

El tratamiento con marcapasos de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva: a la espera de la evidencia

William J. McKenna y Juan Pablo Kaski

The Heart Hospital. University College London. Londres. Reino Unido.

Las primeras descripciones de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) se centraron en la presencia de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) como el aspecto clásico de la enfermedad¹⁻⁶. La introducción de la ecocardiografía, que se convirtió en el «patrón oro» para la evaluación no invasiva del corazón a partir de la década de los setenta, demostró que sólo una minoría de los pacientes con MCH muestran evidencia de obstrucción del TSVI en reposo^{7,8}. Sin embargo, se ha demostrado más recientemente que un 70-75% de los pacientes con MCH tienen una obstrucción, ya sea en reposo o tras maniobras de provocación^{9,10}. Esta observación tiene importantes consecuencias clínicas. Primero, se sabe que la obstrucción del TSVI puede causar síntomas como disnea de esfuerzo, dolor precordial y episodios sincopales, que suelen ser el resultado de reducciones agudas en el gasto cardíaco, aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) e isquemia miocárdica. En pacientes con MCH obstructiva, los síntomas ocurren frecuentemente en esfuerzo; por lo tanto, la evaluación no invasiva de la obstrucción del TSVI debe incluir maniobras de provocación como la prueba de esfuerzo o la maniobra de Valsalva. Además, se sabe que los pacientes con obstrucción del TSVI tienen peores patrones de supervivencia total y muerte súbita que aquellos sin obstrucción¹¹⁻¹³. Por lo tanto, la eliminación o reducción de la obstrucción del TSVI y el alivio de los síntomas de ésta son un componente clave en el manejo clínico del paciente con MCH.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1233-9

Correspondencia: Dr. W.J. McKenna.
The Heart Hospital. University College London Hospitals.
16-18 Westmoreland Street. London W1G 8PH. Reino Unido.
Correo electrónico: william.mckenna@uclh.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Mecanismos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Los conceptos sobre los mecanismos que producen la obstrucción del TSVI en la MCH han evolucionado en gran manera con el correr de los años. Las primeras teorías, que propusieron que la obstrucción se produce por la contracción de un banda muscular durante la sístole ventricular^{1,14-16}, han sido refutadas. La introducción de la ecocardiografía en modo M permitió la identificación del movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral como el factor clave de la MCH obstructiva⁴. Los mecanismos que producen este fenómeno, sin embargo, han sido objeto de debate durante los últimos 20 años. Hasta hace poco, la teoría que más apoyo ha tenido para explicar el SAM ha sido la tracción por efecto Venturi, causado por la hipertrofia del tabique interventricular y el estrechamiento del TSVI¹⁷. Sin embargo, esta hipótesis no explica algunos de los rasgos clave del SAM; principalmente, el hecho de que el SAM comienza antes de la apertura de la válvula aórtica y puede ocurrir en pacientes con poca hipertrofia septal o sin ella. Más recientemente se ha demostrado que, como resultado directo de la hipertrofia septal, el flujo desde la cavidad ventricular hacia el tracto de salida ocurre en forma casi perpendicular a las valvas de la válvula mitral y de esta forma la empuja hacia el septo¹⁸. En este modelo, es necesario un desplazamiento anterior de los músculos papilares y del aparato valvular mitral para reducir la tensión posterior de la válvula, lo que permitiría que se mueva en dirección anterior durante la sístole.

Estrategias actuales para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

El manejo clínico de la obstrucción del TSVI en pacientes con MCH se basa en el alivio de los síntomas incapacitantes¹⁹. Los fármacos son la piedra angular del tratamiento de la obstrucción del TSVI sintomática, y a menudo producen buenos resultados. Sin embargo, en algunos pacientes los sín-

tomas perduran y se precisan otras estrategias más invasivas. El tratamiento clásico para la obstrucción del tracto de salida con síntomas resistentes al tratamiento farmacológico es la miectomía quirúrgica. En centros especializados, la miectomía produce una abolición completa o casi completa del gradiente del TSVI en más del 90% de pacientes, con baja morbilidad y una mortalidad de menos del 1%^{13,20}. Además, recientemente se ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia en pacientes que han sido tratados con miectomía quirúrgica respecto a aquellos en que la obstrucción se ha manejado sin cirugía¹³. Un tratamiento alternativo y menos invasivo que la miectomía quirúrgica es la ablación percutánea del tabique interventricular con alcohol, descrita por primera vez en 1995²¹. Con este tratamiento, el alivio de los síntomas y la disminución del gradiente son similares a la miectomía quirúrgica, pero con mayor índice de complicaciones (en especial el bloqueo auriculoventricular) y mortalidad²²⁻²⁶. En pacientes mayores de 65 años de edad, la reaparición de los síntomas y la mortalidad casi duplican la incidencia observada en pacientes que han recibido tratamiento con miectomía quirúrgica²⁷.

El papel del tratamiento con marcapasos en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

A finales de los años sesenta y principios de los setenta, se describieron por primera vez los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con marcapasos en pacientes con MCH obstructiva²⁸⁻³⁰. En estos estudios iniciales, la estimulación del ventrículo derecho produjo una reducción del gradiente en el TSVI, pero esto se logró a costa de una disminución en la presión sistólica aórtica y el volumen sistólico. Trabajos posteriores, que utilizaron estimulación auriculoventricular (AV), presentaron mejores resultados hemodinámicos³¹ junto con una mejoría en la capacidad funcional de algunos pacientes³². Sin embargo, la implantación de marcapasos sólo surgió como un posible tratamiento de la MCH obstructiva sintomática a raíz del trabajo de Jeanrenaud et al³³, publicado en 1992. Se estudiaron los efectos agudos y a medio plazo de la estimulación AV en 13 pacientes con MCH obstructiva sintomática resistente al tratamiento farmacológico. En ese estudio, la estimulación AV redujo significativamente el gradiente del TSVI sin cambios en la presión aórtica o el gasto cardíaco; durante un seguimiento de hasta 62 meses, el tratamiento con marcapasos produjo una reducción significativa de los síntomas (dolor precordial y disnea). Se propuso entonces que el mecanismo de los efectos beneficiosos del marcapasos se basa en la preexcitación del ápex, que produce una contracción septal ate-

nuada y retrasa el contacto de la válvula mitral con el septo. Se demostró que el intervalo AV es el factor clave en este proceso y que debe ser lo suficientemente largo para permitir un llenado óptimo del ventrículo izquierdo pero más corto que el intervalo AV nativo para asegurar una activación precoz del ápex. A ese estudio siguieron otras series que confirmaron la reducción aguda y a más largo plazo de los gradientes del tracto de salida y la mejoría sintomática³⁴. Sin embargo, tres ensayos multicéntricos aleatorizados posteriores, de diseño cruzado, produjeron resultados menos prometedores³⁵⁻³⁷. Aunque en los tres estudios se demostró una disminución modesta en el gradiente del TSVI y una mejoría sintomática subjetiva, no hubo en cambio mejoría en los patrones objetivos de la función cardiovascular y el gradiente residual medio superaba los 30 mmHg. Además, se demostró un efecto placebo importante en los tres estudios³⁶⁻³⁸. Debido a esto, el tratamiento con marcapasos se convirtió en una indicación de clase IIb para el tratamiento de la MCH obstructiva, y la atención se volvió hacia la ablación percutánea septal con alcohol, como una posible alternativa a la miectomía quirúrgica. Los resultados del pulcro estudio a largo plazo de Sandín et al³⁹ en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA parece que respaldan el limitado papel del tratamiento con marcapasos en el manejo de la MCH obstructiva. Aunque en ese estudio se demostró una reducción en el gradiente del TSVI con la electroestimulación en línea con los resultados de los ensayos multicéntricos, se observó que tal reducción sólo implicaba una mejoría sintomática subjetiva en menos de la mitad de los pacientes, y no se demostró una mejoría en la capacidad funcional evaluada objetivamente. A pesar de este limitado efecto, el tratamiento con marcapasos sigue siendo una estrategia atractiva, dadas sus características poco invasivas y los bajos índices de morbilidad y mortalidad respecto a los de tratamientos quirúrgicos o transcáteter. Además, como correctamente señalan Sandín et al en su artículo, el acceso a centros experimentados en procedimientos quirúrgicos o transcáteter para la reducción del gradiente no es «universal», mientras que la implantación de marcapasos es una técnica mucho más asequible.

Es importante destacar que en un pequeño grupo de pacientes mayores de 65 años sí se ha demostrado una mejoría clínica objetiva con el uso de marcapasos³⁶. Esta observación se ha confirmado en un estudio reciente en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, de Barcelona, en 50 pacientes con una media de edad de 62 años y 10 años de seguimiento. Este estudio demostró una disminución significativa en el gradiente, así como mejorías subjetivas y objetivas en la función cardiovascular y mejor calidad de vida⁴⁰. Por lo tanto, actualmente

la evidencia disponible no permite considerar la implantación de marcapasos como un tratamiento de primera línea para la obstrucción del TSVI en la MCH, pero esta técnica puede ser útil en pacientes que tienen muy alto riesgo para la cirugía o la ablación septal o cuando estas alternativas terapéuticas no están disponibles.

Perspectivas futuras

Los 50 años desde la primera descripción de la MCH obstructiva han visto enormes mejoras en la evaluación y el manejo de la obstrucción del TSVI⁴¹. Sin embargo, el objetivo del tratamiento sigue siendo el mismo: el alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. Todo tratamiento novedoso para la MCH obstructiva, por lo tanto, debe producir una disminución significativa en los síntomas evaluados subjetivamente, así como en los parámetros objetivos de la función cardíaca. Además, la morbilidad y la mortalidad relacionadas al tratamiento deben ser bajas. El tratamiento con marcapasos es la única terapia que se ha sometido a rigurosos ensayos controlados con placebo, y los resultados han sido poco prometedores. Según el conocimiento actual, es posible que algunos pacientes mayores con hipertrofia leve y localizada o con tabique interventricular angulado puedan beneficiarse del tratamiento con marcapasos. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que el tratamiento con marcapasos beneficie a otros grupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep.* 1957;106:221-38.
2. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation.* 1968;37:759-88.
3. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J.* 1960;22:403-14.
4. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 1969;40:3-11.
5. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20:1-8.
6. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation.* 1962;26:325-40.
7. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995;92:785-9.
8. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol.* 1981;48:418-28.
9. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114:2232-9.
10. 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;94:1288-94.
11. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27:1933-41.
12. Maron MS, Olivetto 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.
13. 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;46:470-6.
14. Ommen S, R Nishimura. What causes outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy? *Heart.* 2009 Jul 22 [Epub ahead of print].
15. 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.
16. Morrow AG, Lambrew CT, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. II. Operative treatment and the results of pre- and postoperative hemodynamic evaluations. *Circulation.* 1964;30 Suppl 4:120-51.
17. 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.
18. Jiang L, Levine RA, King ME, Weyman AE. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am Heart J.* 1987;113:633-44.
19. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24:1965-91.
20. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;111:2033-41.
21. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 1995;346:211-4.
22. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart.* 2000;83:326-31.
23. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, Murday A, Brecker SJ, Hamid MS, et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J.* 2002;23:1617-24.
24. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1701-6.

25. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Kapadia SR, Sitges M, Rubin DN, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1994-2000.
26. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW, Shapero JL, Schwartz L, Rakowski H, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:351-8.
27. 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;118:131-9.
28. Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. [Results of electrical pacing in patients with hypertrophic obstruction cardiomyopathy]. *Thoraxchir Vask Chir*. 1975;23:496-8.
29. Hassenstein P, Wolter HH. [Therapeutic control of a threatening stage of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis]. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch*. 1967;33:242-6.
30. Rothlin M, Moccetti T. [Influencing of the muscular subaortic stenosis by intraventricular stimulus propagation]. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch*. 1971;37:411-5.
31. Duck HJ, Hutschenreiter W, Pankau H, Trenckmann H. [Atrial synchronous ventricular stimulation with reduced a.v. delay time as a therapeutic principle in hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Z Gesamte Inn Med*. 1984;39:437-47.
32. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, Maurer B. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1988;9:893-8.
33. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;339:1318-23.
34. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:2731-42.
35. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group*. *Eur Heart J*. 1997;18:1249-56.
36. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit 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;99:2927-33.
37. 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;29:435-41.
38. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *PIC Study Group*. *Pacing In Cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*. 1999;83:903-7.
39. Sandín M, Marín F, Cambronero F, Climent V, Caro C, Martínez JG, et al. ¿Existe un efecto beneficioso a largo plazo con el tratamiento con marcapasos en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1233-9.
40. Galve E, Sambola A, Saldana G, Quispe I, Nieto E, Diaz A, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A 10-year follow-up study. *Heart*. 2009 May 28 [Epub ahead of print].
41. McKenna WJ, Sen-Chowdhay S. De Teare a nuestros días: una odisea de cincuenta años en la miocardiopatía hipertrófica, un paradigma en la lógica del proceso de descubrimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1239-44.