina del DAI y el asesoramiento antes del parto.

8.2.2.6. Miocardiopatías específicas

La mayoría de mujeres con MCH tolera bien el embarazo.¹¹³⁷ Las complicaciones durante el embarazo ocurren con mayor frecuencia en mujeres que tienen síntomas, arritmias o deterioro de la función del VI antes del embarazo. Los gradientes del TSVI pueden aumentar ligeramente durante el embarazo, y los gradientes altos antes del embarazo se asocian con más complicaciones.¹¹³⁷ Las mujeres deben ser evaluadas según la clase de riesgo de la OMS, trimestralmente para pacientes de riesgo bajo (clase II) y mensual o bimensualmente para pacientes de riesgo más alto (clase III). En pacientes con FA se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM o AVK, según la etapa del embarazo. Se debe considerar la cardioversión durante el embarazo en caso de FA persistente

mal tolerada. La hipovolemia se tolera mal. Se debe considerar la cesárea en pacientes con OTSVI grave, parto prematuro mientras toman anticoagulación oral o IC grave.¹¹³⁰ La anestesia epidural y espinal debe aplicarse con precaución, especialmente en caso de OTSVI grave, debido a la posible hipovolemia, y se debe evitar la anestesia espinal de inyección única.

El embarazo en la MAVD es, relativamente, bien tolerado, como se muestra en varios estudios, sin exceso de mortalidad y sin resultados negativos claros a largo plazo.¹¹³⁸⁻¹¹⁴¹ Las TV previas representan un nivel de riesgo III según la OMS, lo que exige un seguimiento bimensual o mensual en un centro especializado.

Las mujeres con MCD corren el riesgo de sufrir un mayor deterioro de la función del VI durante el embarazo. Los datos sugieren que el embarazo podría no estar asociado con la progresión adversa de la enfermedad a largo plazo o con la supervivencia sin episodios en mujeres con genotipo LMNA positivo.¹¹⁴² Los predictores de mortalidad materna son la clase III/IV de la NYHA y la FE inferior a 40%. Los factores de riesgo altamente adversos incluyen FE inferior a 20%, insuficiencia mitral grave, insuficiencia del VD, FA y/o hipotensión.¹¹⁴³

8.2.2.7. Miocardiopatía periparto

Los estudios genéticos en pacientes con MCPD han revelado una similitud genética entre la MCPD y la MCD. Específicamente, se ha demostrado una sobrerepresentación de variantes truncadas en *TTN*, *FLNC*, *BAG3* y *DSP*, siendo las variantes truncadas de *TTN* las más comúnmente involucradas (encontradas en 10% aproximadamente de las pacientes).^{44,45} Se ha sugerido que el enfoque de las pruebas genéticas en la MCPD debe ser similar al de la MCD.⁴⁵ Los medicamentos utilizados para tratar la IC durante el embarazo requieren consideraciones especiales, tal y como se ha analizado anteriormente. En presencia de disfunción cardíaca persistente, se debe continuar con la medicación. El uso de bromocriptina como medicación específica en pacientes con MCPD, y complementaria al tratamiento estándar para la IC, ha mostrado resultados prometedores en dos ensayos clínicos.^{1144,1145} En casos graves de MCPD, la AMC temporal se ha utilizado con éxito y debe considerarse para pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar del apoyo inotrópico.¹¹⁴⁶ En pacientes con MCPD, los umbrales para un implante precoz de DAI deben ser más altos que en otras condiciones, debido a que hay una tasa elevada de recuperación espontánea después del parto.¹¹⁴⁷

Tabla 32 de recomendaciones. Recomendaciones sobre aspectos relacionados con la reproducción en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación del riesgo y el asesoramiento previo al embarazo en todas las mujeres utilizando la clasificación modificada de riesgo materno de la OMS.	I	C
Se recomienda asesorar sobre los métodos anticonceptivos seguros y eficaces a todas las mujeres en edad fértil y a sus parejas.	I	C
Se recomienda asesorar sobre el riesgo de herencia de enfermedades a todos los hombres y mujeres antes de la concepción.	I	C

Continúa

Se recomienda el parto vaginal en la mayoría de las mujeres con miocardiopatía (a menos que existan indicaciones obstétricas para cesárea), insuficiencia cardíaca grave (FE <30% o clase funcional III-IV de la NYHA) u obstrucciones graves del tracto de salida, o en mujeres que se presentan en trabajo de parto y toman anticoagulantes orales.	I	C
Se recomienda revisar cuidadosamente la seguridad de los medicamentos antes del embarazo y ajustarlos según la tolerabilidad durante el embarazo.	I	C
Para las pacientes con FA, se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM o AVK según la etapa del embarazo.	I	C
Se debe considerar la continuación del tratamiento con betabloqueantes durante el embarazo en mujeres con miocardiopatías, bajo seguimiento estrecho del crecimiento fetal y del estado del recién nacido, y si los beneficios superan los riesgos.	IIa	C
Se debe considerar el asesoramiento y las pruebas genéticas en pacientes con miocardiopatía periparto.	IIa	C

AVK, antagonistas de la vitamina K; FA, fibrilación auricular; FE, fracción de eyección; HBPM, heparina de bajo peso molecular; NYHA, *New York Heart Association*; OMSm, clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.3. Recomendaciones para cirugía no cardíaca

En general, las miocardiopatías se asocian con una mayor incidencia de IC y arritmias perioperatorias, aunque se debe considerar la variabilidad significativa en la expresión fenotípica de las miocardiopatías. Se debe prestar especial atención al estado clínico, la FEVI, la sobrecarga de volumen y los niveles elevados de péptidos natriuréticos. En el periodo posterior a la cirugía no cardíaca, los líquidos administrados durante la intervención pueden movilizarse, provocando hipervolemia y congestión pulmonar. Por lo tanto, es esencial prestar un cuidado especial al equilibrio hídrico.^{1148,1149}

La MCH obstructiva merece una consideración especial debido a su particular fisiopatología, con una vigilancia intraoperatoria adecuada, evitando factores y medicamentos que puedan aumentar la OTSVI y procediendo al tratamiento farmacológico y la fluidoterapia intravascular cuando sea necesario (véanse los datos complementarios, Tabla S7).^{1150,1151}

La concentración de péptidos natriuréticos es un biomarcador plasmático cuantitativo de la presencia y gravedad de estrés cardíaco hemodinámico e IC, y la concentración elevada de NT-proBNP puede facilitar la detección de IC, la monitorización intraoperatoria óptima y el inicio u optimización del tratamiento de IC después de la cirugía.¹¹⁵² Además, en pacientes con miocardiopatía, la concentración elevada de NT-proBNP es un fuerte predictor del pronóstico general.¹¹⁵³⁻¹¹⁵⁶

Los pacientes con un familiar de primer grado con una miocardiopatía genética deben ser evaluados con un ECG y un examen ecocardiográfico para descartar la presencia de enfermedad, independientemente de la edad (véase el apartado 6.11). No hay datos específicos sobre los riesgos de la cirugía no cardíaca en familiares con fenotipo negativo; no obstante, estas personas tienen riesgo de desarrollar la enfermedad, que puede ser subclínica en el momento de la cirugía.¹¹⁵⁷ Los datos en niños con MCH

sometidos a anestesia general para procedimientos cardíacos y no cardíacos muestran que, en un entorno especializado con participación multidisciplinar, la morbilidad y mortalidad perioperatorias son extremadamente bajas.¹¹⁵⁸

Tabla 33 de recomendaciones. Recomendaciones para la cirugía no cardíaca en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización ECG perioperatoria en todos los pacientes con miocardiopatía sometidos a cirugía.	I	C
En pacientes con miocardiopatía y sospecha de IC o IC confirmada, programados para CNC de riesgo intermedio o alto, se recomienda reevaluar la función del VI con ecocardiografía (evaluando la OTSVI en pacientes con MCH) y medir los niveles de NT-proBNP/BNP, a menos que se haya realizado recientemente. ^{1151,1153-1156,1158-1165}	I	B
Se recomienda que los pacientes con miocardiopatía que tengan genotipos de alto riesgo o factores asociados a complicaciones arrítmicas o de IC o que presenten una OTSVI grave, sean remitidos para realizar investigaciones adicionales en una unidad de miocardiopatía, antes de someterse a una CNC electiva.	I	C
En pacientes <65 años con un familiar de primer grado con miocardiopatía, se recomienda realizar ECG y ETT antes de la CNC, independientemente de los síntomas.	I	C

CNC, cirugía no cardíaca; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; IC, insuficiencia cardíaca; MCH, miocardiopatía hipertrófica; NT-proBNP, fracción N terminal del péptido natriurético cerebral; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI, ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. REQUISITOS PARA LAS UNIDADES ESPECIALIZADAS EN MIOCARDIOPATÍAS

A medida que las pruebas genómicas y la información se incorporan a las estrategias de diagnóstico y tratamiento de rutina de las miocardiopatías y el cálculo del riesgo de la enfermedad, los cardiólogos deben familiarizarse con los principios generales que subyacen a la interpretación de los resultados de las pruebas, y deben ser capaces de transmitir las implicaciones a los pacientes. También deben poder tomar decisiones informadas sobre qué pruebas son apropiadas para los diferentes pacientes y situaciones clínicas. El riesgo de MSC y la posibilidad de que familiares puedan heredar la enfermedad hace que la experiencia multidisciplinar, incluido el asesoramiento genético, la atención psicológica y las asociaciones de apoyo al paciente, sea un aspecto crítico de la atención.¹¹⁶⁶ Como resultado de todo esto, existe una necesidad creciente para que los médicos aprendan los principios básicos de la genética clínica y las diversas manifestaciones clínicas de los trastornos genéticos individuales.^{54,964,1166,1167}

Las miocardiopatías tienen una presentación clínica muy heterogénea y una evolución que, en ocasiones, es difícil de predecir. El fenotipo de la enfermedad puede ser consecuencia de

diversos factores adquiridos y antecedentes genéticos. Pueden coexistir fenotipos mixtos o dos condiciones dentro del mismo paciente o familia. El diagnóstico genético plantea problemas logísticos y éticos en su ejecución, así como en la interpretación y en la comunicación de los resultados.¹¹⁶⁶ El proceso de diagnóstico, el manejo de los síntomas y la estratificación del riesgo a menudo requieren una evaluación integral del paciente y su familia, con la participación de equipos multidisciplinares. Por otro lado, los procedimientos intervencionistas (ablación septal, miectomías, etc.) requieren una experiencia que sólo consiguen tener los centros con gran volumen. La especialización en esta área requiere también una actualización permanente para caracterizar con precisión el pronóstico de la enfermedad, asegurar la elección de la mejor opción terapéutica en cada caso y garantizar la implementación de esas opciones por parte de un equipo con experiencia.

Estas características implican que el manejo adecuado de estas enfermedades requiere herramientas específicas, amplia experiencia y un abordaje básico-clínico multidisciplinar de difícil consecución.

La unidad de miocardiopatía suele estar integrada en una unidad de cardiogenética general (o enfermedades cardíacas hereditarias), donde trabajan de forma coordinada con otros profesionales implicados en enfermedades cardíacas y vasculares hereditarias, como canalopatías, aortopatías genéticas, dislipidemias familiares y diversas enfermedades metabólicas y sindrómicas con afectación cardíaca. Representan un modelo organizativo destinado a proporcionar una evaluación cardiovascular y genética integral y un tratamiento personalizado en pacientes con enfermedades cardiovasculares hereditarias. El modelo de clínicas multidisciplinarias especializadas se ha defendido desde hace tiempo como el modelo ideal para el tratamiento de pacientes y familias con enfermedades cardíacas hereditarias.^{4,53,559,1166} Este modelo ofrece una atención holística al paciente y los familiares en riesgo, adoptando un enfoque centrado en el paciente y teniendo en cuenta los resultados clínicos, genéticos y psicosociales. El beneficio de las clínicas especializadas se había descrito previamente en el contexto de la MCH, con pacientes más adaptados y menos preocupados que los pacientes que no recibían esta atención.^{53,224} Además de la experiencia en el campo de las enfermedades cardíacas hereditarias, otros requisitos para organizar una clínica cardiogenética son la presencia de un equipo multidisciplinar, el acceso a recursos técnicos de excelencia, la participación en proyectos de investigación específicos, y la disponibilidad de asesoramiento genético y cribado familiar. También es muy importante la capacidad para ofrecer formación a los profesionales médicos y la colaboración con las asociaciones de pacientes.

En la Tabla S8 de los datos complementarios se resumen los requisitos, habilidades y recomendaciones para la educación/capacitación profesional necesarios para una clínica cardiogenética, según lo propuesto por las asociaciones internacionales de expertos.

10. VIVIR CON UNA MIOCARDIOPATÍA: CONSEJOS PARA LOS PACIENTES

La mayoría de personas con miocardiopatía lleva una vida normal y productiva, pero un pequeño número experimenta sín-

tomas importantes y corre el riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la enfermedad. Independientemente de la gravedad de su enfermedad, es importante que las personas reciban apoyo y asesoramiento preciso de especialistas en miocardiopatía y otros profesionales de la salud, y que se les anime a comprender y controlar la enfermedad por sí mismos (véanse los datos complementarios de la Tabla S9 para más información sobre el proceso de educación del paciente).

La Tabla 24 resume algunas de las cuestiones clave que se deben debatir con los pacientes, familiares y cuidadores. Cuando sea apropiado (p. ej., cuando se considere un embarazo, véase el apartado 8.2), los pacientes deben derivarse a otros servicios especializados.

Tabla 24. Orientación general para la actividad diaria de los pacientes con miocardiopatías

Tema	Orientación general
Ejercicio	Véanse los apartados previos sobre recomendaciones de ejercicio.
Dieta, consumo de alcohol y peso	- Se debe alentar a los pacientes a mantener un índice de masa corporal recomendado. - Evitar la deshidratación, el consumo excesivo de alcohol y el consumo de drogas.
Tabaquismo	No hay datos que muestren una interacción entre el tabaquismo y la miocardiopatía, pero los pacientes deben recibir asesoramiento general sobre los riesgos para la salud asociados con el tabaquismo, incluidos los efectos proarrítmicos y proinflamatorios y, cuando estén disponibles, información sobre cómo dejar de fumar.¹¹⁶⁸⁻¹¹⁷¹
Aspectos relacionados con la reproducción	Se debe dar a los pacientes la oportunidad de debatir sobre sus preocupaciones relacionadas con las cuestiones reproductivas. Es frecuente que se produzca ansiedad y depresión después de un diagnóstico, y algunos pacientes pueden expresar culpa o miedo por su diagnóstico genético y el riesgo de transmisión a la descendencia.
Actividad sexual	- Se debe asesorar a los pacientes sobre el efecto potencial de su medicación en el rendimiento sexual. - La mayoría de las personas con miocardiopatía podrá tener una actividad sexual normal. Se debe brindar asesoramiento individualizado sobre su seguridad y el posible impacto de la actividad sexual sobre el riesgo de progresión de la enfermedad, arritmias ventriculares y/o descargas del DAI.
Medicación	Se debe proporcionar a los pacientes información sobre su medicación, incluidos los posibles efectos secundarios y teratogénicos, y las interacciones de los medicamentos recetados y los remedios de venta libre y otras terapias complementarias.
Vacunación	En ausencia de contraindicaciones, se debe recomendar a los pacientes que reciban las vacunas recomendadas periódicamente (p. ej., vacunación anual contra la gripe y el SARS-CoV-2).

Continúa

Conducción	- La mayoría de los pacientes debería ser elegibles para obtener un permiso de conducción ordinario y pueden continuar conduciendo, a menos que experimenten síntomas que los distraigan o los incapaciten. - Las recomendaciones sobre permisos de conducción para mercancías pesadas o vehículos de transporte de pasajeros deben estar en consonancia con la legislación local. - Para obtener más información sobre cómo conducir con un DAI, consúltense las normas locales.
Ocupación	- La mayoría de las personas con miocardiopatía podrán realizar su trabajo con normalidad. Las implicaciones de los trabajos manuales intensos, que conlleven una actividad extenuante deben discutirse con el especialista adecuado. - Para algunas profesiones, como pilotos, personal militar y personal de servicios de emergencia, existen pautas o reglas estrictas sobre la elegibilidad. - Las implicaciones sociales y económicas de un diagnóstico de miocardiopatía se deben incluir como parte del asesoramiento de los familiares antes de realizar un cribado clínico o genético.
Vacaciones y seguros de viaje	- La mayoría de los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos puede volar con seguridad. Para obtener más información sobre viajes en avión con un DAI, consúltense el texto "Aptitud para volar para pasajeros con enfermedades cardiovasculares".¹¹⁷² - Las compañías de seguros pueden cobrar más por el seguro de viaje. En algunos países, las organizaciones de apoyo al paciente pueden brindar asesoramiento sobre cómo obtener un seguro razonable.
Seguro de vida	El diagnóstico de miocardiopatía dificultará la obtención de seguros de vida o hipotecas. Se debe proporcionar a los pacientes asesoramiento sobre las normas que se aplican en los diferentes países en el momento del diagnóstico.
Embarazo y parto	Véase el apartado 8.2.
Educación/escolarización	- Los profesores y otros cuidadores deben recibir asesoramiento e información escrita relevante para el cuidado de los niños con miocardiopatía. - En ausencia de síntomas y factores de riesgo, se debe permitir que los niños realicen actividad física aeróbica de nivel bajo a moderado, de acuerdo con el consejo de su cardiólogo pediátrico. El asesoramiento sobre ejercicio de alta intensidad en niños debe guiarse por el fenotipo de la miocardiopatía y la presencia de síntomas y factores de riesgo dentro de un entorno especializado en miocardiopatía pediátrica. - Se deben tomar medidas para los niños con dificultades de aprendizaje y otras necesidades especiales. - Los padres, profesores y personal de las instalaciones deportivas deben recibir formación en RCP y en el uso de DEA.

DAI, desfibrilador automático implantable; DEA, desfibrilador externo automático; RCP, reanimación cardiopulmonar; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

11. DIFERENCIAS DE SEXO EN LAS MIOCARDIOPATÍAS

Las diferencias dependientes de sexo en la expresión fenotípica y los resultados clínicos son bien conocidas en la medicina cardiovascular. Las diferencias en la presentación clínica, la progresión y resultados de las miocardiopatías entre mujeres y hombres pueden ser atribuibles a diferencias genéticas y hormonales, pero también a variaciones en el manejo, el acceso a la atención médica o la respuesta a tratamientos específicos.^{546,1173} Es fundamental eliminar estas variaciones en la atención clínica de los pacientes con miocardiopatías.

Las miocardiopatías suelen heredarse como un rasgo autosómico dominante. Por lo tanto, se esperaría que la prevalencia fuera igual entre los sexos. Las mujeres están consistentemente menos representadas que los hombres en los estudios clínicos de diferentes miocardiopatías (30-40%). La diferencia puede explicarse por sesgos en la interacción con los centros de atención sanitaria o por criterios de diagnóstico basados en mediciones de imágenes cardíacas no ajustadas; los datos de grandes genealogías parecen respaldar la hipótesis de que existe un retraso real en la edad de expresión fenotípica en las mujeres portadoras (al menos para la MCH).^{178,1174-1176}

Las mujeres con MCH son diagnosticadas más tarde que los hombres (8 a 13 años después), están más gravemente afectadas, tienen OTSVI con mayor frecuencia, presentan síntomas más graves al inicio del estudio y desarrollan con mayor frecuencia IC avanzada durante el seguimiento.^{1177,1178} Las mujeres con OTSVI e indicación para procedimientos invasivos suelen ser mayores y más sintomáticas que los hombres.¹¹⁷⁹⁻¹¹⁸¹ Las mujeres y los hombres parecen mostrar un beneficio de supervivencia similar con la TRS invasiva.^{705,1181} Se ha demostrado un aumento en la mortalidad relacionada con la miocardiopatía en mujeres de mediana edad con MCH en comparación con los hombres y la población general; esto se debe a una mayor tasa de muerte por IC. No se han demostrado diferencias relacionadas con el sexo en la tasa de MSC en la MCH.^{1182,1183}

Las mujeres con MCD pueden tener una mejor respuesta al tratamiento y parecen tener un curso clínico más favorable que los hombres.^{186,1184} Se ha descrito que el sexo masculino se asocia consistentemente con una mayor tasa de MSC en MCD (cohortes generales y series de genotipos particulares),^{186,541,872,878,1185-1187} y muerte por IC o trasplante en cohortes generales de MCD.^{1188,1189}

El sexo masculino y el deporte se han identificado tradicionalmente como variables asociadas con una penetrancia fenotípica más precoz y una expresión más grave de la enfermedad en portadores genéticos, y son predictores independientes de episodios arrítmicos ventriculares malignos en la MAVD.^{522,950,1190-1195} Al igual que en la MCH, las mujeres con MAVD pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar IC.¹¹⁹³

Los datos sobre las diferencias de sexo en la MCR familiar o genética son escasos.^{331,546} En comparación con otros tipos de miocardiopatías, las mujeres parecen estar igual de representadas que los hombres en las series de MCR.³³¹

12. COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MIOCARDIOPATÍAS

12.1. Factores de riesgo cardiovascular

La penetrancia de la enfermedad en portadores genéticos de variantes asociadas a miocardiopatía es incompleta. Las interacciones

gen-ambiente pueden explicar parte de la heterogeneidad de la expresión fenotípica de todos los fenotipos de miocardiopatía, aunque los datos publicados se centran principalmente en MCH, MCD y MAVD.

12.2. Miocardiopatía dilatada

La predisposición genética individual favorece un fenotipo dilatado en presencia de factores desencadenantes, como inflamación, infección, agresiones tóxicas por alcohol o drogas y taquiarritmias.

12.3. Miocardiopatía hipertrófica

La hipertensión y la obesidad se han asociado con la penetrancia y la expresión fenotípica de la MCH.¹¹⁹⁶ Los resultados del EORP *Cardiomyopathy/Mycarditis Registry* han mostrado que los pacientes con MCH tenían una prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular, comparable con los datos de la población general.¹¹⁹⁶ La hipertensión, diabetes y obesidad se asociaron con una mayor edad en el momento de la presentación, menor prevalencia de antecedentes familiares de MCH y MSC, más síntomas, FA frecuente y peor función diastólica del VI.¹¹⁹⁷ La hipertensión y la obesidad también se asociaron con mayores gradientes inducibles del TSVI e HVI.¹¹⁹⁸

12.4. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Se ha investigado el papel del ejercicio intenso sobre la expresión y los resultados clínicos en la MCH y la MCD, pero se ha demostrado que su impacto es particularmente relevante en la MAVD (Tabla 25). A pesar de llevarse a cabo una investigación activa, la fisiopatología de la MAVD es compleja y sigue sin comprenderse bien. La búsqueda de factores genéticos o ambientales, como virus y respuestas inmunitarias, no ha logrado identificar factores desencadenantes. Se cree que la inflamación puede tener un papel fisiopatológico fundamental.¹¹⁹⁹

Tabla 34 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con miocardiopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con miocardiopatía.	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

13. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19) Y MIOCARDIOPATÍAS

La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), conocida como COVID-19, se caracteriza por una alta variabilidad en la presentación clínica y en los resultados, mostrando una asociación adversa entre la enfermedad cardíaca subyacente, incluida la IC, y la mortalidad relacionada con SARS-CoV-2.^{1200–1202} Sin embargo, hay pocos estudios sobre el papel de la infección por SARS-CoV-2 en las causas subyacentes de IC, en particular en las miocardiopatías.

Los análisis de registros internacionales sobre miocardiopatías y SARS-CoV-2 del período anterior a la vacuna han identificado varios marcadores de resultados clínicos adversos.¹²⁰³ Los antecedentes de IC y fenotipos particulares (amiloidosis y MCD) se han asociado significativamente con ingresos en las unidades de cuidados intensivos y muerte, en comparación con la MCH, MAVD y la población general. En la MCH, la edad, la clase funcional inicial, la OTSVI y el deterioro sistólico fueron predictores independientes de muerte.¹²⁰⁴

Se ha demostrado que la vacunación contra SARS-CoV-2 es segura en los grandes estudios poblacionales, y los datos sobre complicaciones relacionadas con la vacunación en pacientes con miocardiopatía son anecdóticos. Teniendo esto en cuenta, y la posibilidad de obtener peores resultados clínicos en pacientes con miocardiopatía que contraen COVID-19, se recomienda la vacunación en todos los pacientes con miocardiopatía y, en particular, en aquellos con signos o síntomas de IC.

Tabla 25. Moduladores de la expresión fenotípica de las miocardiopatías

Condición	MCH	MCD	MAVD	Expression
Hipertensión	+++	++	?	Hipertrofia, dilatación, disfunción, FA
Diabetes	++	+	?	Hipertrofia, disfunción, FA
Obesidad	++	+	?	Hipertrofia, OTSVI, FA
Tóxicos	–	+++	?	Dilatación, disfunción
Deportes	+	+	+++	Dilatación, disfunción, arritmia ventricular
Virus	–	++	+	Dilatación, disfunción, arritmia ventricular
Embarazo	–	++	–	Dilatación, disfunción

FA, fibrilación auricular; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

+, grado de asociación positiva; –, ausencia de asociación definitiva; ?, asociación desconocida

14. MENSAJES CLAVE

- (1) Las miocardiopatías son más comunes de lo que se pensaba anteriormente, y normalmente requieren un tratamiento matizado que puede diferir del enfoque convencional que se usa para pacientes con arritmia o IC.
- (2) La etiología es fundamental para el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía, y la descripción cuidadosa y sistemática del fenotipo morfológico y funcional es el primer paso crucial en el trabajo diagnóstico.
- (3) Se recomienda usar una nomenclatura y un trabajo diagnóstico de las miocardiopatías que se base en el fenotipo predominante en el momento de la presentación.
- (4) Los pacientes con miocardiopatía pueden requerir atención médica por la aparición de síntomas (relacionados con IC o arritmia), hallazgos anormales incidentales o como resultado de un cribado familiar después del diagnóstico en un familiar.
- (5) Es necesario obtener imágenes multimodales para caracterizar el fenotipo cardíaco (morfología y función), incluida la caracterización tisular, para la detección de cicatrices miocárdicas no isquémicas, junto con los antecedentes personales y familiares detallados, el examen clínico, la electrocardiografía y las pruebas de laboratorio.
- (6) Los resultados de las imágenes siempre deben interpretarse en el contexto clínico general, incluidos los resultados de las pruebas genéticas, y no de forma aislada.
- (7) La caracterización tisular mediante RMC es útil para el diagnóstico, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la estratificación del riesgo en cada uno de los principales fenotipos de miocardiopatía.
- (8) La gammagrafía con trazador óseo DPD/PYP/HMDP o SPECT es la técnica de referencia para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca por TTR.
- (9) La presencia de una cicatriz ventricular no isquémica o el reemplazo adiposo en la RMC y/o el examen patológico, que puede ocurrir con o sin dilatación ventricular y/o disfunción sistólica, puede ser la única pista para el diagnóstico de una miocardiopatía, y puede tener importancia pronóstica dependiendo de la etiología.
- (10) El objetivo de este abordaje multiparamétrico y sistémico es generar un diagnóstico etiológico basado en el fenotipo, interpretando los datos disponibles con una mentalidad orientada a la miocardiopatía que combina la evaluación cardiológica con parámetros no cardíacos.
- (11) Se necesita un enfoque multidisciplinar de atención al paciente y una transición adecuada desde los servicios pediátricos de atención de miocardiopatías a los de adultos.
- (12) Se deben realizar pruebas genéticas en pacientes con miocardiopatía, que pueden influir en la estratificación del riesgo y en el tratamiento.
- (13) El asesoramiento genético, incluido el asesoramiento previo y posterior a la prueba, y el apoyo psicológico, son aspectos esenciales de la atención multidisciplinar de los pacientes con miocardiopatía y sus familiares.
- (14) Las miocardiopatías pediátricas representan, en gran medida, parte del mismo espectro clínico que las observadas en adolescentes mayores y adultos, pero las miocardiopatías de inicio infantil (en el primer año de vida) a menudo se asocian con fenotipos graves y una tasa elevada de IC y morbi-mortalidad relacionadas.
- (15) Más allá del primer año de vida, las causas genéticas de las miocardiopatías de inicio en la infancia son similares a las de los adultos.
- (16) El tratamiento de los síntomas, la identificación y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad (incluida la MSC, IC y accidentes cerebrovasculares) son la piedra angular del tratamiento de todas las miocardiopatías.
- (17) Se debe considerar el uso de inhibidores de la miosina cardíaca (mavacamten) en pacientes con MCH y OTSVI que permanezcan sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo.
- (18) Las herramientas validadas de predicción del riesgo de MSC (HCM Risk-SCD y HCM Risk-Kids) son el primer paso en la prevención de la muerte súbita en pacientes con MCH.
- (19) Otros marcadores de riesgo pueden ser útiles en pacientes con riesgo bajo o intermedio, pero faltan datos sólidos sobre el impacto de estos parámetros en los cálculos personalizados de riesgo generados por las herramientas de predicción de riesgos.
- (20) El tratamiento farmacológico de los pacientes con MCD no difiere del recomendado en la IC crónica.
- (21) El riesgo de MSC de los pacientes con MCD y MCNDVI varía según la causa subyacente y el subtipo genético.
- (22) Los hallazgos de la RMC desempeñan un papel importante a la hora de guiar el implante de un DAI en pacientes con MCD y MCNDVI.
- (23) En pacientes con MCD y MCNDVI, se debe considerar el DAI para ciertas formas genéticas incluso cuando la FEVI sea superior al 35%.
- (24) Es importante definir la etiología para un tratamiento personalizado en pacientes con miocardiopatías sindrómicas y metabólicas (p. ej., ERT/chaperona en las enfermedades de depósito lisosomal; tafamidis en ATTRwt, etc.).
- (25) El embarazo y el periodo post-parto se asocian con un riesgo cardiovascular mayor en mujeres con miocardiopatía conocida.
- (26) Un equipo multidisciplinar debe evaluar el riesgo asociado con el embarazo en mujeres con miocardiopatía conocida.
- (27) El tratamiento con betabloqueantes en caso de indicación arrítmica puede proseguirse de forma segura durante el embarazo; se deben verificar los datos de seguridad antes de iniciar nuevos medicamentos durante el embarazo.
- (28) Los adultos sanos de todas las edades y las personas con enfermedades cardíacas conocidas deben hacer ejercicio de intensidad moderada, al menos 150 minutos por semana.
- (29) Todos los pacientes con miocardiopatía deben someterse a una evaluación individualizada de riesgo para la prescripción de actividad física. La evaluación debe guiarse por tres principios: (i) prevenir arritmias potencialmente mortales durante el ejercicio; (ii) manejo de los síntomas para permitir la práctica de deportes; y (iii) prevenir la progresión de la condición arritmogénica inducida por el deporte.
- (30) Las personas con genotipo positivo/fenotipo negativo o con un fenotipo de miocardiopatía leve y que carezcan de síntomas o factores de riesgo pueden participar en deportes competitivos. En algunos pacientes de riesgo alto con MCH, MAVD y MCNDVI, se debe desaconsejar la práctica de ejercicio de alta intensidad y los deportes competitivos.
- (31) Los pacientes con genotipos de riesgo alto o factores asociados con complicaciones arrítmicas, IC u OTSVI grave deben ser remitidos para investigaciones especializadas antes de someterse a una cirugía no cardíaca electiva.

- (32) Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con miocardiopatía.

15. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Aunque en los últimos años se han producido importantes avances en la genética, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía, hay una serie de áreas en las que todavía falta evidencia sólida y que merecen ser abordadas en investigaciones clínicas futuras.

- (1) Fenotipos de miocardiopatía.
- (2) Epidemiología:
 - (a) Prevalencia del fenotipo de MCNDVI (niños y adultos).
 - (b) Evaluación sistemática de la prevalencia de los fenotipos de miocardiopatía en la infancia.
- (3) Manejo integral del paciente:
 - (a) Integración de la telemedicina en las redes de miocardiopatía.
- (4) Vía del paciente:
 - (a) Pruebas de laboratorio:
 - (i) Se necesitan estudios sobre nuevos biomarcadores “ómicos” (proteómicos, metabolómicos y transcritómicos) para evaluar su potencial valor diagnóstico y pronóstico en las miocardiopatías.
 - (b) Imagen multimodal:
 - (i) Las técnicas ecocardiográficas avanzadas, incluidas las imágenes de deformación por *speckle tracking* (rastreo de marcas) son prometedoras, pero carecen de una validación sólida en el contexto de las miocardiopatías.
 - (ii) No se dispone de un método estándar y universalmente aceptado para la cuantificación de la fibrosis miocárdica por RMC.
 - (iii) Se pueden realizar exploraciones por RMC en pacientes con dispositivos implantables que sean compatibles, pero la calidad está limitada por los artefactos.
 - (iv) La electrocardiografía y las imágenes mejoradas con inteligencia artificial para la evaluación de la miocardiopatía han demostrado ser una herramienta novedosa para mejorar drásticamente el diagnóstico y el pronóstico; se necesitan más estudios para su uso rutinario en la práctica clínica.
 - (iv) Impacto de la RMC en el cribado de familiares con genotipo positivo de sujetos con miocardiopatía y en familias con genes esquivos.
 - (c) Genética:
 - (i) La penetrancia está mal caracterizada para la mayoría de las variantes patogénicas. Esto es cierto tanto para las variantes encontradas mediante el cribado en cascada de familiares de un paciente con miocardiopatía, como para las variantes encontradas en población general, que se han sometido a una secuenciación clínica para otra indicación o que pueden optar a una secuenciación genómica como prueba de cribado.
 - (ii) Se desconocen los beneficios, daños y costes de la detección de genes asociados a la miocardiopatía en personas sin antecedentes personales o familiares de miocardiopatía.
- (d) Principios generales de manejo:
 - (i) El tratamiento de la insuficiencia VD sigue, en su mayor parte, sin estar basado en la evidencia.
 - (ii) Se requieren estudios a gran escala para guiar el tratamiento de la arritmia ventricular en pacientes con miocardiopatías genéticas.
 - (iii) Control óptimo de la frecuencia y FAA para cada subtipo de miocardiopatía.
 - (iv) Papel de los DAI en pacientes con TV bien tolerada.
 - (v) Todas las calculadoras de riesgo se desarrollan utilizando datos de referencia a nivel basal. Por lo tanto, la utilidad de su aplicación durante las visitas de seguimiento de los pacientes aún no está clara y es necesario estudiarla.
 - (vi) La predicción del riesgo en miocardiopatías infantiles distintas de la MCH sigue siendo empírica: se requiere un enfoque multicéntrico para comprender y desarrollar modelos de riesgo de MSC en la infancia.
 - (vii) Faltan estudios controlados sobre el efecto de la ablación en pacientes con FA y miocardiopatía.
 - (vii) Los modelos para predecir la recurrencia de la FA no han sido validados en pacientes con miocardiopatía.
 - (viii) Faltan estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de la denervación simpática cardíaca para la prevención de las recurrencias de TV/FV.
- (e) Abordaje de las miocardiopatías pediátricas:
 - (i) Faltan estudios aleatorizados o grandes registros que aborden el beneficio y la dosificación óptima del tratamiento farmacológico en la población pediátrica.
- (5) Miocardiopatía hipertrófica:
 - (a) Epidemiología:
 - (i) Los estudios de imagen y genotipo sugieren una prevalencia poblacional de hasta 1 en 200. Sin embargo, los estudios basados en HER sugieren un número mucho menor, de 3 a 4/10.000. Se necesitan más estudios sobre la prevalencia de enfermedades clínicamente importantes.
 - (b) Etiología:
 - (i) Etiología de las enfermedades con genes esquivos.
 - (ii) Papel del riesgo poligénico.
 - (iii) Interacción entre las comorbilidades y la evolución de la enfermedad.
 - (iv) Determinantes genéticos y ambientales de la expresión de la enfermedad en portadores de variantes.
 - (c) Manejo de los síntomas:
 - (i) Momento óptimo del tratamiento de OTSVI y su impacto en la progresión de la enfermedad.
 - (ii) Prevención de la FA y la IC.
 - (d) Prevención de la muerte súbita:
 - (i) Impacto de la genética (mendeliana y compleja) en el riesgo de resultados relacionados con las enfermedades.
 - (ii) Modelos de predicción mejorados que reduzcan el riesgo residual y prevengan el implante innecesario de DAI.
 - (iii) Refinamiento de los modelos de predicción de riesgos para incluir datos secuenciales.
 - (iv) Papel de la OTSVI en la predicción del riesgo en niños (aparente discrepancia en comparación con los adultos).

- (e) Terapias nuevas:
 - (i) Utilidad clínica de los inhibidores de miosina, otras moléculas pequeñas y terapias génicas emergentes.
- (6) Miocardiopatía dilatada:
 - (a) La base genética de la MCD familiar es desconocida en un número elevado de casos.
 - (b) No se dispone de datos detallados sobre el curso clínico específico de las diversas formas de MCD genéticas y no genéticas.
 - (c) Se desconoce si los pacientes con MCD responden de forma diferente al tratamiento farmacológico dependiendo de la etiología subyacente.
 - (d) Sigue sin resolverse la estrategia óptima de prevención de la MSC. No hay datos de ensayos clínicos prospectivos en cohortes modernas con tratamiento médico contemporáneo. Esta laguna en el conocimiento es particularmente relevante para los pacientes con MCD y FEVI superior al 35%.
 - (e) Recomendaciones sobre la práctica de deportes y la utilidad del tratamiento farmacológico profiláctico para prevenir el inicio de MCD en portadores genéticos.
- (7) Miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo:
 - (a) Prevalencia de la enfermedad.
 - (b) Historia natural y respuesta al tratamiento.
 - (c) Prevención de la MSC.
 - (d) Recomendaciones sobre la práctica deportiva.
- (8) Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho:
 - (a) No hay ECDA sobre tratamientos que permitan manejar las arritmias y la IC.
 - (b) Los estudios sobre el efecto del ejercicio siguen siendo mayoritariamente retrospectivos.
 - (c) Hay pocos estudios sobre la incidencia y el pronóstico de la IC.
 - (d) No hay estudios sobre la frecuencia y tipo de cribado clínico para los familiares asintomáticos.
- (9) Miocardiopatía restrictiva:
 - (a) Prevención de la MSC.
- (10) Miocardiopatías sindrómicas y metabólicas:
 - (a) Falta de ensayos aleatorizados o grandes estudios observacionales de cohortes que evalúen el papel de las nuevas terapias dirigidas a la vía RAS/MAPK (p. ej., trametinib).
 - (b) Hay pocos estudios de resultados a largo plazo que aborden el remodelado ventricular en RAS-MCH.
 - (c) HCM Risk-Kids no ha sido validado en pacientes pediátricos con RAS-MCH. Faltan datos sobre la estratificación del riesgo de MSC, aunque se han identificado posibles factores de riesgo.
- (d) Faltan estudios que aborden el momento óptimo para iniciar la ERT en adolescentes y adultos con enfermedad de Pompe de aparición tardía.
- (e) Faltan protocolos estandarizados para tratar a pacientes con reactividad cruzada inmunológica con material negativo.
- (f) Falta de estandarización de los criterios de valoración clínicos en los ensayos de terapias con ERT/chaperona.
- (g) Faltan comparaciones directas entre agalsidasa alfa y beta.
- (h) Momento óptimo para iniciar el tratamiento en pacientes femeninas asintomáticas con enfermedad no clásica.
- (11) Amiloide:
 - (a) Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de tafamidis en pacientes con clase funcional III de la NYHA.
 - (b) La estratificación del riesgo de MSC y las indicaciones para el implante de un DAI deben definirse cuidadosamente, teniendo en cuenta la esperanza de vida estimada, la mortalidad no cardiovascular competitiva y la elevada tasa de actividad eléctrica sin pulso.
 - (c) No se ha definido claramente la necesidad de tratamiento farmacológico en pacientes con amiloidosis cardiaca con afectación cardiaca subclínica (es decir, pacientes asintomáticos con gammagrafía positiva y ecocardiografía negativa).
- (12) Deportes:
 - (a) “Volver al juego” para pacientes con miocardiopatías de bajo riesgo (y cómo definir el riesgo bajo en relación con el ejercicio).
 - (b) Riesgo de MSC y recomendaciones de ejercicio en portadores de genes con fenotipo negativo.
 - (c) Papel del ejercicio en la expresión y progresión de la enfermedad.
 - (d) Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados de gran tamaño y con potencia estadística adecuada para proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para la prescripción óptima de ejercicio sin comprometer la seguridad.
- (13) Aspectos relacionados con la reproducción:
 - (a) Varias miocardiopatías carecen de datos específicos de resultados clínicos en relación con el embarazo.
 - (b) Faltan ensayos aleatorizados sobre el uso de FAA, fármacos para la IC e intervenciones durante el embarazo.
- (14) Intervenciones no cardíacas:
 - (a) Faltan datos específicos de resultados clínicos sobre los riesgos de las intervenciones no cardíacas.
- (15) Manejo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con miocardiopatías:
 - (a) Faltan datos sobre el impacto de las comorbilidades en la penetrancia, gravedad y resultados clínicos de las miocardiopatías.

16. MENSAJES DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones para la prestación de servicio de equipos multidisciplinares de miocardiopatía		
Se recomienda que todos los pacientes con miocardiopatía y sus familiares tengan acceso a equipos multidisciplinares con experiencia en el diagnóstico y manejo de miocardiopatías	I	C
Se recomienda preparar con tiempo y adecuadamente una transición desde la atención pediátrica a la de adultos, incluidas las consultas conjuntas, en todos los adolescentes con miocardiopatía.	I	C

Continúa

Recomendaciones para la evaluación diagnóstica en miocardiopatías		
En pacientes con sospecha de miocardiopatía o miocardiopatía confirmada, se recomienda realizar una evaluación sistemática usando un enfoque multiparamétrico que incluya evaluación clínica, antecedentes familiares, ECG, monitorización Holter, pruebas de laboratorio e imagen multimodal.	I	C
Se recomienda que todos los pacientes con sospecha de miocardiopatía se sometan a una evaluación de los antecedentes familiares para generar un árbol familiar de tres o cuatro generaciones que ayude al diagnóstico, proporcione pistas sobre la etiología subyacente, determine el patrón de herencia e identifique familiares en riesgo.	I	C
Recomendaciones para las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de miocardiopatías		
Se recomiendan pruebas de laboratorio de rutina (de primer nivel) en todos los pacientes con sospecha de miocardiopatía o miocardiopatía confirmada, para evaluar la etiología, valorar la gravedad de la enfermedad y ayudar a detectar manifestaciones extracardíacas y la disfunción orgánica secundaria.	I	C
Recomendaciones para la evaluación ecocardiográfica en pacientes con miocardiopatía		
Se recomienda una evaluación integral, en la evaluación inicial y durante el seguimiento, de las dimensiones cardíacas y la función sistólica del VI y VD (global y regional) y diastólica del VI en todos los pacientes con miocardiopatía, para monitorizar la progresión de la enfermedad y ayudar a la estratificación del riesgo y el tratamiento.	I	B
Recomendaciones para la indicación de resonancia magnética cardíaca en pacientes con miocardiopatía		
Se recomienda la RMC con contraste en la evaluación inicial de los pacientes con miocardiopatía.	I	B
Recomendaciones para la tomografía computarizada e imagen nuclear		
Se recomienda la gammagrafía con trazador óseo DPD/PYP/HMDP en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca relacionada con TTR para ayudar al diagnóstico.	I	B
Recomendaciones para el asesoramiento y pruebas genéticas en las miocardiopatías		
Asesoramiento genético		
Se recomienda el asesoramiento genético, proporcionado por un profesional de la salud debidamente capacitado y que incluya educación genética para la toma de decisiones y apoyo psicosocial, a las familias con una miocardiopatía hereditaria o presuntamente hereditaria, independientemente de si se está considerando la prueba genética.	I	B
Se recomienda que las pruebas genéticas para miocardiopatía se realicen con acceso a un equipo multidisciplinar, que incluya personas con experiencia en metodología de pruebas genéticas, interpretación de variantes de secuencia y aplicación clínica de los resultados, generalmente en un servicio especializado en miocardiopatía o en un modelo en red con acceso a una experiencia equivalente.	I	B
Se recomienda el asesoramiento genético previo y posterior a la prueba en todas las personas que se sometan a pruebas genéticas de miocardiopatía.	I	B
Si la familia va a realizar pruebas de diagnóstico prenatal, se recomienda hacerlo en las primeras etapas del embarazo, para permitir que se tomen decisiones relativas a la continuación o coordinación del embarazo.	I	C
Pacientes índice		
Se recomiendan pruebas genéticas en los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de miocardiopatía cuando los resultados permitan el diagnóstico, pronóstico, estratificación terapéutica o manejo reproductivo del paciente, o cuando permitan el cribado genético en cascada de sus familiares que, de otro modo, serían incluidos en vigilancia a largo plazo.	I	B
Se recomienda realizar un estudio genético de una persona fallecida con miocardiopatía identificada <i>postmortem</i> si el diagnóstico genético va a facilitar el tratamiento de los familiares supervivientes.	I	C
Familiares		
Se recomienda ofrecer pruebas genéticas en cascada, con asesoramiento previo y posterior a la prueba, a familiares adultos en riesgo si se ha establecido un diagnóstico genético seguro (es decir, una variante P/PP) en un sujeto con miocardiopatía en la familia (comenzando con los familiares de primer grado, si están disponibles, y en cascada de forma secuencial).	I	B
No se recomiendan las pruebas genéticas diagnósticas en un familiar con fenotipo negativo de un paciente con miocardiopatía en ausencia de un diagnóstico genético seguro (es decir, una variante P/PP) en la familia.	III	C
Recomendaciones para el trasplante cardíaco en pacientes con miocardiopatía		
El trasplante cardíaco ortotópico se recomienda para pacientes elegibles con miocardiopatía con insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional III-IV de la NYHA) o arritmia ventricular intratable refractaria a la terapia médica/invasiva/con dispositivos, que no tengan contraindicaciones absolutas	I	C
Recomendaciones para el manejo de fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes con miocardiopatía		
Anticoagulación		
Se recomienda la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en todos los pacientes con MCH o amiloidosis cardíaca y FA o flutter auricular (a menos que esté contraindicado).	I	B

Se recomienda la anticoagulación oral para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y episodios tromboembólicos en pacientes con MCD, MCNDVI o MAVD y FA o <i>flutter</i> auricular con una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 en hombres o ≥3 en mujeres.	I	B
Control de los síntomas e insuficiencia cardiaca		
Se recomienda la ablación con catéter de la FA para el control del ritmo después de un intento fallido o intolerancia a los FAA de clase I o III para mejorar los síntomas de las recurrencias de FA en pacientes con FA paroxística o persistente y miocardiopatía.	I	B
Se recomienda la ablación con catéter de la FA para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA y miocardiopatía cuando el componente inducido por taquicardia sea muy probable, independientemente del estado de sus síntomas.	I	B
Comorbilidades y manejo de los factores de riesgo asociados		
Se recomienda modificar el estilo de vida poco saludable y tratar las enfermedades intercurrentes para reducir la carga y la gravedad de los síntomas de FA en pacientes con miocardiopatía.	I	B
Recomendaciones para el desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía		
Recomendaciones generales		
Solo se recomienda el implante un DAI en pacientes que tengan una expectativa de supervivencia de buena calidad superior a 1 año.	I	C
Se recomienda que el implante del DAI se guíe por una toma de decisiones compartida que:	I	C
· esté basado en la evidencia;		
· tenga en cuenta las preferencias, creencias, circunstancias y valores individuales de una persona; y		
· garantice que la persona comprenda los beneficios, daños y posibles consecuencias de las diferentes opciones de tratamiento.		
Antes de implantar un DAI se recomienda asesorar a los pacientes sobre el riesgo de descargas inadecuadas, las complicaciones del implante y las implicaciones sociales, laborales y de conducción del dispositivo.	I	C
No se recomienda implantar un DAI en pacientes con arritmias ventriculares incesantes hasta que la arritmia ventricular esté controlada.	III	C
Prevención secundaria		
El implante de un DAI está recomendado:		
en pacientes con MCH, MCD y MAVD que han sobrevivido a un paro cardíaco debido a TV o FV, o que tengan arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico, en ausencia de causas reversibles.	I	B
en pacientes con MCNDVI y MCR que han sobrevivido a un paro cardíaco debido a TV o FV, o que tengan arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico, en ausencia de causas reversibles.	I	C
Prevención primaria		
Se recomienda una estratificación integral del riesgo de MSC en todos los pacientes con miocardiopatía que no hayan sufrido un paro cardíaco previo o una arritmia ventricular sostenida en la evaluación inicial y en intervalos de 1 a 2 años, o siempre que se produzca un cambio en el estado clínico.	I	C
En pacientes con MCH se recomienda el uso de algoritmos/puntuaciones de MSC validados cuando estén disponibles, como ayuda para la toma de decisiones compartida sobre la posibilidad de implantar un DAI.	I	B
Elección del DAI		
Cuando esté indicado un DAI, se recomienda evaluar si el paciente podría beneficiarse de la TRC.	I	A
Recomendaciones para el seguimiento de rutina de pacientes con miocardiopatía		
Se recomienda que todos los pacientes clínicamente estables con miocardiopatía se sometan a un seguimiento de rutina mediante un enfoque multiparamétrico que incluya ECG y ecocardiografía cada 1 a 2 años.	I	C
Se recomienda la evaluación clínica con ECG e imágenes multimodales en pacientes con miocardiopatía siempre que haya un cambio sustancial o inesperado en los síntomas.	I	C
Recomendaciones para el cribado familiar y evaluación de seguimiento de los familiares		
Después de las pruebas genéticas en cascada, se recomienda la evaluación clínica mediante un enfoque multiparamétrico que incluya ECG e imagen cardíaca y un seguimiento a largo plazo en familiares de primer grado que tengan la misma variante causante de enfermedad que el probando.	I	B
Después de las pruebas genéticas en cascada, se recomienda que los familiares de primer grado sin fenotipo que no tengan la misma variante causante de enfermedad que el probando sean dados de alta del seguimiento, con la recomendación de pedir una reevaluación si desarrollan síntomas o cuando aparezcan síntomas nuevos clínicamente relevantes en la familia.	I	C
Cuando no se identifique ninguna variante P/PP en el probando o no se realicen pruebas genéticas, se recomienda la evaluación clínica inicial utilizando un enfoque multiparamétrico, que incluya ECG e imagen cardíaca en los familiares de primer grado.	I	C

Recomendaciones para el apoyo psicológico en pacientes y familiares con miocardiopatías		
Se recomienda ofrecer apoyo psicológico por parte de un profesional de la salud debidamente capacitado a todas las personas que hayan experimentado una muerte súbita cardíaca prematura de un familiar con miocardiopatía.	I	B
Se recomienda ofrecer apoyo psicológico por parte de un profesional de la salud debidamente capacitado a todas las personas con una miocardiopatía hereditaria que reciben un desfibrilador automático implantable.	I	B
Recomendaciones para la evaluación de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo		
En todos los pacientes con MCH, se recomienda realizar durante la evaluación inicial ecocardiografía transtorácica 2D y Doppler, en reposo y durante la maniobra de Valsalva, en posición sentada y semisupina y, posteriormente, de pie si no se provoca gradiente, para detectar OTSVI.	I	B
En pacientes sintomáticos con MCH y un gradiente máximo instantáneo del tracto de salida del VI en reposo o provocado ^c inferior a 50 mmHg, se recomienda la ecocardiografía 2D y Doppler durante el ejercicio en posición de pie, sentada (cuando sea posible) o semisupina para detectar OTSVI inducible e insuficiencia mitral inducida por ejercicio.	I	B
Recomendaciones para el tratamiento médico de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo		
Se recomiendan los betabloqueantes no vasodilatadores, titulados hasta la dosis máxima tolerada, como tratamiento de primera línea para mejorar los síntomas en pacientes con OTSVI en reposo o provocada.	I	B
Se recomienda el verapamilo o el diltiazem, titulados hasta la dosis máxima tolerada, para mejorar los síntomas en pacientes sintomáticos con OTSVI en reposo o provocada que sean intolerantes o tengan contraindicaciones para los betabloqueantes.	I	B
Se recomienda la disopiramida, titulada hasta la dosis máxima tolerada, además de un betabloqueante (o, si no es posible, verapamilo o diltiazem) para mejorar los síntomas en pacientes con OTSVI en reposo o provocada.	I	B
Recomendaciones para la terapia de reducción septal		
Se recomienda que la TRS sea realizada por operadores experimentados que trabajen como parte de un equipo multidisciplinar experto en el manejo de la MCH.	I	C
Se recomienda la TRS para mejorar los síntomas en pacientes con un gradiente TSVI en reposo o máximo provocado de ≥ 50 mmHg que se encuentren en clase funcional III-IV de NYHA/Ross, a pesar de un tratamiento médico máximo tolerado.	I	B
Se recomienda la miectomía septal, en lugar de la ASA, en niños con indicación de TRS, así como en pacientes adultos con indicación de TRS y otras lesiones que requieran intervención quirúrgica (p. ej., anomalías de la válvula mitral).	I	C
Recomendaciones adicionales para la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica		
Prevención secundaria		
Se recomienda el implante de un DAI en pacientes que han sobrevivido a un paro cardíaco por TV o FV, o que presenten TV espontánea sostenida con compromiso hemodinámico.	I	B
Prevención primaria		
Se recomienda el uso de la calculadora HCM Risk-SCD como método para calcular el riesgo de muerte súbita a los 5 años en pacientes ≥ 16 años para la prevención primaria.	I	B
Se recomienda usar modelos de predicción de riesgo específicos validados para pediatría (p. ej., HCM Risk-Kids) como método para calcular el riesgo de muerte súbita a los 5 años en pacientes < 16 años para la prevención primaria.	I	B
Se recomienda evaluar el riesgo de MSC a 5 años en la primera visita y reevaluarlo a intervalos de 1 a 2 años o siempre que haya un cambio en el estado clínico.	I	B
Recomendaciones para el implante de desfibrilador automático en pacientes con miocardiopatía dilatada		
Prevención secundaria		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCD que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	B
Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo		
Se recomienda la monitorización ambulatoria del ECG en pacientes con MCNDVI anualmente o cuando haya un cambio en el estado clínico, para ayudar en el manejo y estratificación del riesgo.	I	C
Recomendaciones para el implante de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCNDVI que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	C

Continúa

Recomendaciones para la monitorización electrocardiográfica en reposo y ambulatoria en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho		
Se recomienda la monitorización ambulatoria anual del ECG en pacientes con MAVD para ayudar al diagnóstico, tratamiento y estratificación del riesgo	I	C
Recomendaciones para la prevención de muerte súbita cardiaca en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho		
Prevención secundaria		
Se recomienda un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con MAVD que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	A
Recomendaciones para el manejo de pacientes con miocardiopatía restrictiva		
Se recomienda utilizar imágenes multimodales para diferenciar la MCR de la MCH o la MCD con fisiología restrictiva.	I	C
Se recomienda realizar pruebas cardíacas y no cardíacas iniciales para evaluar la afectación del sistema neuromuscular u otros trastornos sindrómicos.	I	C
Se recomienda el cateterismo cardíaco en todos los niños con MCR para medir las presiones de la arteria pulmonar y la RVP en el momento del diagnóstico, y a intervalos de 6 a 12 meses para evaluar el cambio en la RVP.	I	B
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con MCR que han sobrevivido a un paro cardíaco o se han recuperado de una arritmia ventricular que causa inestabilidad hemodinámica.	I	C
Recomendaciones de ejercicio para pacientes con miocardiopatía		
Todas las miocardiopatías		
Se recomienda ejercicio regular de intensidad baja a moderada en todas las personas con miocardiopatía capaces de practicarlo.	I	C
Se recomienda una evaluación individualizada del riesgo para la prescripción de ejercicio en todos los pacientes con miocardiopatía.	I	C
MCH		
No se recomienda el ejercicio de alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en pacientes de alto riesgo, ni con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo ni con arritmias ventriculares complejas inducidas por el ejercicio.	III	C
MAVD		
No se recomienda el ejercicio de moderada y/o alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en personas con MAVD.	III	B
MCD y MNDVI		
No se recomienda el ejercicio de alta intensidad, incluido el deporte competitivo, en personas sintomáticas, o aquellas con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, con arritmias inducidas por el ejercicio o con variantes patogénicas en LMNA o TMEM43.	III	C
Recomendaciones sobre aspectos relacionados con la reproducción en pacientes con miocardiopatía		
Se recomienda la evaluación del riesgo y el asesoramiento previo al embarazo en todas las mujeres utilizando la clasificación modificada de riesgo materno de la OMS.	I	C
Se recomienda asesorar sobre los métodos anticonceptivos seguros y eficaces a todas las mujeres en edad fértil y a sus parejas.	I	C
Se recomienda asesorar sobre el riesgo de herencia de enfermedades a todos los hombres y mujeres antes de la concepción.	I	C
Se recomienda el parto vaginal en la mayoría de las mujeres con miocardiopatía (a menos que existan indicaciones obstétricas para cesárea), insuficiencia cardíaca grave (FE $< 30\%$ o clase funcional III-IV de la NYHA) u obstrucciones graves del tracto de salida, o en mujeres que se presentan en trabajo de parto y toman anticoagulantes orales.	I	C
Se recomienda revisar cuidadosamente la seguridad de los medicamentos antes del embarazo y ajustarlos según la tolerabilidad durante el embarazo.	I	C
Para las pacientes con FA, se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM o AVK según la etapa del embarazo.	I	C
Recomendaciones para la cirugía no cardíaca en pacientes con miocardiopatía		
Se recomienda la monitorización ECG perioperatoria en todos los pacientes con miocardiopatía sometidos a cirugía.	I	C
En pacientes con miocardiopatía y sospecha de IC o IC confirmada, programados para CNC de riesgo intermedio o alto, se recomienda reevaluar la función del VI con ecocardiografía (evaluando la OTSVI en pacientes con MCH) y medir los niveles de NT-proBNP/BNP, a menos que se haya realizado recientemente.	I	B
Se recomienda que los pacientes con miocardiopatía que tengan genotipos de alto riesgo o factores asociados a complicaciones arrítmicas o de IC o que presenten una OTSVI grave, sean remitidos para realizar investigaciones adicionales en una unidad de miocardiopatía, antes de someterse a una CNC electiva.	I	C
En pacientes < 65 años con un familiar de primer grado con miocardiopatía, se recomienda realizar ECG y ETT antes de la CNC, independientemente de los síntomas.	I	C

Recomendaciones para el manejo de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con miocardiopatía

Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con miocardiopatía.

I

C

2D, bidimensional; AC-TTR, amiloidosis cardiaca por transtirretina; ASA, ablación septal con alcohol; AVK, antagonistas de la vitamina K; BNP, péptido natriurético cerebral; CHA₂DS₂-VASc, insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, accidente cerebrovascular (doble)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer) (puntuación); CNC, cirugía no cardiaca; DAI, desfibrilador automático implantable; DPD, ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; FA, fibrilación auricular; FAA, fármaco antiarrítmico; FE, fracción de eyección; FV, fibrilación ventricular; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HMDP, difosfonato de hidroximetileno; EV, extrasístoles ventriculares; LV, ventricular izquierdo; MAVD, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCNDVI: miocardiopatía no dilatada del ventrículo izquierdo; MCR, miocardiopatía restrictiva; MSC, muerte súbita cardiaca; NT-proBNP, fracción N terminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA, *New York Heart Association*; OMSm, clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; P/PP, patológico/probablemente patológico; PYP, pirofosfato; RMC, resonancia magnética cardiaca; RVP, resistencia vascular pulmonar; TRC, terapia de resincronización cardiaca; TRS, terapia de reducción septal; TSVI, tracto de salida del ventrículo izquierdo; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; VD, ventricular derecho.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

17. DATOS COMPLEMENTARIOS

El material complementario se encuentra disponible *online* en *European Heart Journal*.

18. DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

No se han generado o analizado datos nuevos que apoyen esta investigación.

19. INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Afiliaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo:

Alexandros Protonotarios, Centre for Heart Muscle Disease, UCL Institute of Cardiovascular Science, London, United Kingdom, Inherited Cardiovascular Disease Unit, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; **Juan R. Gimeno**, Inherited Heart Diseases Unit (CSUR/ERN), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca- IMIB- Universidad de Murcia, Murcia, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, European Commission 6, Amsterdam, Netherlands; **Eloisa Arbustini**, Centre For Inherited Cardiovascular Diseases, IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Piazzale Golgi, 27100 Pavia, Italy; **Roberto Barriales-Villa**, Inherited Cardiovascular Diseases Unit, Cardiology Service, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, A Coruña, Spain; **Cristina Basso**, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health-University of Padua, Cardiovascular Pathology Unit-Azienda Ospedaliera, Padua, Italy; **Connie R. Bezzina**, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of experimental cardiology, Heart centre, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands, Amsterdam cardiovascular sciences, Heart failure and arrhythmias, Amsterdam, Netherlands, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart; **Elena Biagini**, Cardiology, IRCCS,

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, Cardiology, Centro di riferimento europeo delle malattie cardiovascolari, ERN GUARD-Heart, Bologna, Italy; **Nico A. Blom**, Paediatric Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, Paediatric Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; Rudolf A. de Boer, Erasmus Medical Center, Department of Cardiology, Rotterdam, Netherlands; **Tim De Winter** (Belgium), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Perry M. Elliott**, UCL Institute of Cardiovascular Science University College London, London, United Kingdom, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; **Marcus Flather**, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom, Department of Cardiology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, United Kingdom; **Pablo Garcia-Pavia**, Department of cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHSA, CIBERCV, Madrid, Spain, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, Madrid, Spain; **Kristina H. Haugaa**, Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Jodie Ingles**, Centre for Population Genomics, Garvan Institute of Medical Research, and UNSW Sydney, Sydney, Australia; **Ruxandra Oana Jurcut**, Expert Center for Rare Genetic Cardiovascular Diseases, Department of Cardiology, Emergency Institute of Cardiovascular Diseases "Prof.dr.C.C.Iliecu", Bucharest, Romania, Cardiology, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania; **Sabine Klaassen**, Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation Between the Max Delbrück Center and Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, Congenital Heart Disease - Pediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC), Berlin, Germany, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) partner site Berlin, Berlin, Germany; **Giuseppe Limongelli**, Translational Medical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy, Cardiology, Monaldi Hospital - AORN Colli, Naples, Italy, European Reference Network for Rare, Low Prevalence, or Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart); **Bart Loeys**, Center for medical genetics, Antwerp university hospital/university of Antwerp, Antwerp, Belgium,

Department of human genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, Netherlands; **Jens Mogensen**, Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; **Iacopo Olivetto**, Meyer Children's Hospital IRCCS, University of Florence, Florence, Italy; **Antonis Pantazis**, Royal Brompton, and Harefield Hospitals, London, United Kingdom; **Sanjay Sharma**, St George's, University of London, London, United Kingdom, St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; **J. Peter van Tintelen**, Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; and **James S. Ware**, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom, MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, London, United Kingdom, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

20. APÉNDICE

Grupo del Documento Científico de la ESC

Incluye los Revisores del Documento y las Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC.

Revisores del Documento: Philippe Charron (Coordinador de Revisión de CPG) (Francia), Massimo Imazio (Coordinador de Revisión de CPG) (Italia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Michael Arad (Israel), Folkert W. Asselbergs (Países Bajos), Riccardo Asteggiano (Italia), Zofia Bilinska (Polonia), Damien Bonnet (Francia), Henning Bundgaard (Dinamarca), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Gaetano Maria De Ferrari (Italia), Veronica Dusi (Italia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Estelle Gandjbakhch (Francia), Tiina Heliö (Finlandia), Konstantinos Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), George Lazaros (Grecia), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Chequia), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Benjamin Meder (Alemania), Richard Mindham (Reino Unido), James Moon (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Mary N. Sheppard (Reino Unido), Gianfranco Sinagra (Italia), Marta Sitges (España), Jacob Tfelt-Hansen (Dinamarca), Rhian Touyz (Canadá), Rogier Veltrop (Países Bajos), Josef Veselka (Chequia), Karim Wahbi (Francia), Arthur Wilde (Países Bajos), and Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC que han participado activamente en el proceso de revisión de la guía ESC sobre el manejo de las miocardiopatías:

Algeria: *Algerian Society of Cardiology*, Brahim Kichou; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Hamayak Sisakian; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Daniel Scherr; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Bernhard Gerber; **Bosnia y Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Alen Džubur; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Mariana Gospodinova; **Croacia:** *Croatian Cardiac Society*, Ivo Planinc; **Chipre:** *Cyprus Society of Cardiology*, Hera Heracleous Moustra; **República Checa:** *Czech Society of Cardiology*, David Zemánek; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Morten Steen Kvistholm Jensen; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Ahmad Samir; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Kairit Palm; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Tiina Heliö; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Karim Wahbi; **Alemania:** *German Cardiac Society*, Eric Schulze-Bahr; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Vlachopoulos Haralambos; **Hungría:** *Hungarian*

Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Berglind Aðalsteinsdóttir; **Irlanda:** *Irish Cardiac Society*, Deirdre Ward; **Israel:** *Israel Heart Society*, Miry Blich; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Gianfranco Sinagra; **República de Kosovo:** *Kosovo Society of Cardiology*, Afrim Poniku; **Kirguistán:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Olga Lunegova; **Letonia:** *Latvian Society of Cardiology*, Ainars Rudzitis; **Líbano:** *Lebanese Society of Cardiology*, Roland Kassab; **Lituania:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Jūratė Barysienė; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Steve Huijnen; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Tiziana Felice; **República de Moldavia:** *Moldavian Society of Cardiology*, Eleonora Vataman; **Montenegro:** *Montenegro Society of Cardiology*, Nikola Pavlovic; **Marruecos:** *Moroccan Society of Cardiology*, Nawal Doghmi; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Folkert W. Asselbergs; **Macedonia del Norte:** *The National Society of Cardiology of North Macedonia*, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Vibeke Marie Almaas; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Elżbieta Katarzyna Biernacka; **Portugal:** *Portuguese Society of Cardiology*, Dulce Brito; **Rumanía:** *Romanian Society of Cardiology*, Monica Rosca; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marco Zavatta; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Arsen Ristic; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Eva Goncalvesová; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Matjaž Šinkovec; **España:** *Spanish Society of Cardiology*, Victoria Cañadas-Godoy; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Pyotr G. Platonov; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Ardan M. Saguner; **República Árabe Siria:** *Syrian Cardiovascular Association*, Ahmad Rasheed Al Saadi; **Túnez:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, Ikram Kammoun; **Turquía:** *Turkish Society of Cardiology*, Ahmet Celik; **Ucrania:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Elena Nesukay; y **Uzbekistán:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Timur Abdullaev.

Comité de la ESC de Guías de Práctica Clínica (CPG): Eva Prescott (coordinadora) (Dinamarca), Stefan James (coordinador) (Suecia), Elena Arbelo (España), Colin Baigent (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Sergio Burcher (Suecia), Borja Ibanez (España), Lars Køber (Dinamarca), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Agnes Pasquet (Bélgica), Amina Rakisheva (Kazajistán), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (España), Ilonca Vaartjes (Países Bajos), Christiaan Vrints (Bélgica), Adam Witkowski (Polonia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

21. AGRADECIMIENTOS

Los Coordinadores del Grupo de Trabajo agradecen a Sebastian Onciul su aportación de las imágenes de resonancia magnética cardíaca de la Figura 7.

22. REFERENCIAS

1. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
3. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;**24**:1307–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac030>
4. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, *et al.* 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:e301–e372. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
5. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;**319**:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>
6. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, Amemiya AR, Bamshad MJ, Beck AE, *et al.* A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2021;**108**:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.11.013>
7. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al.* The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2046–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>
8. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, *et al.* Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:27–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963520>
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, *et al.* Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;**37**:1850–1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;**31**:806–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
11. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, *et al.* Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;**43**:4679–4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
12. van Waning JJ, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalinghaus M, *et al.* Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1601–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085>
13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, *et al.* Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;**38**:3449–3460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545>
14. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, *et al.* Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;**117**: 2893–2901. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164>
15. Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boye P, Knirsch W, *et al.* Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:367–374. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959270>
16. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfeifferkorn JE. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;**3**:232–239. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898>
17. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, *et al.* Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 2014;**130**: 475–483. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554>
18. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, *et al.* Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;**99**: 401–408. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418>
19. de la Chica JA, Gomez-Talavera S, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Lunar I, Oliva B, Fernandez-Alvira JM, *et al.* Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1723–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.030>
20. Jensen B, van der Wal AC, Moorman AFM, Christoffels VM. Excessive trabeculations in noncompaction do not have the embryonic identity. *Int J Cardiol* 2017;**227**:325–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.089>
21. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *J Cardiol* 2021;**78**:397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.03.006>
22. Anderson RH, Jensen B, Mohun TJ, Petersen SE, Aung N, Zemrak F, *et al.* Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol* 2017;**33**:747–757. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.017>
23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, *et al.* Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>
24. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:722–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>
25. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:531–547. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>
26. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy

- in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;**59**:183–184. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)80107-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80107-8)
27. Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrímsson J, Sigfusson N. The prevalence of hyper-trophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records. *J Intern Med* 1992;**232**:499–506. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00623.x>
 28. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Cidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hyper-trophic 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**:785–789. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785>
 29. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**: 1590–1595. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00039-X)
 30. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;**93**:1510–1514. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.007>
 31. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;**116**:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.05.009>
 32. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;**36**:225–227. <https://doi.org/10.1258/004947506778604904>
 33. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.055>
 34. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;**348**: 1639–1646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737>
 35. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;**348**: 1647–1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021715>
 36. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nation-wide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;**146**:385–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009291>
 37. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hyper-trophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;**80**:564–572. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.564>
 38. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008;**117**:79–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735>
 39. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia- cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004;**97**:499–501. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.037>
 40. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiac death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;**296**:1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>
 41. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012;**125**:529–538. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055673>
 42. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**: 2293–2302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462>
 43. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IC, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934>
 44. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic pre-disposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;**374**: 233–241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517>
 45. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1852–1862. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395>
 46. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;**55**: 261–268. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080>
 47. Tini G, Sessarego E, Benenati S, Vianello PF, Musumeci B, Autore C, et al. Yield of bone scintigraphy screening for transthyretin-related cardiac amyloidosis in different conditions: methodological issues and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2021;**51**:e13665. <https://doi.org/10.1111/eci.13665>
 48. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2342–2351. <https://doi.org/10.1002/ehf.2532>
 49. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, et al. Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. *Circulation* 2022;**146**:1123–1134. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457>
 50. Tiron C, Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Alcalde M, Loma-Orsorio P, Zamora E, et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**:e003408. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003408>
 51. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, et al. Pathogenic variants associated

- with dilated cardiomyopathy predict outcome in pediatric myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003250. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003250>
52. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, *et al.* Acute myocarditis associated with desmosomal gene variants. *JACC Heart Fail* 2022;**10**: 714–727. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.06.013>
 53. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2011;**30**:829–835. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.09.005>
 54. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, *et al.* Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;**69**:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.031>
 55. Vriz O, AlSergani H, Elshaer AN, Shaik A, Mushtaq AH, Lioncino M, *et al.* A complex unit for a complex disease: the HCM-Family Unit. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;**92**. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.2147>
 56. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, *et al.* Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;**471**:691–705. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0>
 57. Fellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, *et al.* European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;**27**:1763–1773. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>
 58. de Hosson M, Goossens PJJ, De Backer J, De Wolf D, Van Hecke A. Needs and experiences of adolescents with congenital heart disease and parents in the transitional process: a qualitative study. *J Pediatr Nurs* 2021;**61**:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.03.016>
 59. de Hosson M, De Backer J, De Wolf D, De Groote K, Demulier L, Mels S, *et al.* Development of a transition program for adolescents with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2020;**179**:339–348. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03515-4>
 60. Tini G, Vianello PF, Rizzola G, La Malfa G, Porto I, Canepa M. Telehealth monitoring for hypertrophic cardiomyopathy and amyloid cardiomyopathy patients: lessons from the coronavirus disease 2019 lockdown in Italy. *J Cardiovasc Med* 2020;**21**:622–623. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001024>
 61. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011. In: The European Parliament and the Council of the European Union, (ed); 2011. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022DC0210> (5 April 2023 date last accessed).
 62. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, *et al.* Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;**34**:1448–1458. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>
 63. Elliott P, Charron P, Blanes JR, Tavazzi L, Tendera M, Konte M, *et al.* European cardio- myopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;**37**:164–173. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv497>
 64. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, *et al.* Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e001896. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001896>
 65. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, *et al.* Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation* 2015;**132**: 1013–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013478>
 66. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E, *et al.* Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol* 2009;**104**:406–410. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.055>
 67. Ploski R, Rydzanicz M, Ksiazczyk TM, Franaszczyk M, Pollak A, Kosinska J, *et al.* Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:3241–3248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37860>
 68. Surmacz R, Franaszczyk M, Pyda M, Ploski R, Bilinska ZT, Bobkowski W. Autosomal recessive transmission of familial nonsyndromic dilated cardiomyopathy due to compound desmoplakin gene mutations. *Pol Arch Intern Med* 2018;**128**:785–787. <https://doi.org/10.20452/pamw.4365>
 69. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 - 69a. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. In press.
 70. Bonny A, Lellouche N, Ditah I, Hidden-Lucet F, Yitemben MT, Granger B, *et al.* C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia. *Cardiol Res Pract* 2010;**2010**:919783. <https://doi.org/10.4061/2010/919783>
 71. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, *et al.* Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**: 1075–1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez178>
 72. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, *et al.* Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy—an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:237–253. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew229>
 73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber

- quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**: 233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Dabin L, *et al*. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:721–740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>
75. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, *et al*. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–2726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271>
76. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;**21**:21. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y>
77. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography: a predictor of ventricular arrhythmias in subjects with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:104–106. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.029>
78. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, *et al*. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**:667–673. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.02.004>
79. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:503–513. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011>
80. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, *et al*. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:613–621. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew005>
81. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, *et al*. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;**4**:918–927. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861>
82. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, *et al*. Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;**34**:185–192. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.019>
83. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1507–1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.029>
84. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1699–1708. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00390-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8)
85. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**: 437–444. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80269-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80269-1)
86. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, *et al*. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;**348**:295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
87. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, *et al*. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;**98**:960–965. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.013>
88. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalij MJ, *et al*. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:e004052. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>
89. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, *et al*. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;**114**:216–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500>
90. Alba AC, Gaztanaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, *et al*. Prognostic value of late gadolinium enhancement for the prediction of cardiovascular outcomes in dilated cardiomyopathy: an international, multi-institutional study of the MINICOR group. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010105. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010105>
91. Leong DP, Chakraborty A, Shipp N, Molaei P, Madsen PL, Joerg L, *et al*. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 2012;**33**:640–648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr391>
92. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, *et al*. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:860–865. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.070>
93. Pielles GE, Grosse-Wortmann L, Hader M, Fatah M, Chungsomprasong P, Slorach C, *et al*. Association of echocardiographic parameters of right ventricular remodeling and myocardial performance with modified task force criteria in adolescents with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e007693. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007693>
94. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, *et al*. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;**133**:1426–1435. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2784>
95. Skold CM, Larsen FF, Rasmussen E, Pehrsson SK, Eklund AG. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med* 2002;**252**:465–471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01058.x>

96. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, *et al.* Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis re-lates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:51–62. <https://doi.org/10.1002/ehf.205>
97. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, *et al.* Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:e005588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588>
98. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, *et al.* Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;**98**:1442–1448. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
99. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;**28**:1228–1235. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
100. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, *et al.* Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:909–920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
101. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, *et al.* Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1663–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.070>
102. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, *et al.* The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1971–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035>
103. Steeden JA, Quail M, Gotschy A, Mortensen KH, Hauptmann A, Arridge S, *et al.* Rapid whole-heart CMR with single volume super-resolution. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;**22**:56. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00651-x>
104. Kiblböck D, Reiter C, Kammler J, Schmit P, Blessberger H, Kellermair J, *et al.* Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;**20**:47. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0469-4>
105. Rajiah P, Kay F, Bolen M, Patel AR, Landers L. Cardiac magnetic resonance in patients with cardiac implantable electronic devices: challenges and solutions. *J Thorac Imaging* 2020;**35**:W1–W17. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000462>
106. Gandjbakhch E, Dacher JN, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, *et al.* Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:473–484.
107. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Cucuk Ipek E, *et al.* Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med* 2017;**377**: 2555–2564. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604267>
108. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, *et al.* Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;**376**:755–764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603265>
109. Gakenheimer-Smith L, Etheridge SP, Niu MC, Ou Z, Presson AP, Whitaker P, *et al.* MRI in pediatric and congenital heart disease patients with CIEDs and epicardial or abandoned leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;**43**:797–804. <https://doi.org/10.1111/pace.13984>
110. Vigen KK, Reeder SB, Hood MN, Steckner M, Leiner T, Dombroski DA, *et al.* Recommendations for imaging patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *J Magn Reson Imaging* 2021;**53**:1311–1317. <https://doi.org/10.1002/jmri.27320>
111. Bhuva AN, Feuchter P, Hawkins A, Cash L, Boubertakh R, Evanson J, *et al.* MRI for patients with cardiac implantable electronic devices: simplifying complexity with a 'one-stop' service model. *BMJ Qual Saf* 2019;**28**:853–858. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-009079>
112. Seewoster T, Lobe S, Hilbert S, Bollmann A, Sommer P, Lindemann F, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: best practice and real-world experience. *Europace* 2019;**21**:1220–1228. <https://doi.org/10.1093/europace/euz112>
113. Stühlinger M, Burri H, Vernooij K, Garcia R, Lenarczyk R, Sultan A, *et al.* EHRA consensus on prevention and management of interference due to medical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2022;**24**: 1512–1537. <https://doi.org/10.1093/europace/euac040>
114. Primary P, Ian Paterson D, White JA, Butler CR, Connelly KA, Guerra PG, *et al.* 2021 Update on safety of magnetic resonance imaging: joint statement from Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/ Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2021;**37**:835–847. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.012>
115. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, *et al.* Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;**19**:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
116. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, *et al.* Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:69–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026>
117. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, Augusto JB, Knott KD, Captur G, *et al.* Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e009430. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430>
118. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;**316**: 952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>
119. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, *et al.* CMR for identifying the substrate of ventricular arrhythmia in patients with normal

- echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:410–421. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.023>
120. Halliday BP, Baksi AJ, Culati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, *et al.* Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1645–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015>
 121. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, *et al.* Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.043>
 122. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, *et al.* Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;**13**:30. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-30>
 123. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, *et al.* Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047>
 124. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, *et al.* Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2333–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1057>
 125. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D, *et al.* Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2019;**14**:e0217612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217612>
 126. Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tome Esteban MT, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:16. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-16>
 127. Menghetti L, Basso C, Nava A, Angelini A, Thiene G. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996;**76**:467–470. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.6.467>
 128. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;**115**:1710–1720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241>
 129. Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ait Ali L, Di Bella G, *et al.* Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1730–1736. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.056>
 130. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, *et al.* Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:101–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
 131. Masso AH, Uribe C, Willerson JT, Cheong BY, Davis BR. Left ventricular noncompaction detected by cardiac magnetic resonance screening: a reexamination of diagnostic criteria. *Tex Heart Inst J* 2020;**47**:183–193. <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7157>
 132. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, *et al.* Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 2012;**22**:2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2554-7>
 133. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, *et al.* Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;**31**:1098–1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
 134. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Bannyersad SM, Treibel T, Captur G, *et al.* Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:392–398. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000070>
 135. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;**18**:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>
 136. Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol* 2014;**2014**:365404. <https://doi.org/10.1155/2014/365404>
 137. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, *et al.* Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;**5**:28–38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
 138. Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, *et al.* Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1343–1358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477>
 139. Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, *et al.* Fibrofatty changes: incidence at cardiac MR imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Radiology* 2016;**280**:405–412. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150988>
 140. Te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, *et al.* Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1761–1769. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.087>
 141. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;**130**:484–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
 142. He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018;**47**:122–126. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.10.008>

143. Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy—are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm* 2021;**18**:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.08.009>
144. Raman B, Ariga R, Spartera M, Sivalokanathan S, Chan K, Dass S, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:157–167. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev135>
145. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:415–422. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000333>
146. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;**90**:645–649. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
147. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2753–2765. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.023>
148. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:152–154. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
149. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, et al. Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
150. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:810–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>
151. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. *Radiology* 2017;**285**: 63–72. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162732>
152. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012;**97**:842–848. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.049957>
153. Dalal D, Tandri H, Judge DP, Amat N, Macedo R, Jain R, et al. Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics–magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1289–1299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.045>
154. Stokke MK, Castrini AI, Aneq MA, Jensen HK, Madsen T, Hansen J, et al. Absence of ECG Task Force Criteria does not rule out structural changes in genotype positive ARVC patients. *Int J Cardiol* 2020;**317**:152–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.095>
155. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson–Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;**24**:2151–2155. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.017>
156. Huurman R, van der Velde N, Schinkel AFL, Hassing HC, Budde RPJ, van Slegtenhorst MA, et al. Contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**: 1144–1154. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac099>
157. Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, Evans SP, Cirino AL, Orav EJ, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:230–237. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000037>
158. Germans T, Russel IK, Gotte MJ, Spreeuwenberg MD, Doevendans PA, Pinto YM, et al. How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;**12**:13. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-13>
159. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2518–2523. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.036>
160. Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, et al. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:909–920. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12479>
161. Galand V, Ghoshhajra B, Szymonifka J, Das S, Leclercq C, Martins RP, et al. Utility of computed tomography to predict ventricular arrhythmias in patients with nonischemic cardiomyopathy receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2020;**125**: 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.003>
162. Palmisano A, Vignale D, Peretto G, Busnardo E, Calcagno C, Campochiaro C, et al. Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to detect disease activity in patients with persisting arrhythmias after myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:288–292. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.009>
163. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, Mohiddin SA, Sekhri N, Porter JC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:757–767. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex340>
164. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;**53**:241–248. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090662>
165. Bravo PE, Di Carli MF, Dorbala S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. *Heart Fail Rev* 2017;**22**:455–464. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1>
166. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid

- scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
167. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, *et al.* Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1344–1350. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew325>
 168. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, *et al.* Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
 169. Langer C, Lutz M, Eden M, Ludde M, Hohnhorst M, Gierloff C, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;**30**:659–667. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0358-8>
 170. Asferg C, Usinger L, Kristensen TS, Abdulla J. Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;**81**:e757–e762. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.002>
 171. Premaratne M, Shamsaei M, Chow JD, Haddad T, Erthal F, Curran H, *et al.* Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: a validation study and systematic review. *Int J Cardiol* 2017;**230**:518–522. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.068>
 172. Dweck MR, Abgral R, Trivieri MG, Robson PM, Karakatsanis N, Mani V, *et al.* Hybrid magnetic resonance imaging and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to diagnose active cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.021>
 173. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, *et al.* Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;**45**:1989–1998.
 174. Besler C, Urban D, Watzka S, Lang D, Rommel KP, Kandolf R, *et al.* Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1442–1451. <https://doi.org/10.1002/ehfj.579>
 175. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, *et al.* Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;**147**:919–923. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.020>
 176. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, *et al.* A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005;**150**:459–463. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.006>
 177. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZ, *et al.* Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:712–724. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007>
 178. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, *et al.* Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:550–559. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.011>
 179. Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, *et al.* Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1416–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.045>
 180. Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, Krapels IP, Helderma-van den Enden AT, Hoos MB, *et al.* Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J* 2016;**37**:1815–1822. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv522>
 181. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, *et al.* Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1290–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033>
 182. Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, *et al.* Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021;**53**:128–134. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2>
 183. Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, *et al.* Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021;**53**:135–142. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0>
 184. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, *et al.* The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014;**16**:601–608. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.204>
 185. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JC, Espinosa MA, Navarro M, Gallego-Delgado M, *et al.* Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1682–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.039>
 186. Gigli M, Merlo M, Crawl SL, Barbat G, Rowland TJ, Slavov DB, *et al.* Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1480–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
 187. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, *et al.* Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021;**42**:2000–2011. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030>
 188. Pua CJ, Tham N, Chin CWL, Walsh R, Khor CC, Toepfer CN, *et al.* Genetic studies of hypertrophic cardiomyopathy in Singaporeans identify variants in TNNI3 and TNNT2 that are common in Chinese patients. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:424–434. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002823>
 189. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, *et al.* Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**144**:7–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
 190. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, *et al.* International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003273. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273>

191. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, *et al.* Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**: e002460. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460>
- 191a. ClinGen Clinical Genome Resource. https://search.clinicalgenome.org/kb/gene_validity (12 July 2023 date last accessed).
192. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, *et al.* ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
193. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, *et al.* Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1391–1398. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4>
194. Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:2415–2417. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053527>
195. Kumuthini J, Zick B, Balasopoulou A, Chalikiopoulou C, Dandara C, El-Kamah G, *et al.* The clinical utility of polygenic risk scores in genomic medicine practices: a systematic review. *Hum Genet* 2022;**141**:1697–1704. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02452-x>
196. Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, *et al.* Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun* 2020;**11**:2254. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7>
197. Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, Gaziano L, Choi SH, Morrill VN, *et al.* Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a National Biobank. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:715–722. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061>
198. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**:405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
199. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, *et al.* Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med* 2018;**20**:351–359. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.218>
200. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, *et al.* Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022;**43**:1901–1916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab895>
201. National Society of Genetic Counselors Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;**15**:77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>
202. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;**60**:323–330. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x>
203. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1958–1962. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.017>
204. Bordet C, Brice S, Maupain C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, *et al.* Psychosocial impact of predictive genetic testing in hereditary heart diseases: the PREDICT study. *J Clin Med* 2020;**9**:1365. <https://doi.org/10.3390/jcm9051365>
205. Ingles J. Psychological issues in managing families with inherited cardiovascular diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;**10**:a036558. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036558>
206. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, *et al.* Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns* 2008;**71**: 4–25. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.026>
207. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns* 2014;**23**:903–909. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9728-1>
208. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997;**34**:237–241. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.3.237>
209. Ison HE, Ware SM, Schwantes-An TH, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. *J Genet Couns* 2019;**28**:570–577. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1050>
210. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Public Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;**17**:711–719. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.25>
211. Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:88–93. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.81>
212. Spanaki A, O'Curry S, Winter-Beatty J, Mead-Regan S, Hawkins K, English J, *et al.* Psychosocial adjustment and quality of life in children undergoing screening in a specialist paediatric hypertrophic cardiomyopathy clinic. *Cardiol Young* 2016;**26**: 961–967. <https://doi.org/10.1017/S104795115001717>
213. Ingles J, Semsarian C. Conveying a probabilistic genetic test result to families with an inherited heart disease. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1073–1078. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.017>
214. Whyte S, Green A, McAllister M, Shipman H. Family communication in inherited cardiovascular conditions in Ireland. *J Genet Couns* 2016;**25**:1317–1326. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9974-5>
215. Daly MB, Montgomery S, Bingler R, Ruth K. Communicating genetic test results within the family: is it lost in translation? A survey of relatives in the randomized six-step study. *Fam Cancer* 2016;**15**:697–706. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9889-1>
216. Burns C, McGaughan J, Davis A, Semsarian C, Ingles J. Factors influencing uptake of familial long QT syndrome genetic testing. *Am J Med Genet A* 2016;**170A**:418–425. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37455>

217. Kaphingst KA, Blanchard M, Milam L, Pokharel M, Elrick A, Goodman MS. Relationships between health literacy and genomics-related knowledge, self-efficacy, perceived importance, and communication in a medically underserved population. *J Health Commun* 2016;**21**:58–68. <https://doi.org/10.1080/10810730.2016.1144661>
218. Yeates L, McDonald K, Burns C, Semsarian C, Carter S, Ingles J. Decision-making and experiences of preimplantation genetic diagnosis in inherited heart diseases: a qualitative study. *Eur J Hum Genet* 2022;**30**:187–193. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00963-1>
219. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e000086. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000086>
220. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;**45**:16–26. <https://doi.org/10.1002/uog.14636>
221. Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns* 2008;**17**: 434–451. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9173-0>
222. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, Graham A, Crawford J, Stiles MK, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;**3**:e000329. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000329>
223. Murray B, Tichnell C, Burch AE, Calkins H, James CA. Strength of the genetic counselor: patient relationship is associated with extent of increased empowerment in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Genet Couns* 2022;**31**:388–397. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1499>
224. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;**10**:117–120. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181612cc7>
225. Furqan A, Arscott P, Girolami F, Cirino AL, Michels M, Day SM, et al. Care in specialized centers and data sharing increase agreement in hypertrophic cardiomyopathy genetic test interpretation. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001700. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001700>
226. Reuter C, Grove ME, Orland K, Spoonamore K, Caleshu C. Clinical cardiovascular genetic counselors take a leading role in team-based variant classification. *J Genet Couns* 2018;**27**:751–760. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0175-7>
227. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;**98**:625–630. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368>
228. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;**31**: 926–935. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq067>
229. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med* 2019;**21**:2815–2822. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0582-2>
230. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;**8**:437–446. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003>
231. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;**17**:880–888. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
232. Ingles J, Yeates L, O'Brien L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Genetic testing for inherited heart diseases: longitudinal impact on health-related quality of life. *Genet Med* 2012;**14**:749–752. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.47>
233. Friess MR, Marino BS, Cassidy A, Wilmot I, Jefferies JL, Lorts A. Health-related quality of life assessment in children followed in a cardiomyopathy clinic. *Pediatr Cardiol* 2015; **36**:516–523. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1042-z>
234. Wakefield CE, Hanlon LV, Tucker KM, Patenaude AF, Signorelli C, McLoone JK, et al. The psychological impact of genetic information on children: a systematic review. *Genet Med* 2016;**18**:755–762. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.181>
235. Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to offer predictive genetic testing to children at risk of an inherited arrhythmia or cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e002300. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002300>
236. MacLeod R, Beach A, Henriques S, Knopp J, Nelson K, Kerzin-Storror L. Experiences of predictive testing in young people at risk of Huntington's disease, familial cardiomyopathy or hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:396–401. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.143>
237. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, et al. Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:106–112. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.015>
238. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and life-time burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe). *Circulation* 2018;**138**:1387–1398. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200>
239. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, et al. Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* 2020;**15**:435–446. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0150>
240. Isbister JC, Nowak N, Butters A, Yeates L, Gray B, Sy RW, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;**324**:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.031>
241. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, Esplin ED, Garcia J, Hatchell KE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:966–974. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
242. Williams N, Manderski E, Stewart S, Bao R, Tang Y. Lessons learned from testing cardiac channelopathy and

- cardiomyopathy genes in individuals who died suddenly: a two-year prospective study in a large medical examiner's office with an in-house molecular genetics laboratory and genetic counseling services. *J Genet Couns* 2020;**29**:293–302. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1157>
243. Isbister JC, Nowak N, Yeates L, Singer ES, Sy RW, Ingles J, *et al*. Concealed cardiomyopathy in autopsy-inconclusive cases of sudden cardiac death and implications for families. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:2057–2068. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.029>
244. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J Med Genet* 2001;**38**:519–526. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.8.519>
245. Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. *Front Pediatr* 2021; **9**:708732. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.708732>
246. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, *et al*. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**140**:e9–e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
247. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, *et al*. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;**18**: 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.01.017>
248. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, *et al*. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;**40**:986–993. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798>
249. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, *et al*. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;**296**:1867–1876. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
250. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, *et al*. Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013;**19**:672–677. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.006>
251. Pelliccia F, Alfieri O, Calabro P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, *et al*. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol* 2020;**304**:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.021>
252. Law SP, Oron AP, Kemna MS, Albers EL, McMullan DM, Chen JM, *et al*. Comparison of transplant waitlist outcomes for pediatric candidates supported by ventricular assist devices versus medical therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2018;**19**:442–450. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001503>
253. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, *et al*. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1319–1325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416>
254. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999;**16**:17–21. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993830>
255. Brickman WJ, Silverman BL. Cardiovascular effects of growth hormone. *Endocrine* 2000;**12**:153–161. <https://doi.org/10.1385/ENDO.12.2.153>
256. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, *et al*. Hypertrophic cardiomyopathy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment of non-sarcomeric causes. *Front Pediatr* 2021;**9**:632293. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.632293>
257. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, *et al*. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001685. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685>
258. Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtchyan N, Hager A, *et al*. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;**9**:S299–S309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
259. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, *et al*. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;**148**:671–676.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033>
260. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**:73–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>
261. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015;**39**:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.pppedcard.2015.01.002>
262. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, *et al*. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol* 2017;**245**:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
263. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, *et al*. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 2022;**18**:19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
264. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, *et al*. Clinical presentation and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin* 2018;**14**:225–235. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.005>
265. Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, *et al*. Surgical ventricular septal myectomy for patients with Noonan syndrome and symptomatic left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1116–1121. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.037>
266. Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, *et al*. Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**31**:507–513. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.12.004>
267. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998;**8**:310–319. <https://doi.org/10.1017/S1047951100006818>
268. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;**372**:1342–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
269. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, *et al*. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase:

- major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;**68**:99–109. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04>
270. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, *et al.* Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990;**336**:1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(90\)93162-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(90)93162-1)
271. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardio-logical findings. *Eur Heart J* 2003;**24**:280–288. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00387-1](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00387-1)
272. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, *et al.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;**352**:362–372. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033349>
273. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, *et al.* Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;**8**:297–301. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000195896.04069.5f>
274. Schoser B, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y, *et al.* Efficacy and safety results of the aalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Eur J Neurol* 2021;**28**:68–68.
275. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;**362**:1396–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
276. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, *et al.* Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:855–873. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386>
277. Chang RR, Allada V. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001;**22**:3–10. <https://doi.org/10.1007/s002460010142>
278. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, *et al.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1914–1931. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456>
279. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT Jr, Deshpande S, *et al.* Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:e123–e135. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001>
280. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, *et al.* Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1715–1724. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412302>
281. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, *et al.* X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993;**87**:1854–1865. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1854>
282. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, *et al.* A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* 2017;**103**:1770–1779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269>
283. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;**6**:453–469. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.06.005>
284. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;**386**:813–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
285. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, *et al.* Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003;**108**:2672–2678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8>
286. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, *et al.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;**126**:1237–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638>
287. Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Potter JD. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca²⁺ sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. *J Biol Chem* 2008;**283**:2156–2166. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707066200>
288. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charcon S, *et al.* Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;**171**:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.037>
289. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, *et al.* Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;**111**:209–216. <https://doi.org/10.1172/JCI200316336>
290. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;**13**:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.03.609>
291. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastakis A, Coonar A, *et al.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;**355**:2119–2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02379-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5)
292. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:418–421. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70317-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70317-2)
293. Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa MI, Castrini I, Aabel EW, Rootwelt-Norberg C, *et al.* Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:4694–4703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac485>
294. Kontorovich AR, Patel N, Moscatti A, Richter F, Peter I, Purevjav E, *et al.* Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021;**6**:584–592. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.06.001>
295. Poller W, Haas J, Klingel K, Kuhnisch J, Gast M, Kaya Z, *et al.* Familial recurrent myocarditis triggered by exercise in

- patients with a truncating variant of the desmoplakin gene. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015289. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015289>
296. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial in- flammation detected by cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyop- athy: a paediatric case series. *Int J Cardiol* 2018;**271**:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116>
 297. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, *et al.* 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:907–917. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab343>
 298. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:1295–1300. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0306-8>
 299. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
 300. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 301. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;**39**: 1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
 302. Ahmad F, Seidman JC, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;**6**:185–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162132>
 303. Ferro MD, Stolfo D, Altinier A, Gigli M, Perrieri M, Ramani F, *et al.* Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1704–1710. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311017>
 304. de Boer RA, Heymans S, Backs J, Carrier L, Coats AJS, Dimmeler S, *et al.* Targeted ther- apies in genetic dilated and hypertrophic cardiomyopathies: from molecular mechan- isms to therapeutic targets. A position paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:406–420.
 305. Oghina S, Bougouin W, Bezard M, Kharoubi M, Komajda M, Cohen-Solal A, *et al.* The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart Fail* 2021;**9**: 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005>
 306. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;**3**:S1071–9164(21)00050-6. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
 307. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated car- diomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;**393**: 61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
 308. Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, *et al.* Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre- clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1102–1112. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft098>
 309. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, *et al.* A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardio- myopathy in mice. *Science* 2016;**351**:617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
 310. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, *et al.* Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017;**58**: 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.001>
 311. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr* 2021;**9**:681224. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.681224>
 312. Arya A, Azad S, Sitaraman R. Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor: a new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. *Ann Pediatr Cardiol* 2020;**13**:334–336. https://doi.org/10.4103/apc.APC_9_20
 313. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, *et al.* Heart transplant- ation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;**101**:387–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.085>
 314. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ, *et al.* Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with re- strictive cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant* 2008;**8**:201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02027.x>
 315. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivetto I, Ashley EA, Michels M, *et al.* Hypertrophic car- diomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe regis- try. *Circulation* 2020;**141**:1371–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366>
 316. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyop- athy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1269–1275. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018>
 317. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsieh E, *et al.* The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**: 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
 318. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:951–964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>
 319. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart trans- plantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
 320. Bansal A, Akhtar F, Desai S, Velasco-Gonzalez C, Bansal A, Teagle A, *et al.* Six-month outcomes in postapproval

- HeartMate3 patients: a single-center US experience. *J Card Surg* 2022;**37**:1907–1914. <https://doi.org/10.1111/jocs.16452>
321. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, *et al.* A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;**380**:1618–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900486>
 322. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, *et al.* Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:1386–1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866>
 323. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, *et al.* Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:3801–3809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639>
 324. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, *et al.* Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1495–1504. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003>
 325. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, *et al.* Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of Congestive Heart Failure Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435–1443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>
 326. Rogers JC, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, *et al.* Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**: 741–747. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.063>
 327. Slaughter MS, Rogers JC, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;**361**:2241–2251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938>
 328. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, *et al.* Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:411–419. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323>
 329. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, *et al.* Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;**7**:3–11. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.18>
 330. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, *et al.* Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1751–1757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053>
 331. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, *et al.* The Cardiomyopathy registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018;**39**:1784–1793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx819>
 332. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, *et al.* Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/ Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:3601–3609. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12854>
 333. Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Laroche C, *et al.* Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:134–142. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa075>
 334. Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Spiesser P, Pierre B, *et al.* Ischemic stroke in patients with hypertrophic cardiomyopathy according to presence or absence of atrial fibrillation. *Stroke* 2022;**53**:497–504. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034213>
 335. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: prevalence and clinical outcomes from real-world data. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021970. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970>
 336. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
 337. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:627–628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
 338. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med* 2018;**131**:1359–1366. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>
 339. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, *et al.* Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**119**:1695–1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>
 340. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GYH. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am J Med* 2019;**132**:856–861. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003>
 341. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
 342. Proietti M, Lip GYH, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, *et al.* Relation of outcomes to ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway adherent care in European patients with

- atrial fibrillation: an analysis from the ESC-EHRA EORP Atrial Fibrillation General Long-Term (AFGen LT) Registry. *Europace* 2021;**23**:174–183. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa274>
343. Pastori D, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH, ATHERO-AF study group. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study. *Eur J Intern Med* 2021; **85**:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.011>
344. Stevens D, Harrison SL, Kolamunnage-Dona R, Lip GYH, Lane DA. The Atrial Fibrillation Better Care pathway for managing atrial fibrillation: a review. *Europace* 2021;**23**:1511–1527. <https://doi.org/10.1093/europace/euab092>
345. Yao Y, Guo Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. The effects of implementing a mobile health-technology supported pathway on atrial fibrillation-related adverse events among patients with multimorbidity: the mAFA-II randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e2140071. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40071>
346. Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, et al. Adherence to the 'Atrial Fibrillation Better Care' Pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes—a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *Thromb Haemost* 2022;**122**:406–414. <https://doi.org/10.1055/a-1515-9630>
347. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE3 trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:2987–2996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739>
348. Wang YF, Jiang C, He L, Du X, Sang CH, Long DY, et al. Integrated care of atrial fibrillation using the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway improves clinical outcomes in Chinese population: an analysis from the Chinese atrial fibrillation registry. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:762245. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762245>
349. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: a post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014932. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014932>
350. Gumprecht J, Domek M, Proietti M, Li YG, Asaad N, Rashed W, et al. Compliance of atrial fibrillation treatment with the Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway improves the clinical outcomes in the Middle East population: a report from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation Events (SAFE) registry. *J Clin Med* 2020;**9**:1286. <https://doi.org/10.3390/jcm9051286>
351. Proietti M, Vitolo M, Lip GYH. Integrated care and outcomes in patients with atrial fibrillation and comorbidities. *Eur J Clin Invest* 2021;**51**:e13498. <https://doi.org/10.1111/eci.13498>
352. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Martinez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marin F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: the prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. *J Gen Intern Med* 2023;**38**:315–323. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07567-5>
353. Vitolo M, Proietti M, Malavasi VL, Bonini N, Romiti GF, Imberti JF, et al. Adherence to the "Atrial fibrillation Better Care" (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General Long-Term Registry. *Eur J Intern Med* 2022;**105**: 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.004>
354. Patel SM, Palazzolo MG, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E, Lanz HJ, et al. Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace* 2022;**24**:1730–1738. <https://doi.org/10.1093/europace/euac082>
355. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Lip GYH, et al. Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Arrhythm* 2020;**36**:668–677. <https://doi.org/10.1002/joa3.12364>
356. Romiti GF, Proietti M, Vitolo M, Bonini N, Fawzy AM, Ding WY, et al. Clinical complexity and impact of the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in AF General Long-Term Registry. *BMC Med* 2022;**20**:326. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02526-7>
357. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The effect of integrated care management on dementia in atrial fibrillation. *J Clin Med* 2020;**9**:1696. <https://doi.org/10.3390/jcm9061696>
358. Kotalczyk A, Guo Y, Stefil M, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. Effects of the atrial fibrillation better care pathway on outcomes among clinically complex Chinese patients with atrial fibrillation with multimorbidity and polypharmacy: a report from the ChiOTeAF registry. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024319. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024319>
359. Esteve-Pastor MA, Ruiz-Ortiz M, Muniz J, Roldan-Rabadan I, Otero D, Cequier A, et al. Impact of integrated care management on clinical outcomes in atrial fibrillation patients: a report from the FANTASIA registry. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:856222. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856222>
360. Guo Y, Imberti JF, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. 4S-AF scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest* 2022;**52**:e13751. <https://doi.org/10.1111/eci.13751>
361. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**: 1523–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052>
362. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: a report from the mAFA-II trial long-term extension cohort. *Eur J Intern Med* 2020;**82**:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.024>
363. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:745–748. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00003-5)
364. Eapen ZJ, Mi X, Fonarow GC, Setoguchi S, Piccini JP, Mills RM, et al. Anticoagulation and clinical outcomes in heart failure patients with atrial fibrillation: findings from the ADHERE registry. *J Atr Fibrillation* 2013;**6**:953.
365. 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**:465–472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
366. Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;**6**:63–68. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.4:2>

367. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review. *Heart Rhythm* 2021;**18**:297–302. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.018>
368. van Rijsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013;**168**:472–477. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.118>
369. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:837–845. <https://doi.org/10.1002/ehf.316>
370. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:895–905. <https://doi.org/10.1002/ehf.2198>
371. Jung H, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**119**:285–293. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676818>
372. Jung H, Sung J-H, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2409–2411. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.098>
373. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satrio G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1387–1396. <https://doi.org/10.1002/ehf.2566>
374. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019;**155**:354–363. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.009>
375. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;**42**:1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
376. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
377. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1192–1200. <https://doi.org/10.1002/ehf.343>
378. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:3020–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.026>
379. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;**50**:2582–2586. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026048>
380. Lin Y, Xiong H, Su J, Lin J, Zhou Q, Lin M, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022;**37**:1224–1231. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02021-2>
381. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
382. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;**8**:935–942. <https://doi.org/10.1093/europace/eul106>
383. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:471–479. <https://doi.org/10.1002/ehf.1389>
384. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;**125**:894–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025>
385. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:818–828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2)
386. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>
387. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**:2497–2508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
388. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;**39**:3999–4008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555>
389. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4731–4739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>
390. Huang W, Wang S, Su L, Fu G, Su Y, Chen K, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study—The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1948–1955. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.009>
391. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:672–678. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309672>
392. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or drug therapy for initial

- treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:305–315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>
393. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, *et al.* Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:316–324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>
394. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:329–345. <https://doi.org/10.1093/europace/euq450>
395. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**: 2678–2687. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
396. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, *et al.* Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867>
397. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**:1533–1543. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406>
398. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, *et al.* Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1261–1274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
399. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. Results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;**133**:1637–1644. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
400. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, *et al.* Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;**143**:1377–1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>
401. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**: 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
402. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, *et al.* Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**383**: 1305–1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
403. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, *et al.* Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2021;**144**:845–858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
404. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**: 1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234>
405. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, *et al.* Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740–747. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207340>
406. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, *et al.* A randomised trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894–1903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.069>
407. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, *et al.* A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:31–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000806>
408. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, *et al.* Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1949–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041>
409. Romero J, Gabr M, Alvi I, Briceno D, Diaz JC, Rodriguez D, *et al.* Improved survival in patients with atrial fibrillation and heart failure undergoing catheter ablation compared to medical treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:2356–2366. <https://doi.org/10.1111/jce.15622>
410. Androulakis E, Sohrabi C, Briassoulis A, Bakogiannis C, Saberwal B, Siasos G, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;**11**:288. <https://doi.org/10.3390/jcm11020288>
411. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, *et al.* Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**: 1009–1014. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01192.x>
412. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, *et al.* Outcomes of non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1438–1447. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.042>
413. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, *et al.* Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2420–2436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267>
414. Chen X, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, *et al.* Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:951–957. <https://doi.org/10.1111/jce.13645>
415. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, *et al.* Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;**12**:347–355. <https://doi.org/10.1093/europace/euq013>
416. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**: 1089–1094. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000339>

417. Ha HS, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;**44**:161–170. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0047-8>
418. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, *et al.* Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016;**18**:508–520. <https://doi.org/10.1093/europace/euv339>
419. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, *et al.* Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**51**: 1112–1118. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx017>
420. Gasperetti A, James CA, Chen L, Schenker N, Casella M, Kany S, *et al.* Efficacy of catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—a multicenter study. *J Clin Med* 2021;**10**:4962. <https://doi.org/10.3390/jcm10214962>
421. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, *et al.* Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**: 301–307. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01727-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01727-2)
422. Losi M-A, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, *et al.* Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**94**:895–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.024>
423. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001002. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001002>
424. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, *et al.* Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1336–1340. <https://doi.org/10.1002/clc.23050>
425. Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, Jung J-H, Park J, Lee E, *et al.* Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;**273**:130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.038>
426. Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace* 2019;**21**:22–32. <https://doi.org/10.1093/europace/euy064>
427. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, *et al.* Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1862–1865. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.040>
428. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.092>
429. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1279–1285. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80014-2)
430. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, *et al.* Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1575–1581. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.087>
431. Zheng S, Jiang W, Dai J, Li K, Shi H, Wu W, *et al.* Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:621–628. <https://doi.org/10.1111/jce.14349>
432. Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, Yang JD, Wei HQ, Zhang S, *et al.* Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:476–485.
433. Castagno D, Di Donna P, Olivetto I, Frontera A, Calo L, Scaglione M, *et al.* Transcatheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term results and clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;**32**: 657–666. <https://doi.org/10.1111/jce.14880>
434. Dinshaw L, Munkler P, Schaffer B, Klatt N, Jungen C, Dickow J, *et al.* Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: treatment strategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017451. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017451>
435. Creta A, Elliott P, Earley MJ, Dhinoja M, Finlay M, Sporton S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study. *Europace* 2021;**23**:1409–1417. <https://doi.org/10.1093/europace/euab022>
436. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:186–194. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00434-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00434-8)
437. Bourfiss M, Riele ASJMT, Mast TP, Cramer MJ, Heijden JF, Veen TABV, *et al.* Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:1420–1428. <https://doi.org/10.1111/jce.13094>
438. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, *et al.* Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**: 1250–1260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044>
439. Van Rijsingen IAW, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, *et al.* Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:376–384. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191>
440. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, *et al.* Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2299–2307. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.058>
441. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, *et al.* Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2017;**39**:853–860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596>

442. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:689–697. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>
443. Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, *et al.* Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018;**39**: 4277–4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
444. Cikes M, Planinc I, Claggett B, Cunningham J, Milicic D, Sweitzer N, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:336–346. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.01.018>
445. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, *et al.* Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.036>
446. Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, Mylavarapu PS, Malladi CL, Han FT, *et al.* Meta-analysis of the usefulness of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2021;**142**:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.039>
447. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;**106**:720–722. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.031>
448. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Te Riele ASJM, *et al.* Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1661–1668. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.032>
449. Saguner AM, Bruckhorst C, Duru F. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? Reply. *Circ J* 2015;**79**:447. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1234>
450. Müssigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, *et al.* Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;**20**:1182–1187. <https://doi.org/10.1093/europace/eux179>
451. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, *et al.* Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;**78**:2854–2861. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0474>
452. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**9**:CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub4>
453. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin C, Boilson B, Clavell A, *et al.* Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;**25**: 86–92. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744>
454. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, *et al.* Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;**133**:134–138. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034>
455. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993;**104**:618–620. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618>
456. Yang YJ, Yuan JQ, Fan CM, Pu JL, Fang PH, Ma J, *et al.* Incidence of ischemic stroke and systemic embolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy, nonvalvular atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score of 1 and without anticoagulant therapy. *Heart Vessels* 2016;**31**:1148–1153. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0718-5>
457. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**: 1496–1501. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310720>
458. Hirota T, Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, *et al.* Clinical profile of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort – results from Kochi RYOMA study. *Circ J* 2019;**83**:1747–1754. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0186>
459. Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, *et al.* Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;**16**:829–837. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.029>
460. Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation* 2019; **12**:2207. <https://doi.org/10.4022/jafib.2207>
461. Hsu JC, Huang YT, Lin LY. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study. *Aging (Albany NY)* 2020;**12**:24219–24227. <https://doi.org/10.18632/aging.104133>
462. Komatsu J, Imai RI, Nakaoka Y, Nishida K, Seki SI, Kubo T, *et al.* Importance of paroxysmal atrial fibrillation and sex differences in the prevention of embolic stroke in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Rep* 2021;**3**:273–278. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0101>
463. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, *et al.* No association between CHADS2-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:1473–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013>
464. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, *et al.* Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
465. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD001927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001927>
466. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**: 857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>

467. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for pre-venting stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**3**:CD006186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006186.pub2>
468. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2008;**94**:1607–1613. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.135657>
469. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014;**100**: 396–405. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304347>
470. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;**47**:1364–1367. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012609>
471. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
472. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
473. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radio-frequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;**86**:S8–16.
474. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;**27**:216–221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>
475. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Culletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>
476. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**: 934–941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
477. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**: 2498–2505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582>
478. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
479. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–340. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029>
480. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**: 808–814. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.966408>
481. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**: 1713–1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.064>
482. Blandino A, Toso E, Scaglione M, Anselmino M, Ferraris F, Sardi D, et al. Long-term efficacy and safety of two different rhythm control strategies in elderly patients with symptomatic persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**: 731–738. <https://doi.org/10.1111/jce.12126>
483. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;**35**: 501–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi457>
484. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.009>
485. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**372**:1812–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
486. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;**132**:907–915. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092>
487. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multi-center, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.036>
488. Sohara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, et al. Hot balloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2747–2757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.037>
489. Bertaglia E, Senatore G, De Micheli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, et al. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;**14**:486–492. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.023>
490. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1275–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>

491. Contreras-Valdes FM, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1485–1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.063>
492. Rozen G, Elbaz-Greener G, Marai I, Andria N, Hosseini SM, Biton Y, et al. Utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015721>
493. Hodges K, Tang A, Rivas CG, Umana-Pizano J, Chemtob R, Desai MY, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach. *J Card Surg* 2020;**35**:2957–2964. <https://doi.org/10.1111/jocs.14946>
494. Meng Y, Zhang Y, Liu P, Zhu C, Lu T, Hu E, et al. Clinical efficacy and safety of Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:720950. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720950>
495. Zhang HD, Ding L, Weng SX, Zhou B, Ding XT, Hu LX, et al. Characteristics and long-term ablation outcomes of supraventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year, single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:766571. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766571>
496. Cardona-Guarache R, Astrom-Aneq M, Oesterle A, Asirvatham R, Svetlichnaya J, Marcus GM, et al. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:1801–1810. <https://doi.org/10.1111/jce.14069>
497. Zhao L, Xu K, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;**190**: 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.186>
498. Stollberger C, Gatterer E, Finsterer J, Kuck KH, Tilz RR. Repeated radiofrequency ablation of atrial tachycardia in restrictive cardiomyopathy secondary to myofibrillar myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:905–907. <https://doi.org/10.1111/jce.12436>
499. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, et al. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;**53**:19–29. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0425-0>
500. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.013>
501. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**: e007731. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731>
502. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–2640. <https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634>
503. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;**367**:1587–1595. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>
504. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;**311**:692–700. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
505. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;**103**:368–376. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309781>
506. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1033–1041. <https://doi.org/10.1093/europace/euab029>
507. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, Talajic M, Essebag V, Skanes A, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022;**145**: 1693–1704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095>
508. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
509. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2159–2169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>
510. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:985–996. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488>
511. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:139–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
512. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, et al. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;**42**:1365–1373. <https://doi.org/10.1111/pace.13763>
513. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**382**:20–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
514. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajijola O. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic

- review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;**3**: 942–949. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.006>
515. Do DH, Bradfield J, Ajijola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, *et al.* Thoracic epidural an-esthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007080. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007080>
516. Richardson T, Lugo R, Saavedra P, Crossley G, Clair W, Shen S, *et al.* Cardiac sympat-ectomy for the management of ventricular arrhythmias refractory to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;**15**:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.006>
517. Price J, Mah DY, Fynn-Thompson FL, Tsirka AE. Successful bilateral thoracoscopic sympathectomy for recurrent ventricular arrhythmia in a pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep* 2020;**6**:23–26. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.003>
518. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, *et al.* Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:3070–3080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.035>
519. Dusi V, Cornbein J, Do DH, Sorg JM, Khakpour H, Krokhalava Y, *et al.* Arrhythmic risk profile and outcomes of patients undergoing cardiac sympathetic denervation for re-current monomorphic ventricular tachycardia after ablation. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**: e018371. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018371>
520. Krug D, Blanck O, Andratschke N, Guckenberger M, Jumeau R, Mehrhof F, *et al.* Recommendations regarding cardiac stereotactic body radiotherapy for treatment re-fractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021;**18**:2137–2145. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.004>
521. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, *et al.* Device com-plications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;**95**:709–714. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150656>
522. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dys-plasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complica-tions. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006242. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006242>
523. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, *et al.* Prophylactic im-plantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyop-athy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;**122**:1144–1152. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871>
524. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, Garcia-Garcia A, Cipriani A, *et al.* Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular car-diomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3053–3067. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac235>
525. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;**35**:2010–2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439>
526. Jorda P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, *et al.* Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3041–3052. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac289>
527. Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, *et al.* Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a sys-tematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.011>
528. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, *et al.* Canadian implan-table defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter de-fibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297–1302. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1297>
529. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576–1583. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202>
530. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac ar-rest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748–754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.748>
531. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;**21**:2071–2078. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2476>
532. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic car-diomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1596–1601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00056-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00056-X)
533. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539–1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
534. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic car-diomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;**13**: 1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90302-1)
535. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, *et al.* A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hyper-trophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**142**:217–229. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235>
536. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, *et al.* Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardiover-ter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:4080–4088. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13019>
537. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, *et al.* External validation of a risk prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmo-genic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2021;**37**:1263–1266. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.018>

538. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, *et al.* Comparing clinical performance of current implantable cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:296–305. <https://doi.org/10.1093/europace/euab162>
539. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, *et al.* A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:e1–e9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac180>
540. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broezel A, Koelemenoglu J, *et al.* A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* 2021;**339**:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.002>
541. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, *et al.* Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;**140**:293–302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410>
542. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, *et al.* Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers- reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021;**42**:2842–2850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294>
543. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, *et al.* Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;**383**: 526–536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932>
544. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araujo C, Belo A, *et al.* The Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2018;**37**:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.08.005>
545. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**:22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
546. Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, Gimeno-Blanes JR, Basso C, Elliott P. Sex-related differences in cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2019;**286**:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.091>
547. Perez-Sanchez I, Romero-Puche AJ, Garcia-Molina Saez E, Sabater-Molina M, Lopez-Ayala JM, Munoz-Esparza C, *et al.* Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;**71**: 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.002>
548. Argiro A, Ho C, Day SM, van der Velden J, Cerbai E, Saberi S, *et al.* Sex-related differences in genetic cardiomyopathies. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024947>
549. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, *et al.* Genotype-first approach I. Frequency, penetrance, and variable expressivity of dilated cardiomyopathy-associated putative pathogenic gene variants in UK Biobank participants. *Circulation* 2022;**146**:110–124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143>
550. de Marvao A, McGurk KA, Zheng SL, Thanaj M, Bai W, Duan J, *et al.* Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1097–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.017>
551. McGurk KA, Zheng SL, Henry A, Josephs K, Edwards M, de Marvao A, *et al.* Correspondence on “ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)” by Miller *et al.* *Genet Med* 2022;**24**:744–746. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.020>
552. Maron BJ, Casey SA, Olivetto I, Sherrid MV, Semsarian C, Autore C, *et al.* Clinical course and quality of life in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**: e005820. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005820>
553. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3779–3784. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.006>
554. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: a large cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:18–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960898>
555. Rhodes AC, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, Sears SF. Quality of life metrics in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients: the impact of age, shock and sex. *Int J Cardiol* 2017;**248**:216–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.026>
556. Sweeting J, Ball K, McGaughan J, Atherton J, Semsarian C, Ingles J. Impact of the implantable cardioverter defibrillator on confidence to undertake physical activity in inherited heart disease: a cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;**16**:742–752. <https://doi.org/10.1177/1474515117715760>
557. Sears SF Jr, Conti JB. Quality of life and psychological functioning of icd patients. *Heart* 2002;**87**:488–493. <https://doi.org/10.1136/heart.87.5.488>
558. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeechan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic stress and prolonged grief after the sudden cardiac death of a young relative. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:402–405. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7808>
559. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, *et al.* 2020 AHA/ACC/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;**18**:e1–e50. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010>
560. van den Heuvel LM, Sarina T, Sweeting J, Yeates L, Bates K, Spinks C, *et al.* A prospective longitudinal study of health-related quality of life and psychological wellbeing after an implantable cardioverter-defibrillator in patients with genetic heart diseases. *Heart Rhythm* 2022;**3**:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.003>
561. Passman R, Subacius H, Ruo B, Schaechter A, Howard A, Sears SF, *et al.* Implantable cardioverter defibrillators and quality of life: results from the defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation study. *Arch Intern Med* 2007;**167**: 2226–2232. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2226>
562. Ni SQ, Ni J, Yang N, Wang J. Effect of magnetic nanoparticles on the performance of activated sludge treatment system.

- Bioresour Technol* 2013;**143**:555–561. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.041>
563. von Kanel R, Baumert J, Kolb C, Cho E-Y, Ladwig K-H. Chronic posttraumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord* 2011;**131**:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.002>
564. Lewis KB, Carroll SL, Birnie D, Stacey D, Matlock DD. Incorporating patients' preference diagnosis in implantable cardioverter defibrillator decision-making: a review of recent literature. *Curr Opin Cardiol* 2018;**33**:42–49. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000464>
565. Luiten RC, Ormond K, Post L, Asif IM, Wheeler MT, Caleshu C. Exercise restrictions trigger psychological difficulty in active and athletic adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;**3**:e000488. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000488>
566. Subas T, Luiten R, Hanson-Kahn A, Wheeler M, Caleshu C. Evolving decisions: perspectives of active and athletic individuals with inherited heart disease who exercise against recommendations. *J Genet Couns* 2019;**28**:119–129. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0297-6>
567. Alpert C, Day SM, Saberi S. Sports and exercise in athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sports Med* 2015;**34**:489–505. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.005>
568. Day SM. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;**2**:407–414. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9134-5>
569. Simon NM. Treating complicated grief. *JAMA* 2013;**310**:416–423. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8614>
570. McDonald K, Sharpe L, Yeates L, Semsarian C, Ingles J. Needs analysis of parents following sudden cardiac death in the young. *Open Heart* 2020;**7**:e001120. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001120>
571. Wisten A, Zingmark K. Supportive needs of parents confronted with sudden cardiac death—a qualitative study. *Resuscitation* 2007;**74**:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.11.014>
572. O'Donovan CE, Waddell-Smith KE, Skinner JR, Broadbent E. Predictors of β -blocker adherence in cardiac inherited disease. *Open Heart* 2018;**5**:e000877. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000877>
573. Cupples S, Dew MA, Grady KL, De Geest S, Dobbels F, Lanuza D, et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:716–725. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.02.005>
574. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:81–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957365>
575. Burns C, James C, Ingles J. Communication of genetic information to families with inherited rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2018;**15**:780–786. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.024>
576. Yeates L, Hunt L, Saleh M, Semsarian C, Ingles J. Poor psychological wellbeing particularly in mothers following sudden cardiac death in the young. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;**12**:484–491. <https://doi.org/10.1177/1474515113485510>
577. Karam N, Jabre P, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Perier MC, Tennenbaum J, et al. Psychological support and medical screening of first-degree relatives of sudden cardiac arrest victims. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:586–587. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.002>
578. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;**83**:667–672. <https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667>
579. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:280. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291>
580. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:1541–1549. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401>
581. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:702–712. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.017>
582. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van der Velden J, Heymans MW, Christiaans I, et al. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;**13**:292–297. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes005>
583. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:441–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
584. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;**119**:1703–1710. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314>
585. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: non-invasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049>
586. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
587. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**28**:1–83. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(85\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6)
588. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;**26**:513–520. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x>

589. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;**63**:409–418. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.2.409>
590. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:3073; author reply 3073–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl383>
591. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;**92**:1680–1692. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1680>
592. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**342**:1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>
593. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;**357**:420–424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04005-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04005-8)
594. Kumar S, Van Ness G, Bender A, Yadava M, Minnier J, Ravi S, et al. Standardized goal-directed valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**: 791–798. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.022>
595. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;**114**:2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
596. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;**94**:1288–1294. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>
597. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:805–809. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80416-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80416-0)
598. Reant P, Dufour M, Peyrou J, Reynaud A, Rooryck C, Dijos M, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:31–38. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew313>
599. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2219–2225. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01019-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01019-6)
600. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;**8**:503–510. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(05\)80338-4](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(05)80338-4)
601. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**: 42–52. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90135-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90135-A)
602. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:1066–1072. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90359-U](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90359-U)
603. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:675–681. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.026>
604. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**: 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
605. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.035>
606. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:242–249. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026>
607. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: pre-surgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;**10**:1–13.
608. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;**107**:2227–2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
609. Murphy SL, Anderson JH, Kaplanger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;**9**: 153–161. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5>
610. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:19–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963363>
611. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001620. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001620>
612. Ko C, Arscott P, Concannon M, Saberi S, Day SM, Yashar BM, et al. Genetic testing impacts the utility of prospective

- familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup. *Genet Med* 2018;**20**:69–75. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.79>
613. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;**98**:391–397. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.391>
614. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson–Fabry Disease survey. *Heart* 2011;**97**:1957–1960. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300364>
615. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeep007>
616. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2419–2426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061>
617. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1727–1731. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057>
618. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;**116**:2702–2708. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698985>
619. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:1020–1025. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.05.009>
620. Ha J-W, Cho J-R, Kim J-M, Ahn J-A, Choi E-Y, Kang S-M, et al. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;**128**:3428–3433. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3428>
621. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;**33**:1724–1733. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs150>
622. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;**396**:759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
623. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Ladefoged BT, Andersen MJ, Jensen MK, et al. Effects of metoprolol on exercise hemodynamics in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1565–1575. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.024>
624. Wigle ED, Auger P, Marquis Y. Muscular subaortic stenosis. The direct relation between the intraventricular pressure difference and the left ventricular ejection time. *Circulation* 1967;**36**:36–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.36.1.36>
625. Wigle ED, Henderson M, Rakowski H, Wilansky S. Muscular (hypertrophic) subaortic stenosis (hypertrophic obstructive cardiomyopathy): the evidence for true obstruction to left ventricular outflow. *Postgrad Med J* 1986;**62**:531–536. <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.531>
626. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;**341**:700–701. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916>
627. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;**30**(Suppl 4):3–119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>
628. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2517–2524. <https://doi.org/10.1161/hc4601.097997>
629. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
630. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
631. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2505–2517. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.065>
632. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.012>
633. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:694–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
634. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishanker C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018;**28**:530–535. <https://doi.org/10.1017/S104795117002384>
635. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005152>

636. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;**64**:437–441. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.64.3.437>
637. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;**60**:1208–1213. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.6.1208>
638. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;**4**(Suppl F):57–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl.F.57>
639. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;**67**:413–420. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.2.413>
640. Rosing DR, Idanpaan-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;**55**:185B–195B. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90630-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90630-7)
641. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;**27**:701–715. <https://doi.org/10.1536/ihj.27.701>
642. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
643. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023;**147**:850–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>
644. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**397**:2467–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)
645. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. *Circulation* 2021;**143**:606–608. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>
646. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021;**64**:14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
647. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivetto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020>
648. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;**32**:804–811. <https://doi.org/10.1136/hrt.32.6.804>
649. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;**38**:846–858. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.38.5.846>
650. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* 2022;**354**:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.013>
651. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.079>
652. Cavigli L, Fumagalli C, Maurizi N, Rossi A, Arretini A, Targetti M, et al. Timing of invasive septal reduction therapies and outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**273**:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.004>
653. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:684–688. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.006>
654. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;**52**:88–102. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.52.1.88>
655. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;**80**:157–164.
656. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:195–206;discussion 206–8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(05\)80026-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(05)80026-1)
657. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**111**:586–594. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0)
658. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**:1207–1214. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00187-8)
659. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**47**:213–218. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013146>
660. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy

- on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:470–476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.090>
661. Woo A, Williams WC, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, *et al.* Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;**111**:2033–2041. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162460.36735.71>
 662. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, *et al.* Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:127–133. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.063>
 663. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarsan M, Lytle BW, *et al.* Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;**128**:209–216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849>
 664. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, *et al.* Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:2289–2299. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148>
 665. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, *et al.* Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:582–589. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx398>
 666. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, *et al.* Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;**95**:663–669; discussion 669. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.011>
 667. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, *et al.* A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;**33**:2080–2087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs064>
 668. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;**4**:503–512. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0965>
 669. Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, *et al.* Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:197–202. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00103-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00103-9)
 670. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;**86**(5 Suppl):II60–II7.
 671. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;**50**(2 Suppl):II181–II188.
 672. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;**92**(9 Suppl):II122–II127. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.122>
 673. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, *et al.* Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:1527–1535; e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.061>
 674. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;**31**:137–142.
 675. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**127**:481–489. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.040>
 676. Boll C, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.029>
 677. Laredo M, Khraiche D, Raissy O, Gaudin R, Bajolle F, Maltret A, *et al.* Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**156**:2285–2294. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.040>
 678. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;**346**:211–214. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91267-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91267-3)
 679. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;**96**:864–873. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0578-9>
 680. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, *et al.* Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:561–570. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.005>
 681. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, *et al.* Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;**97**:234–243. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0616-7>
 682. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, *et al.* Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:131–139. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740>
 683. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, *et al.* Survival after alcohol septal

- ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; **126**:2374–2380. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257>
684. Veselka J, Krejci J, Tomasov P, Zemanek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014; **35**:2040–2045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv495>
685. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, et al. Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**:1134–1143. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.030>
686. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016; **37**:1517–1523. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>
687. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiol* 2016; **1**:324–332. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
688. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010; **3**:362–369. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.862359>
689. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, et al. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008; **29**: 348–355. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm632>
690. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004; **61**:350–355.
691. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2004; **11**:705–711. <https://doi.org/10.1583/03-1171MR.1>
692. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011; **24**:77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00605.x>
693. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 572–576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055>
694. Keane D, Hynes B, King C, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous trans-valvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007; **19**:247–251.
695. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *Am J Cardiol* 2014; **114**:1390–1395. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.075>
696. Bourque C, Reant P, Bernard A, Leroux L, Bonnet G, Pernot M, et al. Comparison of surgical ventricular septal reduction to alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2022; **172**:109–114. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.02.033>
697. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**:823–834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.047>
698. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy—alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009; **30**:1080–1087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>
699. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy—a meta analysis. *Int J Cardiol* 2006; **112**: 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.009>
700. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; **3**:97–104. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676>
701. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**:3087–3094. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064>
702. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **157**:306–315.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.062>
703. Bytyci I, Nistri S, Morner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; **9**:3062. <https://doi.org/10.3390/jcm9103062>
704. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007; **119**:163–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.179>
705. Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, et al. Outcomes of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pacemaker implanted after alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; **15**:1910–1917. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.06.034>
706. Veselka J, Jensen M, Liebrechts M, Cooper RM, Januska J, Kashtanov M, et al. Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy. *Heart* 2020; **106**:462–466. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315422>
707. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Kashtanov M, et al. Short- and long-term outcomes of alcohol septal

- ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J* 2019;**40**:1681–1687. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz110>
708. Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, *et al.* European reference networks: challenges and opportunities. *J Community Genet* 2021;**12**:217–229. <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00521-8>
709. Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, *et al.* Effect of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;**34**:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.020>
710. Cui H, Schaff HV, Wang S, Lahr BD, Rowin EJ, Rastegar H, *et al.* Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1647–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.032>
711. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;**94**:467–471. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.467>
712. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;**111**:388–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.014>
713. Geske JB, Driver CN, Yogeswaran V, Ommen SR, Schaff HV. Comparison of expected and observed outcomes for septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 2020;**221**:159–164. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.020>
714. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, *et al.* Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1687–1696. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069>
715. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, *et al.* Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-alcohol septal ablation registry. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005735. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005735>
716. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;**17**:380–387.
717. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**93**:373–375. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.025>
718. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, *et al.* Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;**384**:2081–2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897>
719. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, *et al.* DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;**75**:44–49. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.1.44>
720. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, *et al.* Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:435–441. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00473-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00473-1)
721. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, *et al.* Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997;**18**:1249–1256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435>
722. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;**99**:2927–2933. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.22.2927>
723. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;**11**:47–53. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000035929.84238.2f>
724. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
725. Qintar M, Morad A, Alhawassli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, *et al.* Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**2012**:CD008523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008523.pub2>
726. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, *et al.* The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;**98**:116–125. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217182>
727. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, *et al.* Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2346–2355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>
728. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, *et al.* Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;**77**:2366–2374. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1561>
729. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;**26**:922–933. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00905.x>
730. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;**61**:178–181. <https://doi.org/10.1136/hrt.61.2.178>
731. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;**27**:443–448. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x>
732. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, *et al.* Transapical approach to myectomy for

- midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.073>
733. Gao X-J, Kang L-M, Zhang J, Dou K-F, Yuan J-S, Yang Y-J. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachy- cardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;**124**:1754–1757.
734. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, *et al.* Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive car- diomyopathy. *Intern Med* 2011;**50**:1059–1060. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5079>
735. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, *et al.* Mid-ventricular ob- structive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J* 2007;**48**:879–882. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.5.879>
736. Papanastasiou CA, Zegkos T, Kokkinidis DG, Parcharidou D, Karamitsos TD, Efthimiadis GK. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic car- diomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;**339**:108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.025>
737. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratifica- tion and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063>
738. Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivotto I. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1106–1118. <https://doi.org/10.1002/ehf.541>
739. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, *et al.* Efficacy of ra- nolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2018;**11**:e004124. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124>
740. Bourmayer C, Razavi A, Fournier C, Dussault JC, Baragan J, Gerbaux A, *et al.* Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echo- graphic study. *Am Heart J* 1985;**109**:1311–1316. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90357-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90357-6)
741. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982;**48**: 204–212. <https://doi.org/10.1136/hrt.48.3.204>
742. Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of ver- apamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hyper- trophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;**56**:544–553. <https://doi.org/10.1136/hrt.56.6.544>
743. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, *et al.* Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;**79**: 1052–1060. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.5.1052>
744. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;**16**:146–152.
745. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, *et al.* Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:464–466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.040>
746. Killu AM, Park J-Y, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, *et al.* Cardiac resyn- chronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2018;**20**:82–88. <https://doi.org/10.1093/europace/euw327>
747. Gu M, Jin H, Hua W, Fan X-H, Niu H-X, Tian T, *et al.* Clinical outcome of cardiac re- synchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2017;**14**:238–244. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.002>
748. Ahmed I, Loudon BL, Abozguia K, Cameron D, Shivu GN, Phan TT, *et al.* Biventricular pacemaker therapy improves exercise capacity in patients with non-obstructive hyper- trophic cardiomyopathy via augmented diastolic filling on exercise. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1263–1272. <https://doi.org/10.1002/ehf.1722>
749. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, *et al.* Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;**92**: 785–791. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068577>
750. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez Garcia I, *et al.* Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker im- plantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;**63**: 985–988. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70210-4](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70210-4)
751. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;**318**:1255–1257. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805123181907>
752. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:701–704. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80484-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80484-3)
753. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;**43**:245–251. <https://doi.org/10.1136/hrt.43.3.245>
754. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;**34**:974–976. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.9.974>
755. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sud- den death. *Arch Dis Child* 1984;**59**:971–975. <https://doi.org/10.1136/adc.59.10.971>
756. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic car- diomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:147–153. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90181-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90181-7)
757. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, *et al.* Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;**29**:1160–1167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn122>
758. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, *et al.* Risk strati- fication at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;**382**:1889–1897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61685-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2)

759. Marston NA, Han L, Olivetto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, *et al.* Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021;**42**:1988–1996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab148>
760. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;**108**:2342–2348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF>
761. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**: 987–993. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)03004-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)03004-8)
762. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, *et al.* Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;**82**:774–778. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00455-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00455-X)
763. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1076–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.067>
764. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, *et al.* Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:1311–1318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi688>
765. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:873–879. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1)
766. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1195–1198. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00266-2)
767. Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, *et al.* Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1986–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.347>
768. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, *et al.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;**30**:2599–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp327>
769. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J* 2010;**31**:3084–3093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq308>
770. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, *et al.* Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**: 1527–1535. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.037>
771. Ostman-Smith I, Sjöberg G, Rydberg A, Larsson P, Fernlund E. Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017;**4**:e000658. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000658>
772. Ziolkowska L, Turska-Kmieć A, Petryka J, Kawalec W. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016;**37**: 448–458. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1298-y>
773. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1943–1950. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00493-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00493-8)
774. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;**79**:331–336. <https://doi.org/10.1136/hrt.79.4.331>
775. Jensen MK, Jacobsson L, Almaas V, van Buuren F, Hansen PR, Hansen TF, *et al.* Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003214. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214>
776. Nakajima S, Morioka S. [Effects of plasminogen activator on epidermal cell migration]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;**100**:1199–1201.
777. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, Etheridge SP, Aziz PF, Russell MW, *et al.* Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1462–1467. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.040>
778. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, *et al.* Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2302–2310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552>
779. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, *et al.* Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**109**: 1756–1762. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124723.16433.31>
780. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;**15**:632–642. <https://doi.org/10.1017/S1047951105001824>
781. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelas ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, *et al.* Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:695–699. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.039>
782. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2212–2218. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2)
783. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional

- and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:57–65. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80092-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80092-4)
784. Norrish G, Ding T, Field E, Cervi E, Ziolkowska L, Olivetto I, *et al.* Relationship between maximal left ventricular wall thickness and sudden cardiac death in childhood onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;**15**:e010075. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010075>
785. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;**9**:817–822. <https://doi.org/10.1093/europace/eum093>
786. Sediva H, Hnat T, Bonaventura J, Slesarenko J, Veselka J. Head-up tilt test in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2019;**28**:245–248. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688983>
787. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, Mohiddin SA, Fananapazir L. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol* 2011;**32**:1096–1105. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-9967-y>
788. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofani 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. <https://doi.org/10.1002/clc.4960130208>
789. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, *et al.* Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:141–149. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0106-6>
790. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, *et al.* Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043>
791. Yan L-R, Zhao S-H, Wang H-Y, Duan F-J, Wang Z-M, Yang Y-J, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of 60 patients with midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;**16**:751–760. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000163>
792. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *J Cardiol* 2014;**64**: 463–469. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.03.003>
793. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, *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–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
794. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, *et al.* Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;**66**:10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001>
795. Kramer CM, DiMarco JP, Kolm P, Ho CY, Desai MY, Kwong RY, *et al.* Predictors of major atrial fibrillation endpoints in the National Heart, Lung, and Blood Institute HCMR. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;**7**:1376–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.04.004>
796. Raja AA, Farhad H, Valente AM, Couce JP, Jefferies JL, Bundgaard H, *et al.* Prevalence and progression of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2018;**138**:782–792. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032966>
797. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz L, Boruc A, Spiewak M, *et al.* LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2684–2686. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.009>
798. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;**82**:1995–2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.6.1995>
799. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;**84**:686–696. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.686>
800. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:2987–2991. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.2987>
801. Smith ED, Tome J, McGrath R, Kumar S, Concannon M, Day SM, *et al.* Exercise hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy identify risk of incident heart failure but not ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2019;**274**:226–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.110>
802. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, Ridout DA, Limongelli G, Elliott PM, *et al.* Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1220–1230. <https://doi.org/10.1177/2047487317702519>
803. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, *et al.* Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1108–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261703>
804. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, *et al.* Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;**93**:280–285. <https://doi.org/10.1172/JCI16957>
805. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, *et al.* Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:549–555. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00530-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00530-X)
806. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, *et al.* Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:2042–2048. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01900-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01900-9)
807. Garcia-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernandez X, Rodriguez-Garcia I, *et al.* Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the beta myosin heavy chain. *Heart* 2015;**101**:1047–1053. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307205>
808. Van Driest SL, Maron BJ, Ackerman MJ. From malignant mutations to malignant diseases: the continuing search

- for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004;**90**:7–8. <https://doi.org/10.1136/heart.90.1.7>
- ⁸⁰⁹ Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardio- myopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation* 1994;**89**:22–32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.22>
- ⁸¹⁰ Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prog- nosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;**122**:2441–2449;discussion 2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954446>
- ⁸¹¹ Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, *et al.* Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a se- vere form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;**32**:1575–1583. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1193>
- ⁸¹² Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, *et al.* Double het- erozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 1999;**36**:542–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.7.542>
- ⁸¹³ Jeschke B, Uhl K, Weist B, Schroder D, Meitinger T, Dohlemann C, *et al.* A high risk phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with a compound genotype of two mutated beta-myosin heavy chain genes. *Hum Genet* 1998;**102**:299–304. <https://doi.org/10.1007/s004390050695>
- ⁸¹⁴ Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, Jenkins S, Pantazis A, Deanfield JE, *et al.* Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic car- diomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;**2**:436–441. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.821314>
- ⁸¹⁵ Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, *et al.* Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;**358**:1899–1908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa075463>
- ⁸¹⁶ Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, *et al.* Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in pa- tients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015;**101**:294–301. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>
- ⁸¹⁷ van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AFL, *et al.* Value of genetic testing for the prediction of long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:881–887. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.038>
- ⁸¹⁸ McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodar- one in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;**53**:412–416. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.412>
- ⁸¹⁹ Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, *et al.* Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hyper- trophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;**93**:708–710. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.099416>
- ⁸²⁰ Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al.* ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;**8**:746–837. <https://doi.org/10.1093/europace/eul108>
- ⁸²¹ Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, *et al.* Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomy- opathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:829–835. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002553>
- ⁸²² Choi Y-J, Kim H-K, Lee SC, Park J-B, Moon I, Park J, *et al.* Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart* 2019;**105**:1892–1897. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315160>
- ⁸²³ O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, *et al.* International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;**137**:1015–1023. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437>
- ⁸²⁴ Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabe JH, Biagetti M, *et al.* Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in South America. *Am J Cardiol* 2016;**118**:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.021>
- ⁸²⁵ Norrish G, Ding T, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, *et al.* A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019;**21**:1559–1565. <https://doi.org/10.1093/europace/euz118>
- ⁸²⁶ Ostman-Smith I, Sjöberg C, Alenius Dahlqvist J, Larsson P, Fernlund E. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021;**110**:3105–3115. <https://doi.org/10.1111/apa.16045>
- ⁸²⁷ Magnusson P, Gadler F, Liv P, Morner S. Hypertrophic cardiomyopathy and implanta- ble defibrillators in Sweden: inappropriate shocks and complications requiring surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1088–1094. <https://doi.org/10.1111/jce.12750>
- ⁸²⁸ Norrish G, Chubb H, Field E, McLeod K, Ilina M, Spentzou G, *et al.* Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021;**23**:400–408. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa307>
- ⁸²⁹ Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Hansen PR, Seggewiss H, *et al.* Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018;**20**:f198–f203. <https://doi.org/10.1093/europace/eux251>
- ⁸³⁰ Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, *et al.* Prediction of sudden cardiac arrest after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardio- myopathy: ASA-SCARRE risk score. *Am J Cardiol* 2022;**184**:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.028>

831. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;**298**:405–412. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>
832. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:883–889. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01716.x>
833. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:678–686. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
834. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:184–191. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119>
835. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:875–887. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.007>
836. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:867–874. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010>
837. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:370–377. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021>
838. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;**100**:1851–1858. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305471>
839. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;**101**:1406–1411. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307682>
840. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:857–870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.060>
841. Rowin EJ, Maron MS, Adler A, Albano AJ, Varnava AM, Spears D, et al. Importance of newer cardiac magnetic resonance-based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2022;**19**:782–789. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.017>
842. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:3033–3043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045>
843. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;**91**:920–925. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031161>
844. Kawai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;**17**:459–464. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.01.015>
845. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:922–934. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006>
846. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;**5**:179–184. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622>
847. Sepehrkhouy S, Cho J, van Es R, Harakalova M, de Jonge N, Dooijes D, et al. Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.034>
848. Chen W, Qian W, Zhang X, Li D, Qian Z, Xu H, et al. Ring-like late gadolinium enhancement for predicting ventricular tachyarrhythmias in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:1130–1138. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab117>
849. Writing Group, Document Reading Group, EACVI Reviewers: this document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1073–1089. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex146>
850. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2921–2938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.011>
851. Merlo M, Cannata A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med* 2020;**9**:3385. <https://doi.org/10.3390/jcm9113385>
852. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:553–576. <https://doi.org/10.1002/ehf.1461>
853. Verdonschot JA, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens M, Raafs A, Wang P, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:476–487. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003031>
854. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, et al. Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006701. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701>
855. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:625–635. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.014>

856. van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, du Marchie Sarvaas CJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, *et al.* Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**: e002981. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002981>
857. Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, *et al.* Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731>
858. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonchot JA, Dal Ferro M, Espinosa MA, *et al.* Clinical risk score to predict pathogenic genotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1115–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.040>
859. Cannata A, Merlo M, Dal Ferro M, Barbati G, Manca P, Paldino A, *et al.* Association of titin variations with late-onset dilated cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:371–377. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5890>
860. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
861. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarto J, Videbaek L, Korup E, *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
862. Elming MB, Nielsen JC, Haarto J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, *et al.* Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;**136**:1772–1780. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829>
863. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, *et al.* Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:230–236. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
864. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, *et al.* Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**141**:1872–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934>
865. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larranaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchia J, Diez-Lopez C, Restrepo-Cordoba MA, *et al.* Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:216–224. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002>
866. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, *et al.* Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by filamin C truncating variants. *Circulation* 2021;**144**:1600–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521>
867. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O'Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, *et al.* Association of left ventricular systolic dysfunction among carriers of truncating variants in filamin C with frequent ventricular arrhythmia and end-stage heart failure. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:891–901. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1106>
868. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young T-L, *et al.* Long-term clinical outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in individuals with a p.S358L mutation in TMEM43 following implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003589. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003589>
869. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, *et al.* Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression in male patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2019;**12**:e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>
870. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Glashan CA, *et al.* Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1103–1114. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.025>
871. Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjolsvik ET, Chivulescu M, Vissing CR, Bundgaard H, *et al.* Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies—external validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm* 2023;**20**:423–429. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.11.024>
872. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, *et al.* Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006832. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832>
873. Mirelis JC, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Espinosa MA, Villacorta E, Navarro M, *et al.* Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1183–1196. <https://doi.org/10.1002/ehf.2514>
874. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, *et al.* Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2890–2905. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.030>
875. Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, Hodge DO, Rea RF, Lexvold NY, *et al.* Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:1623–1630. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01623.x>
876. Merino JL, Carmona JR, Fernandez-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998;**98**:541–546. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.6.541>
877. Russo V, Papa AA, Rago A, Ciardiello C, Martino AM, Stazi A, *et al.* Arrhythmic Cardiac Death in MYotonic dystrophy type 1 patients (ACADEMY1) study: the predictive role of programmed ventricular stimulation. *Europace* 2022;**24**:1148–1155. <https://doi.org/10.1093/europace/ebab282>
878. van Rijnsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, *et al.* Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.078>
879. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, *et al.* External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C

- mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:253–254. <https://doi.org/10.1002/ehf.1384>
880. Ader F, De Groote P, Reant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, *et al.* FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2019;**96**:317–329. <https://doi.org/10.1111/cge.13594>
881. Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young T-L, McKenna WJ, *et al.* The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet* 2013;**83**:321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x>
882. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, *et al.* Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**: 1199–1207. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs119>
883. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwinderman AH, *et al.* Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;**7**:455–465. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000374>
884. Hallstrom AP, Greene HL, Wyse DG, Zipes D, Epstein AE, Domanski MJ, *et al.* Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)—rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 1995;**75**:470–475. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80583-9)
885. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:144–150. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850>
886. Jorda P, Toro R, Diez C, Salazar-Mendiguchia J, Fernandez-Falgueras A, Perez-Serra A, *et al.* Malignant arrhythmogenic role associated with RBM20: a comprehensive interpretation focused on a personalized approach. *J Pers Med* 2021;**11**:130. <https://doi.org/10.3390/jpm11020130>
887. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, *et al.* Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;**16**:563–571. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eut291>
888. Protonotarios A, Wicks E, Ashworth M, Stephenson E, Guttman O, Savvatis K, *et al.* Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;**284**:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.083>
889. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, *et al.* Characteristics of patients with arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: combining genetic and histopathologic findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e009005. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009005>
890. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;**318**:129–133. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301>
891. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, Antoniadis L, Syrris P, Vouliotis A, *et al.* Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;**18**:610–616. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euv061>
892. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;**41**:1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
893. Cipriani A, Baucé B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014628. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014628>
894. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, *et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2175–2187. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.019>
895. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, *et al.* Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;**36**:847–855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509>
896. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, *et al.* High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:792–800. <https://doi.org/10.1002/ehf.1423>
897. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, Beausejour Ladouceur V, Blume ED, VanderPluym C, *et al.* Phenotypic manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:346–358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>
898. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a hidden cause of paediatric myocarditis presentation. *Int J Cardiol* 2018;**271**:113–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.117>
899. Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, Aliyari Ghasabeh M, Sharma A, Tichnell C, *et al.* Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace* 2020;**22**:787–796. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euraa039>
900. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, *et al.* High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2016;**13**: 208–216. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.031>
901. Protonotarios A, Anastasakis A, Tsatsopoulou A, Antoniadis L, Prappa E, Syrris P, *et al.* Clinical significance of epsilon waves in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1204–1210. <https://doi.org/10.1111/jce.12755>
902. Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Tichnell C, Martino A, *et al.* Association of premature ventricular contraction burden on serial Holter monitoring with arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:378–385. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.6016>
903. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Baucé B, Frigo G, *et al.* Three-dimensional electroanatomic voltage

- mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;**111**:3042–3050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486977>
904. Hoogendoorn JC, Sramko M, Venlet J, Siontis KC, Kumar S, Singh R, *et al.* Electroanatomical voltage mapping to distinguish right-sided cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:696–707. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.008>
905. Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, *et al.* Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**: 1127–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01228.x>
906. Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, Catto V, Conte E, Sommariva E, *et al.* Diagnostic yield of electroanatomic voltage mapping in guiding endomyocardial biopsies. *Circulation* 2020;**142**:1249–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046900>
907. Tessier R, Marteau L, Vivien M, Guyomarch B, Thollet A, Fellah I, *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial inflammation in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:e014065. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014065>
908. Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, Casella M, Costa S, Akdis D, *et al.* Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Heart Rhythm* 2021;**18**:231–238. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015>
909. Laredo M, Duthoit G, Gandjbakhch E, Redheuil A, Hebert J-L. Total pericardium agenesis mistaken for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:120. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx251>
910. Castelletti S, Crotti L, Dagradi F, Rella V, Salerno S, Parati G, *et al.* Partial pericardial agenesis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:e159–e162. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000733>
911. Brosnan MJ, Te Riele A, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, *et al.* Electrocardiographic features differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from an athlete's heart. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:1613–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.008>
912. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, Zorzi A, Mondillo S. Diagnostic differentiation between arrhythmogenic cardiomyopathy and athlete's heart by using imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1327–1339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.031>
913. Rossi VA, Niederseer D, Sokolska JM, Kovacs B, Costa S, Gasperetti A, *et al.* A novel diagnostic score integrating atrial dimensions to differentiate between the athlete's heart and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021;**10**: 4094. <https://doi.org/10.3390/jcm10184094>
914. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJH, Wiesfeld ACP, Jongbloed JDH, *et al.* Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm* 2009;**6**: 1574–1583. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.041>
915. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;**82**:809–821. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.010>
916. Costa S, Medeiros-Domingo A, Gasperetti A, Akdis D, Berger W, James CA, *et al.* Impact of genetic variant reassessment on the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy based on the 2010 Task Force Criteria. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003047. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003047>
917. Elliott PM, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, *et al.* Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:955–964. <https://doi.org/10.1002/ehf.1534>
918. Gasperetti A, Targetti M, Olivetto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021;**338**:150–151. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.009>
919. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, *et al.* Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;**36**:3227–3237. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162>
920. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, *et al.* Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2021;**334**:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.069>
921. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, *et al.* Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:609–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.052>
922. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;**86**:29–37. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.29>
923. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017;**14**:564–569. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.010>
924. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, *et al.* Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:278–284. <https://doi.org/10.1093/europace/euab182>
925. Daimee UA, Assis FR, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, *et al.* Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm* 2021;**18**:1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.028>
926. Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, *et al.* Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a sequential approach. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010365>

927. Gandjbakhch E, Laredo M, Berruezo A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, *et al.* Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:1428–1436. <https://doi.org/10.1093/europace/euab172>
928. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, James CA, Murray B, Tichnell C, *et al.* Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1003–1010. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.019>
929. Shen L-S, Liu L-M, Zheng L-H, Hu F, Hu Z-C, Liu S-Y, *et al.* Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:694–703. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001>
930. Romero J, Patel K, Briceno D, Alviz I, Gabr M, Diaz JC, *et al.* Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:2022–2031. <https://doi.org/10.1111/jce.14593>
931. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, Gilljam T, Madsen T, Hansen J, *et al.* Incidence, predictors, and success of ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol* 2020;**125**:803–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026>
932. Briceno DF, Liang JJ, Shirai Y, Markman TM, Chahal A, Tschabrunn C, *et al.* Characterization of structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with recurrent ventricular tachycardia after ablation: insights from repeat electroanatomic voltage mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e007611. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007611>
933. Laredo M, Da Silva L, Extramiana F, Lellouche N, Varlet E, Amet D, *et al.* Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:41–48. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.022>
934. Berruezo A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, Pedrote A, Barrera A, Arana-Rueda E, *et al.* Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace* 2017;**19**:607–616. <https://doi.org/10.1093/europace/euw212>
935. Finocchiaro C, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, *et al.* Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2108–2115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062>
936. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;**95**:1409–1414. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.168369>
937. D'Silva A, Papadakis M. Sudden cardiac death in athletes. *Eur Cardiol* 2015;**10**:48–53. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.01.48>
938. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1959–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.03.002>
939. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, *et al.* Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1097–1107. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.01.031>
940. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, *et al.* Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement risk stratification algorithm for implantable cardioverter-defibrillator placement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e005593. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005593>
941. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
942. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, *et al.* Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006;**113**:776–782. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561571>
943. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3084–3091. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2>
944. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, *et al.* Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.035>
945. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, *et al.* Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;**14**:e008509. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509>
946. Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, *et al.* Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;**123**:1156–1162. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.049>
947. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, *et al.* Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1485–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.043>
948. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Vezi BZ, *et al.* Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm* 2009;**6**(11 Suppl):S10–S17. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.018>

949. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**110**:1879–1884. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143375.93288.82>
950. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2540–2550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.951>
951. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1090–1121. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx034>
952. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**: 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
953. Fenton MJ, Chubb H, McMahon AM, Rees P, Elliott MJ, Burch M. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2006;**92**: 85–89. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049502>
954. Saeed M, Liu H, Liang C-H, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;**33**:1395–1414. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1127-x>
955. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:645–653. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00026-6)
956. Arbustini E, Grasso M, Rindi C, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M, et al. H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1233–1236. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90202-V](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90202-V)
957. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One* 2015;**10**:e0116396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116396>
958. Dixit MP, Greifer I. Nephropathic cystinosis associated with cardiomyopathy: a 27-year clinical follow-up. *BMC Nephrol* 2002;**3**:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-3-8>
959. Giovannoni I, Callea F, Travaglini L, Amodio A, Cogo P, Secinaro A, et al. Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr* 2014;**173**:1735–1740. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2447-7>
960. Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, et al. When should cardiologists suspect Anderson–Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010;**106**:1492–1499. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.016>
961. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinicalpathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med* 2001;**68**:205–212.
962. Kawano H, Kawamura K, Kanda M, Ishijima M, Abe K, Hayashi T, et al. Histopathological changes of myocytes in restrictive cardiomyopathy. *Med Mol Morphol* 2021;**54**:289–295. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00293-7>
963. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;**94**:1478–1484. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.134684>
964. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015;**36**:1367–1370. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122>
965. Menon SC, Michels VV, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, et al. Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet* 2008;**74**:445–454. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x>
966. Burke MA, Cook SA, Seidman JC, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2871–2886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079>
967. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:819–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
968. Mori H, Kogaki S, Ishida H, Yoshikawa T, Shindo T, Inuzuka R, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in Japanese children—a retrospective cohort study. *Circ J* 2022;**86**:1943–1949. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0706>
969. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**102**: 876–882. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876>
970. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;**24**:214–220. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e>
971. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**101**:2490–2496. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.21.2490>
972. Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children and young adults. *Am J Cardiol* 2018;**121**: 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.045>
973. Walsh MA, Grenier MA, Jefferies JL, Towbin JA, Lorts A, Czossek RJ. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:267–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964395>
974. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1076–1096. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>

975. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, *et al.* Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:2812–2817. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105>
976. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
977. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al.* Fabry disease re-visited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;**123**:416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
978. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, *et al.* X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;**89**:44–54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613>
979. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, *et al.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;**91**:284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
980. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, *et al.* Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:922–936. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
981. Germain DP, Fouilhous A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, *et al.* Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;**96**:107–117. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>
982. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:844–850. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.034>
983. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernandez A, Alberton V, *et al.* Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Cb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;**1867**:165985. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165985>
984. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;**21**:493–506. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210312>
985. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;**25**:161–179. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
986. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;**381**:333–342. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X)
987. Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2010;**1214**:99–121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05790.x>
988. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;**126**:746–759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
989. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, *et al.* Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;**29**:465–468. <https://doi.org/10.1038/ng772>
990. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, *et al.* Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;**100**:736–741. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.093>
991. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro P, Digilio MC, Maddaloni V, *et al.* Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;**146A**:620–628. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32206>
992. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, *et al.* Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A* 2019;**179**:1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>
993. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, *et al.* Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011;**155A**:706–716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884>
994. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, *et al.* Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;**134**:e1149–e1162. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3189>
995. Allanson JE, Anneren G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, *et al.* Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;**157C**:129–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30295>
996. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, *et al.* Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;**38**:294–296. <https://doi.org/10.1038/ng1749>
997. Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, *et al.* Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: updated data on CARNET study. *Birth Defects Res* 2020;**112**:725–731. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1670>
998. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, *et al.* Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis* 2011;**6**:41–47. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00465.x>
999. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, *et al.* Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;**164**:442–448. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018>
1000. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, *et al.* Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;**99**:629–634. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047>
1001. Cerrato F, Pacileo G, Limongelli G, Gagliardi MG, Santoro G, Digilio MC, *et al.* A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol Young* 2008;**18**:575–580. <https://doi.org/10.1017/S104795110800320X>
1002. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014;**9**:144–150. <https://doi.org/10.1111/chd.12102>

- ¹⁰⁰³ Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;**38**: 84–90. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1996.tb03444.x>
- ¹⁰⁰⁴ Bertola DR, Castro MAA, Yamamoto GL, Honjo RS, Ceroni JR, Buscarilli MM, *et al.* Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**: 896–911. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31851>
- ¹⁰⁰⁵ Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, *et al.* Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;**115**:773–781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185>
- ¹⁰⁰⁶ Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1813–1822. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00421-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00421-0)
- ¹⁰⁰⁷ Jackson G, Anand IS, Oram S. Asymmetric septal hypertrophy and propranolol treatment in a case of Ullrich–Noonan syndrome. *Br Heart J* 1979;**42**:611–614. <https://doi.org/10.1136/hrt.42.5.611>
- ¹⁰⁰⁸ Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, *et al.* Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:29. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z>
- ¹⁰⁰⁹ McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, *et al.* Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr Transplant* 2019;**23**:e13535. <https://doi.org/10.1111/petr.13535>
- ¹⁰¹⁰ Chen S, Chen L, Jiang Y, Xu H, Sun Y, Shi H, *et al.* Early outcomes of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;**34**:655–665. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.027>
- ¹⁰¹¹ Schleihau J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N, *et al.* Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:538–544. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx369>
- ¹⁰¹² Holzmann J, Tibby SM, Rosenthal E, Qureshi S, Morgan G, Krasemann T. Results of balloon pulmonary valvoplasty in children with Noonan's syndrome. *Cardiol Young* 2018;**28**:647–652. <https://doi.org/10.1017/S1047951117002827>
- ¹⁰¹³ Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;**92**:128–132. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104547>
- ¹⁰¹⁴ Anderson K, Cnota J, James J, Miller EM, Parrott A, Pilipenko V, *et al.* Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvar pulmonary stenosis. *Congenit Heart Dis* 2019;**14**:264–273. <https://doi.org/10.1111/chd.12721>
- ¹⁰¹⁵ Ko S, Komuro J, Katsumata Y, Shiraishi Y, Kawakami T, Yamada Y, *et al.* Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020954310. <https://doi.org/10.1177/2045894020954310>
- ¹⁰¹⁶ Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, *et al.* Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;**335**: 1169–1175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601>
- ¹⁰¹⁷ Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, *et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;**271**:1423–1427. <https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423>
- ¹⁰¹⁸ Cai K, Frederick RO, Tonelli M, Markley JL. Interactions of iron-bound frataxin with ISCU and ferredoxin on the cysteine desulfurase complex leading to Fe-S cluster assembly. *J Inorg Biochem* 2018;**183**:107–116. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.007>
- ¹⁰¹⁹ Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, *et al.* The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:554–560.
- ¹⁰²⁰ Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, *et al.* Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;**87**:168–174. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(199911\)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(199911)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2)
- ¹⁰²¹ Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neuro-physiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984;**59**:217–221. <https://doi.org/10.1136/adc.59.3.217>
- ¹⁰²² Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;**104**:589–620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>
- ¹⁰²³ Geoffroy C, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, *et al.* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;**3**:279–286. <https://doi.org/10.1017/S0317167100025464>
- ¹⁰²⁴ Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Gorka-Skoczylas P, Polatynska K, *et al.* Friedreich ataxia is not only a GAA repeats expansion disorder: implications for molecular testing and counselling. *J Appl Genet* 2016;**57**:349–355. <https://doi.org/10.1007/s13353-015-0331-4>
- ¹⁰²⁵ de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:51. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>
- ¹⁰²⁶ Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, McCarthy B, Tran T, *et al.* Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:561–567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq443>
- ¹⁰²⁷ Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, *et al.* A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. *JAMA Neurol* 2015;**72**:1334–1341. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1855>
- ¹⁰²⁸ Meyer C, Schmid G, Grolitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, *et al.* Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia—assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007;**22**:1615–1622. <https://doi.org/10.1002/mds.21590>
- ¹⁰²⁹ Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;**77**:895–898. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)89194-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89194-1)
- ¹⁰³⁰ Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study

- of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:1370–1378. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80159-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80159-0)
- ¹⁰³¹ Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;**303**:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.010>
- ¹⁰³² Payne RM, Peverill RE. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci* 2012;**181**:569–570. <https://doi.org/10.1007/s11845-012-0808-7>
- ¹⁰³³ Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and re- search. *J Child Neurol* 2012;**27**:1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0883073812448535>
- ¹⁰³⁴ Weidemann F, Rummey C, Bijmens B, Stork S, Jasaityte R, Dhooge J, et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;**125**:1626–1634. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477>
- ¹⁰³⁵ Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardio- myopathy in Friedreich's ataxia – new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;**194**:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074>
- ¹⁰³⁶ Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;**354**:477–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01341-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01341-0)
- ¹⁰³⁷ Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;**6**:878–886. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70220-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70220-X)
- ¹⁰³⁸ Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;**67**:941–947. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.168>
- ¹⁰³⁹ Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;**161**:639–645.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.038>
- ¹⁰⁴⁰ Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schols L, et al. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurol Scand* 2019;**139**:533–539. <https://doi.org/10.1111/ane.13088>
- ¹⁰⁴¹ van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;**112**:332–340. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.332>
- ¹⁰⁴² Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child* 1974;**128**:622–6. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110300032005>
- ¹⁰⁴³ Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan A-S, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;**344**:1823–1831. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106143442403>
- ¹⁰⁴⁴ Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**: 724–732. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x>
- ¹⁰⁴⁵ Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna WJ, Sparks EA, Kanter RJ, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;**109**:357–362. <https://doi.org/10.1172/JCI0214571>
- ¹⁰⁴⁶ Porto AC, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical spec- trum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003121. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121>
- ¹⁰⁴⁷ Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029>
- ¹⁰⁴⁸ Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical out- come and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;**301**: 1253–1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.371>
- ¹⁰⁴⁹ Lotan D, Salazar-Mendiguchia J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a multicenter European registry. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:e003117. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003117>
- ¹⁰⁵⁰ Stevens-Lapsley JE, Kramer LR, Balter JE, Jirikowic J, Boucek D, Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon dis- ease. *Muscle Nerve* 2010;**42**:908–914. <https://doi.org/10.1002/mus.21811>
- ¹⁰⁵¹ D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Craw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon dis- ease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:843–849. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105>
- ¹⁰⁵² Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 defi- ciency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;**406**:906–910. <https://doi.org/10.1038/35022604>
- ¹⁰⁵³ Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhaes L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fascicu- loventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;**8**:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.081>
- ¹⁰⁵⁴ Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyop- athy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:922–930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.053>
- ¹⁰⁵⁵ Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018;**20**:1284–1294. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.2>
- ¹⁰⁵⁶ Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical out- comes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;**11**:210–219. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996>
- ¹⁰⁵⁷ Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;**36**:2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
- ¹⁰⁵⁸ Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary

- transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;**37**:1826–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>
1059. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, *et al.* Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
 1060. Asif T, Gomez J, Singh V, Doukky R, Nedeltcheva A, Malhotra S. Comparison of planar with tomographic pyrophosphate scintigraphy for transthyretin cardiac amyloidosis: perils and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:104–111. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02328-5>
 1061. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, *et al.* Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2367–2373. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2658>
 1062. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, *et al.* Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;**120**:1203–1212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
 1063. Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Dominguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, *et al.* Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:149–158. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.020>
 1064. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:467–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.003>
 1065. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, *et al.* Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;**164**:222–228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>
 1066. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, *et al.* Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
 1067. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;**39**:2799–2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
 1068. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, *et al.* Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;**2**:414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
 1069. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, *et al.* Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;**30**:989–995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
 1070. Lillenes B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019;**133**:215–223. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>
 1071. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
 1072. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;**80**:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015>
 1073. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, *et al.* Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;**28**:30–34. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010>
 1074. Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, Coniglio AC, Karra R, Pokorney SD, *et al.* Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1144–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.020>
 1075. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, *et al.* Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;**20**:117–124. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9480-0>
 1076. Higgins AY, Annapureddy AR, Wang Y, Minges KE, Lampert R, Rosenfeld LE, *et al.* Survival following implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e016038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016038>
 1077. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Al Aboud A, Goodman S, *et al.* Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020;**22**:1216–1223. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euraa094>
 1078. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
 - 1078a. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, *et al.* Phase 1 Trial of Antibody N1006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>. Online ahead of print.
 1079. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;**286**:1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
 1080. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, *et al.* Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;**36**:533–553. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A>
 1081. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2004;**38**:651–661. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.12.012>
 1082. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;**262**:1053–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)90665-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90665-5)
 1083. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary

- heart disease in men. *JAMA* 2002;**288**: 1994–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1994>
- ¹⁰⁸⁴ Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife cardio-respiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:987–995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.045>
- ¹⁰⁸⁵ Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, *et al*. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;**354**:i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
- ¹⁰⁸⁶ Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee J-K, Oh J, *et al*. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *Eur Heart J* 2020;**41**:1490–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz768>
- ¹⁰⁸⁷ Lee IM. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;**35**:1823–1827. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23>
- ¹⁰⁸⁸ Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;**311**:874–877. <https://doi.org/10.1056/NEJM198410043111402>
- ¹⁰⁸⁹ Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;**329**:1677–1683. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312023292301>
- ¹⁰⁹⁰ Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, *et al*. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;**124**: 672–681. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979>
- ¹⁰⁹¹ Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, *et al*. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;**366**:130–140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106468>
- ¹⁰⁹² Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Letter by Maron *et al*. regarding article, “Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)”. *Circulation* 2019;**139**: 1557–1558. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038189>
- ¹⁰⁹³ Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, *et al*. Etiology of sudden cardiac arrest and death in US competitive athletes: a 2-year prospective surveillance study. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:305–314. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000598>
- ¹⁰⁹⁴ Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;**339**:364–369. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602>
- ¹⁰⁹⁵ Holst AC, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, *et al*. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;**7**:1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.021>
- ¹⁰⁹⁶ Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:880–885. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90844-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90844-3)
- ¹⁰⁹⁷ Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1318–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.006>
- ¹⁰⁹⁸ Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, Eichner ER, Steinberg MH. Eligibility and dis-qualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 14: Sickle Cell Trait: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2444–2446. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.046>
- ¹⁰⁹⁹ Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, *et al*. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1034–1039. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.018>
- ¹¹⁰⁰ Sweeting J, Ingles J, Timperio A, Patterson J, Ball K, Semsarian C. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart* 2016;**3**:e000484. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000484>
- ¹¹⁰¹ Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS, *et al*. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:449–457. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.062>
- ¹¹⁰² Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, *et al*. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:65–72. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4268>
- ¹¹⁰³ Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, *et al*. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1422–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
- ¹¹⁰⁴ Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;**109**:1494–1498. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.363>
- ¹¹⁰⁵ Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarsan M, *et al*. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.010>
- ¹¹⁰⁶ Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, *et al*. Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2006;**98**: 540–548. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205766.97556.00>
- ¹¹⁰⁷ Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, *et al*. Neither athletic training nor detraining affects LV hypertrophy in adult, low-risk patients with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:170–171. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.012>

- ¹¹⁰⁸. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, *et al.* Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:13–19. <https://doi.org/10.1177/2047487313501277>
- ¹¹⁰⁹. Kwon S, Lee H-J, Han K-D, Kim DH, Lee S-P, Hwang I-C, *et al.* Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med* 2021;**55**: 1034–1040. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-101987>
- ¹¹¹⁰. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, *et al.* Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;**123**:13–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282>
- ¹¹¹¹. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H-J, *et al.* Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1337–1344. <https://doi.org/10.1002/ehf.181>
- ¹¹¹². Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, *et al.* Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;**36**:1735–1743. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv110>
- ¹¹¹³. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, *et al.* Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017;**135**:2310–2312. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027828>
- ¹¹¹⁴. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, *et al.* Prediction of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a primary prevention cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; **11**:1377–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.017>
- ¹¹¹⁵. Costa S, Koch K, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Fu G, *et al.* Changes in exercise capacity and ventricular function in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the impact of sports restriction during follow-up. *J Clin Med* 2022;**11**:1150. <https://doi.org/10.3390/jcm11051150>
- ¹¹¹⁶. Sawant AC, Te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, *et al.* Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;**13**:199–207. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.035>
- ¹¹¹⁷. Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, *et al.* Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.01.010>
- ¹¹¹⁸. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
- ¹¹¹⁹. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Pizarro G, *et al.* Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1438–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.045>
- ¹¹²⁰. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1636–1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.041>
- ¹¹²¹. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, *et al.* Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;**379**:524–534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714719>
- ¹¹²². Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, *et al.* Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:198–204. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001376>
- ¹¹²³. Skjolsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie OH, Andersen K, Holm T, *et al.* Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e012937. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012937>
- ¹¹²⁴. Dejgaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, *et al.* Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:157–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.015>
- ¹¹²⁵. Pelliccia A, Caselli S, Pelliccia M, Musumeci MB, Lemme E, Di Paolo FM, *et al.* Clinical outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7-year follow-up study. *Br J Sports Med* 2020;**54**:1008–1012. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100890>
- ¹¹²⁶. Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, *et al.* Safety of sports for young patients with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the multinational ICD sports registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**: e006305. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006305>
- ¹¹²⁷. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, *et al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;**104**:515–521. <https://doi.org/10.1161/hc3001.093437>
- ¹¹²⁸. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, *et al.* Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:657–665. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270>
- ¹¹²⁹. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, *et al.* Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;**20**:1565–1565a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy067>
- ¹¹³⁰. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- ¹¹³¹. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, *et al.* Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of

- Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1131–1141. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.780>
- ¹¹³² Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;**366**: 2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>
- ¹¹³³ D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, *et al.* Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic re-view and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;**38**:1509–1516. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx032>
- ¹¹³⁴ Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;**160**: 191–196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
- ¹¹³⁵ Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;**36**: 2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
- ¹¹³⁶ Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, *et al.* Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;**77**:1166–1170. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1275>
- ¹¹³⁷ Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:584–594. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr040>
- ¹¹³⁸ Castrini AI, Lie OH, Leren IS, Estensen ME, Stokke MK, Klaeboe LG, *et al.* Number of pregnancies and subsequent phenotype in a cross-sectional cohort of women with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:192–198. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeyo61>
- ¹¹³⁹ Platonov PG, Castrini AI, Svensson A, Christiansen MK, Gilljam T, Bundgaard H, *et al.* Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Europace* 2020;**22**:1873–1879. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab136>
- ¹¹⁴⁰ Gandjbakhch E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, *et al.* Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* 2018;**258**:172–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.067>
- ¹¹⁴¹ Wu L, Liang E, Fan S, Zheng L, Hu F, Liu S, *et al.* Effect of pregnancy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:613–617. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.008>
- ¹¹⁴² Castrini AI, Skjolsvik E, Estensen ME, Almaas VM, Skulstad H, Lyseggen E, *et al.* Pregnancy and progression of cardiomyopathy in women with LMNA genotype-positive. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024960. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024960>
- ¹¹⁴³ Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, *et al.* Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**55**:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.036>
- ¹¹⁴⁴ Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;**121**:1465–1473. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496>
- ¹¹⁴⁵ Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, *et al.* Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;**38**:2671–2679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355>
- ¹¹⁴⁶ Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:207–221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
- ¹¹⁴⁷ Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, *et al.* Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**:827–843. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1493>
- ¹¹⁴⁸ Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, *et al.* ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;**105**:1257–1267. <https://doi.org/10.1161/circ.105.10.1257>
- ¹¹⁴⁹ Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**:2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
- ¹¹⁵⁰ Sahoo RK, Dash SK, Raut PS, Badole UR, Upasani CB. Perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy for noncardiac surgery: a case series. *Ann Card Anaesth* 2010;**13**:253–256. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.69049>
- ¹¹⁵¹ Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasam M, *et al.* Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;**102**:1627–1632. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309442>
- ¹¹⁵² Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1494>
- ¹¹⁵³ Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, *et al.* Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;**34**:2529–2537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs070>
- ¹¹⁵⁴ D'Amato R, Tomberli B, Castelli G, Spoladore R, Girolami F, Fornaro A, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic

- cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1190–1196. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.06.018>
1155. van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, Breur H, *et al.* Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of re-peated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1472–1481. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13233>
1156. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Wang J, Yin G, *et al.* Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardio-vascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;**115**:341–347. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.040>
1157. Chivulescu M, Lie OH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, *et al.* High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;**41**:1401–1410. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz570>
1158. Norrish G, Forshaw N, Woo C, Avanis MC, Field E, Cervi E, *et al.* Outcomes following general anaesthesia in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 2019;**104**:471–475. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315366>
1159. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;**8**:307–315. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(88\)90283-2](https://doi.org/10.1016/0741-5214(88)90283-2)
1160. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2010;**16**:45–49. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x>
1161. Barbara DW, Hyder JA, Behrend TL, Abel MD, Schaff HV, Mauermann WJ. Safety of noncardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy at a tertiary care center. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;**30**:659–664. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.017>
1162. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, *et al.* PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;**62**:1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
1163. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, *et al.* Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:66–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588>
1164. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, *et al.* The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:170–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
1165. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, *et al.* Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1599–1606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.028>
1166. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, *et al.* Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**:e000054. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000054>
1167. Burton H, Alberg C, Stewart A. *Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services*. Cambridge, UK: PHG Foundation, 2009.
1168. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1160–1166. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.038>
1169. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, *et al.* Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study. *Circulation* 2018;**137**:2572–2582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912>
1170. Gottdiener JS, Buzkova P, Kahn PA, DeFilippi C, Shah S, Barasch E, *et al.* Relation of cigarette smoking and heart failure in adults >=65 years of age (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2022;**168**:90–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.021>
1171. Park J, Lee H-J, Kim SK, Yi J-E, Shin DG, Lee JM, *et al.* Smoking aggravates ventricular arrhythmic events in non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with a late gadolinium enhancement in cardiac MRI. *Sci Rep* 2018;**8**:15609. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34145-9>
1172. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, *et al.* Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;**96**(Suppl 2):ii1–ii16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203091>
1173. Fumagalli C, Olivetto I. The importance of sex differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy – tailoring management and future perspectives. *Am J Med Sci* 2020;**360**:433–434. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.004>
1174. Terauchi Y, Kubo T, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, *et al.* Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Cardiol* 2015;**65**:423–428. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.07.010>
1175. Sabater-Molina M, Saura D, Garcia-Molina Saez E, Gonzalez-Carrillo J, Polo L, Perez-Sanchez I, *et al.* A novel founder mutation in MYBPC3: phenotypic comparison with the most prevalent MYBPC3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;**70**:105–114. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2016.06.025>
1176. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, Danielsen R, Lopez B, Diez J, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart* 2020;**7**:e001220. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001220>
1177. Lakdawala NK, Olivetto I, Day SM, Han L, Ashley EA, Michels M, *et al.* Associations between female sex, sarcomere variants, and clinical outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ*

- Genom Precis Med* 2021;**14**:e003062. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003062>
1178. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, *et al*. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:73–80. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4534>
1179. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – time for a new definition? *Int J Cardiol* 2021;**328**:117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.039>
1180. Sreenivasan J, Khan MS, Kaul R, Bandyopadhyay D, Hooda U, Aronow WS, *et al*. Sex differences in the outcomes of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:930–932. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.002>
1181. Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR, *et al*. Survival differences in women and men after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:237–245. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0084>
1182. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: interaction with genetics and environment. *Curr Heart Fail Rep* 2021;**18**:264–273. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00526-x>
1183. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012041. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012041>
1184. D'Amaro D, Camilli M, Migliaro S, Canonico F, Galli M, Arcudi A, *et al*. Sex-related differences in dilated cardiomyopathy with a focus on cardiac dysfunction in oncology. *Curr Cardiol Rep* 2020;**22**:102. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01377-z>
1185. Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, Olesen MS, Pedersen LN, Jensen M, *et al*. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet* 2021;**58**:832–841. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107178>
1186. Dominguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, *et al*. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2471–2481. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2181>
1187. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, *et al*. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151–2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
1188. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, *et al*. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1392–1400. <https://doi.org/10.1002/ehf.1216>
1189. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, *et al*. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;**366**:619–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa110186>
1190. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2068–2082. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792>
1191. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, *et al*. Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: findings from the North American ARVC registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:555–562. <https://doi.org/10.1111/jce.12947>
1192. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, *et al*. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017;**38**:1498–1508. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx011>
1193. Kimura Y, Noda T, Otsuka Y, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, *et al*. Potentially lethal ventricular arrhythmias and heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the differences between men and women? *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:546–555. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.019>
1194. Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, *et al*. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res* 2017;**113**:1521–1531. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx150>
1195. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Chivulescu M, Castrini AI, Sarvari SI, Lyseggen E, *et al*. Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:1084–1091. <https://doi.org/10.1093/europace/euab077>
1196. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, *et al*. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**9**:42–53. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006>
1197. Wasserstrum Y, Barriales-Villa R, Fernandez-Fernandez X, Adler Y, Lotan D, Peled Y, *et al*. The impact of diabetes mellitus on the clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;**40**:1671–1677. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy625>
1198. Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, Caiazza M, Rubino M, Esposito A, *et al*. Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2021;**17**:303–313. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.01.003>
1199. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, Khanji MY, Odening KE, Cooper LT, *et al*. Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation* 2021;**144**:1646–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890>
1200. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, *et al*. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
1201. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- ¹²⁰². Capacity-Covid Collaborative Consortium, Leoss Study Group. Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries. *Eur Heart J* 2022;**43**: 1104–1120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab656>
- ¹²⁰³. Omidi F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riazzi S, Mirsaiedi M, *et al.* COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:695206. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206>
- ¹²⁰⁴. Gimeno JR, Olivotto I, Rodriguez AI, Ho CY, Fernandez A, Quiroga A, *et al.* Impact of SARS-Cov-2 infection in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of an international multicentre registry. *ESC Heart Fail* 2022;**9**:2189–2198. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13964>