

Estimulación secuencial auriculoventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. ¿Qué pacientes se benefician?

Lorenzo Monserrat Iglesias, Manuel Penas Lado y Alfonso Castro Beiras

Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad caracterizada por una gran diversidad morfológica, fisiopatológica y clínica^{1,2}. Aunque muchos pacientes permanecen estables y asintomáticos durante años, algunos presentan síntomas severos y progresivos, o incluso muerte súbita. Los componentes fisiopatológicos que determinan el curso clínico de la enfermedad son fundamentalmente la disfunción diastólica, la isquemia miocárdica, las arritmias y la presencia y magnitud de la obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo, cuya contribución a los síntomas es muy variable de unos pacientes a otros^{1,2}. Un reducido subgrupo de pacientes con MCH, probablemente no superior al 5-10% de los casos, presentan obstrucción subaórtica importante y síntomas severos¹. Aunque el tratamiento médico con betabloqueadores y, en especial, disopiramida, puede ser útil en estos casos, con frecuencia es ineficaz o mal tolerado, por lo que el manejo clínico de estos pacientes resulta muchas veces difícil^{1,2}. La cirugía, tanto la miectomía septal como el recambio valvular mitral, al reducir o eliminar el gradiente, produce en estos pacientes una importante y duradera mejoría sintomática y se ha utilizado con éxito creciente durante casi cuatro décadas². De todos modos, la mortalidad y morbilidad propias de estas técnicas quirúrgicas justifican la búsqueda de otras alternativas terapéuticas para estos pacientes. En este sentido, recientemente se ha comenzado a realizar la ablación (necrosis) septal con alcohol³. No obstante, aunque los resultados iniciales son muy prometedores, la experiencia con esta técnica se limita a unos pocos centros y su eficacia real necesita todavía confirmación⁴. Por el contrario, en los últimos años, diferentes estudios han demostrado que la estimulación eléctrica

secuencial auriculoventricular puede reducir el gradiente subaórtico y mejorar significativamente los síntomas en muchos pacientes, lo que ha contribuido a que esta opción terapéutica haya alcanzado cierta popularidad, no sólo como alternativa a la cirugía, sino al propio tratamiento médico⁵.

En este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Tascón et al⁶ presentan su importante experiencia, única en nuestro medio, con la estimulación bicausal en un amplio grupo de pacientes con MCH obstructiva sintomática. Los 32 pacientes analizados fueron seguidos durante una media de 3 años. En la experiencia de los autores, la estimulación secuencial produjo una significativa disminución del gradiente subaórtico, de la insuficiencia mitral, de las presiones de llenado ventricular y capilar pulmonar y de la función diastólica, que se acompañaron de una importante mejoría sintomática en casi todos ellos. Esta mejoría clínica y hemodinámica fue, además, persistente a lo largo del seguimiento, en el que también se observó una disminución del grosor septal. No obstante, a pesar de los buenos resultados referidos por Tascón et al⁶ y otros autores⁵, la experiencia de otros grupos demuestra que no todos los pacientes mejoran y que muchos de ellos pueden incluso empeorar con la aplicación de esta técnica⁷, por lo que el verdadero papel de la estimulación eléctrica auriculoventricular sigue siendo todavía un motivo de controversia⁸.

En 1997, Nishimura et al⁷ realizaron el primer estudio aleatorizado doble ciego, con diseño cruzado, comparando los efectos del marcapasos programado en DDD y en AAI a 30 lat/min en 19 pacientes con MCH obstructiva y síntomas severos. Aunque la sintomatología mejoró en 12 de los pacientes, 5 de ellos también refirieron mejoría con el marcapasos en AAI. Por otro lado, 6 de los pacientes no mejoraron en absoluto y uno de ellos, de hecho, empeoró con la estimulación DDD. Estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario de calidad de vida, ni tampoco en la duración del esfuerzo ni en el consumo máximo de oxígeno entre los dos modos de estimulación. Estos resultados llevaron al planteamiento de dos nuevos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con diseño cru-

Correspondencia: Dr. M. Penas Lado.
Servicio de Cardiología, Hospital Juan Canalejo.
Las Jubias, 84. 15006 La Coruña.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53:)

zado que incluían a un mayor número de pacientes: los estudios PIC y M-PATHY^{9,10}.

En el estudio europeo PIC⁹ (Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy) se implantó un marcapasos bicameral en 82 pacientes con síntomas severos a pesar del tratamiento médico, con gradiente en reposo > 30 mmHg y clase funcional II o III de la NYHA y $VO_{2\text{máx}} < 85\%$ del previsto. Un paciente murió por taponamiento cardíaco secundario a perforación del ventrículo derecho durante el estudio preimplante. El marcapasos se programó de forma aleatoria y doble ciego en modo AAI o DDD durante 12 semanas. Tras este período, se invirtió el modo de estimulación y se mantuvo otras 12 semanas. Al finalizar este tiempo, los pacientes continuaron en su modo de estimulación preferido (DDD en 79 casos). Los síntomas mejoraron con la estimulación AAI, sugiriendo un probable efecto placebo, pero en menor grado que con la estimulación DDD. El gradiente disminuyó significativamente con la estimulación DDD, y el paso ciego de DDD a AAI se asoció con un empeoramiento de los síntomas y un aumento del gradiente. La capacidad funcional medida objetivamente mediante ergometría con consumo de oxígeno sólo mejoró de forma significativa con la estimulación DDD en el subgrupo de pacientes que realizaban menos de 10 min de ejercicio en el estudio basal⁹.

En el estudio M-PATHY¹⁰ se implantó un marcapasos bicameral a 44 pacientes con MCH obstructiva sintomática y síntomas refractarios al tratamiento médico, con un gradiente subaórtico basal ≥ 50 mmHg. Se programó 3 meses en DDD y 3 meses en AAI, comenzando en un modo u otro de forma aleatoria. Durante este período no hubo diferencias significativas en cuanto a la clase funcional, puntuación de calidad de vida, tiempo de ejercicio o consumo pico de oxígeno entre los dos modos de estimulación. Posteriormente se mantuvo la estimulación DDD durante 6 meses adicionales sin cegamiento. Al finalizar este período, la clase funcional y la calidad de vida eran significativamente mejores que al inicio del estudio y el tiempo de esfuerzo aumentó, pero no con respecto a la evaluación realizada a los 3 meses. No hubo diferencias significativas en el consumo pico de oxígeno en relación con el basal al finalizar el seguimiento. Globalmente, a los 12 meses el gradiente había disminuído de forma significativa con el marcapasos (de 82 ± 33 mmHg al inicio a 48 ± 32 mmHg al final; $p < 0,001$), pero en 17 pacientes (43%) la disminución fue nula o pequeña (menos de 30 mmHg) o incluso el gradiente aumentó¹⁰. Uno de los aspectos cuidadosamente analizados en este estudio fue la variación en el grosor parietal con la estimulación DDD. Al contrario que en los estudios de Fananapazir et al⁵ y el comentado de Tascón et al⁶, no se apreciaron diferencias significativas en el grosor parietal en ningún paciente. Tampoco se halló una mejoría significativa en los parámetros de

función diastólica y sistólica. Un análisis retrospectivo identificó a un subgrupo de 6 pacientes en los que hubo un beneficio clínico significativo en términos de calidad de vida, clase funcional, aumento del tiempo de ejercicio y aumento del consumo pico de oxígeno. Estos pacientes eran mayores (69 ± 4 años; rango 65 a 75, frente a 51 ± 16 años del resto de pacientes; $p < 0,0001$) y tenían un consumo pico de oxígeno claramente inferior al inicio del estudio. Por último, un 35% de los pacientes presentaron acontecimientos adversos, incluyendo una muerte súbita. Los autores del estudio M-PATHY concluyen que el marcapasos tiene un importante efecto placebo, con mejoría subjetiva que no se acompaña de mejoría objetiva en la función cardiovascular, produce una reducción modesta del gradiente en la mayoría de los pacientes y, en resumen, «no debe ser considerado un tratamiento primario para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva», aunque sugieren que puede ser una opción interesante en pacientes de edad más avanzada¹⁰.

Los resultados de Tascón et al⁶ son claramente mejores que los obtenidos en estos estudios multicéntricos y, por otra parte, son comparables a los presentados por Fananapazir et al en su serie previa de 84 pacientes⁵. Aunque el diseño del estudio de Tascón et al (sin aleatorización ni cegamiento) es menos robusto que el de los estudios previamente citados, la mejoría sintomática y hemodinámica que se obtiene es tan importante que excedería los límites explicables por un efecto placebo o un sesgo en la interpretación y análisis de los resultados.

Por tanto, ¿qué otros factores pueden explicar las diferencias en los resultados de la estimulación DDD en la MCH?

Selección de pacientes

Todos los autores coinciden en que la estimulación DDD puede ser eficaz en pacientes seleccionados. La MCH es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista morfológico^{1,2}. La distribución y severidad de la hipertrofia, la presencia y tipo de anomalías de la válvula mitral, diámetros ventriculares y tamaño de la aurícula izquierda son muy variables y pueden ser extremadamente importantes a la hora de valorar la posible utilidad del marcapasos. Sin embargo, los datos sobre estos parámetros, proporcionados en los diferentes estudios, son claramente insuficientes para evaluar su impacto en los resultados. Por otra parte, a la hora de indicar el tratamiento con marcapasos y de evaluar su eficacia es importante tener en cuenta que la obstrucción subaórtica es un fenómeno dinámico y con una variabilidad importante en un mismo paciente que depende de la influencia de múltiples factores, como la frecuencia cardíaca, precarga, resistencias vasculares periféricas, estimulación adrenérgica, hematócrito, etc.¹. Otras variables fundamentales para

poder interpretar los resultados y que no aparecen de forma explícita en los trabajos publicados son la presencia de alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular, frecuentemente presentes en la MCH, cuyas posibles implicaciones comentaremos más adelante.

En el estudio M-PATHY¹⁰ se identificó un subgrupo de pacientes en los que el beneficio fue importante y objetivo, con un aumento en el consumo pico de oxígeno. Se trataba de los pacientes de edad más avanzada y con peor clase funcional inicial. La edad media de los pacientes en el trabajo de Tascón et al fue de 64 años⁶, frente a 53 en el estudio M-PATHY¹⁰ y en el PIC⁹; asimismo, en el estudio de Tascón et al, 13 pacientes (43%) se encontraban en clase funcional IV de la NYHA al inicio del estudio⁶. Por el contrario, en el estudio de Nishimura et al⁷ sólo uno de los 19 pacientes estaba en clase IV y en el estudio PIC sólo uno de 82⁹.

Programación del marcapasos

La eficacia del marcapasos para disminuir la obstrucción subaórtica depende de la obtención de una preexcitación completa (el intervalo auriculoventricular programado debe ser menor que el tiempo de conducción basal) tanto en reposo como en ejercicio⁸. El intervalo programado no debe ser tan corto que comprometa el llenado ventricular durante la sístole auricular, fundamental en los pacientes con MCH⁸. Será más fácil lograr una preexcitación adecuada cuando el tiempo de conducción auriculoventricular basal sea prolongado y más complicado cuando exista una conducción auriculoventricular rápida, pudiendo incluso ser necesario realizar una ablación del nodo auriculoventricular para conseguir una preexcitación adecuada. En el estudio de Tascón et al⁶, el intervalo PR basal fue de 197 ± 25 ms y el intervalo auriculoventricular óptimo fue de 127 ± 26 ms, datos similares a los del estudio de Fananapazir et al (intervalo auriculoventricular medio de 124 ms)⁵. Sin embargo, estos intervalos fueron claramente inferiores en el estudio M-PATHY (auriculoventricular óptimo de 85 ms)¹⁰, en el de Nishimura et al (PR basal de 168 ms, intervalo auriculoventricular óptimo de 71 ms)⁷ y en el PIC (intervalo auriculoventricular óptimo para latidos sensados en aurícula de 61 ± 26 ms)⁹. Es importante señalar que los diversos autores coinciden en que los efectos agudos de la estimulación bicameral no predicen adecuadamente el beneficio posterior en cuanto a reducción del gradiente y mejoría sintomática. Es probable también que el intervalo auriculoventricular óptimo determinado en estos estudios agudos no sea el óptimo posteriormente. En el estudio M-PATHY se desaconsejó la manipulación del intervalo auriculoventricular tras el estudio inicial¹⁰, mientras que Fananapazir et al modificaron los intervalos auriculoventriculares progra-

mados y actuaron sobre el nodo auriculoventricular en los pacientes en los que lo consideraron adecuado⁵. Asimismo, las intervenciones farmacológicas también pueden ser importantes para obtener un máximo beneficio del marcapasos y constituyen otra variable de confusión cuyo efecto es difícil de valorar en los diferentes estudios.

Duración del seguimiento

Tascón et al⁶, al igual que Fananapazir et al⁵, señalan que el efecto beneficioso del marcapasos es evidente ya en los primeros meses y aumenta con posterioridad, lo que relacionan con un posible efecto de remodelado ventricular. El seguimiento de los estudios PIC y M-PATHY^{9,10} fue menor de un año, mientras que en el de Tascón et al⁶ fue de 3 años y en el de Fananapazir et al⁵ de 2,3 años, por lo que se podría especular con la posibilidad de que en los primeros el seguimiento fuera insuficiente para detectar los posibles efectos, beneficiosos o no, del marcapasos.

En conclusión, parece evidente que la estimulación eléctrica bicameral puede ser un tratamiento útil en algunos pacientes seleccionados con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y síntomas severos refractarios al tratamiento médico. Todavía no está claro, sin embargo, qué pacientes concretos se pueden beneficiar realmente de esta opción terapéutica, aunque es posible que los de mayor edad, con peor clase funcional y con una conducción auriculoventricular prolongada podrían ser algunos de los mejores candidatos. Por tanto, mientras no se aclaren las dudas existentes, y a la espera de que se conozca la eficacia real de las nuevas opciones terapéuticas como la ablación septal con alcohol, la cirugía en manos expertas, cuyos beneficios hemodinámicos y funcionales son claramente superiores a los de cualquier otro tratamiento, debe seguir siendo considerada como posible opción terapéutica en este reducido grupo de pacientes con MCH, que constituyen aquellos con obstrucción severa y síntomas no controlables con el tratamiento médico. No obstante, ninguno de estos tratamientos ha demostrado hasta el momento, en estudios controlados, disminuir el riesgo de muerte súbita. Por ello, conviene recordar que la única indicación «clase I» de estos tratamientos en la actualidad es el alivio de los síntomas severos que no puedan controlarse con un tratamiento médico óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-1692.
2. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The manage-

- ment of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
3. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997; 95: 2075-2081.
 4. Braunwald E. Induced septal infarction. A new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 1981-1982.
 5. 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: 2731-2742.
 6. Tascón JC, Albarrán A, Hernández F, Alonso JA, Coma R, Rodríguez J et al. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estimulación secuencial auriculoventricular. Resultados agudos y seguimiento a largo plazo. Siete años de experiencia. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:
 7. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomised, double-blind cross-over study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-441.
 8. Penas Lado M, Pérez Álvarez L, Ricoy E. Estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática: todavía demasiados interrogantes. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 823-825.
 9. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomised crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-1256.
 10. 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 randomised, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-2933.