ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrategias terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática

Ángela M.[a] Montijano Cabrera[a], Beatriz Bouzas Zubeldía[b], Manuel Penas Lado[c] y William J. McKenna[d]

Servicios de Cardiología. [a]Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
[b]Hospital Juan Canalejo. La Coruña. [c]Complejo Hospitalario de Pontevedra.
[d]St. George's Hospital Medical School. Londres.

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad compleja y heterogénea. La mayoría de los pacientes presenta pocos síntomas y evolución benigna, pero otros manifiestan síntomas severos y progresivos, determinados por diferentes elementos fisiopatológicos, como la disfunción diastólica, la isquemia miocárdica, las arritmias y la obstrucción subaórtica. Alrededor del 20-30% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica tienen un gradiente dinámico intraventricular, y en algunos de ellos éste se asocia con síntomas severos que se controlan al disminuir la obstrucción. Aunque en muchos de estos casos los síntomas son fácilmente controlables con tratamiento médico, otros enfermos continúan presentando síntomas severos y refractarios. Estos pacientes, que no suponen más de un 5-10% de los casos de miocardiopatía hipertrófica, pueden plantear un difícil problema de manejo terapéutico. Durante muchos años, la cirugía de miectomía septal y/o recambio valvular mitral ha sido una eficaz pero única alternativa para estos casos. No obstante, la relativamente alta morbimortalidad de las soluciones quirúrgicas ha estimulado en los últimos años la búsqueda de otras opciones terapéuticas menos cruentas. Sin embargo, la eficacia real y las posibles indicaciones de estas nuevas formas de tratamiento, como la estimulación eléctrica bicameral y la ablación septal percutánea, han sido y siguen siendo motivo de controversia y constituyen el objeto de esta revisión.

El tratamiento médico, bien con bloqueadores beta, antagonistas del calcio o disopiramida, constituye el primer escalón terapéutico. La cirugía, al aliviar la obstrucción subaórtica y reducir las presiones intraventriculares y la insuficiencia mitral, produce una importante y duradera mejoría sintomática y funcional en la mayoría de estos pacientes, y continúa siendo una alternativa terapéutica importante en estos casos. Si bien los primeros resultados con la implantación de marcapasos secuenciales eran alentadores, hoy día se alude a un importante efecto placebo que hace su aplicación muy controvertida. En los últimos 5 años se ha abierto camino la creación de un infarto septal localizado mediante la embolización de las ramas septales para reducir el gradiente.

Palabras clave: *Miocardiopatía hipertrófica. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Tratamiento.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1311-1326)

Therapeutic Approaches in Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy is a complex and heterogeneous disease. Although most patients experience just a few symptoms, and have a good prognosis, there are others whose symptoms are severe and progressive, determined by different pathophysiological elements such as diastolic dysfunction, myocardial ischemia, arrhythmias and subaortic obstruction. Approximately 20-30% of hypertrophic cardiomyopathy patients develop an intraventricular dynamic gradient, which in some cases, is responsible for severe symptoms which are ameliorated once the obstruction is reduced. In many cases the symptoms can be controlled with medical treatment which includes betablockers, calcium-channel antagonists and dysopiramide, but some patients will still experience severe and refractory symptoms. This subgroup of patients, which represent approximately 5-10% of patients with hypertrophic cardiomyopathy, can be problematic from a management perspective. For many years, septal myectomy and/or mitral valve replacement offered the only effective alternative therapy for these patients. However, the high rates of morbidity and mortality associated with these procedures have necessitated the search for new and less invasive procedures such as ventricular pacing and percutaneous septal ablation. Although the initial results with sequential pacing were encouraging, further studies have suggested a significant placebo effect, which makes its application controversial. In the last 5 years selective embolization of the septal artery precipitating a localized myocardial infarction has been utilized to reduce the subaortic gradient. The potential indications and efficacy of these new forms of treatment, like ventricular pacing and percutaneous septal ablation, are presently under evaluation and are the main subject of this review.

Este trabajo ha sido realizado con la colaboración de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Andaluza de Cardiología, que han otorgado sendas ayudas para estancias de Residentes de Cardiología en el extranjero.

Correspondencia: Dra. A.M. Montijano Cabrera.
Marcos de Obregón, 7; 7-4. 29016 Málaga.
Correo electrónico: amontijano@medynet.com

Recibido el 12 de diciembre de 2000.
Aceptado para su publicación el 15 de agosto de 2001.

ABREVIATURAS

AV: auriculoventricular.
HSA: hipertrofia septal asimétrica.
MH: miocardiopatía hipertrófica.
MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
SAM: movimiento sistólico anterior de la válvula mitral.

Medical treatment, with either beta-blockers, calcium channel antagonists or dysopiramide constitutes the first therapeutic step. Surgery, while alleviating the subaortic obstruction and reducing the intraventicular pressure and mitral insufficiency, produces important and long-lasting symptomatic and functional improvement in most of these patients, and it continues to be an important therapeutic alternative in these cases. If the first results with sequential pacemaker implants were encouraging, today it is alluded to an important placebo effect that causes its application to be controversial. In the last 5 years the path has been made in the creation of a septal infarction located through the embolization of the septal branches to reduce the gradient.

Key words: *Hypertrophic cardiomyopathy. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Treatment.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1311-1326)

INTRODUCCIÓN

Hace ya 40 años que el patólogo Donald Teare[1] describió la enfermedad que hoy día conocemos como miocardiopatía hipertrófica (MH). Desde entonces han sido numerosos e importantes los avances realizados, tanto en el conocimiento de sus características clínicas, fisiopatológicas y etiológicas, como en su tratamiento[2-9]. No obstante, todavía persisten numerosas incógnitas, incluyendo las que plantea el tratamiento de muchos de estos pacientes.

La MH es una enfermedad del sarcómero cardíaco, frecuentemente familiar, con una gran heterogeneidad morfológica, funcional y clínica[9,10]. La enfermedad se caracteriza por un aumento de la masa miocárdica, con desorganización de miocitos y miofibrillas, aumento de la matriz colágena y alteraciones en las arterias coronarias intramiocárdicas[3,4]. Su diagnóstico se basa en la presencia de una hipertrofia ventricular, generalmente asimétrica y con distribución muy variable, no explicada por otra causa[10]. Algunos pacientes presentan gradientes intraventriculares e insuficiencia mitral, y son frecuentes las alteraciones de la función diastólica ventricular y la isquemia miocárdica[2-4].

La prevalencia estimada de la enfermedad en la población general es del 0,2-0,5%[11]. La historia natural de la MH se caracteriza por una lenta progresión de los síntomas, un progresivo deterioro de la función ventricular y la posibilidad de muerte súbita en cualquier momento de la evolución[4,6]. La incidencia de muerte súbita varía según el tipo de población estudiado; así, mientras en algunos centros de referencia es del 2,5% por año en adultos y de hasta el 6% en niños[12,13], en pacientes ambulatorios no seleccionados esta incidencia es mucho menor, alrededor del 1% por año[12,14].

Uno de los aspectos más característicos de la MH es la presencia en algunos pacientes, probablemente no más del 20-30% de los casos, de un gradiente de presión intraventricular[2,6,9]. En la mayoría de éstos el gradiente es subaórtico y se acompaña de insuficiencia mitral, aunque puede ser medioventricular o situado en el tracto de salida ventricular derecho. En la forma más frecuente de MH obstructiva (MHO), y según la clasificación propuesta por Wigle[2], el gradiente subaórtico puede ser persistente, presente en situación basal, lábil, que varía de forma espontánea, o latente, que aparece sólo en situaciones que provocan aumento de la contractilidad y/o disminución del llenado ventricular y de la poscarga. El mecanismo y significado del gradiente subaórtico han sido motivo de controversia durante décadas[2,5]. Así, para muchos autores representa una auténtica obstrucción al vaciamiento ventricular, producido en la mayoría de los casos por el movimiento sistólico anterior de las valvas mitrales debido a un efecto Venturi por la rápida eyección a través de un tracto de salida ventricular estrecho, aunque también podría deberse en algunos casos a una anomalía estructural del propio aparato subvalvular. Por el contrario, para otros autores el gradiente no reflejaría una auténtica obstrucción, sino que estaría producido por la contracción hiperdinámica de un ventrículo prácticamente vacío. Probablemente, la interpretación del significado que el gradiente intraventricular pueda tener en un paciente concreto requiere del conocimiento del volumen relativo eyectado al comenzar el gradiente.

Los componentes fisiopatológicos que determinan los síntomas y el curso clínico de la MH son fundamentalmente la disfunción diastólica, la isquemia miocárdica, las arritmias y, cuando existe, la obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo, siendo su contribución relativa muy variable de unos pacientes a otros[3,4]. En general, la presencia de un gradiente subaórtico no supone necesariamente una mayor severidad de la enfermedad[15,16]. No obstante, la magnitud del gradiente se correlaciona de manera clara con la severidad de los síntomas y existe suficiente evidencia de que, en estos pacientes, la disminución del gradiente se acompaña generalmente de una reducción de los síntomas y un aumento de la tolerancia al ejercicio[2,17]. Esta mejoría sintomática y funcional justifica sin duda el empleo de medidas terapéuticas dirigidas a reducir o eliminar el gradiente y la insuficiencia mitral, elimi-

nando o reduciendo los factores responsables de la obstrucción.

El tratamiento médico de la MHO sintomática se basa en la utilización de agentes bloqueadores beta, antagonistas del calcio, como el verapamilo, y algunos fármacos antiarrítmicos como la disopiramida o la amiodarona, con los que se consigue un adecuado control de los síntomas en la mayoría de los casos[8,18]. Sin embargo, una minoría de estos pacientes continúa presentando síntomas severos de disnea, angina y/o síncope a pesar de un tratamiento médico correcto. Estos casos, cuyo manejo puede suponer un auténtico reto para el clínico, han sido considerados clásicamente como candidatos a tratamiento quirúrgico[8]. Aunque al reducir el gradiente y disminuir las presiones intraventriculares y la insuficiencia mitral la cirugía ha demostrado ser un tratamiento eficaz para estos pacientes, las obvias limitaciones de las técnicas quirúrgicas han estimulado el desarrollo en los últimos años de otras alternativas terapéuticas, como la estimulación eléctrica bicameral o la ablación septal con alcohol, para este poco frecuente pero complejo grupo de enfermos con MH que presentan obstrucción subaórtica y síntomas severos. No obstante, el verdadero papel de cada una de estas opciones terapéuticas en el tratamiento de los síntomas, así como su posible influencia en el pronóstico de estos pacientes, no está en muchos casos plenamente establecido y sigue siendo motivo de controversia[19].

El presente artículo constituye una puesta al día del tratamiento de la MHO sintomática y en él se revisan las diferentes alternativas terapéuticas actualmente disponibles.

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico es el primer escalón terapéutico en el manejo de la MH. La mayoría de los pacientes mejora clínicamente sólo con fármacos, y en aquellos casos en los que se precisan medidas terapéuticas más agresivas (cirugía, marcapasos o ablación), el mantenimiento de la medicación puede ser necesario para conseguir un adecuado control de los síntomas[8,18]. Los primeros fármacos utilizados fueron los bloqueadores beta y, posteriormente, los antagonistas del calcio y la disopiramida, aunque ninguno de ellos ha demostrado ser útil para modificar la evolución de la enfermedad o mejorar la supervivencia[8,18].

La utilización de los bloqueadores beta en el tratamiento de la MHO está fuertemente asentada desde la decada de los sesenta, por la apreciación empírica de que su administración produce una mejoría subjetiva de los síntomas en un buen número de pacientes. Los bloqueadores beta constituyen, todavía en la actualidad, el pilar principal del tratamiento farmacológico en la MH[3,8]. No obstante, existen pocos estudios sobre su utilidad y la mayoría de ellos son antiguos[20-28], siendo el propranolol el fármaco más estudiado. Los bloqueadores beta mejoran los síntomas de angina, disnea, mareo y síncope[20,21,23] y actúan reduciendo el consumo miocárdico de oxígeno a través de una disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad[21,25]. Asimismo, los bloqueadores beta pueden prevenir el aumento de la obstrucción desencadenado por el ejercicio físico[23], y son efectivos también para disminuir la obstrucción en reposo de grado ligero[26], aunque tienden a ser menos eficaces en pacientes con grados más severos de obstrucción[5]. Aunque algunos autores sugieren que los bloqueadores beta mejoran la función diastólica favoreciendo la relajación ventricular y mejorando la distensibilidad del miocardio[27,28], parece ser que la mejoría de la función diastólica que provocan es secundaria a la prolongación de la diástole que se produce al disminuir la frecuencia cardíaca, lo que favorece el llenado ventricular[8].

Entre los antagonistas del calcio, el verapamilo es con el que se tiene más experiencia. Actúa reduciendo la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, como consecuencia de su efecto inotrópico negativo[29-32], y mejorando la función diastólica. El verapamilo favorece la relajación ventricular, y esto mejora el llenado diastólico y disminuye las presiones de llenado del ventrículo izquierdo[33-36]; tiene también un efecto favorable sobre la circulación coronaria mejorando la perfusión miocárdica[37-39]. Diversos autores han demostrado que el verapamilo reduce los síntomas y mejora el rendimiento físico en pacientes con MHO[29,30,32,40]. En un estudio se comparó nadolol con verapamilo y placebo y se halló que, si bien ninguno de los dos fármacos mejoró la capacidad de ejercicio, el verapamilo produjo una mejoría de los síntomas superior al nadolol o al placebo[41]. Aunque algunos estudios sugerían que el tratamiento con verapamilo podía producir una reducción de la hipertrofia ventricular valorada mediante electrocardiograma o angiografía[32], otros no encontraron cambios ecocardiográficos significativos en el grado de hipertrofia tras un año de tratamiento[30].

Sin embargo, el tratamiento de la MHO con verapamilo puede producir diferentes complicaciones, algunas de ellas graves, como consecuencia de los efectos que el fármaco ejerce en el tono vascular periférico, la contractilidad y la conducción eléctrica[30,31]. Aunque el verapamilo disminuye inicialmente el gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo gracias a su efecto inotrópico negativo, una vasodilatación excesiva puede acompañarse de un descenso importante de la presión arterial, disminuyendo la poscarga y aumentando la estimulación simpática refleja, lo que desencadenaría de forma paradójica un aumento en el grado de obstrucción y de la presión intraventricular[31]. Así, se ha observado que en pacientes con presiones pulmonares elevadas o con síntomas de congestión pulmonar, sobre todo si además tienen obstrucción al tracto de salida, el verapamilo puede desencadenar edema

pulmonar o muerte súbita como consecuencia de su efecto vasodilatador, y posiblemente también debido a una depresión de la contractilidad, por lo que este fármaco debe evitarse en este tipo de pacientes[30,31]. Por otro lado, el verapamilo puede producir disfunción del nodo sinusal y diversos grados de bloqueo AV.

A pesar de que el diltiacem y el nifedipino han demostrado mejorar la función diastólica ventricular[42-45], debe evitarse su administración en pacientes con MHO, ya que, debido a su potente efecto vasodilatador periférico, pueden dar lugar a un aumento de la obstrucción y de las presiones intraventriculares[42,44].

La disopiramida es un agente antiarrítmico de la clase 1A que posee un importante efecto inotrópico negativo[46-48]. En pacientes con MHO, la disopiramida produce una disminución del gradiente que se acompaña de una mejoría de los síntomas y de la capacidad de ejercicio[46], aunque este beneficio inicial hemodinámico y clínico disminuye con el tiempo[7]. En un estudio aleatorio, cruzado y doble ciego, en el que comparó la disopiramida con los bloqueadores beta y placebo, tanto la disopiramida como los bloqueadores beta indujeron una reducción del gradiente, aunque la primera fue más efectiva; la disopiramida también tuvo un efecto superior a los bloqueadores beta en cuanto a la mejoría de la tolerancia al ejercicio físico[48]. No obstante, la disopiramida posee cierta actividad anticolinérgica que es responsable del acortamiento del tiempo de conducción AV, por lo que es conveniente añadir bloqueadores beta al tratamiento con disopiramida para evitar una frecuencia cardíaca elevada en caso de un descenso de la fibrilación auricular[8]. La aparición de otros efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca o visión borrosa, puede también limitar su uso.

La mejoría de los síntomas hemodinámicos con fármacos inotroponegativos se produce por la eliminación del contacto entre la válvula mitral y el septo, y la obstrucción, al disminuir la aceleración de la eyección ventricular izquierda y prolongar el tiempo hasta que ésta alcanza la máxima velocidad. En condiciones basales, la velocidad pico se alcanza en la primera mitad de la sístole y tras el tratamiento en la segunda[49].

Elección del fármaco

Debido a la gran heterogeneidad de la MH y a los múltiples mecanismos fisiopatólogicos responsables de los síntomas, la respuesta clínica a los distintos fármacos es muy variable. Además, pueden aparecer efectos secundarios, algunos de ellos importantes, por lo que el tratamiento médico debe ser individualizado para cada paciente[3,6,8,18].

En general, los bloqueadores beta controlan mejor la disnea y el verapamilo es más eficaz en la angina[8]. Los bloqueadores beta y la disopiramida son especialmente útiles en la MHO y la recomendación de uno u otro varía según los distintos autores[5]. El verapamilo puede mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en algunos pacientes que no responden a los bloqueadores beta[30]. No obstante, el verapamilo debe evitarse en caso de obstrucción severa y síntomas congestivos[30,31]. La asociación de bloqueadores beta y antagonistas del calcio puede ser útil en algunos pacientes con síntomas refractarios a un solo fármaco[50,51].

Otros fármacos

Otros fármacos pueden ser también utilizados en el manejo de la MH. La digoxina, por su efecto inotrópico positivo debe, en general, evitarse, salvo que sea necesaria para controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular cuando los bloqueadores beta o los antagonistas del calcio no son eficaces[3,5,8]. También puede ser útil en aquellos casos en los que se produce una evolución de la enfermedad hacia una progresiva dilatación y disfunción sistólica ventricular[52], siendo el tratamiento indicado en estos casos el habitual en la insuficiencia cardíaca congestiva[8], incluyendo el trasplante cardíaco[8,18]. Los diuréticos pueden emplearse en el manejo de los síntomas, pero siempre con precaución ya que, debido a la disfunción diastólica existente en la MH, son necesarias unas presiones relativamente elevadas para obtener un llenado ventricular diastólico adecuado[8]. La amiodarona ha demostrado ser útil en la prevención de las recurrencias de la fibrilación auricular[53,54], en la supresión de los episodios de taquicardia ventricular no sostenida[55] y en la prevención de la muerte súbita[56]. Los anticoagulantes deben emplearse en los casos de fibrilación auricular recurrente o crónica, y el umbral para el inicio de esta medicación debe ser bajo, dado el alto riesgo embolígeno de esta enfermedad[8].

Aunque la endocarditis infecciosa es una complicación relativamente rara en la MH, los pacientes con turbulencias intracardíacas (gradiente intraventricular, insuficiencia mitral) deben recibir profilaxis[8,18,57].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Objetivos e indicaciones

Los objetivos del tratamiento quirúrgico en la MHO son el alivio de la obstrucción subaórtica y de la insuficiencia mitral y la normalización de las presiones ventriculares aumentadas; con ello se pretende mejorar el grado funcional clínico y la calidad de vida de los pacientes y, en determinados casos, también el pronóstico[3,8,58]. La indicación general es la coexistencia de un gradiente severo de al menos 50 mmHg, ya sea basal o provocable, junto con síntomas limitantes y/o síncope recurrente a pesar de un tratamiento médico adecuado, situación que se da sólo en un 10-15% de los pacientes con MH. Existe acuerdo en no indicarla sólo en función del gradiente[3,8,58].

TABLA 1. **Resultados clínicos y hemodinámicos a largo plazo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva que fueron tratados mediante miectomía septal. Datos comunicados por los principales grupos**

Autor y referencia bibliográfica	Año	Pacientes	Seguimiento (años)	Gradiente (mmHg)		Clase funcional		Mortalidad	
				Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	Precoz	Tardía
Schulte et al[69]	1993	272	8,2	54	9	3	1,6	8/272 (2,9%)	3/264 (1,1%)
Heric et al[80]	1995	95	3,7	93	21	2	1,4	11/95 (6%)	18/84 (2,2%)
McCully et al[82]	1996	45	2,4	62,9	–	3,1	1,6	0/45	1/62 (1,6%)
Robbins et al[81]	1996	131	6,1	66,8	8,2	2,8	–	5/131 (3,8%)	6/126 (4,7%)

Técnicas quirúrgicas

Desde 1958, en que Cleland[59] realizó por primera vez con éxito una miotomía transaórtica en un paciente con MHO, han sido múltiples las técnicas quirúrgicas empleadas para el tratamiento de esta enfermedad[60-85]. La técnica quirúrgica más ampliamente utilizada es la miotomía-miectomía septal transaórtica o intervención de Morrow[61]. En ella, la miectomía septal se realiza a través de una aortotomía cercana al seno coronario derecho, que se prolonga hacia el septo interventricular y distalmente hacia el ápex ventricular; a continuación se realiza otra incisión paralela a la anterior y a su izquierda, desde la comisura situada entre ambas valvas coronarias, y se extrae un fragmento rectangular del septo de unos 3 cm. Para que la miectomía sea efectiva debe extirparse una cantidad de músculo suficiente que permita una adecuada ampliación del tracto de salida ventricular; como consecuencia, se separa la valva mitral anterior, disminuyendo o desapareciendo el SAM, el gradiente subaórtico y la insuficiencia mitral[2,61,62]. La utilización del ecocardiograma intraoperatorio permite adecuar la cantidad de tejido resecado, valorar *in situ* la competencia de la válvula mitral y estimar el alivio de la obstrucción[72].

Intervenciones menos populares han sido las de Bigelow[60] (miotomía transaórtica) y Kirklin[70] (miectomía transventricular). Asimismo, uno de los grupos con más experiencia, el de Bircks y Schulte[68,69], ha conseguido excelentes resultados combinando las incisiones de Morrow y Bigelow, y extendiendo la miectomía incluso hasta la pared lateral del ventrículo izquierdo.

El recambio valvular mitral propuesto por Cooley[63] no ha tenido, en general, tan amplia aceptación. Los riesgos potenciales inherentes a las prótesis valvulares hacen que, a pesar de sus buenos resultados hemodinámicos y clínicos, este tipo de cirugía se reserve para pacientes con insuficiencia mitral severa por afección intrínseca de la válvula, para aquellos con un septo interventricular demasiado fino (< 18 mm) para la miectomía y para los que la operación de Morrow no ha sido suficientemente eficaz[72,74]. No obstante, algunos autores defienden el recambio valvular mitral como primera opción quirúrgica cuando el equipo quirúrgico tiene poca experiencia con las técnicas de miotomía/miectomía[58,78]. Por otro lado, la plicatura mitral o reconstrucción valvular, asociada a la miectomía, ha sido también empleada por algunos grupos[85].

Consecuencias del tratamiento quirúrgico

En pacientes con MHO, el tratamiento quirúrgico disminuye eficazmente el gradiente subaórtico y la insuficiencia mitral y, en la mayoría de los casos, mejora de manera clara su grado sintomático y su capacidad funcional[3,8,58]. La liberación de la obstrucción subaórtica produce una reducción de la presión sistólica ventricular izquierda y, como consecuencia, una disminución en el consumo de oxígeno miocárdico y del flujo coronario, aumentado basalmente en pacientes con MHO[86,87]. El beneficio es mayor en enfermos con gradiente y flujo coronario máximo más elevado antes de la cirugía[39]. Además, tras la cirugía mejoran o se normalizan los defectos de perfusión miocárdica detectados en las pruebas isotópicas, existiendo una correlación entre la mejoría y el grado de disminución del gradiente y de las presiones intraventriculares; la mejoría observada en algunos defectos fijos de perfusión indicaría la presencia de miocardio viable en estos casos[88].

El efecto de la cirugía sobre la función diastólica ventricular no está, sin embargo, tan claro, a pesar de que en la mayoría de los pacientes se reduce la presión telediastólica ventricular izquierda tras la intervención[66,72].

Resultados del tratamiento quirúrgico

La miectomía septal logra reducir o abolir el gradiente subaórtico, el SAM y la insuficiencia mitral en un 90-95% de los pacientes con MHO[8,58,66]. Además, la disminución del gradiente conseguida con la cirugía es permanente, como demuestran seguimientos realizados a largo plazo[66,72] (tabla 1).

La mejoría sintomática es el primer objetivo del tratamiento quirúrgico de la MHO y, por el análisis de las distintas series publicadas, es evidente que la cirugía proporciona una mejoría sintomática muy superior a la aportada por ningún otro tratamiento[58]. Así, en la serie de los Institutos Nacionales de Salud Americanos, el 90% de los pacientes operados mejoraron su grado funcional a corto plazo, manteniéndose esta mejoría a

los 5 años en el 70% de ellos[66,72]. Los resultados obtenidos por otros grupos son muy similares (tabla 1), con un 85-90% de los pacientes en clase funcional I-II al cabo del primer año[58,67-71,73-84].

Sin embargo, no está claro si el abordaje quirúrgico es capaz de prolongar la vida de estos enfermos. La mortalidad anual tardía es del 1,5-4%[67-84], siendo las supervivencias de las últimas series del 90% al primer año y del 85% a los 5 años[77,80,81,84]. Algunos autores han comparado el curso clínico y la supervivencia a largo plazo de sus pacientes operados con los que presentan aquellos tratados médicamente, siendo en algunos casos menor la mortalidad del grupo quirúrgico. En un estudio, el beneficio parecía ser todavía mayor en los pacientes quirúrgicos que eran, además, tratados con verapamilo[75]. No obstante, se trata de series retrospectivas y la caracterización de los pacientes incluidos en ellas es casi siempre incompleta, lo que hace difícil conocer realmente qué pacientes se benefician más de la cirugía[58]. La evolución postoperatoria puede verse condicionada por la aparición de determinadas arritmias, sobre todo fibrilación auricular[65,66,74,81], y de insuficiencia cardíaca, tanto diastólica como sistólica[89,90]; en estos casos no está claro si la disfunción ventricular ocurre como consecuencia de la intervención o por la propia evolución natural de la enfermedad[58]. En general, no se observa correlación entre las condiciones basales en que se realizó el procedimiento y la mortalidad tardía en estos pacientes[73], aunque en algunas series la presencia de insuficiencia cardíaca previa a la cirugía y la asociación de otros procedimientos quirúrgicos pueden ser predictores de una mayor mortalidad tardía[83].

El riesgo quirúrgico asociado a la miectomía, con cifras de mortalidad perioperatoria del orden del 7-8%, ha sido uno de los principales inconvenientes de esta técnica durante años[65,68,70]. Sin embargo, el perfeccionamiento de las técnicas de protección miocárdica y la mayor experiencia de los equipos quirúrgicos han permitido reducir estas cifras hasta menos del 2% en series recientes[71-84] (tabla 1). En general, la mortalidad es mayor en pacientes mayores de 65 años[73], cuando se asocian otros procedimientos quirúrgicos como revascularización coronaria[4,68,69] y cuando persiste gradiente residual[73]. No obstante, no se ha encontrado relación entre el riesgo quirúrgico y otros factores clínicos o hemodinámicos basales como el grado funcional, la severidad del gradiente o la regurgitación mitral[73]. Las principales causas de mortalidad perioperatoria son el bajo gasto cardíaco, las alteraciones de la función vascular periférica y la insuficiencia aórtica[58].

La complicación más frecuente de la cirugía son los trastornos de la conducción intraventricular[61]. Hasta un 41% de los pacientes sometidos a una intervención de miotomía/miectomía presentan un bloqueo de rama izquierda posquirúrgico[69,82], si bien éste no altera los efectos hemodinámicos de la intervención[91]. Los grados mayores de bloqueo son menos frecuentes y, de ellos, sólo el 3-5% precisan un marcapasos definitivo[74,79], lo que contrasta con el 10% comunicado en las primeras series[4]. El otro gran grupo de complicaciones son las mecánicas, como regurgitación mitral importante[4,74], insuficiencia aórtica severa secundaria a la aortotomía[92], o comunicación interventricular por lesión exagerada de un septo no demasiado hipertrófico[79,93]. La incidencia de comunicación interventricular varía entre el 1 y el 5%[71-73], pero la utilización de la ecocardiografía intraoperatoria puede prácticamente eliminar este riesgo, al permitir al cirujano disponer de una más perfecta información sobre el grado y distribución de la hipertrofia septal. McIntosh[94] y Maron[72] recomiendan que se evite la miectomía en pacientes con un septo relativamente fino (< 18 mm) o una distribución muy heterogénea de la hipertrofia.

Otras técnicas quirúrgicas

Por último, en una minoría de enfermos con MH la obstrucción no es subaórtica sino medioventricular, pudiendo coexistir, además, ciertas anomalías en el aparato subvalvular que favorecen el movimiento de la válvula mitral hacia el septo y la aparición de un gradiente dinámico[2,4,5]. No está claro en qué medida estas posibles malformaciones sólo coexisten o participan activamente en el desarrollo de la enfermedad[95,96], aunque estudios realizados en animales demuestran que el desplazamiento anterior del músculo papilar puede provocar un gradiente en ausencia de hipertrofia ventricular severa[95]. En cualquier caso, el manejo en esta situación es complejo, y las intervenciones clásicas para eliminar la obstrucción resultan ineficaces, por lo que en algunos de estos casos se han intentado otras formas de reconstrucción del aparato subvalvular, con buenos resultados[95-97].

MARCAPASOS BICAMERAL

La observación inicial de Hassenstein[98], en 1975, de que la estimulación eléctrica del corazón producía una disminución del gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo supuso la justificación para el ensayo, años después, de la estimulación secuencial AV como una alternativa terapéutica menos invasiva y más asequible que la cirugía para aquellos pacientes con MHO que presentaban obstrucción severa y síntomas limitantes que no respondían al tratamiento médico[99-102].

Mecanismo de actuación

No se conoce el mecanismo exacto por el que el marcapasos produce una disminución del gradiente o mejora los síntomas. En teoría, la estimulación eléctrica del ventrículo derecho produciría una activación ventricular asincrónica similar a la encontrada en el bloqueo com-

pleto de rama izquierda, que daría lugar a una ampliación del tracto de salida del ventrículo izquierdo, disminuyendo así la velocidad del flujo en esta localización. Esta reducción de la velocidad del flujo de eyección ventricular disminuye el efecto Venturi y el SAM, produciéndose como consecuencia una disminución del gradiente[99,102-104] y de la insuficiencia mitral[105]. Los efectos que la estimulación eléctrica produce sobre la función diastólica son contradictorios. En estudios de estimulación aguda algunos autores describen un empeoramiento de la función diastólica, sobre todo con intervalos AV cortos[106,107]; otros grupos, en cambio, encuentran una mejoría significativa de los parámetros de función diastólica tras la estimulación eléctrica[100,108] o bien ausencia de cambios[109]. El posible remodelado ventricular producido por la estimulación eléctrica crónica, con modificación de las propiedades eléctricas y hemodinámicas del miocardio, explicaría la persistencia de los efectos beneficiosos del marcapasos incluso cuando éste es desconectado, y la mejoría progresiva de los síntomas a medio y largo plazo[110]. Algunos autores encontraron en sus series una regresión del grado de hipertrofia[108,109], pero este hallazgo no ha sido confirmado en un ensayo aleatorio multicéntrico de diseño más potente[110].

Selección del intervalo auriculoventricular óptimo

La programación de un intervalo AV óptimo es crucial para la obtención de un beneficio terapéutico máximo[111-113]. El intervalo AV debe ser lo suficientemente corto como para que se produzca una preexcitación máxima del ventrículo derecho, tanto en reposo como durante el ejercicio. Pero si este intervalo es demasiado corto, el llenado ventricular dependiente de la contracción auricular, que es fundamental en la MH debido a la disfunción diastólica existente, disminuye, produciéndose así una elevación de la presión auricular izquierda y una disminución del gasto cardíaco. A veces es necesario el tratamiento con fármacos (bloqueadores beta o verapamilo), o incluso la modificación o ablación con radiofrecuencia del nodo AV, para prolongar el tiempo de conducción a través del sistema de conducción nativo y asegurar así una captura ventricular máxima[111,112]. La posición del electrodo también es importante, siendo el beneficio mayor con posiciones más distales, próximas al ápex ventricular[114].

Existe cierta controversia acerca de la utilidad de los estudios de estimulación aguda previos a la implantación del marcapasos. En algunos de estos estudios no se encuentra correlación entre los resultados hemodinámicos agudos y los resultados a largo plazo, y esto puede ser debido a los posibles cambios adaptativos que se producirían con la estimulación crónica y que no son detectados con las pruebas iniciales de estimulación[103,105,110], por lo que se desaconsejaría su realización. Por otra parte, estos estudios pueden ser útiles a la hora de identificar a aquellos pacientes cuyos parámetros hemodinámicos empeoran con la estimulación secuencial y en los que la implantación del marcapasos podría ser incluso perjudicial[113].

Efectos del marcapasos secuencial

En los primeros estudios realizados en los años ochenta se encontró que el marcapasos bicameral producía una disminución significativa del gradiente en la mayoría de los pacientes[115], junto con una mejoría sintomática subjetiva y un aumento de la capacidad de ejercicio[100]. Estudios posteriores demostraron reducciones del gradiente de entre el 43 y el 70%[102,116], que se acompañaban de mejoría clínica en hasta un 91% de los pacientes y de un incremento en el tiempo de ejercicio[109]. Fananapazir et al[116] encontraron, además, una mejoría de los parámetros hemodinámicos, que se mantuvieron incluso cuando se desconectó el marcapasos después de un período de estimulación crónica y una regresión de la hipertrofia ventricular significativa en un 23% de los pacientes[109]. Estos hallazgos dieron lugar a que se propusiese, por parte de estos autores, al marcapasos como tratamiento de elección para todos los pacientes con MHO y síntomas severos, antes incluso de considerar la miectomía o el recambio valvular mitral[116], y también su implante en niños asintomáticos para atenuar la hipertrofia y prevenir el desarrollo de la obstrucción durante el período de crecimiento[109], siendo todo ello el origen de una gran controversia[117]. Precisamente a raíz de estas consideraciones se pusieron en marcha los primeros ensayos clínicos aleatorizados.

Nishimura et al[104] realizaron un estudio aleatorio cruzado doble ciego con 21 pacientes en el que se comparaba la estimulación en modo DDD con el marcapasos en forma inactiva (AAI). Tras la estimulación DDD se producía una disminución significativa del gradiente de 76 ± 61 a 55 ± 38 mmHg ($p < 0,05$). El 63% de los pacientes con estimulación DDD presentaron una mejoría sintomática subjetiva, pero también el 42% de los que estaban en modo AAI, sin que se apreciaran cambios significativos en el consumo pico de oxígeno entre los dos grupos, lo que da a entender que esta modalidad terapéutica puede tener cierto efecto placebo (fig. 1). Además, el marcapasos no mejoraba los síntomas en un 31% de los pacientes y un 5% incluso presentaba un empeoramiento.

En el primer estudio multicéntrico aleatorio doble ciego[118] se incluyeron 83 pacientes a los que se implantó un marcapasos bicameral que se programó en modo DDD o AAI de forma aleatoria durante un período de 12 semanas, invirtiéndose después el modo de estimulación durante otras 12 semanas. Finalmente, se reprogramó el marcapasos dejándolo en el modo de estimulación preferido por cada paciente. Con la estimulación DDD se produjo una disminución del gra-

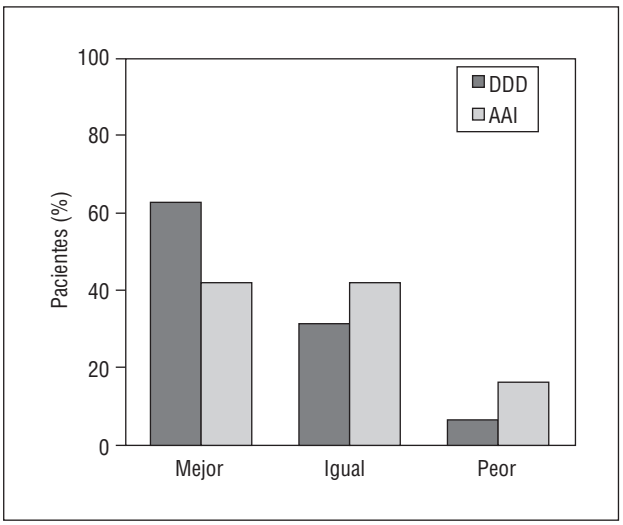

Fig. 1. Respuesta sintomática objetiva tras estimulación parmanente, comparando ambos modos de programación. AAI: estimulación AAI a 30 lat/min; DDD: estimulación DDD continua. Modificada de Nishimura et al[104].

diente de 59 ± 36 a 30 ± 25 mmHg (p < 0,001) y una mejoría tanto de los síntomas como de la calidad de vida[119]. Los síntomas también mejoraron de forma significativa en el grupo asignado al modo inactivo (AAI). La desactivación del marcapasos después de un período activo produjo un empeoramiento de los síntomas y fue necesaria la reprogramación precoz del marcapasos a modo activo en 14 pacientes. Después del período de estimulación aleatoria inicial, 79 enfermos prefirieron la estimulación DDD. La mejoría de la tolerancia al ejercicio físico se produjo principalmente en los pacientes en los que la duración del ejercicio era menor de 10 min.

En otro estudio multicéntrico aleatorio (M-PATHY)[110] se incluyó a 48 pacientes a los que se implantó un marcapasos bicameral que se programó de forma aleatoria en modo DDD o AAI durante 3 meses, cambiándose al otro modo de estimulación durante otros 3 meses y manteniéndolo 6 meses más de forma activa. La disminución del gradiente a los 12 meses fue, en general, modesta (de 82 ± 32 a 48 ± 32 mmHg; p < 0,001) y en un 43% de los pacientes no disminuyó o incluso aumentó. En los primeros 6 meses no se encontraron diferencias en cuanto a síntomas y capacidad de ejercicio entre ambos grupos. Después de los 6 meses adicionales de estimulación DDD se evidenció una mejoría subjetiva de los síntomas, que no se acompañó de un incremento del consumo pico de oxígeno. A los 12 meses de seguimiento, 6 pacientes (12%), todos ellos de edad avanzada (entre 65 y 75 años), presentaron mejoría clínica, tanto en parámetros objetivos como subjetivos. En este estudio no se encontraron cambios en los parámetros de función sistólica y diastólica, y tampoco se observó una disminución en el grosor del septo.

En estos 2 estudios multicéntricos se observa que el marcapasos es capaz de producir una disminución del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo, aunque el grado de respuesta es muy variable entre los pacientes, además de que no parece existir una correlación directa entre la magnitud de cambio del gradiente del tracto de salida y la mejoría clínica. El hecho de que se encuentre mejoría de los síntomas tanto tras la estimulación DDD como en el grupo control sugiere que el efecto placebo del marcapasos es importante[120], y el hallazgo de una mejoría objetiva en la capacidad de ejercicio en ambos grupos puede ser explicada por un efecto de entrenamiento. Existe también una discordancia entre la mejoría subjetiva apreciada por los pacientes y la ausencia de mejoría en los datos objetivos de tolerancia al ejercicio (duración del ejercicio y consumo máximo de oxígeno).

Selección de los pacientes que se pueden beneficiar del marcapasos

En comparación con la cirugía, la estimulación bicameral produce una reducción del gradiente menor y también una menor mejoría de los síntomas y de la capacidad funcional[121,122] (tabla 2). Aun así, el marcapasos puede ser una alternativa terapéutica importante en pacientes seleccionados. No obstante, como no todos

TABLA 2. **Resultados clínicos y hemodinámicos obtenidos tras la implantación de marcapasos secuencial en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

					Basal		DDD		
Autor y referencia bibliográfica	Año	Pacientes	Edad (años)	Seguimiento (meses)	Gradiente (mmHg)	Clase funcional	Gradiente (mmHg)	Clase funcional	Porcentaje mejoría
Jeanrenaud et al[102]	1992	13	56	62	82 ± 42	3	47 ± 34	2	61
Fananapazir et al[109]	1994	84	49	28	96 ± 41	3,2	27 ± 31	1,6	91
Nishimura et al[106]	1997	21	58	2-3	76 ± 61	2,9	55 ± 38	2,4	63
PIC[118]	1997	83	53	12	59 ± 36	2,4	30 ± 25	1,4	84
M-PATHY[110]	1999	48	53	12	82 ± 32	3-4	48 ± 32	2	–
Tascón et al[108]	2000	34	64	36	95 ± 38	3,7	39 ± 28	1,1	88

DDD: Marcapasos bicameral programado en modo DDD.

TABLA 3. **Resultados inmediatos clínicos y hemodinámicos obtenidos tras la ablación percutánea en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Autor y referencia bibliográfica			Gradiente (mmHg)		Clase funcional		Complicaciones	Porcentaje de mejoría
			Basal	Postablación	Basal	Postablación		
Knight et al[130]	1997	18	68	22	2,7	1,1	4 BAV; 2 arritmias	100
Faber et al[131]	1998	91	74	17	2,8	1,1	13 BAV; 5 marcapasos	94
Lakkis et al[133]	1998	33	49	12	3,05	0,9	11 BAV; 5 TVNS; 3 exitus	100
Gietzen et al[134]	1999	50	55	14	3	1,9	8 BAV; 2 arritmias; 2 fallecimientos	84

BAV: bloqueo auriculoventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida documentada mediante Holter.

TABLA 4. **Seguimiento clínico y hemodinámico tras la ablación percutánea en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Autor y referencia bibliográfica	Año	Pacientes	Gradiente (mmHg)		Clase funcional		Seguimiento (meses)	Porcentaje de mejoría	Recurrencia
			Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento			
Harrington et al[137]	1999	20	69	22	2,5	1,3	21,7	100	0/18
Gietzen et al[134]	1999	50	51	6	3	1,7	10,6	84	–
Faber et al[136]	2000	25	60	3	2,8	1,2	30	94	3/25 (12%)
Lakkis et al[139]	2000	50	74	6	3,2	0,5	12	100	7/50 (14%)

los enfermos mejoran y algunos incluso pueden empeorar, es importante conocer los parámetros que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarían de la implantación del marcapasos[113]. Así, los pacientes de mayor edad[108,110] y los que tienen peor capacidad funcional[110,118] parecen ser los que presentan una mejoría más importante de los síntomas. Además, los enfermos con mayor edad tienen con más frecuencia trastornos de conducción, con lo que suelen tener intervalos AV más prolongados y puede ser más fácil una programación correcta del marcapasos. Pero hay que tener en cuenta que el beneficio total para un paciente en concreto depende del grado de actividad previa, de forma que los ancianos y aquellos con mayor limitación se conformarían con incrementos más pequeños de la capacidad funcional que los pacientes más jóvenes y menos limitados[113], presentando por tanto una mejoría subjetiva mayor.

Lo que sí parece claro es que aquellos pacientes que no tienen síntomas severos o que presentan obstrucción sólo tras maniobras de provocación y que tendrían, por otra parte, una evolución clínica favorable no deberían ser sometidos de forma innecesaria a una técnica que es invasiva[19], con un efecto placebo nada despreciable[104,110,118] y sobre la que actualmente no existen datos de resultados a largo plazo, además de que ni siquiera hay evidencia de que disminuya el riesgo de muerte súbita o altere la historia natural de la enfermedad[123]. Por tanto, el marcapasos no puede considerarse hoy día como tratamiento de elección para todos los pacientes con MH obstructiva y debería ser reservado para aquellos enfermos con MH obstructiva y síntomas severos que no mejoran con tratamiento médico que no desean operarse o que presentan problemas médicos concomitantes que elevan el riesgo quirúrgico[112,113].

ABLACIÓN PERCUTÁNEA DE RAMAS SEPTALES

Concepto e indicaciones

La ablación percutánea de ramas septales es, quizá, la única forma de tratamiento cuyo fundamento consiste en ocasionar una lesión potencialmente deletérea[124], y constituye la opción más recientemente introducida para el tratamiento de la MHO sintomática. Su aplicación inicial se basó en observaciones previas realizadas en el campo de la electrofisiología[125]; a ellas les siguieron experiencias aisladas en las que se comprobó que la oclusión transitoria de una arteria coronaria modificaba las funciones sistólica y diastólica en las áreas dependientes de ella[126] y, de la misma manera, el gradiente de presión dinámico de los pacientes con MHO se reducía al ocluir la rama septal correspondiente[127]. Tras las publicaciones iniciales de Gietzen[128] y Sigwart[129], diversos trabajos han puesto de manifiesto la utilidad de la ablación percutánea en el tratamiento de la MHO[130-134] y ya disponemos de los resultados a corto y medio plazo de las primeras series[130-139] (tablas 3 y 4).

El objetivo de la embolización septal es la reducción de la masa ventricular izquierda en el septo interventricular proximal mediante la producción controlada de un infarto[127,131]. Sus indicaciones generales son similares a las de la cirugía, e incluyen los síntomas severos y refractarios al tratamiento médico en presencia de un gradiente subaórti-

co basal de al menos 40 mmHg o máximo superior a 60 mmHg[128]. Además, son imprescindibles una anatomía coronaria favorable y la ausencia de otros trastornos con indicación quirúrgica[131]. Se ha argumentado que el alivio de la obstrucción en las primeras fases podría atenuar e incluso prevenir la hipertrofia masiva, la fibrosis y sus complicaciones, pero no existen datos objetivos que justifiquen tratar las formas leves y/o los individuos asintomáticos[140]. En algunos centros se ha intervenido a pacientes con mejor grado funcional pero que no toleraban la medicación o tenían alto riesgo de muerte súbita[131].

Descripción del procedimiento

El procedimiento es técnicamente sencillo. Comienza con la realización de mediciones ecocardiográficas y hemodinámicas basales y tras estimulación (con maniobras de Valsalva o después de una extrasístole ventricular) para obtener el gradiente máximo. A continuación, una coronariografía descarta la presencia de enfermedad coronaria o de anatomía desfavorable y permite una óptima selección angiográfica de la rama que se va a embolizar. La localización de la arteria diana mediante oclusión transitoria[129,132] no predice el resultado final[131,136]. Seguidamente se realiza la inyección intracoronaria selectiva de alcohol o micropartículas, para inducir un infarto limitado, pudiendo ser necesario tratar más de una rama[130]. El etanol provoca deshidratación inmediata y necrosis de los miocitos[125] que, dependiendo de su concentración local, puede causar una lesión transmural. Por último, se repite el estudio ecocardiográfico y hemodinámico. Recientemente se han introducido ciertos elementos técnicos, como la inyección selectiva de contraste intracoronario, que han mejorado los resultados y la seguridad, obviando potenciales efectos colaterales, como el tratamiento innecesario de determinadas ramas[132], y procurando menores tasas de recurrencia[131].

Resultados inmediatos

Transcurridos sólo unos segundos desde la inyección se puede ya observar, en el 85-95% de los pacientes, la primera consecuencia del infarto septal, que es la reducción del gradiente, basal y máximo[127,129,130,132,133,139] (tabla 3). A continuación se aprecia el adelgazamiento septal[130]. La normalización de las presiones diastólicas aórtica y ventricular mejora la perfusión coronaria, reduce la isquemia y favorece el llenado[2,131,141]. En contra de la opinión de algunos autores, que consideran que esta técnica transforma la enfermedad de una forma no obstructiva, en la que persisten la disfunción diastólica y la tendencia arritmogénica de la aurícula izquierda[136], datos actuales demuestran que la ablación septal facilita la relajación global del ventrículo a través de sus efectos predominantes en el tracto de entrada, que compensan la asincronía de otras zonas[141,142]. También se reduce la regurgitación mitral y, con ello, el tamaño de la aurícula[143], y la presión pulmonar tiende a normalizarse. Estos resultados son similares a los comunicados tras cirugía[58] y superiores al marcapasos[19,130,132,133-144].

De la misma forma que tras la miectomía, la ablación mejora los síntomas[145], traduciendo así los cambios hemodinámicos inducidos[141] (tabla 4). El procedimiento suele ser bien tolerado[145], pero casi la totalidad de los pacientes presentan angina durante y tras la ablación, y en las siguientes horas aparecen también datos electrocardiográficos y enzimáticos de infarto de miocardio. En el 50% de los casos asciende el segmento ST y en una cifra similar aparecen ondas Q, si bien estos hallazgos no son concordantes entre sí[146]. Por otro lado, la elevación enzimática guarda relación con la cantidad de etanol inyectada[131], pero no con las dimensiones del infarto, que podría sobreestimarse, pues tras una agresión química se produce mayor elevación y con diferente progresión que cuando la causa es isquémica[130].

Resultados a corto y medio plazo

La reducción del gradiente es máxima al cabo de unas semanas tras el procedimiento[130,132-134,141,147], de forma que más de la mitad de los pacientes presenta una disminución adicional a consecuencia de un proceso de remodelado[132]. La clase funcional mejora significativamente[7,136,137], pasando de ser 3,1 ± 0,5 basalmente a 1,06 ± 0,6 al primer año[139] (tabla 4), y aumenta la tolerancia al esfuerzo cuantificada mediante ergometría, con un tiempo de ejercicio que asciende de 271 ± 160 hasta 407 ± 211 s, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (p = 0,024)[139]. Globalmente, la capacidad de ejercicio se incrementa en torno a un 40%[134,136,148]. No se ha evidenciado recurrencia durante el seguimiento[136,137]. Todo esto descarta el potencial efecto placebo que algunos le pretenden asignar[124,133,148].

En algunas series, el control ecocardiográfico realizado a los 3 meses no evidencia dilatación del ventrículo izquierdo ni efecto sobre la función sistólica[141]. Sin embargo, a más largo plazo se observa una reducción del 28% en el grosor del septo y del 17% en la masa ventricular, lo que sugiere un remodelado del ventrículo[133]. En otras publicaciones también involuciona la pared posterior, probablemente por la mejoría de las presiones y parámetros diastólicos[131,142]. Aunque existe tendencia a la dilatación ventricular con el tiempo, ésta no es significativa, ya que dicho remodelado se restringe al área tratada[130], induciéndose así cambios similares a la cirugía[131,132,136,142]. Por otra parte, estudios isotópicos objetivan sólo la existencia de una escara limitada y sin isquemia perilesional[133].

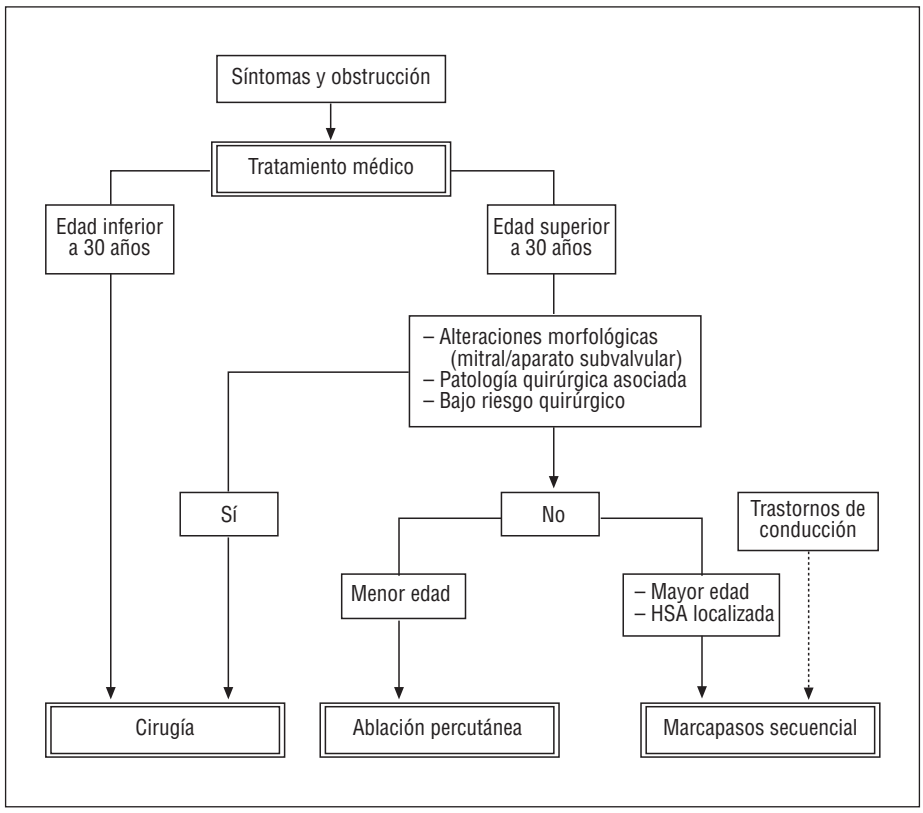

Fig. 2. Algoritmo terapéutico a seguir en los pacientes con MHO sintomática.

Complicaciones y riesgos

Básicamente, la ablación septal constituye un procedimiento seguro, con rápida recuperación y baja morbimortalidad a corto-medio plazo[129,140]. El riesgo depende de la experiencia del profesional que lo realiza[19] y se han descrito trastornos de conducción, arritmias ventriculares y muerte[145,149]. La mortalidad global asociada a la ablación, analizando conjuntamente las principales series de enfermos, es del 2%[130-134], si bien aquí se incluyen la curva de aprendizaje y los resultados de una serie de enfermos con elevada comorbilidad[134]. Hasta la actualidad no se han identificado subgrupos con diferente riesgo.

Las complicaciones más frecuentes son los trastornos de conducción, debido a que el infarto se localiza en el inicio del sistema de conducción ventricular[146]. Los bloqueos de alto grado y la necesidad de marcapasos definitivo suponían el 15-20% en las primeras series[130,144]; su presencia es imprevisible y está directamente relacionada con la fibrosis inducida por la escara[140,142,144]. Más recientemente se comunican cifras superponibles a las obtenidas tras cirugía[133,148]. Entre los trastornos menores de conducción destaca la producción de bloqueo de rama en el 52-91% de los casos[130,132,147], de los que la mitad es de rama derecha y carece de repercusión[146]. Sólo en el 10% de los casos aparece, de forma diferida, bloqueo de rama izquierda[146].

El otro gran grupo de complicaciones son las taquiarritmias ventriculares originadas en la proximidad de la escara. En teoría, la cicatriz podría ser sustrato de arritmias malignas por reentrada y potencialmente existe riesgo de muerte súbita durante el seguimiento, lo que podría limitar la aplicación de esta técnica, en especial en sujetos jóvenes y niños[19,140]. Sin embargo, la aparición precoz de arritmias ventriculares es inferior al 2%, y además éstas cursan sin consecuencias clínicas[148].

Finalmente, otro teórico problema es que, dado que la MH está causada por mutaciones en proteínas del sarcómero y que la hipertrofia ventricular característica de la enfermedad puede ser secundaria y compensadora del bajo rendimiento contráctil de un sarcórero anormal[150,151], la provocación de un infarto en una amplia zona del miocardio septal podría ser poco prudente.

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO Y SELECCIÓN DE LA TÉCNICA

Son muchas las explicaciones que se intenta dar al hecho de que, a pesar de los incesantes avances realizados en el conocimiento de la MH, en la actualidad aún no se hayan esclarecido ciertos aspectos oscuros y relevantes, como son las directrices que deben regir su tratamiento. Por un lado, la MH es un proceso benigno y compatible con una esperanza de vida normal en la mayoría de los enfermos[14,19]. Por otro, no hay suficiente información que evidencie que el alivio de la obstrucción sea capaz de mejorar el pronóstico, además

de que ninguna de las opciones actualmente vigentes ha demostrado detener la evolución natural del proceso; por ello, *a priori* se descarta el tratamiento de los pacientes asintomáticos[14,57]. Lo que sí parece claro es que la severidad de la obstrucción puede condicionar la intensidad de los síntomas, por lo que la reducción del gradiente debe ser un objetivo deseable[14,127].

En general, una gran proporción de enfermos con MHO presentan escasos síntomas y son fácilmente controlables con medicación[7-8,19,152]. En ellos, los bloqueadores beta y la disopiramida resultan superiores a los antagonistas del calcio. Sólo en el caso particular en que se demuestre obstrucción dinámica severa y síntomas refractarios a medicación, lo que ocurre en no más de un 5-10% de los pacientes con MHO, se debe intentar otras formas de abordaje directo de la obstrucción[8].

Las técnicas mejor asentadas son la ablación de ramas septales con abordaje percutáneo y, sobre todo, la cirugía, representada por la miectomía septal. Ambas adquieren progresivamente mayor solidez, mientras que la estimulación cardíaca permanente ha defraudado en sus expectativas iniciales[140]. Tanto la cirugía como la embolización septal han demostrado ejercer un efecto favorable y persistente[60,61,69]. Sus indicaciones específicas han sido ampliamente descritas en esta revisión. Una adecuada selección de los pacientes candidatos debe permitir la consecución de resultados todavía mejores, con cada vez mayor seguridad para el paciente. Si bien las dos son técnicas meramente paliativas[129-131,134,148,153], cada vez hay más evidencia de que, cuando menos, no empeoran el pronóstico de la MHO. La preferencia por una u otra alternativa dependerá de factores como la anatomía coronaria, la coexistencia de otras enfermedadaes, o la afección valvular o subvalvular mitral y, por supuesto, de los recursos disponibles en cada centro (fig. 2). Es más, la elección de cualquiera de ellas no excluye la posible aplicación futura de la otra[82,154]. Por último, sólo en el caso particular de un reducido grupo de pacientes con MHO, generalmente mayores, que además tienen trastornos del ritmo asociados, podría plantearse la utilización de marcapasos secuenciales, pues la variabilidad de resultados comunicados por esta forma de tratamiento impide su extensión a otros supuestos[112].

BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J 1958; 20: 1-8.
2. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rokowski H et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and extent of hypertrophy. A review. Prog Cardiovasc Dis 1985; 28: 1-83.
3. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology ant therapy. N Engl J Med 1987; 316: 780-789 y 844-852.
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol 1993; 18: 637-704.
5. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. Circulation 1995; 92: 1680-1692.
6. Penas Lado M. Miocardiopatía hipertrófica. Formas clínicas y manejo terapéutico. Medicine 1996; 7: 987-996.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350: 127-133.
8. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336: 775-785.
9. McKenna WJ, Elliott PM. Hypertrophic cardiomypathy. En: Topol EJ, editor. Textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 745-768.
10. Report of the 1995 World Heart Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996; 93: 841-842.
11. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a 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.
12. Monserrat L, Penas Lado M. Estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. Monocardio 2000; 2: 153-161.
13. McKenna WJ, Monserrat Iglesias L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. Rev Esp Cardiol 2000: 53: 123-130.
14. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni-Berisso M, Belloti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. N Engl J Med 1989; 320: 749-755.
15. McKenna WJ, Deanfield JE, Faruqui A, England D, Oackley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. Am J Cardiol 1981; 47: 532-538.
16. Romeo F, Pelliccia F, Cistofani R, Martuscelli E. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? Eur Heart J 1990; 11: 233-240.
17. Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J, Borer JS, Morganroth J, Morrow AG et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1979; 44: 215-220.
18. Galve E, Alfonso F, Ballester Rodés M, Castro Beiras A, Fernández de Soria R, Penas Lado M et al. Guía de práctica clínica sobre miocardiopatías y miocarditis. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 360-393.
19. Spirito P, Maron BJ. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1071-1075.
20. Harrison DC, Braunwald E, Glick G, Mason DT, Chidsey CA, Ross J Jr. Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 1964; 29: 84-98.
21. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. Circulation 1967; 35: 847-851.
22. Cohen LS, Braunwald E. Chronic beta adrenergic receptor blockade in the treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Prog Cardiovasc Dis 1968; 11: 211-221.
23. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. Circulation 1968; 38: 846-858.
24. Sloman G. Propranolol in management of muscular subaortic stenosis. Br Heart J 1967; 29: 783-787.
25. Thompson DS, Naqvi N, Juul SM, Swanton RH, Coltart DJ, Jenkins BS et al. Effects of propranolol on myocardial oxygen

consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Heart J 1980; 44: 488-498.
26. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. Br Heart J 1970; 32: 804-811.
27. Saenz de la Calzada C, Ziady GM, Hardarson T, Curiel R, Goodwin JF. Effect of acute administration of propranolol on ventricular function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy measured by non-invasive techniques. Br Heart J 1976; 38: 798-803.
28. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. Am Heart J 1985; 109: 1311-1316.
29. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. Circulation 1979; 60: 1201-1207.
30. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. Am J Cardiol 1981; 48: 545-553.
31. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1981; 64: 437-441.
32. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. Br Heart J 1979; 42: 35-42.
33. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1981; 64: 787-796.
34. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. Am J Cardiol 1983; 51: 1386-1391.
35. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. Circulation 1985; 72: 853-864.
36. Hess OM, Murakami T, Krayenbuehl HP. Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? Circulation 1986; 74: 530-543.
37. 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.
38. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, Montereggi A, Sorace O, Salvadori PA et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74: 363-368.
39. Dimitrow PP, Krzanowski M, Nizankowski R, Szczeklik A, Dubiel JS. Effect of verapamil on systolic and diastolic coronary blood flow velocity in asymptomatic and mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2000; 83: 262-266.
40. 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.
41. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, Clarke P, Fletcher A, Krikler S et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1672-1679.
42. Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K, Jing HX, Yokota M. Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 1099-1105.
43. Betocchi S, Piscione F, Losi MA, Pace L, Boccalatte M, Perrone-Filardi P et al. Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1996; 78: 451-457.
44. Betocchi S, Cannon RO 3d, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE et al. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1985; 72: 1001-1007.
45. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1982; 65: 499-507.
46. Pollick C. Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. N Engl J Med 1982; 307: 997-999.
47. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. Am J Cardiol 1988; 62: 1248-1251.
48. Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. II. Noninvasive assessment after oral administration. Am J Cardiol 1988; 62: 1252-1255.
49. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1998; 97: 41-47.
50. Dimitrow PP, Dubiel JS. Effects on left ventricular function of pindolol added to verapamil in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993; 71: 313-316.
51. Landmark K, Sire S, Thaulow E, Amlie JP, Nitter-Hauge S. Haemodynamic effects of nifedipine and propranolol in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Heart J 1982; 48: 19-26.
52. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progresive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 60: 123-129.
53. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinebenne A, Krikler DM, Oakley CM et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984; 54: 802-810.
54. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: influence on prognosis. Br Heart J 1981; 46: 168-172.
55. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. Circulation 1994; 90: 2743-2747.
56. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. Br Heart J 1985; 53: 412-416.
57. Penas Lado M, Castro Beiras A. Miocardiopatía hipertrófica asintomática. Argumentos a favor de su tratamiento. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 522-527.
58. Penas Lado M, McKenna WJ. El tratamiento quirúrgico precoz de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Argumentos a favor. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 223-228.
59. Cleland WP. The surgical management of obstructive cardiomyopathy. J Cardiovasc Surg 1963; 4: 489-491.
60. Bigelow WG, Trimble AS, Wigle ED, Adelman AG, Felderhof CH. The treatment of muscular subaórtic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68: 384-392.
61. 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 post-operative assessment in 83 patients. Circulation 1975; 52: 88-102.

62. Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to lelieve left ventricular otflow obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76: 423-430.
63. Cooley DA, Leachman RD, Wukasch DC. Diffuse muscular subaortic stenosis: surgical treatment. Am J Cardiol 1973; 31: 1-6.
64. Agnew TM, Barrat-Boyes BC, Brandt PWT, Roche AHG, Lowe JB, O'Brien KG. Surgical resection in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with a combined approach through aorta and left ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74: 307-316.
65. Maron BJ, Merril WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 1978; 57: 1205-1213.
66. Maron BJ, Epstein SE, Morrow AG. Symptomatic status and prognosis after operation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: efficacy of ventricular septal myotomy and myectomy. Eur Heart J 1983; 4 (Supl F): 175-185.
67. Beahrs MM, Tajik AJ, Seward JB, Giuliani ER, McGoon DC. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ten-to-21-year follow-up after partial septal myectomy. Am J Cardiol 1983; 51: 1160-1166.
68. Birks W, Schulte HD. Surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with special reference to complications and to atypical hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J 1983; 4 (Supl F): 187-190.
69. Schulte HD, Bircks WH, Loesse B. Godehardt EA, Schwartzkopff B. Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic myectomy: late results up to twenty-five years. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 709-717.
70. Kirklin JW. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. En: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, editores. Cardiac surgery. Nueva York: John Wiley, 1986; 1013-1034.
71. Williams WG, Wigle ED, Rakowski H, Smallhorn J, LeBlanc J, Trusler GA. Results of surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1987; 76 (Supl 5): 104-108.
72. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1988; 78: 487-495.
73. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FL, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: experience over 15 years. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 666-674.
74. Krajcer Z, Leachman R, Cooley D, Coronado R. Septal myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy: ten year follow-up in 185 patients. Circulation 1989; 80 (Supl I): 57-64.
75. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, Turina J, Jenni R, Turina M et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 634-642.
76. Cohn LH, Trehan H, Collins JJ. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 70: 657-660.
77. Delahaye F, Jegaden O, De Gevigney G, Genoud JL, Perinetti N, Montagna P et al. Postoperative and long-term prognosis of myotomy-myomectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: influence of associated mitral valve replacement. Eur Heart J 1993; 14: 1229-1237.
78. Walker WS, Reid KG, Cameron WJ, Walbaum PR, Kitchin AH. Comparison of ventricular septal surgery and mitral valve replacement for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 1989; 48: 528-535.
79. Ten Berg J, Suttorp MJ, Knaepen P, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. Circulation 1994; 90: 1781-1785.
80. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Early and late results. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 195-208.
81. 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.
82. 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.
83. Schöenbeck 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.
84. 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.
85. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO, 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 (Supl II): 60-67.
86. Cannon RO, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1989; 79: 766-775.
87. Cannon RO, Schenke WH, Maron BJ, Tracy CM, Leon MB, Brusch JE et al. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 53-62.
88. Cannon RO, Dilzisian V, O'Gara PT, Udelson JE, Tucker E, Panza JA et al. Impact of surgical relief of outflow obstruction on thallium perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1992; 85: 1039-1045.
89. Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP, Byrd BF III, Drinkwater DC, Christian KG et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1732-1736.
90. Fighaly S, Krajcer Z, Leachman RD. Septal myomectomy and mitral valve replacement for idiopathic subaortic stenosis: short- and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 1127-1134.
91. Klein RM, Schwartzkopff B, Schulte HD, Losse B, Strauer BE. Hemodynamic findings in patientes with left bundle branch block after myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Eur J Cardio-Thorac Surg 1993; 7: 528-532.
92. Sasson Z, Prieur T, Skrobik Y, Folup JC, Williams WG, Henderson MA et al. Aortic regurgitation: a common complication after surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 63-67.
93. Seigman IL, Maron BJ, Permutt LC, McIntosh CL, Clark R. Results of operation for coexistent obstructive hypertrophic cardiomyopathy and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1527-1533.
94. McIntosh CL, Greenberg GJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO III, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 1989; 47: 236-246.
95. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer B. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mital apparatus. Circulation 1995; 92 (Supl II): 122-127.
96. Messmer BJ. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 1994; 58: 575-577.
97. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. Circulation 1998; 98: 2505-2508.

98. Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. Erfahrungen mit der schrittmacher dauerbehandlung bei patienten mit obstruktiver kardiomyopathie. Thoraxchirurgie 1975; 23: 496-498.
99. 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: 893–898.
100. McDonald KM, Maurer B. Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1991; 68: 108-110.
101. Fananapazir L, Winkler J, Schenke B, Barbour D, Quyyumi A. Reducing left ventricular outflow tract obstruction in patientes with hypertrophic cardiomyopathy by pacing-induced interventricular septal preexcitation. J Am Coll Cardiol 1989; 13 (Supl A): 117.
102. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 1992; 339: 1318-1323.
103. 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.
104. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind cross-over study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 435-441.
105. Pavin D, De Place C, Le Breton H, Leclercq C, Gras D, Victor F et al. Effects of permanent dual-chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J 1999; 20: 203-210.
106. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. J Am Coll Cardiol 1996; 2: 421-430.
107. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Boccalatte M, Pace L, Golino P et al. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. Am J Cardiol 1996; 77: 498-502.
108. Tascón JC, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R et al. Obstructive myocardiopathic hypertrophy and sequential atrioventricular stimulation. Immediate results and long term follow-up. Seven years experience. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1028-1039.
109. Fananapazir L, Epstein N, Curiel R, Panza J, 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.
110. Maron BJ, Nishismura RA, McKenna WJ, Rakwski 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.
111. Maron BJ. Appraisal of dual chamber pacing therapy in hypertrophic cardiomyopathy: too soon for a rush to judgement? J Am Coll Cardiol 1996; 27: 431-432.
112. Monserrat Iglesias L, Penas Lado M, Castro Beiras A. Estimulación secuencial auriculoventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. ¿Qué pacientes se benefician? Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1018-1021.
113. Erwin JP III, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. Mayo Clin Proc 2000; 75: 173-180.
114. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfeldt A, Ribeiro A, Rydén L. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1219-1224.
115. Duck VHJ, Hutschenreiter W, Pankau H, Trenckmann H. Vorhofsynchrone ventrikelstimulation mit verkuvzker a.v. verzogerungszeit alstherapieprenzip der hypertrophischen obstruktiven kardiopyopathie. Z Gesamte Inn Med 1984, 39: 437-439.
116. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. Circulation 1992; 85: 2149-2161.
117. Spirito P, McKenna WJ, Schultheiss HP. DDD pacing in obstructive HCM. Circulation 1995; 92: 1670-1673.
118. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna WJ, Meisel E, Sadoul N et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. Eur Heart J 1997; 18: 1249-1256.
119. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna WJ, Meisel E, Aliot E et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J 1999; 20: 1044-1050.
120. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 83: 903-907.
121. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertropic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 191-196.
122. 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.
123. Cannon RO III, Tripodi D, Dilsizian V, Panza JA, Fananapazir L. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 73: 571-576.
124. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2000; 355: 425-426.
125. Brugada P, de Swart H, Smeets J, Wellens H II. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia. Circulation 1989; 79: 475-482.
126. Sigwart U, Grbic M, Essinger A, Rivier JL. L'effet aigu d'une occlusion coronarienne par ballonet de la dilatation transluminale [resumen]. Schweitz Med Wochenschr 1982; 45: 1631.
127. Lakkis N. New treatment methods for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2000; 15: 172-177.
128. Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T, Kuhn H. Relief of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by transient occlusion of the first septal branch of the left coronary artery [resumen]. Eur Heart J 1994; 15: 125.
129. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 1995; 346: 211-214.
130. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D et al. Non-surgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. Circulation 1997; 95: 2075-2081.
131. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. Circulation 1998; 98: 2415-2421.
132. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, Strick S. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-month follow-up in 25 patients. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 252-258.

133. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, Killip D, He ZX, Verani MS et al. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1998; 98: 1750-1755.
134. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Hegselmann J, Strunk-Mueller C et al. Acute and long-term results after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH): catheter interventional treatment for hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 1999; 20: 1342-1354.
135. Choi R, Woo A, Wigle ED, Rakowski P, Williams WG, Rakowski H. Long-term clinical follow-up of surgical myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [resumen]. Circulation 2000; 102: II-694.
136. 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: 326-331.
137. Harrington D, Shamim W, Knight C, Sigwart U. Long term follow-up of hypertrophic myopathy patients treated with non-surgical septal reduction [resumen]. Heart 1999; 81 (Supl 1): 5.
138. Gietzen F, Kuhn H, Leuner CH, Gerenkamp Th, Hegselmann J, Raute-Kreinsen U. Acute and long-term results after transcoronary ablation of septum hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [resumen]. Eur Heart J 1997; 18 (Supl): 468.
139. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH III. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 852-855.
140. Spencer WH III, Roberts R. Alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The need for a registry. Circulation 2000; 102: 600-601.
141. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quiñones MA et al. Changes in left ventricular diastolic function 6 months after non-surgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1999; 99: 344-347.
142. Nagueh SF, Stetson SJ, Lakkis NM, Killip D, Pérez-Verdia A, Entman ML et al. Decreased expression of tumor necrosis factor-á and regression of hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 2001; 103: 1844-1850.
143. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quiñones MA et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1123-1128.
144. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T. Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. Eur Heart J 1997; 18: 845-851.
145. Fananapazir L. Advances in molecular genetics and management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. JAMA 1999; 281: 1746-1752.
146. Kazmierczak J, Kornacewicz-Jah Z, Kisly M, Gil R, Wojtarowicz A. Electrocardiographic changes after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Heart 1998; 80: 257-262.
147. Henein MY, O'Sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG. Electromechanical left ventricular behavior after non-surgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1117-1122.
148. Knight CJ. Five years of percutaneous transluminal septal myocardial ablation. Heart 2000; 83: 255-256.
149. Fananapazir L, McAreavey D. Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 259-264.
150. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart J 1994; 72 (Supl): 4-9.
151. Watkins H. Genotype:phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 1998; 19: 10-12.
152. Maron BJ, McKenna WJ, Elliot P, Spirito P, Frenneaux MP, Keren A et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. JAMA 1999; 282: 2302-2303.
153. Bonow RO, Maron BJ, Leon MB. Medical and surgical therapy of hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Clin 1988; 19: 221-239.
154. Mohr R, Schaff HW, Puga FJ, Danielson GK. Results of operation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children and adults less than 40 years of age. Circulation 1989; 80 (supl I): 191-196.